

RSA-CONICET
Red de Seguridad Alimentaria del CONICET

“Informe Técnico-Científico sobre el uso e impactos del herbicida **PARAQUAT en Argentina”**



GRUPO AD HOC “Paraquat”

Red de Seguridad Alimentaria
Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas

ARGENTINA, 10 DE FEBRERO DE 2021



ÍNDICE

Item	Página
Descripción de la solicitud	5
Conformación del grupo ad-hoc	7
Staff	8
1. Caracterización de la sustancia: paraquat	9
1.1. Identificación y caracterización del paraquat	9
1.2. Propiedades físico-químicas de la sustancia	10
1.3. Modo de acción del paraquat en las malezas que se busca controlar	11
1.4. Principales metabolitos de degradación	13
1.5. Tipos de formulaciones y concentraciones	14
1.5.1. Nombre comercial de los productos y de sus productores	14
1.6. Información sobre su clasificación en cuanto a peligros	16
1.6.1. Clasificación toxicológica de las formulaciones comerciales de paraquat registradas en Argentina	16
1.6.1.1. Clasificación regulatoria de peligros – Salud humana – Protección ambiental	20
1.6.1.2. Exposición y peligrosidad en humanos	22
1.6.1.3. Estimadores de niveles umbrales de peligro	24
1.6.1.4. Caminos de exposición relevantes	27
1.6.1.5. Peligrosidad para la salud humana – Síntesis de los hallazgos en animales de laboratorio	28
1.6.2. Propiedades ecotoxicológicas	30
1.6.3. Clasificación de seguridad y peligro del paraquat	31
2. Aplicaciones y/o usos	32
2.1. Marcos regulatorios vigentes, incluyendo uso autorizado, restringido y/o su prohibición (en Argentina / a nivel Internacional)	32
2.1.1. Usos agrícolas	32
2.1.2. Usos no agrícolas	34
2.1.3 Resultados de un relevamiento preliminar de uso agrícola en productores de Argentina	38
2.1.4 Marcos regulatorios – Restricciones a la comercialización y uso a nivel nacional e internacional	39
2.2. Tecnologías de aplicación	40
2.2.1. Aplicaciones agrícolas autorizadas en pre-siembra y pre-emergencia	45
2.3. Desvíos de uso en Argentina	49
2.3.1. Usos agrícolas no autorizados	49
3. Estimación de la cantidad de producto producido, importado, exportado y utilizado	50
4. Dinámica ambiental considerando sus fuentes y reservorios	53
4.1. Liberación no controlada desde la cadena productiva	53
4.2. Comportamiento Ambiental	54
4.2.1. Movilidad en aire, suelo, agua y biota	54
4.2.1.1. Comportamiento en la atmósfera	55
4.2.1.2. Comportamiento en el suelo	56
4.2.1.3. Comportamiento en medio acuático	64
4.3. Niveles de paraquat registrados en distintas matrices (Argentina)	68
4.3.1. Agua	68
4.3.2. Suelo y sedimento	69
4.3.3. Biota	69

4.3.4. Residuos en alimentos	70
4.3.4.1. Límite Máximo de Residuo (LMR) para alimentos	70
4.3.4.2. Tareas de monitoreo de inocuidad alimentaria (SENASA)	76
4.3.4.3. Residuos de paraquat en alimentos: Contribución al riesgo dietario (Argentina)	80
5. Efectos sobre la biota	83
5.1. Efectos en vertebrados acuáticos y terrestres	83
5.1.1. Vertebrados acuáticos	83
5.1.1.1. Efectos letales	83
5.1.1.1.1. Peces	83
5.1.1.1.2. Anfibios	84
5.1.1.2. Efectos subletales	85
5.1.1.2.1. Peces	85
5.1.1.2.2. Anfibios	87
5.1.1.3. Efectos comportamentales en peces	88
5.1.2. Vertebrados terrestres	88
5.1.2.1. Aves	88
5.2. Efectos en invertebrados acuáticos y terrestres	89
5.2.1. Invertebrados acuáticos	89
5.2.2. Invertebrados terrestres	89
5.2.2.1. Nematodos de tierra	89
5.2.2.2. Abejas	90
5.3. Microorganismos	90
5.4. Algas, vegetales acuáticos y terrestres	94
5.4.1. Algas	94
5.4.2. Plantas acuáticas	94
5.4.3. Plantas terrestres	95
5.5. Efectos sobre comunidades acuáticas y terrestres (micro-mesocosmo-campo)	95
5.6. Efectos en animales de laboratorio extrapolables al hombre	96
5.6.1. Tejidos Susceptibles – Identificación de Peligros	96
5.6.2. Detalle de los estudios considerados válidos para la clasificación toxicológica de paraquat	97
5.6.2.1. Toxicocinética en mamíferos	97
5.6.2.2. Mecanismo de Toxicidad Propuesto (mamíferos)	107
5.6.2.3. Toxicodinamia	107
5.7. Bioacumulación y biomagnificación en las cadenas tróficas	128
6. Impactos en la salud humana	128
6.1. Caminos de exposición posibles en humanos	128
6.2. Efectos en humanos	130
6.2.1. La vigilancia de intoxicaciones causadas por plaguicidas en Argentina. Evidencia nacional de intoxicaciones documentadas	132
6.2.2. Registro de intoxicaciones agudas por exposición a plaguicidas	133
6.2.2.1. Argentina	133
6.2.2.2. Registro de los hallazgos clínicos en casos de intoxicación con paraquat	140
6.2.3. Relevamiento de estudios epidemiológicos	146
6.2.3.1. Evidencia Nacional	146
6.2.3.2. Evidencia Internacional	146
7. Relevamiento de peligros y riesgos en la salud humana y el ambiente	158
7.1. Relevamiento de estudios sobre análisis de riesgo en la salud humana previamente realizados (Arg. / Int.)	158
7.2. Relevamiento de estudios sobre análisis de riesgo ecotoxicológico previamente realizados (Arg. / Int.)	172
7.2.1. Riesgo para los organismos acuáticos	172

7.2.1.1. Riesgo para los vertebrados acuáticos	173
7.2.1.2. Riesgo para los invertebrados acuáticos	173
7.2.1.3. Riesgo para las algas y plantas acuáticas	173
7.2.2. Riesgo para los organismos terrestres	174
7.2.2.1. Riesgo para los vertebrados terrestres	174
7.2.2.2. Riesgo para los invertebrados terrestres	174
7.2.2.3. Riesgo para las plantas terrestres	175
7.3. Efectos sinérgicos con otras sustancias de uso frecuente. Relevamiento de evaluaciones de riesgo de las mezclas	175
8. Marcos regulatorios vigentes (Arg. / Int.)	178
8.1. Niveles de referencia nacionales e internacionales propuestos para la protección de la salud humana y de la biota acuática	178
8.2. Herbicidas propuestos como posibles sustitutos (uso/procesamiento de respuestas de la encuesta)	182
9. Recomendaciones y propuestas: lecciones aprendidas y acciones futuras a implementar para minimizar el efecto de los herbicidas, objeto del presente informe	185
10. Bibliografía	190
11. ANEXO	208
11.1. Metodologías de selección de trabajos técnico-científicos sobre el herbicida paraquat a incluir en cada informe	208
11.2. Relevamiento de trabajos técnico-científicos	211
11.3. Elaboración de tablas para el relevamiento de la información que se extrae de cada trabajo técnico-científico	211
Tabla A1: Principios activos de paraquat, país de origen y concentraciones expresadas como g/L	213
Tabla A2: Presentación de formulaciones comerciales de paraquat / paraquat dicloruro	214
Tabla A3: Efectos de paraquat en estudios de laboratorio	
Tabla A4: Efectos de paraquat sobre comunidades acuáticas	
Tabla A5: Efectos de paraquat en salud humana	

“Informe Técnico-Científico sobre el uso e impactos del herbicida PARAQUAT en Argentina”

DESCRIPCIÓN DE LA SOLICITUD

SOLICITANTE: Programa “Usos e Impacto Ambiental de Agroquímicos en el territorio Nacional” del Ministerio de Ambiente y Desarrollo Sostenible de la Nación

A continuación, se detalla la solicitud realizada por el Ministerio de Ambiente y Desarrollo Sostenible de la Nación, a través de la Dirección Nacional de Sustancias y Productos Químicos dependiente de la Secretaría de Control y Monitoreo Ambiental, a la Red de Seguridad Alimentaria (RSA-CONICET):

El actual Ministerio de Ambiente y Desarrollo Sostenible de la Nación, a través de la Dirección Nacional de Sustancias y Productos Químicos dependiente de la Secretaría de Control y Monitoreo Ambiental, inició en octubre de 2017 la ejecución del Proyecto PNUD ARG/17/010, “Programa Especial para el Fortalecimiento de las Capacidades Nacionales para el Manejo de Químicos y Desechos.”

Para cumplir con los objetivos propuestos en el documento del proyecto, se estableció como una de las actividades principales (Actividad 5), la generación de Instrumentos técnicos y normativos para la gestión de los productos químicos y sus desechos.

Entendiendo la situación nacional en relación con el uso creciente de agroquímicos y a sus efectos sobre la salud de los organismos y los ecosistemas, se considera imprescindible, la recopilación de información actualizada sobre los usos actuales y los efectos de ciertas sustancias químicas.

A tal efecto, se solicita a la Red de Seguridad Alimentaria (RSA-CONICET) la elaboración de tres informes científico-técnicos sobre los herbicidas ATRAZINA, PARAQUAT y ACETOCLOR, de amplio uso en Argentina, que son de importancia para la salud humana y el ambiente, debido a su alta peligrosidad, y a su posible inclusión en los convenios internacionales. De esta manera, los productos elaborados contribuirán a la toma de decisiones por parte de las autoridades de aplicación.”

Contenido

Cada informe técnico deberá contener como mínimo la información detallada a continuación, con el objetivo de que la misma sea considerada por los tomadores de decisiones con relación a los usos actuales de las sustancias elegidas:

- Metodología de selección de trabajos científicos previos sobre la sustancia a incluir en el informe.
- Caracterización de la sustancia: Nombre común, nombre IUPAC, Número de CAS, propiedades físico-químicas de la sustancia, información sobre su clasificación en cuanto a peligros, propiedades toxicológicas y ecotoxicológicas, tipos de formulaciones y concentraciones, principales metabolitos de degradación, nombre comercial de los productos y de sus productores, metodologías empleadas de aplicación y/o uso, medidas reglamentarias vigentes sobre uso autorizado y/o su prohibición, estimación de la cantidad de

“Paraquat”

producto producido, importado, exportado y utilizado, dinámica ambiental considerando sus fuentes y reservorios, liberación no controlada desde la cadena productiva.

- *Datos de relevamiento que incluyan registros de concentraciones ambientalmente relevantes en distintas matrices (agua, suelo, biota y aire) y sus potenciales efectos sobre la biota. Información sobre bioacumulación y biomagnificación en las cadenas tróficas. Se utilizarán datos de investigaciones realizadas en el país. En los casos en los que no haya información a nivel nacional, podrán emplearse trabajos científicos internacionales, pero deberá de estar justificada su elección.*
- *Usos permitidos y no permitidos (sin registro oficial para su uso primario): evaluación de los usos actuales permitidos, restringidos y/o prohibidos.*
- *Efectos sobre los seres vivos: efectos y daños en especies acuáticas, terrestres y aquellas que se desplazan por el aire, impactos en la salud humana y efectos en mamíferos no humanos. Estudios epidemiológicos que sustenten la elección y que sean de Argentina, argentinos o de otros países. Descripción de incidentes en el país, si los hubiese, relacionados con la sustancia, incluidos los efectos adversos y el modo en que se utilizó la formulación de uso comercial disponible.*
- *Relevamiento de estudios sobre análisis de riesgo previamente realizados. Efectos sinérgicos con otras sustancias de uso frecuente.*
- *Otra información de relevancia como: países que no aceptan residuos de las sustancias propuestas. Estados de uso y prohibición en el mundo: Comunidad Económica Europea, EEUU, países asiáticos, otros (LMR de países compradores).*
- *Niveles de referencia nacionales e internacionales propuestos para la protección de la salud humana y de la biota acuática.*
- *Recomendaciones y propuestas: lecciones aprendidas y acciones futuras a implementar para minimizar el efecto de los herbicidas, objeto del presente informe.*

CONFORMACIÓN DEL GRUPO AD HOC “Paraquat-Acetoclor”

Coordinadores grupo *ad hoc*:

- **Dr. Julio Fuchs.** Profesional Principal, Laboratorio de Biosensores y Bioanálisis (LABB), IQUIBICEN-CONICET. Departamento de Química Biológica, Facultad de Ciencias Exactas y Naturales (FCEN), Universidad de Buenos Aires (UBA). Prof. Adj. UJFK. Especialista en Ecotoxicología Terrestre y Evaluación de Riesgo.
- **Dra. Karina S.B. Miglioranza.** Investigadora Principal CONICET. Lab. Ecotoxicología y Contaminación Ambiental. Instituto de Investigaciones Marinas y Costeras (IIMyC), CONICET-FCEyN, UNMdP, Mar del Plata. Especialista en Química Ambiental y Ecotoxicología.
- **Dr. Marcelo Wolansky.** Investigador Independiente CONICET. Laboratorio de Toxicología de Mezclas Químicas, Instituto de Química Biológica, IQUIBICEN (CONICET). Prof. Adj. FCEyN, UBA. Ciudad de Buenos Aires. Especialista en Toxicidad de Mezclas de Plaguicidas en Poblaciones Vulnerables.

Integrantes grupo *ad hoc*:

- **Dr. Francisco Bedmar.** Profesor Titular retirado, actualmente Profesor Libre. Facultad de Ciencias Agrarias, Universidad Nacional de Mar del Plata. Especialista en Manejo de Malezas y Comportamiento Ambiental de Herbicidas.
- **Dra. C. M. Julie Brodeur.** Investigadora Independiente CONICET. Instituto de Recursos Biológicos, Centro de Investigaciones en Recursos Naturales, Centro Nacional de Investigaciones Agropecuarias, INTA.
- **Dra. Mariana Butinoff.** Docente e Investigadora. Laboratorio de Epidemiología Ambiental del Cáncer y otras Enfermedades Crónicas. Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Córdoba.
- **Dr. Eduardo De Gerónimo.** Investigador INTA/Investigador Asistente CONICET. Instituto Nacional de Tecnología Agropecuaria (INTA)-EEA Balcarce/UNMdP. Especialista en Química Analítica Ambiental.
- **Dra. Sonia Soloneski.** Investigadora Independiente CONICET. Facultad de Ciencias Naturales y Museo, Universidad Nacional de La Plata. Especialista en Genética Toxicológica y Riesgo Ambiental.

Las revisiones de los informes parciales fueron realizadas por las autoridades y el equipo técnico perteneciente a la Dirección Nacional de Sustancias y Productos Químicos del Ministerio de Ambiente y Desarrollo Sostenible (MAYDS).

STAFF
Red de Seguridad Alimentaria
Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas

Dirección

Carlos van Gelderen

Coordinación General (CG)

Javier Pardo

Coordinador asistente

María Durrieu

Consejo Directivo (CD)

CIVETAN (Centro de Investigación Veterinaria de Tandil) – Fac. Cs. Veterinarias UNCPBA.
Laura Moreno Torrejón - Paula Lucchesi

ICIVET – LITORAL (Inst. de Ciencias Veterinarias del Litoral) – Fac. Cs Veterinarias UNL.
Laureano Frizzo - Lorena Soto

IGEVET (Inst. de Genética Veterinaria “Ing Fernando Noel Dulout”) – Fac. Cs. Veterinarias UNLP.
Gerardo Leotta - Lucia Galli

INPA (Inst. de Investigaciones en Producción Animal) – Fac. Cs. Veterinarias UBA.
Alicia Fernández Cirelli - Alejandra V. Volpedo

INTA (Instituto Nacional de Tecnología Agropecuaria)
Ricardo Rodríguez - Dante Bueno

“Paraquat”

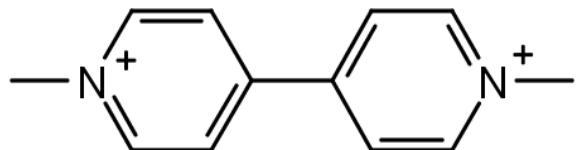
1. Caracterización de la sustancia: PARAQUAT

1.1. Identificación y caracterización de la sustancia

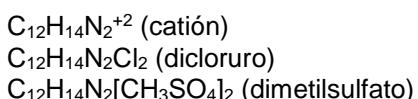
El paraquat es el nombre comercial del dicloruro de 1,1'-dimetil-4,4'-bipiridilo, es un principio activo del grupo de los bipiridilos. El paraquat es usado como un herbicida de amonio cuaternario no selectivo de amplio espectro que actúa por contacto, es decir, no se trasloca sino que afecta al órgano verde cuya superficie resulta asperjada. Se lo emplea como herbicida de amplio espectro para controlar malezas o bien como desecante/defoliante de cultivos.

Tabla 1: Estructura química y características del paraquat

Estructura Química (ión)



Fórmula molecular



Familia química

Bipiridilo; bipiridilio; bipiridinio; dipiridilo; dipiridilio; am cuaternario

Nombre común

paraquat

Nombre químico (IUPAC)

1,1'-dimetil-4,4'-bipiridilo (catión)
Dicloruro de 1,1'-dimetil-4,4'-bipiridilo (sal)
Dimetilsulfato de 1,1'-dimetil-4,4'-bipiridilo (sal)

4685-14-7 (paraquat catión)

Número CAS

1910-42-5 (paraquat, sintetizado como sal orgánica de dicloruro)

2074-50-2 (paraquat, sintetizado como sal orgánica de dimetilsulfato)

Masa Molar

186,2 g/mol (catión)
257,2 g/mol (dicloruro)
408,5 g/mol (dimetilsulfato)

Según FAO/WHO (2008) el material (paraquat dicloruro concentrado técnico) debe consistir en dicloruro de paraquat, junto con las impurezas de fabricación relacionadas, en forma de una solución acuosa, libre de materias extrañas visibles y debe contener un emético eficaz. Hasta la

fecha, el único compuesto que cumple con estos requisitos es 2-amino-4,5-dihidro-6-metil-4-propil-s-triazol- (1,5a) pirimidin-5-ona (PP796). El PP796 debe estar presente en el concentrado técnico a no menos de 0,8 g/l. El material también puede incluir agentes de alerta colorantes y olfatorios. El principio activo técnico deberá contener no menos de 500 g/l lo que corresponde nominalmente a 442 g/kg y, cuando se determine, el contenido medio determinado no deberá diferir del declarado en más de \pm 25 g/l que corresponde a \pm 5% sobre una base de g/kg.

Las impurezas relevantes son el 4,4'-bipiridilo libre y terpiridinas totales, con límites máximos para ellos de 1,0 g/kg (1000 ppm) y 0,001 g/kg (1,0 ppm) respectivamente.

1.2. Propiedades físico-químicas de la sustancia

El paraquat también se lo denomina un compuesto *viológeno* (metil-viológeno en este caso; <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/paraquat-dichloride>), en base a su estructura de tipo sal de 1,1'-dialquil-4,4'-bipiridilo. Se han caracterizado propiedades químicas y toxicológicas (en rata) similares en este grupo de compuestos sintéticos a lo largo de varias décadas. El estudio de las relaciones estructura-actividad en esta familia de compuestos alquil-viológenos han permitido desarrollar una amplia diversidad de productos, entre ellos herbicidas (Ross and Krieger, 1980). La Tabla 2 resume las propiedades físico-químicas del paraquat.

Tabla 2: Caracterización físico-química del paraquat.

Propiedad	Valor
Apariencia	Sólido cristalino blanco (sales puras) o amarillento (productos de grado técnico). Son inodoros, higroscópicos. (Kennedy G.L., 1999; Lewis, R.J., 2007)
Densidad relativa a 20 °C	1,24 – 1,26 (WHO 1984; Dinis-Oliveira et al., 2008)
Punto de fusión	No medible. Las sales puras se descomponen a ~300 °C formando vapores venenosos de óxidos nítricos (Dinis-Oliveira et al., 2008; Lewis R.J., 2004)
Punto de ebullición	No medible. Los compuestos puros se descomponen a ~300 °C formando vapores venenosos de óxidos nítricos (Dinis-Oliveira et al., 2008; Lewis R.J., 2004)
Solubilidad en agua a 20 °C	620 g/L (Hornsby et al., 1996; Macbean C., 2008). 700 g/L (WHO 1984; Dinis-Oliveira et al. 2008)
Presión de vapor a 25 °C	< 1x10 ⁻⁷ mm Hg (Lock E.A. y Wilks M.F., 2010)
Coeficiente de reparto octanol/agua (log K_{ow}) a 20 °C	-4,22 a pH 7,4 (Platford R.F., 1983)

Constante de Henry a 25 °C	3,0x10 ⁻¹⁴ atm m ³ mol ⁻¹ (US EPA 2012)
Constante de disociación	El ion de paraquat no se disocia
Estabilidad	Mayor a 14 días a 54 °C. Estable en medios ácidos y neutros. Hidroliza en medios alcalinos. (WHO 1984)
Degradación fotoquímica en agua	Estable a pH ácido y neutro. Hidroliza fácilmente en medio alcalino (WHO 1984)

El principio activo del paraquat es un sólido cristalino blanco no volátil que se funde y descompone a 300° C. Muy soluble en agua, e insoluble en solventes orgánicos. Se lo sintetiza y formula como sal dicloruro de paraquat, o como sal de dimetilsulfato (PubChem, 2020).

1.3. Modo de acción del paraquat en las malezas que se busca controlar

La actividad herbicida de paraquat es principalmente asociada a sus propiedades eléctricas y su potencialidad como molécula perturbadora de equilibrios redox. Varios herbicidas pertenecientes a la familia de los bipiridilos (también diquat) tienen rápida acción biocida para las partes verdes de las plantas, pero su alta letalidad en malezas depende de la presencia de un sistema fotosintético activo, la llegada de luz solar y una atmósfera aeróbica (con O₂) (Fuerst y Norman, 1991; Anzalone, 2007).

Su acción herbicida es por contacto. Luego de entrar en contacto con las plantas, su movilidad es de escasa a nula y destruye los tejidos del follaje (hojas y tallos no lignificados) en el sitio donde impacta la gota del asperjado. El mecanismo de acción de este herbicida, que sólo progresó en las partes de la planta con las que entra en contacto si estas realizan fotosíntesis, culmina con el colapso de la estructura celular y su desecación. Actúa a nivel del fotosistema I donde sustituye a la ferredoxina como un acceptor de electrones provenientes del fotosistema II. Los electrones captados en el fotosistema I son cedidos al agua dando como producto peróxido de hidrógeno que destruye el plasmalema generando necrosis en los tejidos foliares. En presencia de luz y con temperaturas templadas actúa muy rápidamente (en unas pocas horas). Esta rápida acción es la que impide su movilidad; prácticamente no se metaboliza en la planta (Brown et al. 2004; Syngenta, 2020).

En cada aplicación, la penetración a través de la cutícula foliar ocurre casi inmediatamente, y la absorción de las células se ve facilitada cuando existe alta radiación solar y humedad, o por la co-aplicación de sustancias no iónicas adjuvantes que contribuyen a la eficacia de la aspersión y la humectación de las partes verdes de las plantas blancas. Una vez dentro de las células vegetales, la presencia de paraquat en el estroma del cloroplasto guía a una declinación de las capacidades para reducir NADP+ (estado oxidado), por lo cual se reducen las capacidades de la fotosíntesis

“Paraquat”

para mantener niveles fisiológicos del estado reducido (NADPH). Paraquat es reducido por la enzima NADPH-[CIT-P-450] reductasa; también por la enzima mitocondrial NADH-ubiquinona-CIT-C-oxidoreductasa, que cataliza la formación del monocation (radical libre) PQ^{1+} . En otras palabras, PQ^- es cíclicamente producido a expensas de la disponibilidad de NADPH. En cada ciclo, PQ^- es rápidamente reoxidado para formar PQ^{2+} gracias a la presencia de O_2 en los cloroplastos, y cada vez que esto ocurre se forma un especie radicalaria de oxígeno altamente reactiva (superóxido, O_2^-) en cual es muy estresante para el tejido foliar, causando muerte celular. Este ciclo [$PQ^{2+} \rightarrow PQ^- \rightarrow PQ^{2+} + O_2^-$] continua hasta que la oferta de electrones libres que retroalimentan las reacciones cesa. Este mecanismo permite apreciar por qué aún niveles bajos de PQ son suficientes para causar tanto daño en el tejido expuesto.

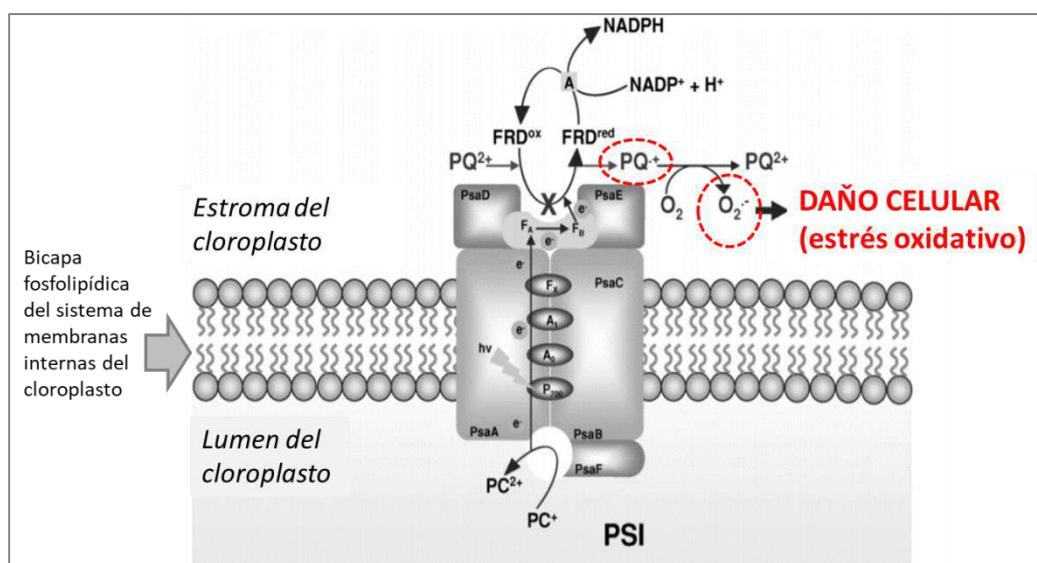


Figura 1: Esquematización del modo de acción herbicida de paraquat a nivel molecular en las partes verdes (fotosintetizadoras) de las plantas. La acción perturbadora primaria de paraquat es la interferencia de los procesos redox que constantemente ocurren en los cloroplastos y son vitales para la supervivencia de las células vegetales.

PSI = fotosistema I, PC = plastocianina, Lumen y Stroma = luz y estroma de los cloroplastos donde se encuentra el sistema denominado Fotosistema I. Esto solo se da en las partes verdes de la planta donde ocurre la fotosíntesis, y es dependiente de la luz natural y O_2 .

Esta cascada de reacciones enzimáticas de transferencia de electrones y activación de especies reactivas está bien caracterizada en los sistemas mitocondriales y los cloroplastos que intervienen fisiológicamente en respiración celular y fotosíntesis, respectivamente. Por lo tanto, la robustez de la evidencia de este modo de acción es avanzada, y la propuesta del rol promotor de PQ sobre la acumulación de RLs se encuentra bien respaldada por más de 3 décadas de datos de numerosos laboratorios de investigación.

“Paraquat”

El paraquat tiene alta persistencia en el suelo. En estudios de campo se han estimado valores variables de tiempo de disipación 50 (DT_{50}) en el rango 7-8 años (PPDB, Hertfordshire University, 2020), y 10-20 años (FAO, 2011). La variabilidad en DT_{50} está probablemente relacionada a los tipos de suelo y las otras condiciones que influencian la ocurrencia de este herbicida luego de su liberación al ambiente durante las prácticas agronómicas. Además, su persistencia en el suelo no implica actividad residual. No se considera bioactivo a nivel del suelo (o desde el suelo) ya que es una molécula fuertemente polar (cátion) que se adsorbe irreversiblemente a los coloides del suelo (Syngenta, 2020).

1.4. Principales metabolitos y productos de degradación

Se ha publicado degradación fotolítica y por microorganismos (ver detalles en la Figura 2). Los principales productos intermediarios son el 4-carboxi-1-metilpiridio y metilamina.

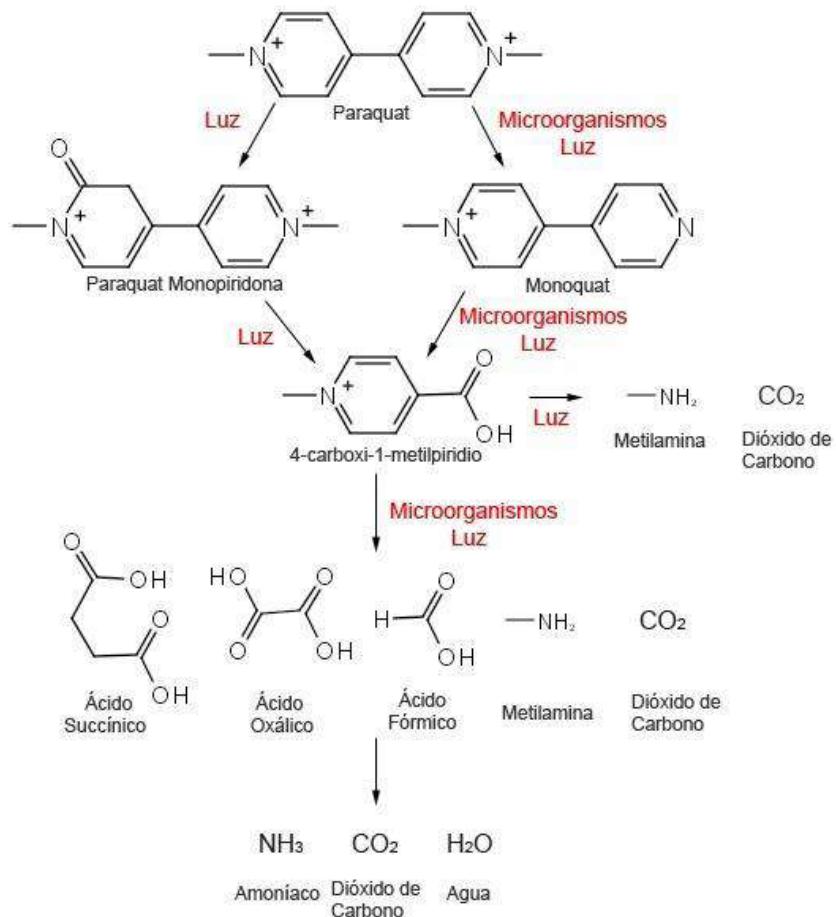


Figura 2. Degradación microbiana y fotolítica del paraquat en el ambiente (adaptado de Huang Y., 2019).

-Degradación en animales

No se ha demostrado metabolismo de paraquat en animales debido a que no se absorbe bien cuando se administra por vía oral. En experimentos con ratas se vio que más de la mitad de una dosis oral ($\geq 70\%$) se elimina en las heces, y una pequeña proporción (10-20%) se absorbe y luego se elimina sin transformación en orina. Mientras que algunos estudios no han demostrado la presencia de ningún metabolito después de la administración oral de paraquat, otros han reportado un pequeño grado de metabolismo probablemente en intestino como resultado de la degradación que realiza la microbiota intestinal (USEPA 1997).

En un estudio de metabolismo de rumiantes, se encontró que el paraquat puede eliminarse por la leche y, también, encontrarse en los tejidos comestibles (grasa, músculos, hígado y riñón). Otros metabolitos que se identificaron en pequeña cantidad en los tejidos fue la monopiridona de paraquat (ion 1,2-dihidro-1,1'-dimetil-4,4'-bipiridinio) en el hígado y el monoquat en el hígado y en la grasa peritoneal. Estudios en porcinos muestran que residuos en la alimentación llevan a la presencia de residuos de paraquat en hígado, riñón, músculo y grasa. En el tejido hepático se detectó también una pequeña cantidad de monoquat. En un estudio en aves de corral, luego de la administración de paraquat en la dieta durante diez días consecutivos se observó la presencia de sus residuos en todos los tejidos examinados (incluido el hígado, la grasa abdominal y subcutánea y los músculos de las piernas y los pechos). La concentración de residuos de paraquat en las yemas y la albúmina de los huevos aumentaron de manera irregular (USEPA 1997).

1.5. Tipos de formulaciones y concentraciones

1.5.1. Nombre comercial de los productos y de sus productores

Según las bases de datos de SENASA actualizadas en Argentina, existen 22 registros activos de productos fitosanitarios para el ingrediente activo paraquat (Tabla A1 ANEXO, SENASA <https://www.argentina.gob.ar/senasa/programas-sanitarios/productosveterinarios-fitosanitarios-y-fertilizantes/registro-nacional-de-terapeutica-vegetal>). La gran mayoría de las empresas fabricantes tienen sus plantas de síntesis y formulación fuera del país. Los registros de comercialización vigentes fueron aprobados entre 2005 y 2019 para paraquat. Las concentraciones informadas en el registro son 36-46 g/L.

El principio activo paraquat se comercializa en nuestro país y a nivel internacional como producto agroquímico herbicida en una amplia diversidad de formulaciones, presentaciones y marcas (ver Tabla 2).

“Paraquat”

En la Argentina, diversas empresas poseen registros ante SENASA de la sustancia activa grado técnico paraquat o del dicloruro de paraquat. En cuanto a los países productores del herbicida que son importados a Argentina podemos mencionar, en primer lugar, China con el 85% de la producción, seguido de Inglaterra, Brasil y Taiwán con el 4,5% de la producción en cada uno de ellos.

Según el registro de SENASA de las 98 formulaciones comerciales disponibles en Argentina, 53 de las mismas presentan en su composición al ion paraquat (grado técnico, CAS 4685-14-7) y 45 formulaciones corresponden a paraquat como sal de dicloruro (CAS 1910-42-5). Además, se comercializa en combinación con el herbicida diurón formando parte de varios formulados tales como Cerillo®, Rainquat Plus, Dalong, Tecnoquat Plud y Comquat los cuales poseen concentraciones variables de paraquat entre 36 y 46 g/L.

En Argentina se informa que la alternativa más frecuente es la sal dicloruro. Los formulados pueden contener ingredientes no activos, como por ejemplo surfactantes (ver detalle de composición más abajo). La clasificación de peligrosidad para salud humana-ambiental establecida por SENASA es II-III según el formulado (ver más detalles en secciones siguientes).

En cuanto al registro de los productos formulados en SENASA en base a paraquat grado técnico o paraquat dicloruro se encuentran disponibles 98 productos comerciales en el mercado argentino con diferentes concentraciones y tipos de formulaciones (SENASA, 2019).

La Tabla A2, ANEXO muestra las presentaciones comerciales disponibles para su uso.

La formulación comercial más utilizada es Gramoxone® Super (27,6 g de principio activo por L de formulado) comercializada por Syngenta Agro S. A. (<https://www.syngenta.com.ar/product/crop-protection/herbicida-no-selectivo-defoliante-desecante/gramoxone-super>). Se ofrece en el mercado como herbicida post-emergente defoliante y desecante que actúa por contacto sobre el follaje o en las partes verdes de las plantas. La presentación comercial de Gramoxone® Super consiste de un concentrado soluble formulado para ser aplicado con equipos manuales, terrestres y aéreos. Formulados de este tipo pueden aplicarse solos o en combinación con otros herbicidas.

Durante el 2019 no se comercializaron formulaciones conteniendo el dimetilsulfato de paraquat.

La mayoría de las formulaciones de paraquat utilizadas en Argentina se basan en concentrados solubles representando un 93,8 % del total de los productos disponibles. Sólo un 6% son fabricados como suspensión concentrada.

En general, en la composición de las formulaciones de los herbicidas además de los principios activos están presentes otras sustancias. Dichas sustancias actúan como solventes y coadyuvantes con la intención que potencien los beneficios del principio activo al aumentar la

persistencia de mismo sobre la cutícula de la hoja. Además, pueden incrementar la permeabilidad a través de la barrera cuticular vegetal.

En cuanto a las mezclas, en la Tabla 1 ANEXO, se puede observar que la mezcla de paraquat + Diurón (remarcadas en rojo) se da en 5 casos con una toxicidad de CT II.

1.6. Información sobre su clasificación en cuanto a peligros

1.6.1. Clasificación toxicológica de las formulaciones comerciales de paraquat registradas en Argentina

De acuerdo a los criterios de clasificación y etiquetado de los productos fitosanitarios según resolución SAGPyA N° 350/1999, pueden ser categorizados tanto como productos moderadamente peligrosos en cuanto al riesgo (categoría toxicológica II, OMS) y nocivos en cuanto al peligro representados por una banda de color amarillo; o como productos que normalmente no presentan peligro (categoría toxicológica IV, OMS) representados por una banda de color verde según la formulación (CASAFE, 2019).

El principio activo paraquat está clasificado como una sustancia tóxica que puede causar daños locales y sistémicos en la salud humana, incluyendo efectos en la piel (es irritante) y a nivel ocular, la reproducción/fertilidad, el desarrollo embriofetal y perinatal, neurotoxicidad, y alteraciones del tracto respiratorio y el riñón que en algunos casos pueden ser muy graves (USEPA, 2018). En la sección anterior se mencionó que existe una gran variedad de productos herbicidas formulados con paraquat. Es esperable que en la composición de los coformulados, las impurezas del proceso de síntesis, y la forma en que se presenta comercialmente influya en la peligrosidad del producto, lo cual en gran parte se corresponde con su toxicidad aguda en animales de laboratorio. Organismos internacionales como la Organización Mundial de la Salud, y en nuestro país SENASA, utilizan para sus procesos de registro y decisiones regulatorias una asignación de grados de peligrosidad mediante colores. Esos colores son principalmente definidos en base a estimadores de toxicidad aguda oral, dermal e inhalatoria (principalmente Dosis Letal 50, DL50) derivados de los estudios de animales de laboratorio bajo condiciones controladas de laboratorio (rata/ratón) (ver tabla comparativa a continuación). Si bien es una forma simple de alertar al usuario sobre las precauciones que debe considerar durante el uso, transporte y descarte seguro en el contexto de cuidar la Salud Pública, tiene como limitación que no considera los datos sobre el impacto ecotoxicológico ni ningún otro aspecto de los que influencian riesgos para la salud humana y la ambiental (CASAFE, 2020; INTA, 2013).

“Paraquat”

Tabla 3: Sistema de clasificación de peligrosidad por colores (bandas) que representan distintos rangos de toxicidad aguda

Categoria (CT) Asignada por SENASA	Toxicidad Aguda		Impacto Relativo en Salud Humana y Biota	Codificación según precaución ante peligros asociados
	Rango de DL50, rata (mg/kg)			
Via oral	Via dermal			
Ia	<5	<50	Extremadamente tóxico	Banda Roja
Ib	5 a 50	50 a 200	Altamente tóxico	
II	>50 a 200	>200 a 2000	Muy tóxico	Banda Amarilla
III	>2000 a 5000	>2000 a 5000	Moderadamente tóxico	Banda Azul
IV	>5000	>5000	Levemente tóxico	Banda Verde

PRODUCTOS CON
PARAQUAT COMO
INGREDIENTE
ACTIVO

Este sistema de agrupamiento de fitosanitarios según su peligrosidad y riesgos asociados permite clasificar la mayoría de los productos formulados con Paraquat dentro de la Categoría II / Banda Amarilla

[Fuente: SENASA: Clasificación Toxicológica según valores de DL50 Aguda de Productos Formulados basado en las normativas de clasificación de SENASA (resolución SENASA #302/2012)].

Hay distintos sistemas de códigos (números romanos I-IV; números 1-4; colores) para las categorías de peligrosidad según el ente clasificador. En general, los productos formulados con Paraquat son categorizados tanto como productos moderadamente peligrosos en cuanto al riesgo (categoría toxicológica II de OMS; WHO, 2019), clase 3 en el sistema GHS (WHO, 2019), y nocivos en cuanto al peligro, representados por una banda de color amarillo (CASAFE, 2019).

En general las formulaciones traen incorporado un colorante llamativo (verde esmeralda), un aditivo que le aporta un olor característico y distintivo como así también un emético para reducir el riesgo de accidentes por ingestión.

Para la Argentina y según las resoluciones N° 350/99 y N° 302/2012 del SENASA, de las 87 presentaciones comerciales registradas de paraquat (CT II + III) / paraquat dicloruro (CT II + III), el 75 y 25% son de clase toxicológica (CT) II y III, respectivamente (Figura 3).

“Paraquat”

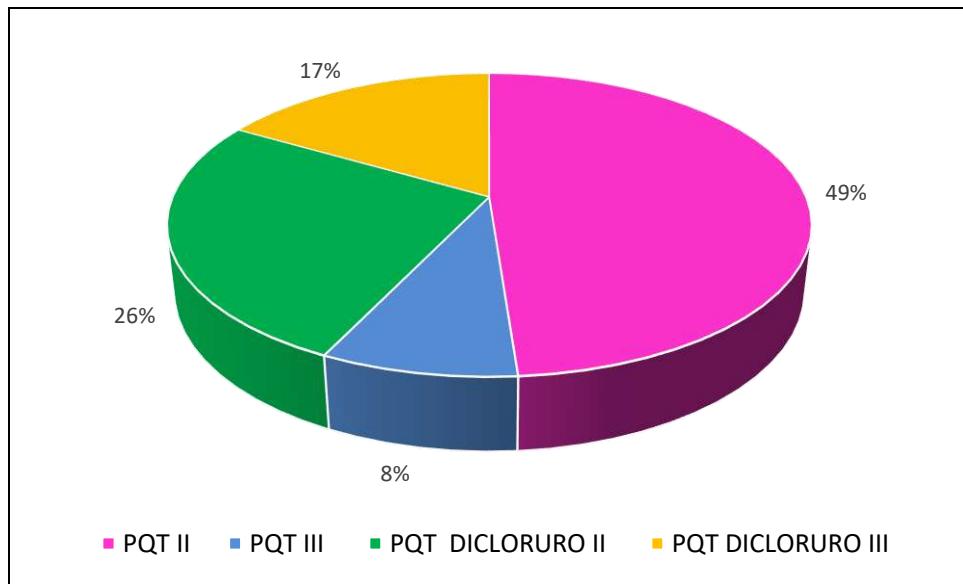


Figura 3. Clasificación toxicológica de las presentaciones comerciales de paraquat y paraquat dicloruro. Se muestra la frecuencia de presentaciones registradas de acuerdo a su clasificación de peligrosidad (SENASA), expresando la proporción como % del total de presentaciones mostradas en la Tabla 3.
paraquat= paraquat.

El principio activo paraquat es muy tóxico por vía oral e inhalatoria en humanos. El paraquat también es tóxico por vía cutánea, siendo clasificado por USEPA en la Categoría I de peligrosidad (USEPA, 1997, 2019). Los organismos regulatorios internacionales consideran que existe evidencia suficiente para concluir que paraquat es altamente tóxico por vía inhalatoria, asignándole la categoría I de toxicidad (nivel más alto de peligrosidad) en base a los datos de toxicidad aguda por esta vía de ingreso. Los riesgos de toxicidad severa y letalidad en mamíferos (incluyendo humanos) son primariamente relacionados a los efectos adversos en pulmón, hígado, riñón y el miocardio (USEPA, 1997, 2019).

El conocimiento acumulado de las últimas décadas indica que las acciones tóxicas de paraquat derivan de los ciclos repetidos de reducción y reoxidación que sufre en los tejidos que contamina, y de la susceptibilidad de los tejidos al estrés celular que causa la perturbación de los niveles fisiológicos de especies reductoras y oxidantes. Este mecanismo primario de toxicidad en mamíferos se ha sostenido a través de numerosos estudios *in vivo* y de preparaciones de tejido hepático de animales de laboratorio durante los últimos 50 años. Los efectos moleculares a nivel del sistema de respiración mitocondrial promueven alteraciones en la utilización de O₂, formación de múltiples especies químicas que se comportan como radicales libres, alteraciones en el

“Paraquat”

metabolismo energético, peroxidación lipídica y otras alteraciones sub-celulares que resultan en trastornos graves de la viabilidad celular (Bus y col., 1976; Dinis-Oliveira y col, 2008; Tsai, 2013).

La absorción de paraquat por el tracto gastrointestinal es muy baja. Luego de exposición oral, este herbicida es excretado principalmente en la materia fecal. La microbiota intestinal puede descomponer al paraquat formándose derivados que adquieren capacidad de absorción a través del epitelio intestinal. No existe información disponible que permita caracterizar la peligrosidad de los metabolitos formados por los microorganismos de la microbiota en modelos experimentales de estudio (rata; ratón), o en humanos. Si ocurre la absorción parcial luego de contaminación por vía dermal (estudios de administración subcutánea), paraquat es eliminado principalmente por orina sin ser metabolizado. De este modo, según el conocimiento acumulado, la relación estructura-actividad de paraquat (y no sus productos de descomposición biótica o abiótica) es la que define los daños primarios y la letalidad que este herbicida puede causar a la salud humana en escenarios realistas de exposición aguda o crónica (USEPA, 1997; Dinis de Oliveira y col., 2008).

La letalidad de paraquat ha sido estimada evaluando las sales de dicloruro y las de dimetilsulfato por vía oral. En ratas adultas, los estudios relevados en los primeros documentos regulatorios reportan valores de DL50_{oral} entre 100 y 157 mg/kg, sin diferencia relevante entre machos y hembras. La OMS reporta 150 mg/kg como DL50_{oral} de referencia para la clasificación de peligro. Dicho valor ubica a paraquat como Moderadamente Peligroso, clase 3 (sistema GHS). En exposiciones a dicloruro de paraquat de 4 h de duración, en ratas se ha reportado una CL50 inhalatoria de 6,4 mg/L (USEPA, 1997; Dinis de Oliveira y col., 2008). Cierta variabilidad que se observa en los valores reportados de LD50_{oral} parece tener relación al material de paraquat que fue evaluado (ion-paraquat, o la sal) y como se expresa el estimador de letalidad (mg/kg de ion-paraquat o de la sal), además de la influencia de las condiciones experimentales (Wolansky y Tornero Velez, 2013).

Luego de la administración de dosis que individualmente causan toxicidad aguda en ratas, se observa una serie de signos característicos. Existe una latencia para la manifestación de signos de toxicidad de ~24 h, y luego los animales tratados se manifiestan con actividad mínima o nula, en estado aletargado, con la respiración cada vez más dificultosa, lo que resulta en signos de anoxia cada vez más intensos luego de 3-4 días. En general, la muerte sobreviene 2-14 días luego de la administración aguda, transcurrido un periodo de anorexia y pérdida de peso. La muerte se asocia a trastornos severos a nivel hepático y pulmonar, entre los tejidos más susceptibles e involucrados en la letalidad. En los estudios reportados de administración de dosis única se observa mayor frecuencia de letalidad entre 2 y 5 días post-tratamiento, y en menor medida luego de transcurrir una semana desde la dosificación oral.

1.6.1.1. Clasificación regulatoria de peligros – Salud humana – Protección ambiental

Los organismos regulatorios internacionales han establecido la categorización de paraquat en cuanto a la peligrosidad de los episodios de exposición aguda y los escenarios de exposición repetida (principalmente exposición ocupacional, para-ocupacional y ambiental). A continuación se presentan los niveles de peligrosidad establecidos por la Unión Europea de acuerdo a la población de interés (humanos; biota en general), y los efectos críticos de interés regulatorio.

Tabla 4: Clasificación regulatoria de peligros del paraquat

Toxicidad Aguda 3 - H301	Toxicidad Aguda 3 - H311
Irritación Dermal 2 - H315	Irritación Ocular 2 - H319
Toxicidad Aguda 2 - H330	STOT SE* 3 - H335
STOT RE** 1 - H372	Toxicidad Aguda (Biota Acuática) 1 - H400
Toxicidad Crónica (Biota Acuática) 1 - H410	

* STOT SE (clasificación alternativa de peligrosidad según sistema GHS) = Toxicidad Específica de Órgano Blanco para episodios únicos/simples de exposición. Clase 1 = mayor nivel de peligrosidad para humanos.

** STOT RE (clasificación alternativa de peligrosidad según sistema GHS) = Toxicidad Específica de Órgano Blanco para casos de exposición repetida. Clase 1 = mayor nivel de peligrosidad para humanos siguiendo episodios de exposición repetidos o exposiciones de duración prolongada.

En un documento reciente de la comunidad europea no se observan modificaciones para la clasificación de peligros y riesgos para la salud humana y la biota (Tabla 5 <https://eur-lex.europa.eu/eli/reg/2018/669/oj/eng>).

“Paraquat”

Tabla 5: Peligros asociados a la exposición a paraquat – Clasificación reportada en un documento reciente

Index No	International Chemical Identification	EC No	CAS No	Classification	
				Hazard Class and Category Code(s)	Hazard statement Code(s)
613-090-00-7	paraquat dichloride; 1,1-dimethyl-4,4'-bipyridinium dichloride; [1]paraquat dimethylsulfate; 1,1-dimethyl-4,4'-bipyridinium dimethyl sulphate [2]	217-615-7 [1] 218-196-3 [2]	1910-42-5 [1] 2074-50-2 [2]	Acute Tox. 2 * Acute Tox. 3 * Acute Tox. 3 * STOT RE 1 Eye Irrit. 2 STOT SE 3 Skin Irrit. 2 Aquatic Acute 1 Aquatic Chronic 1	H330 H311 H301 H372 ** H319 H335 H315 H400 H410

**Los criterios estrictos que determinan que un agente tóxico sea clasificado con uno u otro grado peligrosidad y precaución han sido detallados en el mismo documento. Actualmente (19-12-2020) disponible en: <https://eur-lex.europa.eu/eli/reg/2018/669/oi/eng>

Como otro punto de referencia internacional, para la clasificación regulatoria de efectos (*health effects*, HE) en la salud humana en el ámbito ocupacional, OSHA (Occupational Safety and Health Administration, EEUU; www.osha.gov) informa los siguientes peligros:

- HE10 – Efectos respiratorios (además de irritación) – Daño pulmonar acumulativo
- HE7 – Trastornos de Sistema Nervioso – Otros efectos neurológicos (además de narcosis)
- HE5 – Reproducción -Teratogénesis y/o otros deterioros reproductivos
- HE17 – Asfixiantes - Causa Anoxia

En cuanto a los estudios de exposición repetida subcrónica y crónica en ratas, paraquat ha sido clasificado dentro de la **Clase C** (posible carcinógeno en humanos) o **Clase E** (sin evidencia de carcinogenicidad en humanos que amerite la clasificación dentro de las clases A-D), dependiendo de la autoridad regulatoria y la historia de re-evaluaciones de riesgo de los últimos 40 años. Estas marchas y contramarchas no han estado libres de debates técnicos y opiniones variadas de los especialistas involucrados.

“Paraquat”

A partir de los estudios en ratón, la USEPA y las agencias europeas de seguridad química han presentado documentos mayormente coincidentes. Por ejemplo, el NOAEL para carcinogenicidad fue estimado por ECHA (<https://echa.europa.eu/registration-dossier/-/registered-dossier/29834/7/8>) en >125 ppm (equivalente a una exposición dietaria >20,7 mg de la sustancia pura/kg/día, en forma continua y durante mas +12 meses) en ambos sexos. En el mismo documento, para el caso de los estudios en rata, ECHA considera que los estudios no presentan evidencia que respalde la asignación de potencial carcinogénico. En este caso, el NOAEL para carcinogenicidad fue establecido en >150 ppm (equivalente a una exposición dietaria >10,9 mg de la sustancia pura/kg/día en forma continua y durante más +12 meses) (hallazgos para hembras). Por lo tanto, hasta esas dosis orales fue experimentalmente verificado que no hubo diferencias entre los grupos tratados y controles.

En la actualidad no se considera que paraquat posea potencial carcinogénico en humanos (USEPA, ECHA/EFSA y IARC); se postula que los hallazgos ocasionales de aumento en la frecuencia de procesos pro-cáncerígenos en animales de laboratorio serían secundarios a los efectos severos y persistentes de esquemas de exposición crónica, cotidiana y prolongada, a dosis altas.

Paraquat no cumple con criterios de genotoxicidad-mutagenicidad ni como agente sensibilizante (USEPA, 2019).

En escenarios de exposición realista, la evidencia acumulada no es suficiente para clasificarlo como neurotóxico en humanos. En dosis que no causan toxicidad evidente en mujeres embarazadas, paraquat no se considera un agente tóxico para los fetos en desarrollo, ni causa efectos adversos a nivel reproductivo. Tampoco existe evidencia que permita clasificar a paraquat como disruptor endocrino. Existen unos pocos trabajos (animales; humanos) que conforman un base de evidencia emergente e insuficiente que aún no permiten clasificar a paraquat como disruptor endocrino; entre los hallazgos potencialmente más relevantes de estos estudios se puede mencionar la posibilidad de una asociación entre exposición repetida a paraquat e hipotiroidismo (Goldner y col., 2010).

1.6.1.2. Exposición y peligrosidad en humanos

La peligrosidad de paraquat en humanos se asocia principalmente a la ingesta accidental, la exposición ocupacional, la contaminación dermal repetida y los intentos de suicido con formulados de este herbicida. Debido a la baja volatilidad de paraquat, se asume que la toxicidad por exposición inhalatoria es poco probable. Además, se propone que si se siguen las recomendaciones de uso y BPAs, el paraquat liberado al aire no llega al tracto respiratorio inferior debido a las características

“Paraquat”

de las gotas que se forman durante las aspersiones. USEPA considera que los efectos adversos (irritación, inflamación, dolor; eventualmente sangrado nasal) pueden manifestarse en las mucosas solo a nivel nasofaríngeo (USEPA, 2016). Existen limitada información científica en la literatura abierta para afirmar en forma conclusiva la ausencia de ingreso por vía inhalatoria de niveles toxicológicamente relevantes de paraquat al tracto respiratorio inferior. Esto podría ser especialmente relevante teniendo en cuenta el uso parcial y/o inadecuado de equipos de protección personal en los trabajadores durante las prácticas agrícolas en nuestro país (SMDS, 2007), y particularmente preocupante en el caso de las aplicaciones aéreas (ver discusión de este punto mas adelante).

Se estima que la letalidad en humanos aparece cuando la exposición aguda involucra dosis ≥ 35 mg de paraquat por kg de peso corporal. La intoxicación aguda causa estrés respiratorio y signos clínicos de neurotoxicidad y nefrotoxicidad. La contaminación dermal puede llevar a resecamiento y fragilidad de piel y uñas y úlceras dermales de diversa gravedad. Si ocurre ingesta oral, pueden aparecer signos de citolisis en hepatocitos y falla aguda renal luego de 12 h de ocurrido el I episodio de intoxicación. Cuando existe estrés severo y falla funcional a nivel respiratorio, la supervivencia es excepcional. No existe tratamiento ni antídoto específico; las intervenciones en caso de emergencias son paliativas de acuerdo a los síntomas y a los signos vitales más descompensados (USEPA, 2016).

La ingesta repetida de comida o agua contaminada con paraquat puede causar la muerte varios días después del inicio de la exposición oral. Aun un episodio único de ingesta líquida con niveles altos de paraquat puede llegar a ser fatal en personas susceptibles (por ej., niños pequeños). En casi todos los casos descriptos con un desenlace fatal se ha reportado que la muerte se asoció a daño pulmonar severo (infiltración y fibrosis) con involucramiento de alteraciones en la anatomía alveolar y falla renal. La contaminación dermal también puede ocasionar toxicidad severa, y en algunos casos la muerte (USEPA, 2016).

Salpicaduras accidentales o instilación en los ojos causan irritación e inflamación que progresan gradualmente en la conjuntiva ocular, llegando a afectar grandes áreas de la conjuntiva y de la córnea. La recuperación de los daños oculares puede ser lenta, y dependiendo de la concentración del producto y la dosis, pueden quedar secuelas persistentes o permanentes en la visión.

El contacto de productos formulados conteniendo paraquat con la mucosa bucal, ingesta oral o salpicaduras en piel u ojos involucrando soluciones diluidas causan molestias y alteraciones leves-moderadas y en general, totalmente reversibles.

“Paraquat”

Además de la literatura que reporta estudios en animales de laboratorio (rata, ratón, perro y otros), la experiencia clínica-hospitalaria indica que los pulmones, el hígado y el riñón son los tejidos más vulnerables en los casos de intoxicación con paraquat.

Los comités de especialistas de organismos internacionales han concluido que dada la multiplicidad de tejidos susceptibles, la relevancia fisiológica de las funciones orgánicas afectadas, la diversidad de escenarios de intoxicación posibles y los casos reportados de toxicidad aguda grave en humanos, la manipulación y aplicación de productos formulados con paraquat debe ser realizada por especialistas certificados con idoneidad comprobada. En función de su perfil toxicológico, no hay registro de usos domésticos ni productos autorizados para usarse en áreas residenciales.

1.6.1.3. Estimadores de niveles umbrales de peligro

Toxicidad Aguda - Letalidad (USEPA, 2019)

Tabla 6: Estimadores de toxicidad aguda oral, dermal e inhalatoria en rata (Fuente: USEPA, 2019).

Ruta	DL50 (rata)	Categoría Asignada
Oral Paraquat 33%	344 mg/kg (machos)** 283 mg/kg (hembras)**	II
Dermal Paraquat dicloruro 33%	>2000 mg/kg (machos y hembras)	III
Inhalatoria Paraquat en estado cristalino	1 ug paraquat _{ion} / L	I*

*Otro estudio mencionado en el mismo documento de USEPA obtuvo un valor 0,36 µg paraquat ion/L < CL50 < 2,49 µg paraquat ion/L. El documento compilador no informa la duración de la exposición.

**Existen valores de DL50_{oral} publicados más bajos (≥ 57 mg/kg), pero corresponden a estudios realizados hace +40-50 años y en muchos casos con condiciones de trabajo no especificadas completamente, por ejemplo sin clarificar si se usó formulado o una preparación de alta pureza, o si se refiere a paraquat-ion o la sal (ver De Oliveira y col., 2008). Los pesos moleculares de paraquat y la sal dicloruro son 186,3 y 257,2 g/mol, respectivamente (casi 40% de diferencia). De cualquier modo, la mayoría de los valores reportados, según la Tabla de categorías de peligrosidad mostrada serían clasificados en Categ. II ($50 < LD50_{oral} < 200$ mg/kg).

Nota: Respecto a la letalidad de paraquat, se puede mencionar también un estudio realizado en monos de ambos sexos (*Cynomolgus; Macaca fascicularis*) donde se estimó una DL50 oral de 50 mg/kg (De Oliveira y col., 2008). La relevancia de este estudio es que este mono (que ahora se ha restringido su uso en estudios regulatorios de toxicidad por cuestiones éticas) tiene más alta extrapolabilidad a la fisiología y farmacología humana que otros animales de laboratorio como la rata, el ratón y el conejo [Ebeling, L. y col., 2011, *Genome-based analysis of the nonhuman primate Macaca fascicularis as a model for drug safety assessment*, doi:

“Paraquat”

10.1101/gr.123117.111]. De cualquier modo, la experiencia clínica indica que la DL50 en humanos puede ser bastante menor: un manual de orientación ante emergencias por intoxicación con plaguicidas publicado por USEPA (gobierno de EEUU) estima una DL50≈3-5 mg/kg, lo que es equivalente a la ingesta aguda de un volumen pequeño (10-15 mL) de un producto que tuviera una solución de dicloruro de paraquat 20% p/v (USEPA, 2018).

Carcinogenicidad: En cuanto a los estudios de exposición repetida subcrónica y crónica diseñados para evaluar efectos tóxicos sistémicos específicos de órgano y la carcinogenicidad en ratas, paraquat actualmente está clasificado Categoría E (USEPA), la cual se asigna a los agentes químicos para los cuales existe evidencia suficiente para establecer que “*no posee actividad como agente carcinogénico en humanos*” (ya sea ingreso por vía oral, dermal o inhalatoria) (USEPA, 2019).

Gran parte de los estudios de exposición cotidiana prolongada (meses hasta >1 año) con la dieta en rata y ratón fueron realizados hace +25 años. A lo largo del progreso de las reconsideraciones de peligros y riesgos, las autoridades regulatorias han expresado preocupación sobre un posible rol de paraquat en la formación de células neoplásicas. En los años 80s, USEPA asignó a paraquat la categoría “C”, *posible carcinógeno en humanos*, de la codificación de categorías que se utilizaba en esa época. La decisión se basó principalmente en la observación de una incidencia aumentada de carcinoma de células escamosas de la cabeza (un proceso tumoral de piel poco común) en ratas expuestas a la dosis más alta examinada. Si bien esto ocurría a una dosis muy alta de difícil extrapolación a escenarios realistas de exposición humana, la mayor incidencia de ese carcinoma superaba la incidencia en el grupo control de ese estudio, y los valores históricos observados en tratamientos controles de la colonia de animales utilizada (USEPA, 1988). Luego en 1988, USEPA analizó una serie de estudios que muestran ausencia de una clara relación dosis-respuesta, y se concluyó que el aumento de la incidencia de tumores sólo ocurría cuando se usaban las dosis más altas examinadas, que eran del orden de la dosis oral aguda máxima tolerada (USEPA, 1988).

Una revisión de estudios toxicológicos y de estimación de riesgo de FAO (FAO/WHO, 2015) menciona la misma conclusión que USEPA 2019 (sin evidencia de carcinogenicidad), y la OSHA (Occupational Safety and Health Administration, EEUU) clasifica a paraquat en la Categoría A4, a partir de un sistema clasificatorio de 5 niveles de certidumbre para este efecto (<https://www.osha.gov/chemicaldata/chemResult.html?RecNo=375>). Esta categoría A4 se asigna cuando no hay evidencia que indique la necesidad de clasificarlo para su actividad carcinogénica**.

**Categoría ACGIH (American Conference of Governmental Industrial Hygienists, EEUU) “A4”: se asigna esta categoría a agentes químicos que causan preocupación sobre su posible efecto carcinogénico en humanos, pero que al presente se carece de datos suficientes para asignar una categoría de

carcinogenicidad. Los resultados de estudios *in vitro* e *in vivo* en animales realizados hasta el presente no proveen información que sugiera carcinogenicidad; los datos disponibles son suficientes para concluir que el agente químico no debe ser asignado a alguna de las categorías de mayor peso de evidencia para la asociación causa-efecto.

NOTA: Si bien no está clasificado como carcinógeno, se postula que su mecanismo de toxicidad (involucrando primariamente estrés oxidativo y citotoxicidad) promueve un microambiente celular propicio para el desarrollo y/o progreso acelerado de tumores (Goodsoon III y col., 2015).

Evidencia avanzada obtenida en varios estudios *in vitro* e *in vivo* indican que paraquat no cumple con los criterios para ser clasificado como agente genotóxico ni mutagénico, ni como agente Sensibilizante de la Piel; sólo algunos ensayos mostraron resultados positivos pero en todos los casos se requirió condiciones extremas de exposición de células en cultivo usando concentraciones claramente citotóxicas para que aparezca potencial mutagénico (USEPA, 2019). O sea, USEPA asume que protegiendo a la población de efectos más sensibles se la protege en forma suficientemente conservadora de los efectos que podrían ocurrir a niveles más altos de exposición a paraquat, entre los cuales podría incluirse la genotoxicidad.

En escenarios de exposición realista, la evidencia acumulada no es suficiente para clasificarlo como agente neurotóxico en humanos. Además, en dosis que no causan toxicidad evidente en mujeres embarazadas, paraquat no se considera un agente que posea mayor toxicidad en fetos en desarrollo (expresando relación dosis-efecto estandarizada por kg peso corporal), ni existe evidencia que cause efectos adversos a nivel reproductivo luego de exposición a dosis sub-efectivas para toxicidad materna (USEPA, 2019).

Hasta donde se pudo relevar, tampoco se encontró documentos de autoridades regulatorias que lo clasifiquen como un agente perturbador endocrino, si bien este punto ha sido motivo de intercambios científicos y revisiones críticas en los últimos años (º).

(º) Nota: Paraquat es uno de los plaguicidas pre-seleccionados para reconsiderar su impacto en salud humana a nivel endocrino, tanto en instituciones científicas (Kojima y col., 2010), como en programas internacionales de evaluación de riesgo como el *Programa de Detección de Agentes con Actividad Potencial como Disruptores Endocrinos (Endocrine Disruptor Screening Program, EDSP; USEPA, 2012)*, y la *Aproximación Estratégica para el Manejo Internacional de Sustancias Químicas (Strategic Approach to International Chemical Management, SAICM; UNEP/WHO, 2016)*. Al presente, no existe evidencia sugestiva o conclusiva que permita clasificar a paraquat como disruptor endocrino en humanos (USEPA, 2019).

“Paraquat”

Residuos en alimentos (riesgo dietario): ADI = 0,004 mg/kg/dia [Dir 03/112]**

Exposición aguda agregada: ARfD = 0,005 mg/kg/día [Dir 03/112]**

**A partir de otra fuente (JMPR, 2004): ARfD = 0,006 mg/kg; ADI = 0,005 mg/kg/dia

Exposición ocupacional (múltiples vías de ingreso): AOEL = 0,0004 mg/kg/día [Dir 03/112]

**Tomado de EU Pesticide Database

ADI = *Acceptable Daily Intake* (Ingesta Diaria Aceptable). ADI es un estimador de la cantidad de un residuo tóxico que puede ser ingerida por vía oral durante la alimentación cotidiana (alimentos + agua de bebida) a lo largo de toda la vida sin que se aumente la probabilidad de trastornos en la salud en comparación a una población que no hubiera ingerido ese residuo. Se expresa en mg/kg peso corporal/día.

ARfD = *Acute Reference Dose* (Dosis de Referencia para la Exposición Aguda con la Dieta). ARfD es un estimador del nivel de exposición al cual podemos exponernos en un período corto de tiempo, dentro de un mismo día, sin que se aumente la probabilidad de trastornos en la salud en comparación a una población que no se hubiera expuesto a ese residuo. En general refiere a un episodio único de exposición de corta duración (hasta pocas horas, por ejemplo durante una única comida). Se expresa en mg/kg_{peso corporal}. En general, ARfD es un valor algo más alto que ADI, dado que ADI considera exposición a lo largo de toda la vida. Cuando la vía oral-alimentaria es por lejos la principal de ingreso al cuerpo para ese residuo, ARfD representa cercanamente la exposición agregada (todos los caminos de ingreso al cuerpo: oral+dermal+inhalatorio)

AOEL = *Acceptable Operator Exposure Level* (Nivel de Exposición Máxima Aceptable para la Exposición de Operadores/Trabajadores en el ámbito laboral en forma continua durante períodos cortos de tiempo). AOEL es un estimador del nivel de exposición agregada (todos los caminos de ingreso al cuerpo, oral+dermal+inhalatorio según corresponda) al cual un operario puede exponerse diariamente durante un período definido de tiempo (en general, 4-24 h por día) sin que se aumente la probabilidad de trastornos crónicos en su salud en comparación a una población que no se hubiera expuesto a ese residuo. Se asume el peor escenario posible de exposición (uso limitado o nulo de equipos de protección personal), y se expresa en mg/kg_{peso corporal}/día. Existen lineamientos y criterios específicamente elaborados para la exposición de trabajadores que manipulan productos fitosanitarios, y personas en áreas residenciales vecinas a los agroemprendimientos y otros sitios donde se apliquen/manipulen frecuentemente

Adaptado a partir de: EFSA, 2014, 2018

1.6.1.4. Caminos de exposición relevantes

Además de la exposición oral dietaria (alimentos y agua de bebida), en los modelos de clasificación de peligro y estimación de riesgo se considera también el caso especial de la poblacional ocupacional. Se asume que la vía inhalatoria no contribuye una exposición toxicológicamente

“Paraquat”

relevante dada la baja volatilidad que posee paraquat (ver presión vapor en Tabla 1). Sin embargo, en trabajadores rurales y poblaciones vecinas a agroemprendimientos donde se aplique paraquat, puede ocurrir inhalación cuando se hacen los tratamientos en suelos secos y/o cuando se inhala el formulado movilizado en las corrientes de aire especialmente cuando se utilizan aplicaciones aéreas (EFSA, 2014).

La exposición cutánea también puede ocurrir, y es casi exclusivamente relacionada a los procedimientos de elaboración de formulados, preparación de equipos de aplicación, y manejo de los productos y desechos en el ámbito laboral (usos agrícolas autorizados y no autorizados) y en los desvíos de uso (incluyendo usos no agrícolas) sin el uso (o con uso inadecuado) de equipos de protección personal (guantes, calzado, máscaras faciales, vestimenta que cubra el cuerpo, etc.) (EFSA, 2014).

La exposición asociada a usos hogareños de productos formulados con paraquat (episodios de exposición no relacionados ni al ámbito laboral ni al consumo de dieta/bebida) puede ser considerada negligible en la evaluación del riesgo total de toxicidad en humanos dado que no existen usos autorizados ni recomendados de paraquat para aplicaciones intra- o peri-domiciliarias, ni para tratamientos médicos en mascotas u otros usos domésticos. Existen excepciones a esta generalización en el caso de manejo inadecuado de envases y equipos de aplicación durante los usos agrícolas cuando existen áreas residenciales próximas a agroemprendimientos donde puede llegar a contaminarse el aire, el agua de consumo y las superficies en contacto con los pobladores debido a deriva de los productos a distancias variables desde el área tratada.

1.6.1.5. Peligrosidad para la salud humana – Síntesis de los hallazgos en animales de laboratorio

Toxicocinética: La absorción de paraquat por el tracto gastrointestinal es muy baja. Luego de exposición oral, este herbicida es excretado principalmente en la materia fecal. La microbiota intestinal puede descomponer al paraquat formándose derivados que adquieren capacidad de absorción a través del epitelio intestinal. No existe información disponible que permita caracterizar la peligrosidad de los metabolitos formados por los microorganismos de la microbiota en modelos experimentales de estudio (rata; ratón), o en humanos. Si ocurre la absorción parcial luego de contaminación por vía dermal (estudios de administración subcutánea), paraquat es eliminado principalmente por orina sin ser metabolizado. Según el conocimiento acumulado, la relación estructura-actividad de paraquat (y no de sus productos de descomposición biótica o abiótica) es

la que define los daños primarios y la letalidad que este herbicida puede causar a la salud humana en escenarios realistas de exposición aguda o crónica.

Mecanismo de Toxicidad: El conocimiento acumulado de las últimas décadas indica que las acciones tóxicas de paraquat derivan de los ciclos repetidos de reducción y reoxidación que sufre en los tejidos que contamina, y de la susceptibilidad de los tejidos al estrés celular que causa la perturbación de los niveles fisiológicos de especies reductoras y oxidantes. (Bus y col., 1976; Dinis-Oliveira y col, 2008; Tsai, 2013).

Letalidad: La letalidad de Paraquat ha sido estimada evaluando las sales de dicloruro y las de dimetilsulfato por vía oral. En ratas adultas, los estudios relevados en los primeros documentos regulatorios reportan valores de DL50 oral entre 100 y 157 mg/kg, sin diferencia relevante entre machos y hembras. La OMS reporta 150 mg/kg como DL₅₀_{oral} de referencia para la clasificación de peligro. Dicho valor ubica a paraquat como Moderadamente Peligroso, clase 3 (sistema GHS). En exposiciones a dicloruro de paraquat de 4 h de duración, en ratas se ha reportado una CL₅₀ inhalatoria de 6,4 mg/L [Nota: como se anticipara antes, en distintos estudios la DL₅₀_{oral} se ha reportado en valores superiores e inferiores a los mencionados en esta sección dependiendo de cual especie de paraquat era referida para expresar la dosis administrada (ion, sal dicloruro u otra sal), si bien en general la clasificación de toxicidad aguda según el sistema GHS no se vio afectada. Por otro lado, los estimadores de la toxicidad oral aguda de plaguicidas obtenidos en estudios realizados en rata/ratón bajo condiciones controladas de laboratorio pueden variar considerablemente dependiendo de como se realiza el experimento (Wolansky y Tornero-Velez, 2013)].

Luego de la administración de dosis que individualmente causan toxicidad aguda en ratas, se observa una serie de signos característicos. Existe una latencia para la manifestación de signos de toxicidad de ~24 h, y luego los animales tratados se manifiestan con actividad mínima o nula, en estado aletargado, con la respiración cada vez más dificultosa, lo que resulta en signos de anoxia cada vez más intensos luego de 3-4 días. En general, la muerte sobreviene 2-14 días luego de la administración aguda, transcurrido un periodo de anorexia y pérdida de peso. La muerte se asocia a trastornos severos a nivel hepático y pulmonar, entre los tejidos más susceptibles e involucrados en la letalidad. En los estudios reportados de administración de dosis única se observa mayor frecuencia de letalidad entre 2 y 5 días post-tratamiento, y en menor medida luego de transcurrir una semana desde la dosificación oral.

1.6.2. Propiedades ecotoxicológicas

En las Tablas 7 y 8 se indica un resumen de las propiedades ecotoxicológicas del paraquat. Una información más detallada sobre los efectos ecotoxicológicos del herbicida se presenta en el ítem 5.

Toxicidad AGUDA

Tabla 7: Ejemplos de valores de toxicidad aguda de paraquat para diferentes organismos. DL50, dosis letal 50; CE50, concentración efectiva 50; CL50, concentración letal 50. *Fuente: Pesticide Properties Database, University of Hertfordshire (Lewis et al., 2016).*

Grupo animal	Parámetro	Valor	Especie utilizada	Magnitud del efecto adverso
Mamífero	DL50	110 mg/kg	Rata <i>Rattus rattus</i>	toxicidad moderada
Aves	DL50	35 mg/kg	desconocida	toxicidad elevada
Peces	96h-CL50	19 mg/L	Trucha arco iris <i>Oncorhynchus mykiss</i>	toxicidad moderada
Invertebrados acuáticos	48h-CE50	4,4 mg/L	Pulga de agua <i>Daphnia magna</i>	toxicidad moderada
Plantas acuáticas	7d-CE50	0,037 mg/L	Lenteja de agua <i>Lemna gibba</i>	toxicidad moderada
Algas	72h-CE50	0,00023 mg/L	<i>Raphidocelis subcapitata</i>	toxicidad elevada
Abejas	DL50 de contacto	9,26 µg/abeja	<i>Apis spp</i>	toxicidad moderada
Abejas	DL50 oral	>9,06 µg/abeja	<i>Apis spp</i>	toxicidad moderada
Lombrices	14d-CL50	>1000 mg/kg	Lombriz de tierra <i>Eisenia foetida</i>	toxicidad baja

Toxicidad CRÓNICA

En la Tabla 8 se muestran los valores de toxicidad crónica de paraquat

Tabla 8: Ejemplos de valores de toxicidad crónica de paraquat para diferentes organismos. NOEC, concentración a la cual no se observa efecto.

Grupo animal	Parámetro	Valor (mg/L)	Especie utilizada	Magnitud del efecto adverso
Peces	21d-NOEC	>8	Pez gato africano <i>Clarias gariepinus</i>	toxicidad moderada
Invertebrados acuáticos	21d-NOEC	0,12	Pulga de agua <i>Daphnia magna</i>	toxicidad moderada
Organismos del sedimento	28d-NOEC en agua	0,367	<i>Chironomus riparius</i>	toxicidad moderada
Organismos del sedimento	28d-NOEC en sedimento	>100	<i>Chironomus riparius</i>	toxicidad baja

1.6.3. Clasificación de seguridad y peligro de paraquat

A continuación se muestran los pictogramas para clasificación de seguridad y peligro de paraquat, según el Reglamento CE 1272/2008 (Figura 3), la Occupational Safety and Health Administration de EEUU (OSHA) y la National Fire Protection Association (NFPA) de EEUU (Figura 4).

			
Peligro para la Salud	Irritante	Riesgo Ambiental	Toxicidad aguda

Figura 4: Identificación de peligro para la paraquat según CE 1272/2008.

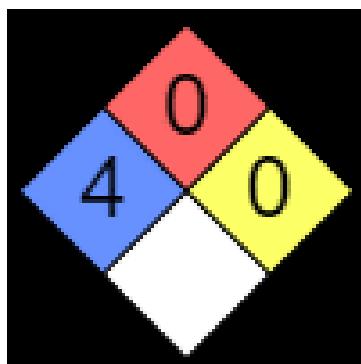


Figura 5: Identificación de peligro para paraquat según OSHA.

Clasificación de salud (azul) NFPA 4: materiales que, en condiciones de emergencia, pueden ser letales. Clasificación de fuego (rojo) NFPA: 0 - Materiales que no se queman en condiciones típicas de incendio, incluidos materiales intrínsecamente no combustibles como hormigón, piedra y arena. Clasificación de inestabilidad (amarillo) NFPA: 0 - Materiales que en sí mismos son normalmente estables, incluso en condiciones de incendio. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/2256#section=Stability-Shelf-Life>.

2. Aplicaciones y/o usos

2.1. Marcos regulatorios vigentes, incluyendo uso autorizado, restringido y/o su prohibición

2.1.1. Usos agrícolas

A nivel mundial, el principal uso legal que se da a los productos formulados con paraquat es como herbicida o desecante, aplicable al aseguramiento de rendimientos adecuados y calidad alimentaria en los procesos productivos agroindustriales y agroalimentarios.

En Argentina, paraquat está registrado para usos agrícolas como herbicida (control de malezas) aplicado en barbechos o antes de la siembra o emergencia de una variedad de cultivos autorizados, así como en aplicaciones postemergentes de frutales, forestales, cítricos, olivo, té, tung, vid, yerba mate. También se utiliza como defoliante y desecante de varios cultivos, así como en áreas no cultivadas (CASAFE, 2021; CIAFA, 2020; SENASA, 2020).

Como aproximación a la dimensión relativa del uso agrícola según el cultivo considerado, se muestra un relevamiento de usos agrícolas de plaguicidas que realiza el US Geological Service (EE.UU.) (Figura 5). En el caso de paraquat, se encontraron datos de tendencias a lo largo de casi 25 años. Se grafica la proporción del total de paraquat utilizado (millones de libras) para cada ciclo anual productivo desde 1992 a 2017. Se observa un uso histórico principalmente dirigido al cultivo de frutales, vid, soja, algodón y maíz, y en los últimos años, también, un uso creciente en pasturas y forraje, y en menor medida en otros cultivos además de los especificados (WSSA, 2014, USGS, 2021).

En EEUU su registro como herbicida está vigente, si bien los usos autorizados cambian periódicamente dependiendo de los criterios de las autoridades de municipios, estados federados y del gobierno nacional; en ese país, 23 compañías agroquímicas se encuentran actualmente registradas como proveedoras de productos con este ingrediente activo, la gran mayoría de origen norteamericano (NPIRs, 2020).

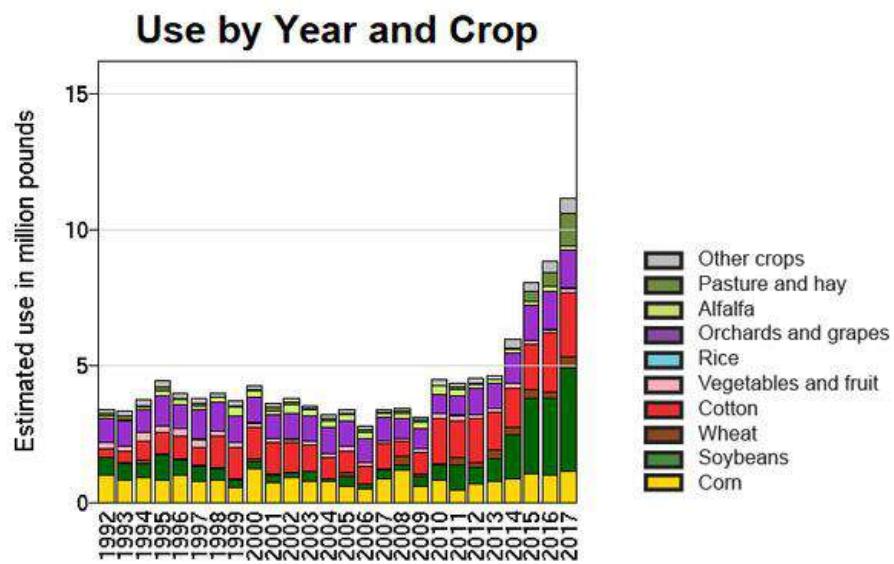


Figura 6: Cultivos en los cuales existen usos registrados de productos herbicidas formulados con paraquat en EEUU, y masa total de paraquat utilizada para cada proceso agrorproductivo en millones de libras (1 millón de libras = 453,6 toneladas). Nótese que los usos principales en maíz, soja y algodón en los últimos años están dentro de los principales usos registrados en Argentina.

Fuente: https://water.usgs.gov/nawqa/pnsp/usage/maps/show_map.php?year=2017&map=PARAQUAT&hilo=L&disp=Paraquat

Pastures / Hay = pasturas y forraje/heno; Orchards and grapes = Frutales (principalmente frutos de pepita) y vid. Rice = arroz; Vegetables and fruit = verduras y frutas. Cotton = algodón; Wheat = trigo; Soybeans = soja; Corn = maíz

En Argentina, al ser un fitosanitario de elevada toxicidad aguda para mamíferos, su uso puede estar prohibido en ciertas áreas periurbanas según municipio, comuna, provincia, etc. En caso que el cultivo o sus subproductos se destinen a la exportación, deberá conocerse el límite máximo de residuos del país de destino y observar el período de carencia que corresponda a ese valor de tolerancia (CASAFE, 2021). Los intervalos de re-ingreso post-aplicación y el PHI (Pre-Harvest Interval, tiempo que se debe esperar entre la fecha de aplicación y fecha de la cosecha; Tiempo de Carencia es el término utilizado en castellano) pueden ser variables, pero en general se ha establecido entre 1 día y 3 semanas.

Tiempo de reingreso restringido al área tratada: 12-24 h.

Tiempo de carencia: en general, entre pocos días y 3 semanas dependiendo de dosis, protocolo de aplicación, cultivo, etc., si bien algunas empresas mencionan tiempos de carencia mucho menores o directamente 0 h, y algunas reconsideraciones de autoridades regulatorias han propuesto tiempos de 3-7 semanas para algunos casos particulares.

Según CASAFE (2021) se deben dejar transcurrir 7 días entre la última aplicación y el pastoreo de leguminosas, forrajeras, soja, praderas puras o consociadas de alfalfa, trébol rojo y trébol blanco y cereales forrajeros (maíz y sorgo). Asimismo, se halla exento de período de carencia para el uso como herbicida.

2.1.2. Usos no agrícolas

La problemática de la deriva y la consecuente exposición humana en áreas agrícolas es un tema poco desarrollado en la literatura científica y poco (o nada en algunos casos) considerado al momento de las evaluaciones de riesgo pre-registro en nuestro país. Una revisión de esta problemática ha sido recientemente publicada (Dereumeaux et al., 2020), incluyendo un estudio de nuestro país explorando la influencia del uso de plaguicidas (múltiples ingredientes activos, incluyendo paraquat) en la salud de la población joven no ocupacional en una zona de producción hortícola de la Prov. Misiones. Existen unos pocos estudios disponibles en la literatura abierta donde se reporta la presencia de niveles detectables de paraquat en cuerpos de agua de uso potencial para consumo en humano (ver sección 7.2.1.), incluyendo en un acueducto de la Prov. de Antioquia, en Colombia (Loaiza Cardenas, 2005), reflejando la relevancia potencial de la contaminación ambiental con este herbicida a partir de los usos agrícolas o no agrícolas.

La consulta a autoridades de ANMAT indica que tampoco hay usos registrados/autorizados de formulados de paraquat a nivel hogareño en Argentina (comunicación personal). Además, no existen productos registrados formulados con paraquat en la denominada “Línea Jardín” que regula y fiscaliza SENASA (SENASA, 2020; <https://www.argentina.gob.ar/senasa/programas-sanitarios/productosveterinarios-fitosanitarios-y-fertilizantes/registro-nacional-de-terapeutica-vegetal>).

En cambio, SENASA informa diversos usos autorizados no estrictamente agrícolas, incluyendo desmalezado de campos no agrícolas, mantenimiento de alambrados, cercas y acequias, y el control de vegetación en las trazas de caminos. A continuación se enumeran los usos y dosis recomendadas con fines no estrictamente agroproductivos según comunica CASAFE en su Guía de Productos Fitosanitarios (CASAFE, 2020; <https://www.casafe.org/publicaciones/guia-de-productos->

“Paraquat”

fitosanitarios/). En algunos casos, se recomienda utilizar paraquat dicloruro combinado con otro herbicida de modo de acción distinto.

Tabla 9: Usos no agrícolas, dosis recomendadas y especificaciones sobre los procedimientos (CASAFE, 2020). Nótese que hay usos agrícolas y otros destinados al mantenimiento de los campos agrícolas y no agrícolas, y que paraquat se puede utilizar solo o combinado con otros ingredientes activos tales como los herbicidas 2,4-D y glifosato.

	Dosis	TC	Momento de Aplicación
Acequias	3,0 - 4,0 l/ha		Tratamiento como herbicida. Para controlar las malezas en bordes y taludes, evitar que semillen y reducir labores mecánicas de limpieza.
Alambrados Caminos			Tratamiento como herbicida. Usar paraquat con agregado de herbicidas residuales o sin ellos, repitiendo cuando fuere necesario.
Barbecho químico Maíz	1,5 l/ha + 1,0 kg/ha de atrazina 90%.		Se puede agregar 2,4 D a 500 g equiv ácido/ha para un mejor control de cardos y crucíferas. Se recomienda siempre agregar coadyuvante no iónico al 0,2% (200 cm ³ /100 litros de caldo).
Barbecho químico Soja	1,5 l/ha + 100 cm ³ /ha de dicamba 57,71% + 5 g/ha de metsulfuron metil.(**)		Estas mezclas permiten obtener un amplio control de malezas en forma rápida y con efecto residual, siendo efectivas aún en condiciones de baja luminosidad. Se recomienda utilizar estas mezclas en lotes con predominancia de malezas latifoliadas (Bowlesia incana, Lamium amplexicaule, Stellaria media, Urtica urens, Veronica arvensis, etc.) y aplicar con malezas pequeñas entre 2 y 8 hojas o hasta 10 cm de altura. Cuando predominen malezas gramíneas se recomienda utilizar sal potásica de glifosato al 62%.
Barbecho químico Trigo	1,5 l/ha + 100 cm ³ /ha de dicamba 57,71% + 5 g/ha de metsulfuron metil 60%.		(**) Soja: no aplicar en suelos con menos de 2% de materia orgánica y/o con pH mayor a 6,5. Aplicar al menos 90 días antes de la siembra con un total de al menos 150 mm de lluvia en dicho periodo. La siembra de soja debe realizarse después del 20 de Octubre.
Pasturas	1,5 - 3,0 l/ha		Tratamiento como herbicida para renovación de pasturas. Para controlar las malezas y especies naturales y permitir la resiembra de especies apropiadas sin necesidad de labores de suelo.
Pasturas de leguminosas	1,0 - 1,5 l/ha	7	Tratamiento como desecante. Pulverizar con equipo terrestre con un volumen de agua no inferior a 100 l/ha, 3 a 7 días antes de la fecha estimada de cosecha.

-Ámbito Domiciliario y Peri-Domiciliario

La exposición asociada a usos hogareños/residenciales de productos formulados con paraquat (episodios de exposición no relacionados ni al ámbito laboral ni al consumo de dieta/bebida), puede ser considerada despreciable en la evaluación del riesgo total de toxicidad en humanos, dado que no existen usos explícitamente y específicamente autorizados ni recomendados de este herbicida para aplicaciones intra- o peri-domiciliarias, ni para tratamientos médicos en mascotas u otros usos domésticos.

La definición de domisanitario de la Administracion Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) no parece incluir en ninguna de sus formas productos plaguicidas herbicidas de la categoría toxicológica de paraquat, si bien podría haber alguna instancia de solicitud de registro que sería evaluada caso por caso, primariamente en base a su toxicidad aguda.

“Paraquat”

-Usos no relacionados directamente a la producción de alimentos

En nuestro país, existen propuestas de uso y recomendaciones para el uso no agrícola a nivel suburbano y rural, ya sea para el mantenimiento de alambrados, desmalezado de campos aplicados a otras actividades industriales (minería, explotación de petróleo, parques eólicos), ya sea sólo o combinado con otros herbicidas con mayor residualidad (F. Bedmar, comunicación personal; Tabla 11). Ante la consulta, SENASA indica que estos usos son legales, y existen recomendaciones específicas para algunas de estas aplicaciones no agrícolas. Asimismo, paraquat tampoco se encuentra registrado y/o autorizado por SENASA entre los plaguicidas de la llamada “línea jardín” (SENASA, 2020) (Tabla 10), los cuales son en su mayoría sustancias con actividad principalmente insecticida.

Tabla 10: Ingredientes activos plaguicidas registrados en la “línea jardín” en SENASA (SENASA, 2020).

Tipo de plaguicida	Ingredientes activos
Herbicida	Glifosato, Glifosato equivalente ácido, MCPA,
Insecticida	Abamectina, Acefato, Aceite mineral, Aceite mineral refinado, Alfacipermetrina, Azadiractina, Carbaryl, Cipermetrina, Clorpirifos, Clorpirifos+Cipermetrina, Deltametrina, Deltametrina+Cipermetrina, Dimetoato, Fenitrotion, Fipronil, Imidacloprid, Lambdacialotrina, Mezcla de ésteres y de jabón, Oleato de potasio, Sulfuramida
Fungicida	Benomil, Captan, Carbendazim, Mancozeb, Oxicloruro de cobre, Tebuconazole, Zineb
Molusquicida	Metaldehído

Como referencia internacional de la multiplicidad de aplicaciones autorizadas fuera del ámbito de la producción de agroalimentos, se puede mencionar un documento de la USEPA (1997), que explícitamente menciona usos autorizados no agrícolas de paraquat de diverso tipo, incluyendo:

- Mantenimiento de campos no sembrados, mientras no son usados con fines agrícolas
- Aeropuertos – Mantenimiento de pistas de aterrizaje.
- Césped y campos en áreas comerciales e industriales (sólo en ambientes externos), como ser los campos donde se produce tabaco.
- Desmalezado post-cosecha de tomate.
- Campos donde se producen insumos para fabricar aceites no comestibles (ejemplo, Jojoba, utilizado en productos cosméticos).
- Ligustrinas y otras formas de vegetación que sirven de rompeviento, demarcación de propiedad y resguardo de la privacidad

- Mantenimiento de alambrados
- Pasturas crecidas para generación de semillas
- Preparación y mantenimiento de zonas de arboleda ornamental o para sombra.
- Cesped de áreas recreativas
- Mantenimiento de productos derivados de madera de bosques
- Manejo de malezas en programas de reforestación
- Puntos de emplazamiento de electrotransformadores

Nota: En otro documento mas reciente de USEPA (2011), donde se presentan los argumentos de la decisión de esta autoridad regulatoria para un producto formulado con 43% p/v de paraquat (único ingrediente activo), algunos usos como el manejo de malezas en campos de golf, el mantenimiento del césped en jardines hogareños, césped/vegetación que rodea a escuelas, parques recreativos y áreas de juegos para niños están explícitamente prohibidos.

-Mantenimiento de caminos, rutas y traza del ferrocarril, y otros

En los últimos 10-20 años la preocupación sobre los efectos acumulativos de los plaguicidas dañinos sobre la salud humana y ambiental ha hecho reconsiderar algunas reglamentaciones en los sectores privado y público. En general, no existen marcos reglamentarios de aplicabilidad nacional, sino más bien las condiciones de trabajo para el mantenimiento de vías de transporte (caminos, rutas, puentes, túneles, estaciones terminales de ómnibus y trenes, etc.) dependen de la jurisdicción asociada (municipal, provincial y/o nacional). No parece haber una prohibición concreta y explícita del uso de paraquat para estas aplicaciones no agrícolas en las regulaciones y leyes provinciales y nacionales, si bien no fue posible relevar todas las jurisdicciones del país. En función de las consultas realizadas en organismos administrativos y regulatorios de Argentina (SENASA, ANMAT, Vialidad Nacional, Ministerio de Ambiente), de acuerdo a la categorización de peligrosidad de los productos formulados con Paraquat (II-III) es posible que haya usos no agrícolas sin restricciones legales vigentes al presente.

Se encontró un caso donde la Defensoría del Pueblo de La Nación instruyó a las empresas contratistas que se encargan del mantenimiento de la traza de vías del ferrocarril que suspendan la aplicación de algunos herbicidas para el control de malezas dentro del ámbito urbano. Además, existen reportes periodísticos que denuncian uso de herbicidas en zonas peri-urbanas; en este sentido, INFOBAE (2019) recientemente divulgó un caso judicializado. Lo antedicho parece indicar que sería necesario elaborar marcos regulatorios de aplicación nacional más específicos sobre dónde, cómo, cuándo y con qué estrategias químicas y no químicas se debe hacer el control de malezas en el caso de áreas urbanas, suburbanas y rurales, en el contexto de las aplicaciones no agrícolas y cuando existen comunidades (biota en general; humanos) próximos al punto de

aplicación. Ese marco normatizador debería incluir una evaluación de peligros y riesgos, y una clasificación de productos químicos autorizados, restringidos y prohibidos para cada caso.

2.1.3. Resultados de un relevamiento preliminar de uso agrícola en productores de Argentina

Los resultados de una encuesta nacional, con un total de 82 encuestados, que se realizó sobre el uso de los herbicidas atrazina, acetoclor y paraquat, muestran que las dosis de aplicación más frecuentes de las formulaciones líquidas de paraquat ($n=62$) fueron entre 1 y 2 L ha^{-1} (56.5%), y entre 2 y 3 L ha^{-1} (41.9%) (Figura X1), lo cual representa el 98.4% del paraquat utilizado y corresponde a una dosis de principio activo entre 300 a 600 g ha^{-1} (Figura 7).

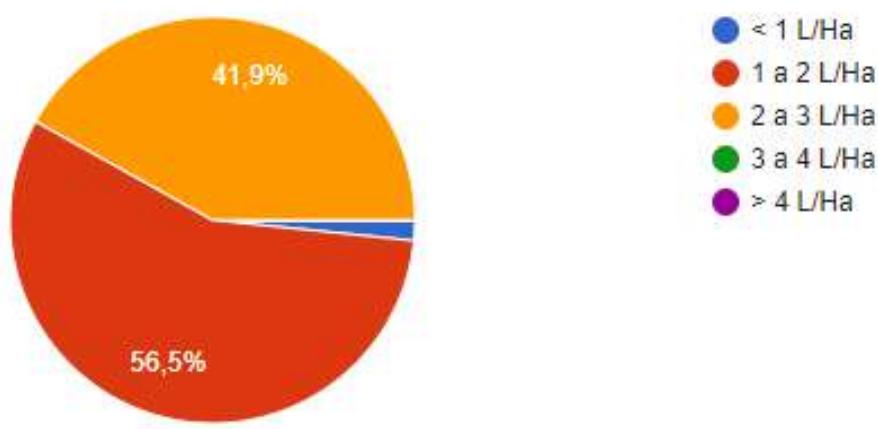


Figura 7: Dosis de aplicación más frecuente de las formulaciones comerciales líquidas de paraquat (datos propios a partir de encuesta).

En cuanto a su fin de uso, 75.8% de los encuestados lo aplicó para control de malezas en barbecho químico, de los cuales 18.2% se aplicó en presiembra de los cultivos, un 37.9% en preemergencia y un 19.7% como postemergencia. Su principal uso es para cultivos de soja (50.0%), seguido por maíz (29.7%), girasol (14.1%), trigo (10.9%) y papa en mucha menor medida (3.1%).

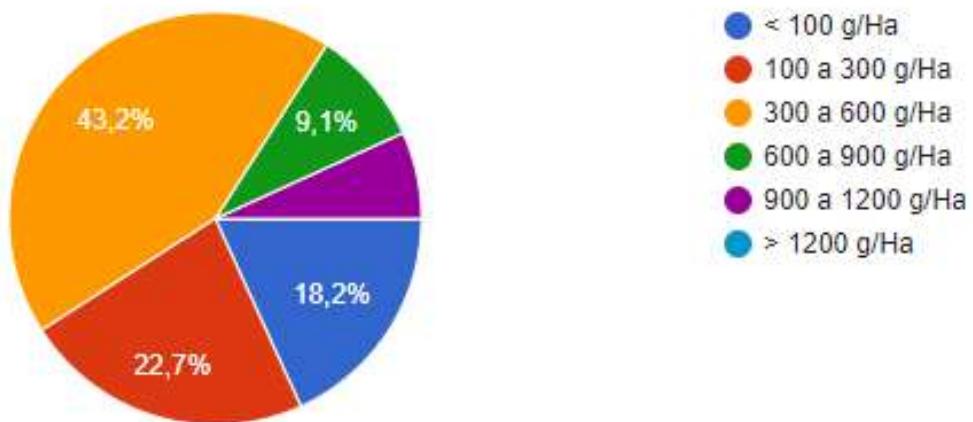


Figura 8: Dosis de aplicación más frecuente del principio activo de paraquat (datos propios a partir de encuesta).

Gran parte de los encuestados mencionó que el paraquat lo aplica en mezclas con otros herbicidas, siendo los principales 2,4-D (31.6%), sulfentrazone (23.7%), glifosato (21.1%), diurón (21.1%) y atrazina (21.1%). Luego, en menor frecuencia, se encuentran metsulfurón y clorimurón (7.9%), metribuzin y prometrina (2.6%), entre otros.

2.1.4. Marcos regulatorios – Restricciones a la comercialización y uso a nivel nacional e internacional

Desde hace varios años, la Unión Europea al igual que muchos otros países, han establecido la prohibición o la restricción del uso de Paraquat grado técnico o de paraquat dicloruro. Estos productos no se utilizan en varios países de distintas regiones del mundo. Entre los países que tienen prohibido o restringido su uso podemos mencionar a: Arabia Saudita, Belice, Burkina Faso, Cabo Verde, Camboya, Chad, Chile, Columbia, Costa Rica, Estados Unidos de Norteamérica, Filipinas, Guinea, Indonesia, Corea del Sur, Laos, Malasia, Mali, Mauritania, Mozambique, Nigeria, Omán, Palestina, Senegal, Sri Lanka, Togo, Reino Unido, Uruguay, Vietnam, entre otros (Casadinho, 2019). En Argentina están autorizados y registrados para la venta.

La Comisión de Revisión Química (CRC, por su sigla en inglés) de la Convención de Rotterdam revisó una propuesta de Burkina Faso para reconsiderar al GRAMOXONE® SUPER como una Formulación de Plaguicida Extremadamente Peligrosa (SHPF, por su sigla en inglés) en su reunión del marzo de 2011. La CRC llegó a la conclusión de que los criterios relativamente blandos para una SHPF se cumplían y recomendó la inclusión en el Anexo III de la Convención de Rotterdam,

con PIC (Consentimiento Fundamentado Previo) para las formulaciones de tipo EC y SL que contienen ion de paraquat en concentraciones de 200 g/L (20% p/v) o superiores.

La Conferencia de las Partes (COP, por su sigla en inglés) en su sexta reunión celebrada en abril 2013, en su séptima reunión en mayo 2015, en su octava reunión en mayo 2017 y en su novena reunión en mayo 2019 no pudo lograr consenso para la recomendación de inclusión en la lista y aplazó la decisión para el 2021. Si bien la COP decidió que se cumplían todos los criterios, algunas delegaciones manifestaron fuerte preocupación por la falta de alternativas, gastos y potenciales implicancias para la comercialización futura de productos con paraquat. El paraquat como sustancia o en una formulación (SHPF) actualmente no se encuentra incluido en la lista de PIC.

En Argentina, al ser un fitosanitario de elevada toxicidad aguda para mamíferos, su uso podría estar explícitamente prohibido en ciertas áreas periurbanas según municipio, comuna, provincia, etc., pero no se encontraron datos publicados en medios de acceso público sobre esto.

2.2. Tecnologías de aplicación (dosis, metodologías de aplicación aéreas/terrestres, cultivos en los que se aplica, momentos de aplicación)

El paraquat es un herbicida post-emergente, no sistémico, no selectivo y de rápida acción. Otros productos herbicidas de amplio espectro son de acción lenta, ya sean fuertemente o moderadamente sistémicos, y/o su eficacia es sensible a las condiciones climáticas después de la aplicación (por ej., lluvias y bajas temperaturas). Como resultado, otros herbicidas no son alternativas efectivas al uso del paraquat cuando se requiere un efecto rápido y preciso (UNEP-FAO, 2012).

El paraquat está recomendado como herbicida, defoliante y desecante en una variedad de cultivos y sistemas agrícolas y no agrícolas (Tabla 8). En nuestro país, el barbecho químico representa el uso más importante de este herbicida con aproximadamente un 70% del volumen que se comercializa. Esto se debe, en gran parte, a que en este sistema es empleado para controlar malezas que muestran resistencia a otros herbicidas con diferente modo de acción. En estos casos, puede emplearse en combinación con atrazina, diuron y metsulfuron metil, al igual que con herbicidas hormonales (2,4-D; 2,4-DB; MCPA; dicamba y picloram) para el control de malezas difíciles de hoja ancha, especialmente cuando las mismas están en un estadio más desarrollado.

- **Empleo como defoliante:** se aplica para acelerar la pérdida del follaje de un cultivo y facilitar su cosecha una vez alcanzada la madurez fisiológica del producto. Dosis recomendada del producto formulado: 0,7 a 1,0 l.pf/ha p.e. en el cultivo de algodón.

“Paraquat”

- **Empleo como desecante:** se aplica para acelerar la pérdida de humedad de la planta y adelantar así, la finalización del ciclo y la cosecha. Dosis recomendada: 1,0 a 2,0 l.pf/ha. p.e. en forrajeras, cuando alcanzaron el nivel y calidad de biomasa requerida; en cultivos de cosecha una vez alcanzada la madurez fisiológica del grano o la semilla (maíz, sorgo, girasol, soja, mijo, arveja, lenteja, poroto, etc.).
- **Empleo como herbicida post-emergente de malezas y presiembra o preemergente del cultivo:** en almácigos hortícolas en pre emergencia del cultivo; tratamientos dirigidos o protegiendo a las plantas del cultivo en caña de azúcar, frutales, forestales; en barbechos químicos; en siembra directa en tratamientos de pre siembra o pre emergencia del cultivo (siempre e invariablemente antes de que emerja el cultivo ya que de lo contrario el mismo resulta severamente dañado); en áreas no cultivadas como acequias, alambrados, caminos, cunetas, etc. Dosis recomendada: 1,5 a 3,0 l.pf/ha (Tabla 11).

Tabla 11: Usos registrados de paraquat dicloruro en Argentina (CASAFE, 2021).

Uso	Cultivo	Sistema
Herbicida (control de malezas)	alfalfa y otras leguminosas forrajeras, áreas cultivadas en presiembra, banano, o plátano, cítricos o citrus, forestales, frutales de carozo y pepita, olivo, té, tung, vid, yerba mate, caña de azúcar, cultivos en línea (cereales, oleaginosos, viveros, hortícolas y ornamentales), pasturas	acequias, alambrados, caminos, áreas no cultivadas, barbechos químicos
Defoliante	algodón	Fases finales del proceso productivo
Desecante	alfalfa y otras leguminosas forrajeras, alpiste, arveja, lenteja, poroto, caña de azúcar, girasol, maíz, papa, pasturas de leguminosas, soja, sorgo	Fases finales del proceso productivo

Entre las malezas más relevantes para Argentina, que pueden ser controladas con paraquat dicloruro se encuentra una gran variedad de especies gramíneas y dicotiledóneas, algunas de las cuales se presentan en la Tabla 12.

“Paraquat”

Tabla 12: Malezas controladas por paraquat dicloruro.

Tipos de malezas	
Nombre científico	Nombre vulgar o común
<i>Stypa brachychaeta</i>	Pasto puna
<i>Bowlesia incana</i>	Perejilillo
<i>Lamium amplexicaule</i>	Ortiga mansa
<i>Stellaria media</i>	Capiquí
<i>Urtica urens</i>	Ortiga
<i>Veronica arvensis</i>	Verónica
<i>Commelina erecta</i>	Flor de Santa Lucía
<i>Parietaria debilis</i>	Yerba fresca
<i>Viola arvensis</i>	Pensamiento o violeta silvestre
<i>Conyza bonariensis</i>	Rama negra
<i>Senecio argentinus</i>	Senecio
<i>Gomphrena pulchella</i>	Siempre viva del campo
<i>Amaranthus hybridus</i>	Yuyo colorado
<i>Eleusine indica</i>	Pata de gallina
<i>Digitaria sanguinalis</i>	Pasto Cuaresma
<i>Glycyne max</i>	Soja Guacha
<i>Lolium multiflorum</i>	Raigrás anual
<i>Sphaeralcea bonariensis</i>	Malva blanca
<i>Echinochloa colona</i>	Pasto colorado
<i>Eleusine indica</i>	Grama carraspera
<i>Urochloa panicoides</i>	Brachiaria sp.
<i>Capsella-bursa-pastoris</i>	Bolsa de pastor
<i>Trifolium repens</i>	Trébol blanco
<i>Parietaria debilis</i>	Ocucha, Parietaria

En cuanto a las prácticas sobre manejo y control químico en tratamientos de post-emergencia de malezas más difíciles, se recomienda aplicar paraquat sobre malezas en activo crecimiento, de preferencia cuando son pequeñas (2 a 4 hojas) y tienen una altura inferior a 10 cm. Las condiciones ambientales, así como la calidad de la aplicación juegan un rol fundamental en la eficacia de la acción herbicida (Aapresid REM, 2017).

El producto tiene un uso muy difundido en Argentina y posee registro en SENASA para ser aplicado para control de malezas o como desecante en numerosos tipos de cultivos de importancia económica ya sean cereales, hortalizas, frutales, pasturas, oleaginosas, etc.

Las dosis de aplicación dependen principalmente, del uso en cuestión (herbicida, defoliante o desecante), el tipo de cultivo, el tamaño de las malezas (en caso que se utilice como herbicida) y la rapidez que se deseé en lograr sus efectos (Tabla 13).

“Paraquat”

Tabla 13: Recomendaciones para el uso de paraquat como desecante, defoliante y herbicida (post-emergencia) (CASAFE, 2021).

Cultivo	Dosis	TC	Momento de Aplicación
Acequias	3,0 - 4,0 l/ha		Tratamiento como herbicida. Para controlar las malezas en bordes y taludes, evitar que semillen y reducir labores mecánicas de limpieza.
Alambrados Caminos			Tratamiento como herbicida. Usar paraquat con agregado de herbicidas residuales o sin ellos, repitiendo cuando fuere necesario.
Alfalfa y demás leguminosas forrajeras	1,0 - 1,5 l/ha	7	Tratamiento como desecante. Pulverizar con equipo terrestre con un volumen de agua no inferior a 100 l/ha, 3 a 7 días antes de la fecha estimada de cosecha.
	3,0 - 4,0 l/ha		Tratamiento como herbicida post emergente: para controlar pasto puna (<i>Stipa brachychaeta</i>) en alfalfares puros de un año, aplicar 3,0 a 4,0 l/ha mezclados con no menos de 100 l de agua. Este tratamiento se efectuará después de un pastoreo intensivo al ras o después del primer corte y siempre dentro de los 4 días de efectuadas estas operaciones.
Algodón	0,7 - 1,0 l/ha	(*)	Tratamiento como defoliante. Aplicar con 250 l/ha de agua como mínimo, cubriendo bien el follaje. Puede combinarse con otros defoliantes.
Alpiste	1,0 - 1,5 l/ha		Tratamiento como desecante. Aplicar cuando el grano ha perdido el estado lechoso, utilizando equipos aéreos.
Áreas cultivadas	1,5 - 3,0 l/ha		Tratamiento como herbicida en pre-siembra. Preparado el suelo y nacidas las malezas, aplicar paraquat antes de la siembra del cultivo. Sembrar removiendo lo menos posible el suelo. Usar con volúmenes de agua de 150 a 300 l/ha. Aplicar sobre malezas en primeros estadios de crecimiento (en las dos primeras semanas luego de su emergencia).
Arveja o alverja Lenteja Poroto	1,0 - 2,0 l/ha		Tratamiento como desecante. Aplicar con equipo aéreo o terrestre cuando el grano se encuentra fisiológicamente maduro y desprendido de la chaucha.
Banano o plátano Cítricos o citrus Forestales Frutales de carozo Frutales de pepita Olivo Té Tung Vid Yerba mate	1,5 - 3,0 l/ha		Tratamiento como herbicida en labranza química. Para reemplazar las labores manuales o mecánicas de roturación y de control de malezas. En plantaciones jóvenes con los tallos aún verdes, proteger los mismos del rociado con pantallas protectoras. En tung aplicar en pre-cosecha para facilitar la recolección.
Barbecho químico Maíz	1,5 l/ha + 1,0 kg/ha de atrazina 90%.		Se puede agregar 2,4 D a 500 g equiv ácido/ha para un mejor control de cardos y crucíferas. Se recomienda siempre agregar coadyuvante no iónico al 0,2% (200 cm ³ /100 litros de caldo). Estas mezclas permiten obtener un amplio control de malezas en forma rápida y con efecto residual, siendo efectivas aún en condiciones de baja luminosidad. Se recomienda utilizar estas mezclas en lotes con predominancia de malezas latifoliadas (<i>Bowlesia incana</i> , <i>Lamium amplexicaule</i> , <i>Stellaria media</i> , <i>Urtica urens</i> , <i>Veronica arvensis</i> , etc.) y aplicar con malezas pequeñas entre 2 y 8 hojas o hasta 10 cm de altura. Cuando predominen malezas gramíneas se recomienda utilizar sal potásica de glifosato al 62%. (**) Soja: no aplicar en suelos con menos de 2% de materia orgánica y/o con pH mayor a 6,5. Aplicar al menos 90 días antes de la siembra con un total de al menos 150 mm de lluvia en dicho período. La siembra de soja debe realizarse después del 20 de Octubre.
Barbecho químico Soja	1,5 l/ha + 100 cm ³ /ha de dicamba 57,71% + 5 g/ha de metsulfuron metil.(**)		
Barbecho químico Trigo	1,5 l/ha + 100 cm ³ /ha de dicamba 57,71% + 5 g/ha de metsulfuron metil 60%.		
Caña de azúcar	1,5 - 3,0 l/ha		Tratamiento como herbicida. Aplicar cuando las malezas se encuentren medianamente desarrolladas antes o después de la brotación. Aunque no afecta el crecimiento de la caña, evitar en lo posible el contacto con las plantas. Repetir el tratamiento cuando las malezas rebrotén. Se puede combinar con otros herbicidas.
	2,5 - 3,0 l/ha		Tratamiento como desecante. Para eliminar la “pelada” a machete o facilitar la cosecha mecánica quemando el follaje previamente desecado. Quemar el cultivo 5 a 10 días después de la aplicación aérea.
Cultivos en línea (Cereales, oleaginosos,	1,5 - 3,0 l/ha		Tratamiento como herbicida: aplicar entre las líneas del cultivo implantando, protegiéndolo con pantallas protectoras. Aplicar cuando las malezas sean

“Paraquat”

viveros, hortícolas y ornamentales)			pequeñas.
Girasol	1,5 - 2,5 l/ha		Tratamiento como desecante. Aplicar por avión cuando los capítulos empiecen a colgar y los pétalos (flores liguladas) se desprendan fácilmente, o sea con las pepitas fisiológicamente maduras.
Hortalizas	1,5 - 3,0 l/ha		Tratamiento como herbicida. Almácigos o siembras de "asiento": Para controlar, con pulverización muy fina, malezas que nacen antes de las especies de lenta germinación: tomate, pimiento, puerro, cebolla, hinojo, perejil, bulbos, tubérculos. Cultivos: tomate, pimiento, puerro, cebolla, hinojo, perejil, bulbos y tubérculos.
Maíz	1,5 - 2,0 l/ha	7	Tratamiento como desecante. Para acelerar el proceso de cosecha anticipada, aplicar con equipo aéreo cuando los granos estén fisiológicamente maduros (menos del 40% de humedad).
Papa	1,5 - 2,5 l/ha	(*)	Tratamiento como desecante. Para anticipar la cosecha, detener el ataque de "tizón tardío" o regular el tamaño de tubérculos, aplicar 1 ó 2 semanas antes de la fecha estimada de cosecha, con pulverizador "papero", en un volumen mínimo de 300 l/ha. Nunca utilizar humectante no iónico. No aplicar paraquat cuando el suelo esté extremadamente seco y cuando la humedad ambiente sea elevada, especialmente cuando las hojas pierden turgencia durante el día. Ante esta situación deberá esperarse una lluvia o irrigar antes de la aplicación.
Pasturas	1,5 - 3,0 l/ha		Tratamiento como herbicida para renovación de pasturas. Para controlar las malezas y especies naturales y permitir la resiembra de especies apropiadas sin necesidad de labores de suelo.
Pasturas de leguminosas	1,0 - 1,5 l/ha	7	Tratamiento como desecante. Pulverizar con equipo terrestre con un volumen de agua no inferior a 100 l/ha, 3 a 7 días antes de la fecha estimada de cosecha.
Siembra Directa	2,0 l/ha	(*)	Tratamiento como herbicida. Aplicar con un volumen mínimo de 150 l/ha de agua, preferiblemente antes de la siembra. La aplicación puede extenderse hasta unos días después de la siembra, siempre que no haya emergido el cultivo. Puede emplearse en mezcla con diquat 40%, herbicidas hormonales y/o residuales adecuados para cada cultivo por sembrar.
Soja	1,0 - 2,0 l/ha	7	Tratamiento como desecante. Aplicar cuando los granos estén fisiológicamente maduros y se desprendan fácilmente de la vaina.
Sorgo	1,5 - 2,0 l/ha		Tratamiento como desecante. En cultivos destinados únicamente a la producción de semilla y forrajes, aplicar con equipo aéreo o terrestre 5 a 10 días antes de la fecha estimada para la cosecha y con un 25% de humedad en el grano.
Trigo	2,0 l/ha		Tratamiento como herbicida en labranza cero o siembra directa. Aplicar con un volumen mínimo de 150 l/ha de agua, preferentemente antes de la siembra. Puede emplearse en mezcla con herbicidas hormonales y/o residuales recomendados para el cultivo de trigo.

(*) Se halla exento de periodo de carencia para el uso como herbicida. En caso que el cultivo o sus subproductos se destinen a la exportación, deberá conocerse el límite máximo de residuos del país de destino y observar el período de carencia que corresponda a ese valor de tolerancia.

Como aproximación a la dimensión relativa del uso agrícola según el cultivo considerado, se muestra un relevamiento de usos agrícolas de plaguicidas que realiza anualmente el US Geological Service (EEUU). En el caso de paraquat, se encontraron datos de tendencias a lo largo de casi 25 años. Se grafica la proporción del total de paraquat utilizado (millones de libras) para cada ciclo anual productivo desde 1992 a 2017. Se observa un uso histórico principalmente dirigido al cultivo de frutales, vid, soja, algodón y maíz, y en los últimos años, también, un uso creciente en pasturas

y forraje, y en menor medida en otros cultivos además de los especificados (WSSA, 2014, USGS, 2020).

En EEUU su registro como herbicida está vigente, si bien los usos autorizados cambian periódicamente dependiendo de los criterios de las autoridades de municipios, estados federados y del gobierno nacional; en ese país, 23 compañías agroquímicas se encuentran actualmente registradas como proveedoras de productos con este ingrediente activo, la gran mayoría de origen norteamericano (NPIRs, 2020).

2.2.1. Aplicaciones agrícolas autorizadas en pre-siembra y pre-emergencia. Recomendaciones generales de uso (CASAFE, 2021).

El paraquat es un concentrado soluble para aplicar con equipos manuales, terrestres y aéreos. Su acción es poco afectada por lluvias inmediatas a la aplicación. Se inactiva en contacto con el suelo, o agua con tierra en suspensión. Temperaturas inferiores a 13°C y días nublados retardan la actividad de paraquat.

-Preparación del caldo de aplicación

Para lograr una correcta preparación del caldo de aplicación, se deben respetar las siguientes instrucciones:

- Agregar agua al tanque hasta la mitad de su volumen.
- Poner en funcionamiento el sistema de agitación.
- Agregar la cantidad necesaria de producto, de acuerdo a la calibración realizada, directamente en el tanque y sin disolución previa. - Corroborar que el producto se disuelva correctamente.
- Completar el tanque con agua, hasta el volumen final.
- Verificar que el sistema de agitación funcione en todo momento.
- Usar el producto dentro de las 24 horas de haber realizado la mezcla de tanque, ya que la efectividad puede reducirse debido a la degradación del producto.
- Re-agitar el caldo antes de reanudar la aplicación.
- Utilizar siempre agua limpia.

El paraquat es corrosivo para el aluminio. Los componentes de aluminio de los equipos pulverizadores que estén expuestos al producto, deberán ser lavados inmediatamente después de

su uso con abundante agua. Se debe asegurar que no existan pérdidas de producto desde el sistema de aplicación.

-Compatibilidad en mezclas con otros herbicidas

Compatibilidad: compatible con diquat formulado al 40%, herbicidas hormonales (2,4-D, MCPA, dicamba) y herbicidas residuales (flurocloridona, flurocloridona+acetoclor, S-metolacloro, imazaquín, linuron, diuron, metribuzín, atrazina, ametrina, simazina). Antes de utilizar en mezcla con otros productos, se debe realizar una prueba a pequeña escala, para evaluar la compatibilidad física y biológica de los componentes y la posible fitotoxicidad para los cultivos. En este sentido, paraquat no genera síntomas de fitotoxicidad en los cultivos registrados, si se siguen las dosis y recomendaciones que figuran en la etiqueta o marbete.

-Equipos de protección personal para las personas que aplican o preparan las mezclas

A fin de generar y mantener la seguridad del aplicador y operarios durante la preparación y aplicación, se debe utilizar ropa protectora adecuada, guantes impermeables, botas de goma, protección facial, camisa de manga larga y pantalones largos o mameluco apropiado.

El producto sin diluir puede dañar los ojos. Evitar todo contacto del formulado con la piel, ojos y ropa. No destapar picos ni boquillas con la boca. Para mayor seguridad, después del tratamiento se debe cambiar y lavar la ropa inmediatamente. Lavarse adecuadamente con abundante agua y jabón. Guardar el sobrante del producto en su envase original, bien cerrado.

-Equipos, volúmenes y técnicas de aplicación

El paraquat debe ser aplicado en el volumen necesario de agua para cubrir uniforme y satisfactoriamente el área a tratar. Se deben lograr al menos 30 - 40 gotas/cm² sobre las hojas de las malezas.

Está prohibida su aplicación con equipos de riego al igual que el uso de aplicadores manuales de ultra bajo volumen (CASAFE, 2021).

Para los cultivos de girasol y legumbres se permite la aplicación terrestre y aérea de paraquat (excepto áreas periurbanas) como desecante en precosecha (CASAFE, 2021)

-Aplicación terrestre

Dada la acción de contacto (no sistémica) de paraquat, es indispensable realizar una pulverización uniforme que cubra completamente las malezas. Se recomienda utilizar pastillas para herbicidas (abanico plano) que aseguren una buena cobertura de gotas del pulverizado, con presión de 40 - 50 lb/pulg² y un volumen no menor a 120 - 150 l/ha de agua. Al utilizar pulverizadores manuales o mochilas, no aplicar concentraciones superiores al 1% (1 litro de formulado cada 100 litros de agua). Se debe asegurar que las boquillas se encuentren en buen estado y que la barra del equipo pulverizador esté ajustada a una altura suficiente para garantizar una cobertura completa.

En el caso de utilizar maquinaria autopropulsada, la misma debe poseer una cabina protegida con filtros especiales para la protección del operario. Por su parte, en caso de aplicar con mochila manual, el aplicador debe poseer el equipo de protección correspondiente a fin de evitar posibles contaminaciones (mameluco, guantes, botas, máscara con filtro de aire, antiparras, etc.).

- Aplicación aérea

- En este tipo de aplicaciones se deben utilizar no menos de 20 l/ha de agua, no debiéndose aplicar con gasoil.
- Antes de iniciar cualquier tratamiento, es imprescindible verificar el correcto calibrado del equipo y el buen funcionamiento de picos (filtros y pastillas), reemplazando las partes defectuosas.
- Mantener el sistema de agitación en movimiento en todo momento.
- Evitar la superposición de franjas durante la pulverización.
- No se deben realizar aplicaciones con altas temperaturas, baja humedad, vientos fuertes, presencia de rocío o ante probabilidades de lluvias inmediatas.
- Suspender las aplicaciones con vientos superiores a los 8 km/hora.
- Evitar la deriva hacia cultivos linderos.
- En caso de aplicar solo para control de malezas, evitar el mojado del follaje o partes verdes del cultivo, si es necesario utilizar pantallas protectoras.
- Para lograr la máxima eficacia, se recomienda aplicarlo acompañado de humectante no iónico a una concentración de 0.2% (200 cm³/100 l de caldo).

-Formas de utilización

El paraquat puede emplearse como herbicida, desecante y defoliante. Puede usarse en combinación con otros herbicidas. Es rápidamente fijado por las arcillas y la materia orgánica del suelo; como consecuencia, no tiene actividad residual en el suelo que pueda afectar a los cultivos

“Paraquat”

posteriores o a la emergencia posterior de las malezas. Todos los cultivos de la rotación pueden ser sembrados o plantados inmediatamente después de la última aplicación de paraquat. En pre-siembra y pre-emergencia no se debe aplicar en suelos carentes de minerales arcillosos.

-Uso como herbicida

Se recomienda el empleo de paraquat sobre malezas en los primeros estadios de crecimiento (en las dos primeras semanas luego de su emergencia). En caso de presencia de malezas más desarrolladas, es aconsejable realizar una mezcla con herbicidas hormonales. Este tratamiento asegura un control rápido y efectivo de las malezas anuales emergidas. Si se desea un control de nuevas emergencias de malezas, puede mezclarse con herbicidas residuales.

Dosis general de uso como herbicida: 1,5 - 3,0 l/ha con volúmenes de agua de 150 a 300 l/ha. Utilizar las dosis mayores cuando las malezas o el cultivo a desecar tengan abundante follaje o como primer tratamiento. Usar la dosis baja como segundo tratamiento o para tratar rebrotes.

-Uso como desecante de pre-cosecha

La desecación de los cultivos es una práctica recomendada cuando se desea anticipar la cosecha y cuando el follaje verde de la especie cultivada o de las malezas imparte humedad a granos y semillas, obstaculizando el trabajo de la cosechadora. En determinadas condiciones y cultivos, el producto puede favorecer la reducción del contenido de humedad de granos y semillas.

-Derrames

Cubrir los derrames con material adsorbente (tierra o arena). Barrer el producto adsorbido y recoger en bolsas o recipientes bien identificados, para su posterior destrucción por empresas autorizadas. Lavar las superficies contaminadas con agua carbonatada o jabonosa y envasar luego el agua de lavado. Evitar la contaminación de aguas quietas o en movimiento. En caso de ocurrencia de derrames en fuentes de agua, interrumpir inmediatamente el consumo humano y animal y contactar al centro de emergencia de la empresa.

2.3. Desvíos de uso en Argentina (residuos que aparecen sin autorización en agroalimentos; usos no autorizados para control de malezas urbanas/suburbanas; almacenamiento/acopio ilegal)

2.3.1. Usos agrícolas no autorizados

- Uso inapropiado en plantaciones de tabaco

Según un informe del 2007 de la Secretaría de Ambiente y Desarrollo Sustentable del Ministerio de Salud de la Nación una situación preocupante era que las empresas tabacaleras ofrecían el principio activo paraquat bajo la formulación comercial Gramoxone®, un herbicida de mayor toxicidad aguda que los que se vienen utilizando en este tipo de cultivos como son clomazone, napropamida, trifluralina y s-metolacloro. A pesar de que Paraquat no fue detectado en las encuestas, dado que únicamente se registraban los más utilizados, en la charla informal con los productores surgió el dato de su uso. El paraquat no está permitido como herbicida en cultivos de tabaco, por lo cual esto constituye un caso conocido como “desvío de uso” es decir utilización de un fitosanitario fuera de registro (SAyDA, OPS, AAMMA, 2007).

- Uso en plantaciones de colza (Uruguay)

Recientemente, el Ministerio de Ganadería, Agricultura y Pesca de Uruguay dio a conocer una advertencia sobre el uso de paraquat en plantaciones de *Brassica carinata* (colza) debido a desvíos de uso y violaciones en los niveles de residuos (MGAP, 2020). El producto diquat es el único ingrediente activo registrado como herbicida/desecante en colza con registro y autorizado en Uruguay. Según el gobierno uruguayo, se deberán consultar las etiquetas (intervalo pre-cosecha, dosis) para que su uso no implique incrementos en los residuos detectables en el grano cosechado (MGAP, 2020).

- Uso en cebos tóxicos para repeler o eliminar animales peligrosos

Los cebos tóxicos se utilizan en muchas zonas de nuestro país para repeler o eliminar la presencia de animales que representan una amenaza para los bienes materiales y/o la salud pública, como es el caso del zorro colorado, el puma y otros felinos salvajes. Estas acciones informales de los particulares ponen en riesgo la biodiversidad y la conservación de especies de alto valor ecosistémico como el cóndor andino, por lo cual el Ministerio de Ambiente y Desarrollo Sostenible

realiza programas que intentan prevenir y mitigar este problema. Dentro de los pocos reportes de instituciones públicas y ONGs que existen sobre uso de cebos para control de predadores y alimañas en áreas suburbanas y rurales, no se registra el uso de productos formulados con paraquat con este fin (Ministerio de Ambiente, 2020).

3. Estimación de la cantidad de producto producido, importado, exportado y utilizado

El Paraquat se utiliza con fines agrícolas en dosis entre 1,5 y 3 l/ha, utilizándose volúmenes finales entre 150 a 300 L para pre-cosecha, post-siembra y pre-emergencia (CASAFE, 2019). En cultivos en línea donde sólo una parte de la superficie está ocupada por la planta (cereales, oleaginosas, hortícolas, ornamentales y viveros) se debe aplicar entre las líneas del cultivo implantado. Las dosis recomendadas para el caso de labranza cero o siembra directa es de 2 l/ha, preferentemente antes de la siembra. En cultivos de forrajeras como alfalfa puede aplicarse en dosis de 3 a 4 l/ha. Para el caso de viñedos, frutales de pepita, carozo y cítricos, olivo, té, yerba mate y forestales se aconseja el uso de una dosis general que va de 1,5 – 3 l/ha. En cultivos de caña de azúcar puede usarse como herbicida o como desecante en dosis de 1,5– 3 l/ha al igual que en cultivos de algodón como defoliante en dosis de 0,7-1,0 l/ha (CASAFE, 2019).

Como se puede apreciar en el siguiente Cuadro, para Argentina se observa un incremento de 2,6 veces en la utilización de paraquat (Kg) en los últimos 6 años, respecto a 2013 (Tabla 14).

Tabla 14: Importaciones de paraquat (Fuente: SENASA)

Año	Paraquat (ton)	Precio (USD/FOB)
2013	6.343,00	18.438.316,38
2014	7.506,31	26.961.239,00
2015	9.836,65	28.473.015,74
2016	8.249,74	15.153.086,51
2017	15.566,45	36.631.037,44
2018	17.730,79	48.416.018,44

A modo de ejemplo, puede mencionarse que durante el periodo 2018-2019 el consumo interno de paraquat fue de 9 millones de litros (formulado al 20%) incluida la combinación comercial con el herbicida diurón el que representó un 15% del total (Cerillo®, Syngenta Agro S.A.).

El SENASA a través de la Dirección de Agroquímicos y Biológicos informa valores de importación y exportación de paraquat. En las Figuras 9 y 10 se puede observar los valores anuales (periodo 2006 a 2020) de importación y exportación (cuando los hubiese) expresados en toneladas para el total de formulaciones empleadas, respectivamente.

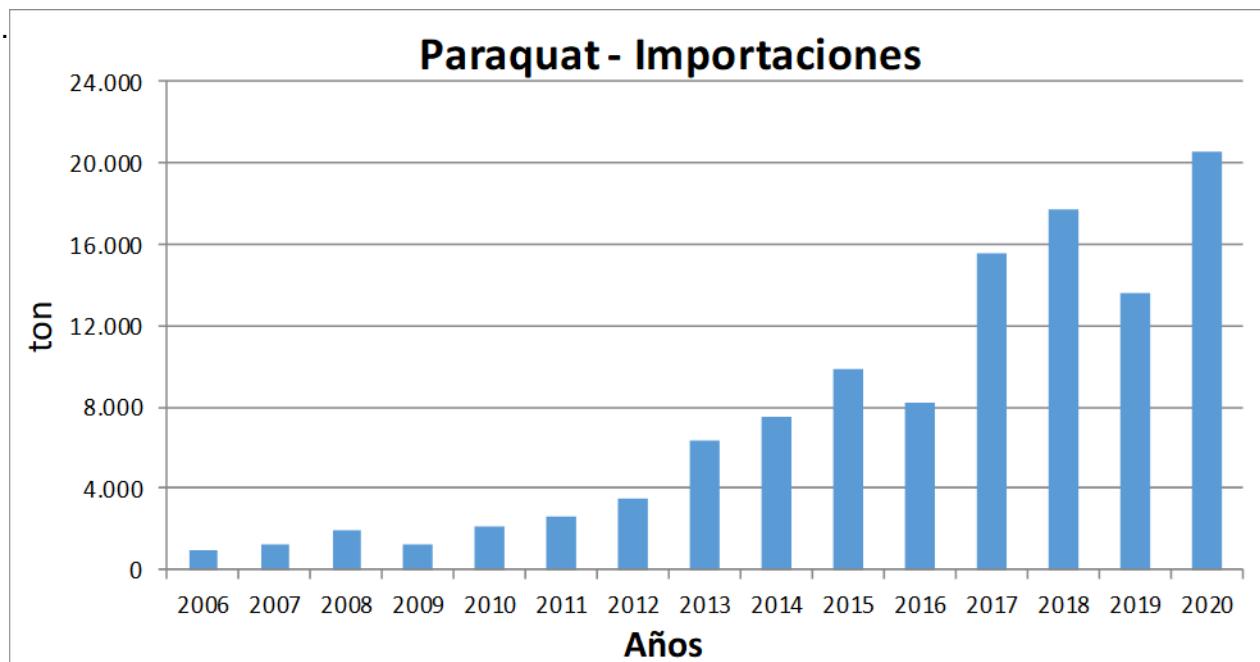


Figura 9: Importaciones de paraquat durante el periodo 2006 hasta 2020

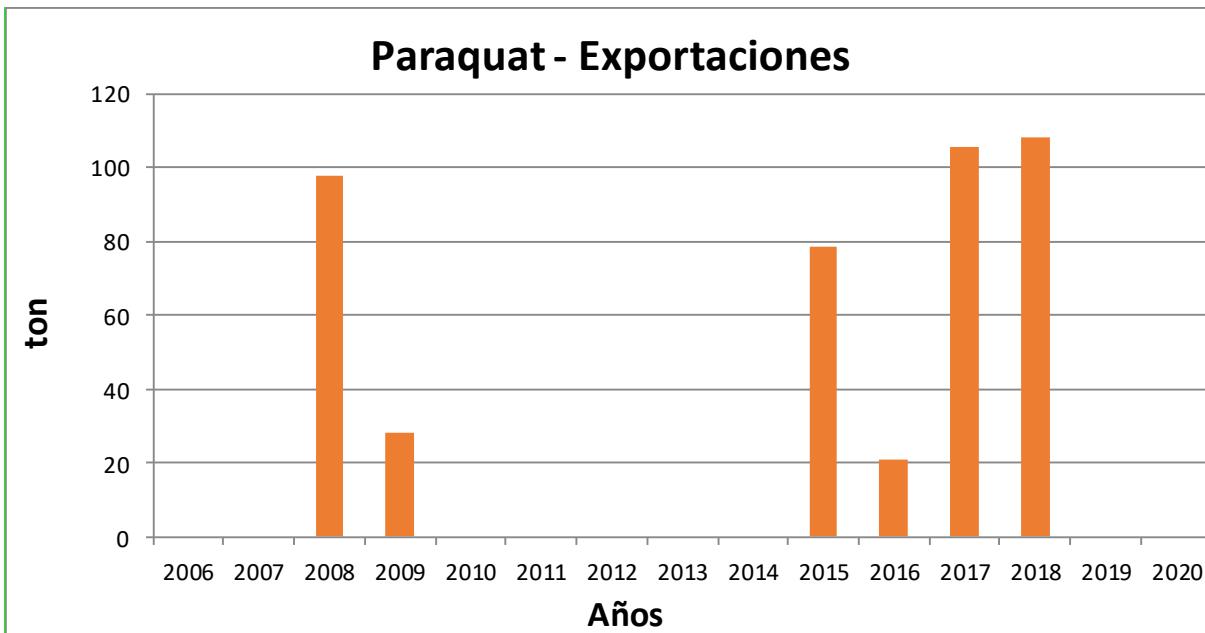


Figura 10: Exportaciones de Paraquat durante el período 2008 hasta 2020. Nótese que la escala del eje Y (ton) es aproximadamente 100 veces más pequeña que la que ilustra las tendencias de las importaciones.

Como puede observarse en la Figura 9 para el año 2006 la importación de paraquat fue de 1-2 ton y desde ese año en adelante, existió una tendencia clara a la suba aumentándose aproximadamente en un 2000% las importaciones de dicho herbicida al 2020. Como punto de referencia, se puede mencionar que mientras el volumen total de acetoclor importado en Argentina bajó de $\sim 5-6 \times 10^3$ ton (2006-2008) a $\sim 2,5-4 \times 10^3$ t (2017-2020) para paraquat las importaciones crecieron desde menos de $\sim 1-2 \times 10^3$ ton (2006-2008) a $\sim 14-20 \times 10^3$ t (2017-2018).

A fin de comparar las tendencias de importaciones de paraquat en Argentina, se presentan datos de algunos países de la misma región sudamericana donde se utiliza este herbicida

Según los datos publicados por el Instituto Brasileño de Medio Ambiente y Recursos Naturales Renovables (IBAMA), en 2017, el paraquat ocupó el octavo lugar en la lista de los diez plaguicidas más vendidos de Brasil, con un volumen de ventas superior a las 11.000 toneladas. En 2018, el producto ascendió al sexto lugar, con un volumen de ventas superior a las 13.000 toneladas. Estos valores son aproximadamente 2/3 de las toneladas importadas por Argentina. Cabe destacar que, en Brasil, la Agencia Nacional de Vigilancia de la Salud (ANVISA) tomó la decisión de prohibir el ingrediente activo paraquat, cuya entrada en vigor fue prevista para el 22 de septiembre de 2020, de acuerdo con las reglas de la Resolución de Dirección Colegiada (RDC) 177/2017 (<http://news.agropages.com/News/NewsDetail---34367.htm>)

En Paraguay el paraquat es utilizado como desecante en los campos de soja y su importación se duplicó en los últimos cinco años llegando a 9000 ton en el 2018, según datos del Servicio Nacional de Calidad y Sanidad Vegetal y de Semillas (Senave) (<https://www.baseis.org.py/sojeros-continuan-utilizando-agrotoxicos-altamente-peligrosos/>). En 2015 se importaron 1.624.220 litros de paraquat, y 14.400 litros de la mezcla paraquat + Diuron (<http://www.agroquimicospy.com/assets/media/numeros-de-la-importacion-de-agroquimicos.pdf>).

Consultada otra fuente consultada (Ávila y García, 2019) publicaron datos del SENAVE detallando que los datos de importación desde el 2012 al 2018 corresponde a 6.188,04 ton, 5.723,04 ton, 7.754,23 ton, 10.547,06 ton, 8.644,73 ton, 9.776,41 ton y 8.770,07 ton respectivamente para cada año. Estos datos confirman que ocurre la misma tendencia creciente que en argentina de la importación de este herbicida, pero correspondiendo aproximadamente a la mitad de lo importado por Argentina.

En Uruguay, se observó un creciente uso de herbicidas durante el período 2005 al 2014 y una merma desde 2015 al 2019. Para el caso de Paraquat, los datos de importación dadas por la Dirección General de Servicios Agrícolas, dependencia del Ministerio de Ganadería, Agricultura y Pesca de dicho país para los años 2015 a 2019 fueron 96,01 ton, 158,06 ton, 134,04 ton, 266,90 ton y 202,24 ton respectivamente. Estos valores denotan una tendencia al crecimiento, algo similar que en Argentina pero son sustancialmente más bajos que los importados por nuestro país.

Respecto a cuanto es el consumo interno para Argentina el paraquat, por el momento, no fueron puestos a disposición los datos para este equipo de trabajo.

4. Dinámica ambiental considerando sus fuentes y reservorios

4.1. Liberación no controlada desde la cadena productiva (por ej., manejo/descarte de envases; limpieza de camiones y equipamientos en forma inadecuada/negligente; silos; deriva; zona buffer)

La liberación no controlada de paraquat puede tener diversos orígenes (Casadinho, 2019):

- Limpieza de equipos en cursos de agua, reservorios de agua, tanques o instalaciones no apropiadas.
- Comercialización de herbicida fraccionado a usuarios no idóneos.
- Limpieza de envases.
- Descarte y quema de envases.
- Aplicaciones en días ventosos.
- Equipos de aplicación circulando con pérdidas.

“Paraquat”

- Almacenamiento al aire libre.
- Envases deteriorados.
- Distribución a granel.

Efectos negativos de largo plazo sobre el suelo del empleo agrícola de paraquat y diquat (Yeates et al. 1976):

- 1) Reducción en la densidad y estabilidad de los agregados del suelo.
- 2) Reducción en la abundancia y diversidad de la nematofauna.
- 3) Reducción del número de algunos grupos de bacterias tales como la clase Clostridia.
- 4) Reducción del carbono orgánico y los valores de pH del suelo.
- 5) Reducción en la absorción de oxígeno, en la producción de dióxido de carbono y en la actividad de las enzimas dehidrogenasas.

4.2. Comportamiento Ambiental

4.2.1. Movilidad en suelo, agua, aire y biota

Una vez aplicados, los plaguicidas se desplazan entre los distintos compartimientos ambientales (aire, agua, suelo y biota) hasta el compartimiento ambiental hacia el cual tienen mayor afinidad.

Este destino se encuentra determinado no solo por las propiedades físico-químicas del compuesto (presión de vapor, su coeficiente de partición octanol-agua y su solubilidad en agua) sino también por las características del medio con el que interactúa (Carlile B., 2006).

El comportamiento del paraquat en el ambiente puede resumirse de acuerdo a la Figura 11.

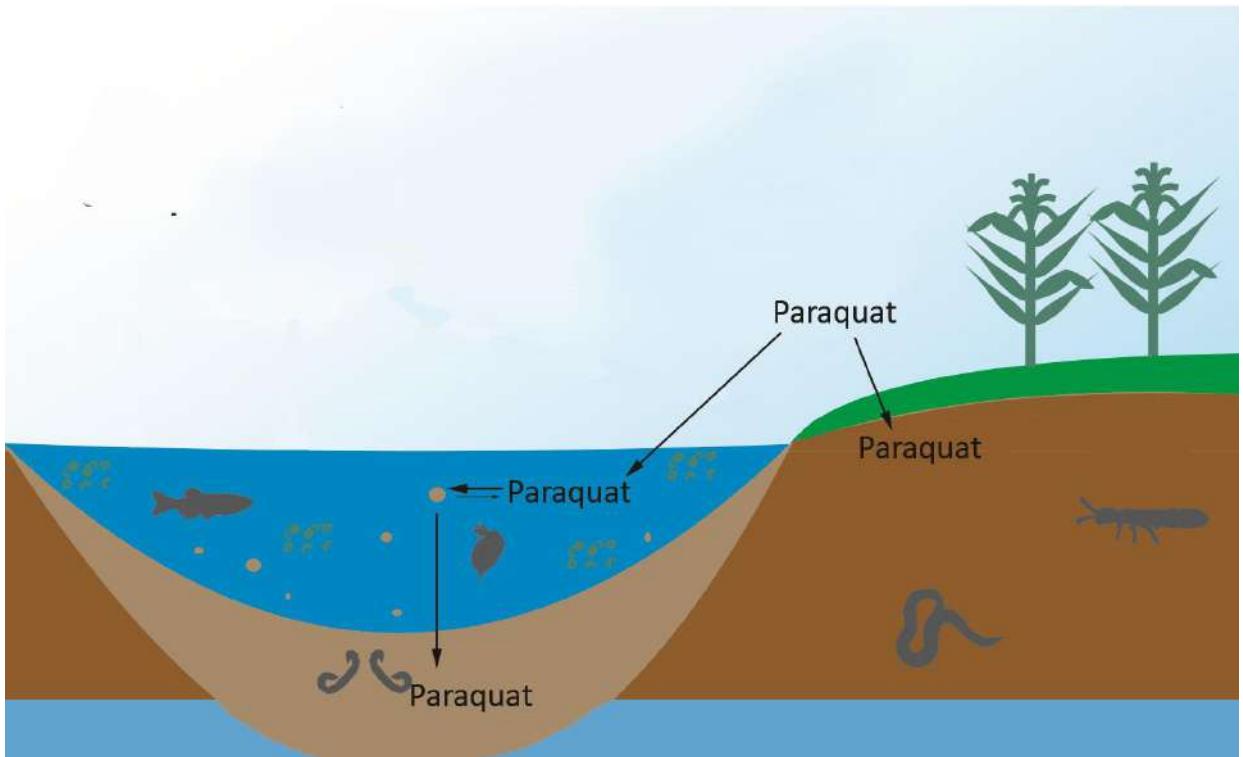


Figura 11: Distribución de paraquat en el ambiente.

4.2.1.1. Comportamiento en la atmósfera

En las actividades agrícolas y hortícolas tendientes al control de las malezas, la mayoría de los herbicidas se introducen en los campos cultivados o en general al medio ambiente como aerosoles en una solución diluida del producto comercial. El paraquat presenta una presión de vapor muy baja por lo que, una vez liberado al aire, existirá únicamente en la atmósfera como materia particulada en suspensión (Tabla 14); luego de su liberación y movilización en el aire, es eliminado mediante deposición húmeda y seca (Bidleman, 1988).

La capacidad de un plaguicida para evaporarse o permanecer en fase gaseosa está determinada principalmente por su presión de vapor. La volatilidad de un compuesto puede clasificarse en función de los valores de presión de vapor según se indican en la Tabla 15.

Tabla 15: Clasificación de la volatilidad en función de la presión de vapor a 25°C. Tomado y adaptado de USEPA 2008

Clasificación	Presión de Vapor (Pa m ³ mol ⁻¹)
Alta	>100
Ligera	0.1 - 100
No volátil	<0.1

(Torri 2015)

El muy bajo valor de presión de vapor reportado para paraquat indica que, una vez liberado al aire, existirá únicamente en la atmósfera como material particulado en suspensión. Luego de su liberación y movilización en el aire, es eliminado mediante deposición húmeda y seca (Bidleman, 1988). El paraquat se mueve en la atmósfera, desde su sitio de aplicación, solamente adsorbido a partículas de suelo, por lo que no es esperable que sea transportado a grandes distancias.

El paraquat suspendido en el aire es muy poco susceptible a la fotólisis directa de la luz solar ya que no contiene cromóforos que absorban a longitudes de onda >290 nm (Lyman, 1990). Por este motivo, presenta un peligro potencial para los trabajadores rurales ya que puede ser inhalado desde sus fuentes de emisión al aire. Sin embargo, se ha visto que la principal vía de ingreso al cuerpo humano es a través de la absorción dérmica (piel, mucosas, ojos, etc) desde el aerosol suspendido en el aire. (Zhou 2013; Tsai, 2013).

4.2.1.2. Comportamiento en el suelo

- Adsorción al suelo

El paraquat contiene en su estructura molecular un nitrógeno (N) cuaternario que se ioniza completamente en soluciones acuosas generando una especie catiónica. La capacidad de formar cationes hace que el paraquat sea fuertemente adsorbido a las partículas minerales del suelo, especialmente a la arcilla debido a la carga superficial negativa que estas presentan (Haque, 1975; Stevenson, 1972; WSSA 1989). La fuerza de la interacción depende del tipo de arcilla presente. Así, la caolinita, que presenta una red típica no expandible, adsorbe aproximadamente 3000 mg/Kg de herbicida, mientras que la montmorillonita (de redícola expandible) adsorbe aproximadamente de 80000 mg/Kg, esta significativa diferencia se debe a la capacidad que presentan las moléculas planas de paraquat para intercalarse entre las capas de la red (Knight y Denny , 1970). Por otro lado, la adsorción de paraquat catiónico puede ocurrir también, a través de mecanismos de

“Paraquat”

intercambio catiónico, a los grupos carboxílicos y fenólicos constituyentes de la materia orgánica, aunque dicha adsorción es notablemente más débil que en la arcilla (Khan, 1980; Maqueda, 1989; Sojo, 1989).

El grado de sorción de un plaguicida en el suelo se expresa generalmente a través del coeficiente de reparto agua-suelo, o coeficiente de adsorción *Kd*, definido como:

$$Kd = \frac{[\text{plaguicida}]_{\text{suelo}}}{[\text{plaguicida}]_{\text{agua}}}$$

Debido a que la adsorción de gran parte de los plaguicidas ocurre mayormente sobre la materia orgánica del suelo, suelen normalizarse los valores de los coeficientes *Kd* en base al contenido de materia orgánica del suelo, para obtener el coeficiente de adsorción *Koc*:

$$Koc = \frac{Kd \times 100}{\% \text{Corgánico}}$$

Siendo %Corgánico el contenido de materia orgánica del suelo. La movilidad de un plaguicida en el suelo está directamente relacionada con los valores de *Koc* que presenta, siendo mayor su movilidad cuanto menor es su valor de *Koc*.

Los valores de *Koc* reportados para paraquat (15473-1000000; 8400-40000000) (Gustafson., 1993; Wauchope, 1992; Reinbold, 1979; Foster, 1991; Kenaga, 1980; Webb, 2008; USDA 2001; Pesticides residues in food 2004, 182/1) indican que este herbicida no presentará movilidad en el suelo.

Tabla 16: Clasificación de la movilidad de los plaguicidas en el suelo según el valor de Log *Koc*

Clasificación	<i>Koc</i> (L/Kg)
Extremadamente móvil	<50
Muy móvil	50 - 150
Medianamente móvil	150 - 500
Ligeramente móvil	500 - 2000
Inmóvil	>2000

(Jenkins et al, 1999; Torri 2015)

El riesgo de lixiviación de un plaguicida hacia el agua subterránea es estimado mediante el índice GUS (Groundwater Ubiquity Score, Gustafson 1988). Este índice depende de la persistencia (DT50) y la adsorción (Koc) del compuesto en el suelo (Kerle et al., 1996):

$$GUS = \log(DT50) \times [4 - \log(Koc)]$$

Según el índice de GUS los plaguicidas pueden clasificarse como se indica en la Tabla 16.

Tabla 17: Clasificación de los pesticidas mediante el índice GUS (Groundwater Ubiquity Score, Gustafson 1988)

Clasificación	Índice GUS
Lixiviables	>2.8
Intervalo de transición	Entre 1.8 y 2.8
No lixiviables	<1.8

(Gustafson 1988)

Los estudios de campo y los estudios de lixiviación en columnas de suelo han demostrado que el paraquat no lixivia en condiciones ambientales (Helling, 1971; Riley, 1991; Patiero-Moure, 2007; Ouyang, 2004). Los valores de Índice GUS reportados para paraquat son menores a 1.8 (Amondham et al., 2006), lo que refleja el bajo potencial de lixiviación que presenta el paraquat. Sin embargo, algo de lixiviación de paraquat puede ocurrir en condiciones favorables para la formación de coloides en el suelo (por ejemplo, con agua de baja conductividad electrolítica). En tales casos, el paso de coloides que contienen paraquat adsorbido a través de los poros del suelo puede explicar el transporte del herbicida (Vinten, 1983).

- Persistencia en el suelo

La muy fuerte adsorción que presenta el paraquat al suelo restringe su actividad biológica, impide que despliegue su acción herbicida o su impacto ecotoxicológico, y reduce su susceptibilidad a la degradación microbiana o la fotodescomposición (Burns and Audus, 1970; Smith and Oehme, 1991). La mayor tasa de degradación sería posible en el período inmediato posterior a la aplicación en el suelo mientras el herbicida se adsorbe débilmente en los componentes orgánicos del suelo. (Burns and Audus, 1970; Ricketts, 1999; Lee, 1999; Murray, 1997). La biodegradación del paraquat es muy lenta al poco tiempo de su aplicación debido a su fuerte adsorción a la arcilla y a la materia orgánica (Calderbank, 1976; WHO 1984; Haque, 1975; Stevenson, 1972; WSSA 1989).

Si bien el paraquat no es intrínsecamente estable ni a la fotólisis ni al metabolismo microbiano en cultivos de laboratorio (Summers, 1980), una vez en la matriz del suelo, una unión muy fuerte reduce su biodisponibilidad y, por lo tanto, ralentiza enormemente la degradación aeróbica por parte de los microorganismos del suelo.

El tiempo de vida media (DT50) de un plaguicida está definido como el tiempo (en días, semanas o años) requerido para que la concentración del plaguicida después de la aplicación se reduzca a la mitad, y es indicativo de la persistencia del plaguicida. La persistencia se define como el periodo durante el cual los plaguicidas retienen sus características físicas, químicas y funcionales en el ambiente luego de su emisión. La persistencia es de gran importancia puesto que, junto con la movilidad, determina en gran medida su comportamiento ambiental. Según su persistencia, los plaguicidas pueden clasificarse según se muestra en la Tabla 18.

Tabla 18: Clasificación de la persistencia de los plaguicidas expresada en términos de tiempo medio de disipación (Kerle et al., 2007).

Clasificación	Tiempo vida media
No persistente	<30 días
Moderadamente persistente	30 – 100 días
Persistente	>100 días

(Kerle et al., 2007)

Ensayos de larga duración (10-12 años) estiman una vida media (DT50) del paraquat en suelo entre 4.6 y 6.6 años, degradándose aproximadamente un 10 % del compuesto cada año. Estos valores permiten clasificar al paraquat como persistente en el medio ambiente. Los metabolitos intermedios principales el 4-carboxi-1-metilpiridio y la metilamina, para finalmente degradarse completamente a amoníaco, dióxido de carbono y agua (Fryer, 1975, Huang, 2019). A su vez, no se observaron efectos residuales en cultivos posteriores a la aplicación de paraquat (maíz, trigo, soja y césped bermuda) ni la detección de residuos de paraquat en ninguno de los granos cosechados, siempre y cuando las dosis aplicadas (kg i.a./ha) fueran las recomendadas. Estos estudios emplearon paraquat aplicado directamente al suelo desnudo o con poca vegetación, pero en la práctica, las malezas que se busca controlar interceptan una proporción sustancial del compuesto rociado, quizás hasta el 80 %, dependiendo de la cantidad de maleza presente y de su crecimiento. Por lo tanto, la rápida absorción al tejido vegetal y la fotólisis de superficie puede dar como resultado que las dosis que llegan al suelo sean menores que la cantidad aplicada, dependiendo de distintos

factores como el cultivo o la maquinaria empleada para su aplicación, entre otros (Slade, 1965; Slade, 1966).

Si bien la fotodegradación del paraquat en el aire no es significativa, puede ocurrir con bastante rapidez en las hojas de las plantas o en las superficies del suelo expuestas a la luz solar, ya que cuando está adsorbido en una superficie como las hojas de las plantas y el suelo, se produce una amplificación del pico máximo de absorción de luz de 275 nm a longitudes de onda más largas, que permitirán la absorción de suficiente radiación solar entre las longitudes de onda de 290 y 310 nm para iniciar la fotólisis (Calderbank, 1976; MacBean, 2008). La fotodegradación puede llegar a ser el mecanismo predominante de degradación del paraquat en los suelos (Smith and Mayfield, 1978), siendo los principales productos intermediarios el ion 4-carboxi-1-metilpiridio y la metilamina (Calderbank, 1976; Funderburk, 1967). Estos productos son considerados de baja toxicidad y se descomponen fácilmente, por lo que no se espera que produzcan efectos ambientales adversos.

La volatilidad también es un factor determinante en la persistencia de un plaguicida en el suelo. Para estimar la volatilidad es importante considerar la presión de vapor y el valor de la constante de Henry (K_H). Mientras que la presión de vapor refleja la volatilización de un compuesto desde una superficie seca, la K_H indica el coeficiente de distribución del plaguicida entre la fase líquida (solución del suelo) y vapor. Altos valores de K_H se relacionan con una mayor tendencia a volatilizar desde la solución líquida del suelo. La volatilidad suele relacionarse con el K_H (Lyman et al., 1990)

Tabla 19: Clasificación potencial a volatilizar desde la solución líquida del suelo a la fase gaseosa (constante de Henry)

Clasificación	K_H (atm m ³ /mol)
No volátil	<3 x 10 ⁻⁷
Baja volatilidad	3 x 10 ⁻⁷ – 1 x 10 ⁻⁵
Moderadamente volátil	1 x 10 ⁻⁵ – 1 x 10 ⁻³
Volátil	>1 x 10 ⁻³

Los muy bajos valores de presión de vapor y K_H que presenta el paraquat indican que no presenta una significativa volatilización desde las superficies húmedas o secas del suelo, por lo que estos procesos no son importantes en la disipación ambiental de este herbicida (Lyman, 1990).

- Biodegradación en suelo

La muy fuerte adsorción del paraquat al suelo reduce rápidamente su biodisponibilidad en el medio ambiente, pudiendo persistir durante varios años ligado al suelo (Ye et al., 2008). Sin embargo, a pesar de esta interacción, el paraquat puede sufrir una lenta degradación bajo una variedad de condiciones. Más relevante para las condiciones ambientales es su rápida fotodegradación en superficies expuestas a la luz, por ejemplo, las superficies de las plantas (Slade, 1966) o los primeros centímetros del suelo (Hebert, 1990; Rongchao et al., 2016; Jaiswal et al., 2017). La fotodegradación en las superficies del suelo puede ocurrir durante varias semanas y depende de la intensidad de los rayos ultravioleta en el rango de longitudes de onda de 285 a 310 nm (Funderburk, 1988; Jafarinejad 2015; Zahedi et al. 2015). El paraquat también se somete a fotólisis en solución acuosa a 257 nm para formar la N-metilbetaína del ácido isonicotínico y posteriormente el clorhidrato de metilamina (Slade, 1965).

Tanto los estudios de laboratorio como los de campo han demostrado que el paraquat es intrínsecamente biodegradable por los microorganismos del suelo, incluida una variedad de bacterias y hongos (Funderburk, 1967; Summers, 1980; Dyson, 1997; Ricketts, 1998; Ricketts 1999; Roberts et al., 2002; Ismail et al., 2011; Wu et al., 2013). Aunque hay pocos informes de especies microbianas capaces de metabolizar el paraquat como única fuente de carbono (Imai, 1989; Tu y Bollen, 2006), hay muchos ejemplos de cometabolismo en presencia de otra fuente de carbono ya que el herbicida puede actuar como la única fuente de N (Carr et al., 1985). La degradación puede ocurrir tanto en condiciones aeróbicas (Ismail et al., 2011) como anaeróbicas (Lee et al., 1995), experimentos de laboratorio *in vitro* (Carr et al., 1985) o en estudios de disipación de campo (Amondham et al., 2006). Es probable que la degradación se produzca a través de la desmetilación seguida de la escisión del anillo (Baldwin, 1966). También se ha observado una apreciable degradación microbiana del paraquat absorbido en la superficie de las hojas (Lee et., 1995). Por lo tanto, el comportamiento del paraquat en el suelo se caracteriza por una fuerte adsorción que hace que la mayor parte del mismo no esté disponible biológicamente, pero esta fracción está en equilibrio con una concentración extremadamente pequeña en la solución del suelo que está sujeta a biodegradación. Los microorganismos solo pueden utilizar y degradar menos del 1% del paraquat presente en el suelo (Roberts et al., 2002) y su vida media puede ser de hasta 3-6.6 años (Hance et al., 1980; Pateiro-Moure et al., 2009). Alexander (1999) concluyó que los microorganismos podrían degradar completamente el paraquat del suelo en 6 años. A su vez, la adsorción de paraquat en un suelo particular dependerá de la cantidad y tipo de minerales arcillosos y, en menor medida, la cantidad de materia orgánica del suelo. La cinética de adsorción es a través de un proceso bifásico. Inicialmente, la mayor parte del paraquat que entra en contacto con el suelo

se adsorbe rápidamente, seguido por una etapa de adsorción más lenta que da como resultado un equilibrio estable. Se cree que esta segunda fase implica una difusión lenta a sitios de adsorción menos accesibles (Coats, 1964; Knight, 1970). El papel que juegan los diferentes minerales arcillosos y materia orgánica en el comportamiento del paraquat depende claramente de varios mecanismos diferentes. La adsorción rápida primaria del paraquat es a través del intercambio catiónico, donde las moléculas de paraquat con carga positiva son atraídos hacia los minerales y materia orgánica cargados negativamente en el suelo. También se han informado otros procesos, a saber, fuerzas de van der Waals, formación de complejos de transferencia de carga y enlaces de hidrógeno (Roberts et al., 2002).

Se han reportado varios microorganismos, incluidos hongos, bacterias y levaduras, que degradan eficazmente al paraquat (Wu et al., 2013; Bai et al., 2014). Estos microorganismos se han aislado de suelos contaminados y se han depositado en bancos de cultivos microbianos. Cuatro cepas bacterianas, incluidas *Aerobacter aerogenes*, *Agrobacterium tumefaciens*, *Pseudomonas fluorescens* y *Bacillus cereus*, se han caracterizado por la mineralización completa de paraquat y su utilización como única fuente de carbono o nitrógeno (Tu y Bollen, 2006). También demostraron capacidad para degradar paraquat bacterias como *Oscillospira* sp. BCK-1, *Clostridium prazmowski* BCK-2 y *Sporohalobacter orenetal* BCK-3 (Han et al., 2014), *Pseudomonas putida* (Zauscher et al., 2002), *Enterobacter cloacae* (Wu et al., 2013) y *Flavobacterium* spp. (Murray et al., 1997).

Algunos estudios han revelado que el uso de cultivos bacterianos mixtos (consorcio) dio como resultado una mayor degradación del herbicida (Nawong et al., 2018; Tian et al., 2018), por ejemplo, un cultivo mixto comprendido por *Roseateles terrae*, *Bacillus* sp., *Escherichia coli* y *P. fluorescens* (Li et al, 2017) y el tapete microbiano patentado (consorcio de cianobacterias [*Oscillatoria* sp.] y bacterias) utilizado por Murray, Phillips y Bender (1997).

Además de las bacterias, los sistemas fúngicos también pueden degradar eficazmente el paraquat, incluso a tasas mayores. *Lipomyces starkeyi* Lod y Rij (Burns y Audus 1970; Carr et al., 1985; Alexander, 1999) y los hongos *Neocosmospora vasinfecta* (Funderburk y Bozarth 1967) presentan una gran capacidad para degradar el paraquat, principalmente en condiciones aeróbicas. Los estudios de biodegradación muestran que los microorganismos no exhiben una eficiencia similar en la degradación de diferentes concentraciones de paraquat (Camachomorales et al. 2017b; Camachomorales et al. 2017a).

Hasta la fecha, no se han informado las vías de degradación del paraquat en los distintos microorganismos. Se sabe que el primer paso en la biodegradación es la desmetilación del paraquat para formar monoquat. Luego, la escisión oxidativa del anillo del monoquat para formar el ión 4-carboxi-1-metilpiridinio (Dinis-Oliveira et al., 2008). El ión 4-carboxi-1-metilpiridinio se

“Paraquat”

degrada fácilmente en el suelo en metilamina y CO₂ por la actividad microbiana (Singh y Singh, 2016). La metilamina puede ser utilizada como fuente de nitrógeno y carbono para el crecimiento microbiano. Los productos intermedios identificados de la fragmentación del anillo son los ácidos carboxílicos oxalato, formiato y succinato, mientras que la metilamina y el dióxido de carbono se detectaron como los metabolitos finales. Sin embargo, la enzimología de la degradación del paraquat rara vez se informa y no se han identificado otros intermediarios. Los microbios que degradan el paraquat podrían utilizar el producto de las vías ascendentes de la energía celular a través de las vías del ácido glicolítico y tricarboxílico (Huang et al., 2019).

Existen discrepancias acerca del efecto que ocasiona el paraquat en la microbiota del suelo. Ensayos de larga duración concluyeron que las aplicaciones repetidas de paraquat al suelo no afectan a las poblaciones microbianas ni a la biomasa (propágulos totales, algas, bacterias, hongos, actinomicetos y la levadura *Lipomyces starkeyi*), sólo a veces se insinuaba una pequeña diferencia en el número de hongos y *L. starkeyi* (Roberts et al., 2002). Por el contrario, otros trabajos consideran al paraquat tóxico para los hongos y las bacterias del suelo, lo que provoca una reducción de su población y diversidad (Gadkari, 1988; Sahid et al., 1992). En este sentido, la aplicación de Gramoxone puro ha demostrado que el paraquat suprime las bacterias cultivables del suelo (Sebiomo, 2011). El paraquat en mezcla con diquat en herbicidas comerciales ha ocasionado un incremento en los hongos del suelo (Mekwatanakarn, 1987), una reducción en los nematodos y bacterias del suelo y una supresión en la diversidad de nematodos (Yeates, 1976).

“Paraquat”

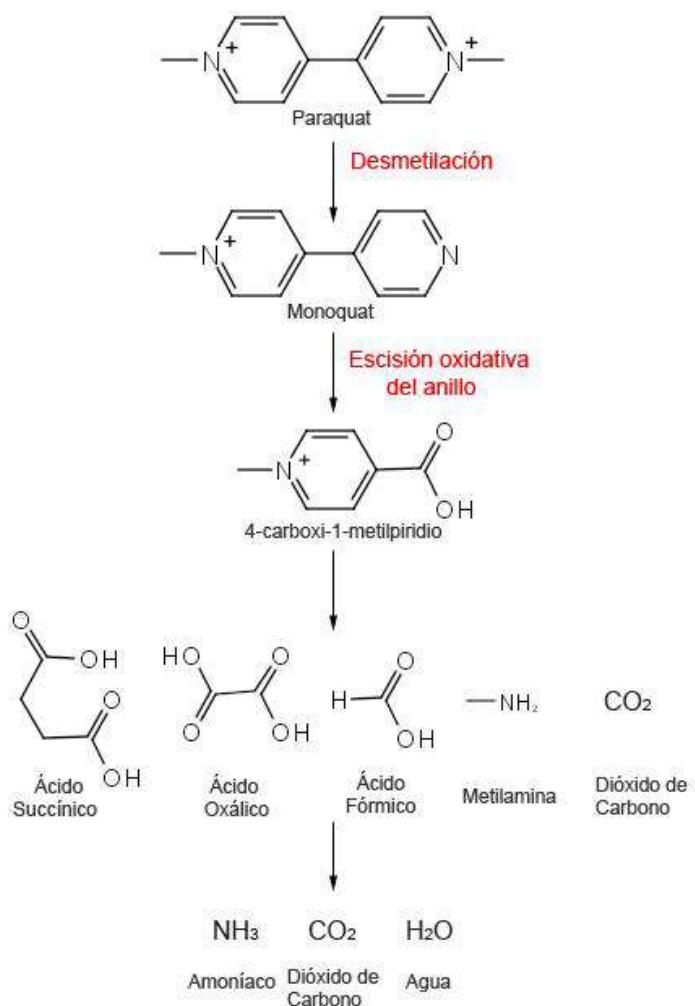


Figura 12: Vía de degradación propuesta para el paraquat por los microorganismos del suelo.
Adaptada de Huang et al., 2019

4.2.1.3. Comportamiento en medio acuático

En el ambiente acuático el paraquat es adsorbido por los sedimentos, el material particulado en suspensión y por la vegetación acuática. En este último caso, al descomponerse los tejidos de los organismos el compuesto es liberado y fijado al sedimento. Su persistencia en este medio puede ser mayor que en el suelo por la limitada disponibilidad de oxígeno (Chean, 1998; Lee, 1999). Al igual que lo mencionado para la movilidad suelo→aire, el bajo valor de K_H que presenta refleja que la volatilización desde la superficie del agua se considera un proceso de baja relevancia para los impactos ecotoxicológicos de paraquat. Además, el paraquat no experimenta procesos de hidrólisis ni fotólisis significativos entre pH 5-9 (Upton, 1985; Parker y Leahey, 1988).

“Paraquat”

Para estimar el potencial de un plaguicida para ingresar y almacenarse en los organismos vivos en relación con la concentración de esa misma sustancia en el medio circundante es importante considerar dos parámetros, el coeficiente de partición octanol-agua (Kow) y el factor de bioconcentración (BCF). El coeficiente de partición octanol-agua (Kow) es una medida de la distribución del plaguicida entre dos solventes inmiscibles, agua (polar) y n-octanol (relativamente no polar):

$$K_{ow} = \frac{[plaguicida]_{octanol}}{[plaguicida]_{agua}}$$

Se utiliza el n-octanol por ser un compuesto que simula la fase lipídica de la biota, reproduciendo el reparto entre fases acuosas y biológicas. Los plaguicidas que presentan bajos valores de Kow (<10) se consideran hidrofílicos. Por el contrario, cuanto mayor es el Kow, menos polar es la sustancia. El criterio utilizado por el Convenio de Estocolmo establece que se tomarán como bioacumulables aquellas sustancias con un log(Kow) mayor a 5.

Por otro lado, la bioconcentración se refiere al aumento en la concentración de un compuesto dentro del organismo que se da únicamente desde el agua o el aire. La magnitud de la bioconcentración que se expresa como el factor de bioconcentración (FBC), definido como:

$$BCF = \frac{[plaguicida]_{biota}}{[plaguicida]_{agua}}$$

El paraquat presenta un valor de log(Kow) menor a 5 y valores de BCF (factor de bioconcentración) de 0,05 a 6,9 reportados para la trucha arco iris (*Oncorhynchus mykiss*), el pez luna verde (*Lepomis cyanellus*), el pez luna azul (*Mola mola*) y el bagre de canal (*Ictalurus punctatus*) (Cope, 1966; Funderburk, 1967; Papini et al., 2006). Estos bajos valores de BCF sugieren que la bioconcentración en organismos acuáticos es baja, y según estos modelos utilizados, no sería un destino importante para el paraquat.

Por lo tanto, el paraquat se eliminaría por completo en la mayoría de las aguas superficiales en 8-12 días debido a la absorción a los sólidos en suspensión y los sedimentos del fondo. Una vez retenidos en estos compartimentos, la desaparición del paraquat es lenta (Long, 1996).

-Tratamiento de efluentes

Mecanismos de degradación que pueden generar una diversidad de metabolitos son los procesos favorecidos por tratamientos UV, ozonización y cloración son importantes en el tratamiento de

efluentes o plantas potabilizadoras de agua para consumo (Reichenberger et al., 2007). Este tipo de tratamientos genera una variedad de rutas degradativas que conducen a la formación de numerosos productos de degradación, no siempre caracterizados completamente. En este sentido, existen unos pocos trabajos respecto que abordan la degradación fotolítica/fotocatalítica del paraquat en el tratamiento de efluentes. Se ha visto que, tanto el pH como el tipo de catalizador es determinante en la degradación fotocatalítica de soluciones de Paraquat (Florencia et al., 2004).

El dióxido de titanio (TiO_2) ha demostrado ser un catalizador muy eficiente en la degradación de paraquat ya sea empleando luz artificial ultravioleta adecuada o radiación solar natural (Florencia et al., 2004; Moctezuma et al., 2006; Marien et al., 2019). Se han aislado distintos metabolitos luego de irradiar con radiación UV una solución de paraquat en presencia de TiO_2 . El estudio llevado a cabo por Florencia y col 2004 han determinado como metabolitos principales el ión 4-carboxi-1-metilpiridinio, la piridona de paraquat y la molécula protonada de dipiridona de paraquat.

Un trabajo que estudió el efecto de fuentes de luz UV-C (UV-C son los rayos con una longitud de onda entre 100 y 280 nm) mostró que el paraquat se degradó en un 50% mediante el proceso de fotólisis directa UV-C (Marien et al., 2019). Cuando las radiaciones UV-C se combinan con un fotocatalizador con soporte de TiO_2 , el 100% de Paraquat fue degradado después del mismo tiempo de tratamiento. Tanto en la fotólisis como en la fotocatálisis se detectó el ión 4-carboxi-1-metilpiridinio, sin embargo, parece que solo la fotocatálisis es capaz de degradar este compuesto mientras que la fotólisis solo conduce a su acumulación en la solución. En el mecanismo de degradación propuesto, las moléculas de paraquat se convierten primero en estructuras moleculares similares que llevan un grupo bipiridinio (monoquat, paraquat reducido o paraquat monopiridona). Luego ocurre la fragmentación y formación de compuestos de menor peso molecular. El ión 4-carboxi-1-metilpiridinio y los ácidos carboxílicos de cadena corta parecen ser los principales subproductos. Los experimentos de mineralización sugieren que solo la fotocatálisis es capaz de degradar estas especies a los productos finales de oxidación, especialmente CO_2 . Los experimentos revelan que la fotólisis puede degradar este compuesto, pero no puede conducir a su mineralización. La elevada eficiencia de degradación de la fotocatálisis se atribuye a la producción del radical $[OH^-]$ que permite una mineralización completa (Moctezuma y col 2006; Marien et al., 2019). En la figura Marien et al., 2019 se muestra un mecanismo propuesto de degradación del paraquat:

“Paraquat”

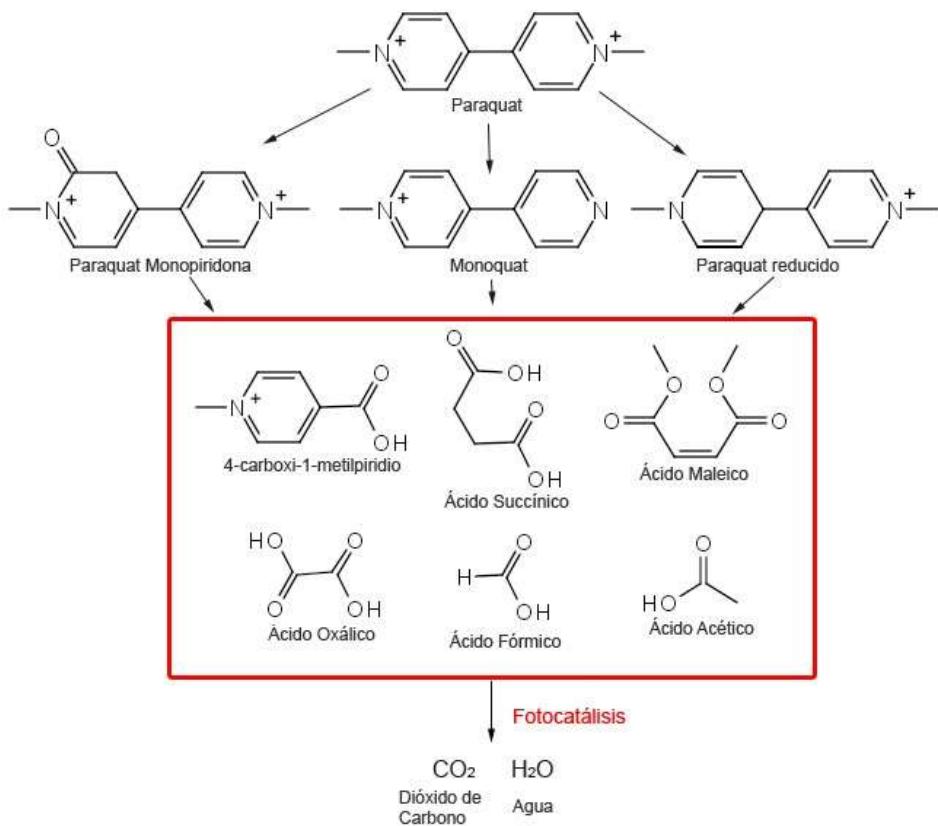


Figura 13: Mecanismo propuesto para la degradación del paraquat por fotólisis y fotocatálisis. Adaptada de Marien et al., 2019.

-Degradación en plantas

Dado que el paraquat se adsorbe fuertemente al suelo, su absorción por la planta es insignificante incluso a tasas de aplicación exageradas. En un ensayo en el que se aplicó paraquat como desecante a la papa y la soja en una proporción mayor a 10 veces la dosis de aplicación más alta recomendada, el componente predominante en los tubérculos de papa, la soja y el follaje de soja fue el paraquat. En el follaje de soja también se encontraron monoquat y el ión 4-carboxi-1-metilpiridinio. Aunque el ión 4-carboxi-1-metilpiridinio es un producto de fotodegradación conocido y no se encontró en la soja ni en el tubérculo de papa. De todos modos, no se puede excluir una posibilidad de biotransformación ya que las concentraciones de estos metabolitos eran demasiado bajas para una identificación confiable (Grout, 1994b).

4.3. Niveles de paraquat registrados en distintas matrices (Argentina)

Se realizó una búsqueda bibliográfica de los datos informados en las diferentes opciones citadas en el punto 1 del presente informe, a modo de realizar un registro de datos ambientales sobre niveles de Paraquat en las diferentes matrices. En tal sentido no se han encontrado a la fecha registros con niveles detectables del plaguicida en Argentina*.

Del relevamiento de estudios a nivel internacional se pueden citar algunos trabajos de concentraciones de parquat en el ambiente.

4.3.1. Agua

En un estudio de la presencia de dicloruro de paraquat en agua, sedimentos y peces de la cuenca del río Warri, en Nigeria (Ohwofasa Ikpesu et al., 2014), las concentraciones medias del herbicida en el agua superficial en estaciones seleccionadas a lo largo del río Wari fueron entre $0,50 \mu\text{g L}^{-1}$ y $2,10 \mu\text{g L}^{-1}$.

En un monitoreo de paraquat y diquat en muestras de aguas subterráneas y de aguas superficiales recolectadas en zonas agrícolas de Andalucía (Sur de España) (Martínez Vidal et al., 2004), se encontró diquat en el 37% y paraquat en el 32% de las muestras, con valores que van desde 1 a 42 g l⁻¹ para diquat a 2 a 12 g l⁻¹ para paraquat.

Contaminación por paraquat en aguas superficiales de un arroyo rural en la región montañosa en el estado de Río de Janeiro sureste de Brasil (Veríssimo et al., 2018). El paraquat fue medible en el 62,5% de las muestras. Se observó una tendencia significativa de aumento de las concentraciones de paraquat a lo largo del curso del río. El último sitio de muestreo mostró una mayor frecuencia de contaminación, con promedio de $0,075 \mu\text{g L}^{-1}$ (hasta $0,279 \mu\text{g L}^{-1}$). El número y la extensión de cultivos aumentaron exponencialmente a lo largo de los sitios de muestreo, lo que explica el aumento de las concentraciones de paraquat medidas.

Contaminaciones de paraquat en el río Chanthaburi y zonas vicinales, provincia de Chanthaburi, Tailandia (Pataranawat et al., 2012). Las concentraciones de paraquat detectadas en muestras de agua recolectadas de los sitios de estudio seleccionados en las estaciones seca y húmeda estuvieron en los rangos de 0,13 a 7,13 y de 0,07 a 13,05 $\mu\text{g L}^{-1}$, respectivamente.

Paraquat en aguas superficiales de algunos arroyos en la provincia de Mai Chau, en el norte de Vietnam (Thi Hue et al., 2018). Las concentraciones de paraquat en el agua de la corriente se encontraron en un rango de 4.70 a 134.08 $\mu\text{g L}^{-1}$. Las concentraciones medias de paraquat en el agua subterránea en Cun Pheo, Pieng Ve, Xam Khoe y Mai Hich fueron 81.14, 34.95, 30.51 y 13.28

g L⁻¹, respectivamente. De las 68 muestras analizadas de la provincia de Mai Chau, se encontró paraquat en el 67,7% de las muestras.

Contaminación por paraquat, diquat y difenzoquat en aguas de zonas pantanosas de la Comunidad Valenciana (España) (Fernández et al., 1998). De las 84 muestras analizadas del Prat de Torreblanca-Cabanes, se encontró diquat en el 5,6% de las muestras. Sin embargo, las concentraciones fueron muy bajas, oscilando entre 0,14 µg L⁻¹ y 3,1 µg L⁻¹. Diquat y paraquat se encontraron juntos en 1.2% de las muestras, y diquat, paraquat y difenzoquat se encontraron juntos en 1,2% de las muestras. De las 288 muestras tomadas en la laguna de L'Albufera, no se detectaron herbicidas de bipiridilo en el 81,9% de las muestras, mientras que el 11.3% contenía diquat, 1.3% paraquat y 5.3% diquat y paraquat. No se encontró difenzoquat en ninguna muestra.

Los datos obtenidos en la marisma de Oliva Pego muestran que los herbicidas no fueron detectables en el 79,3% de las 144 muestras analizadas, mientras que el 11.33% contenía diquat, el 0,69% paraquat y el 8,66% contenía tanto diquat como paraquat. En general, el 16,6% de las muestras contenían al menos uno de los herbicidas de bipiridilo estudiados, y algunas muestras contenían más de uno. Además, existen formulaciones comerciales que contienen tanto diquat como paraquat. La concentración promedio encontrada fue de 0,01 µg L⁻¹ para diquat y 0,06 µg L⁻¹ para paraquat. La mayor concentración de diquat, 3,1 µg L⁻¹, se encontró en agosto en Prat Cabanes-Torreblanca; el nivel más alto de paraquat, 3,95 µg L⁻¹, se encontró en julio en L'Albufera.

4.3.2. Suelo/sedimento

Se encontró un sólo estudio evaluando la ocurrencia de paraquat en sedimentos de cosistemas acuáticos. Las concentraciones de residuos de dicloruro de paraquat en las muestras de sedimentos del río Warri se encontraron entre 0,47 y 3,31 µg g⁻¹. (Ohwofasa Ikpesu et al., 2014).

No es posible postular el impacto ambiental de paraquat de los residuos que quedan en suelo luego de las aplicaciones agrícolas y no agrícolas debido a que no hay información local disponible.

4.3.3. Biota Respecto a muestras de peces del río Warri (Nigeria), los valores hallados se encontraron entre 1,725 y 10,870 µg g⁻¹. (Ohwofasa Ikpesu et al., 2014).

Determinaciones de paraquat en cultivos cercanos a los arroyos en la provincia de Mai Chau, en el norte de Vietnam (Thi Hue et al., 2018), revelaron niveles de plaguicidas de amonio cuaternario paraquat, diquat, clormequat y mepiquat en cebada y trigo (Francesquett et al., 2019). Algunas

muestras de cebada y trigo presentaron concentraciones de paraquat por encima del LMR permitido por la Unión Europea (UE) correspondiente a $0,02 \text{ mg kg}^{-1}$.

4.3.4. Residuos en alimentos (permitidos según SENASA, registrados en alimentos)

4.3.4.1. Límites Máximos de Residuos (LMRs)

La inocuidad de los alimentos para la salud humana se evalúa en evaluaciones de riesgo dietario (agudo y crónico) en base a la composición química de los mismos. Esto incluye primariamente identificar y cuantificar los residuos de fitosanitarios al igual que otros agentes químicos que se utilizan en el proceso productivo (según se trate de alimentos frescos, semiprocesados o procesados) y los contaminantes químicos que se puedan presentar en las tierras cultivadas (suelo, agua y aire). Uno de los estándares primarios de calidad, de uso cotidiano en los sectores público y privado para monitorear la materia prima de los alimentos, es el denominado Límite Máximo de Residuo (LMR). La comparación entre la concentración de cada analito de interés cuantificada por métodos válidos y el LMR correspondiente en cada lote de alimento provee una información de alta relevancia para los productores, las autoridades regulatorias y las capacidades de fiscalización de procesos.

LMR = concentración máxima del residuo (conformado por el principio activo, PA, o el PA + sus productos de descomposición biótica o abiótica que sean relevantes para la salud humana y ambiental) que se permite en los alimentos (cereales, oleaginosas, legumbres, frutas, etc.) que se comercializan en el mercado de consumo. El LMR se estima primariamente en base a los conocimientos y criterios de las llamadas Buenas Prácticas Agrícolas (BPAs). Si bien no derivan de un análisis de efectos en salud humana y/o una evaluación de riesgo dietario (no es un nivel guía para la salud humana o la protección de la biota), se pretende que los LMRs no deben ser toxicológicamente inaceptables. Del mismo modo, la ocurrencia de niveles levemente por encima del LMR establecido para cada uso registrado del PA no necesariamente implica aumento de la probabilidad de trastornos agudos o crónicos de la salud (Mazarella, 2016). Un punto importante a remarcar en esta definición es que el LMR se estima separadamente para cada PA y para cada uso autorizado bajo una o unas pocas condiciones agronómicas/ambientales de aplicación. En consecuencia, las cuestiones fisicoquímicas, ambientales y agroecológicas relacionadas a la co-ocurrencia ambiental de muchos PAs y sus productos de descomposición en múltiples escenarios de uso en general no son consideradas (un sólo LMR por cada PA para cada agroalimento).

“Paraquat”

Si bien los LMRs son inicialmente establecidos para los usos autorizados, también se asignan LMRs (tolerancias) para la presencia de residuos que llegan a las partes de valor comercial de la materia prima alimentaria debido al uso no autorizado (desvíos de uso) y/o la contaminación por accidentes, y/o deriva de las aplicaciones realizadas en otro momento o en otra parcela. Por ejemplo, si bien muchos organoclorados están actualmente prohibidos de todos los procesos productivos, su persistencia ambiental hace necesario que se establezcan LMRs para cada uno de ellos. Por otro lado, distintos países pueden diferir en los listados de PAs autorizados, restringidos y prohibidos, por lo cual el control de los desvíos de uso puede seguir distintos criterios para productos importados y exportados y pueden establecerse distintos valores de LMR según los criterios *ad hoc* de las autoridades regulatorias en distintas regiones.

- Límites Máximos de Residuos (LMRs) (Argentina)

La Tabla 20 indica los usos autorizados de paraquat, los cultivos en los que se aplica y los correspondientes *Límites Máximos de Residuos (LMRs)* en vigencia (SENASA, 2020).

Tabla 20. Límites máximos de residuos (LMR) para paraquat en diferentes cultivos/aplicaciones a nivel nacional*

Compuesto Registrado	Aplicación Registrada	Cultivo	LMR (mg /kg)
PARAQUAT (Dicloruro)	Herbicida	Aceituna (fresca)	0,05
		Alfalfa (forraje)	0,1
		Algodón (aceite)	0,05
		Algodón (semilla consumo)	0,2
		Alpiste (grano consumo)	0,05
		Arroz (grano consumo)	5
		Arroz (grano sin cáscara)	0,2
		Arveja (grano consumo)	0,1
		Banana (con cáscara)	0,05
		Caña de azúcar (tallo fresco)	0,5
		Cereza	0,05
		Ciruela	0,05
		Barbecho químico	Exento
		Damasco	0,05
		Durazno	0,05
		Cítricos en general	0,05
		Girasol (aceite)	0,05
	Herbicida - Deseante	Girasol (Grano consumo)	0,05

“Paraquat”

		Guinda	0,05
		Lenteja (grano consumo)	0,1
		Maíz (forraje)	0,05
		Maíz (grano consumo)	0,05
		Manzana	0,05
		Membrillo	0,05
		Papa	0,2
		Nectarín / Pelón	0,05
		Pera	0,05
	Herbicida	Poroto (grano consumo)	0,1
		Soja (forraje)	0,1
		Soja (grano consumo)	0,05
		Sorgo (forraje)	0,05
		Sorgo (grano consumo)	0,05
		Trébol blanco (forraje)	0,1
		Trébol rojo (forraje)	0,1
		Trigo (grano consumo)	0,05
		Tung	0,5
		Uva (de mesa y vinificación)	0,05
		Yerba Mate	0,1
		Barbecho químico	Exento
		Té	0,1

(*) Extraído de SENASA, 2020; disponible en: <http://www.senasa.gob.ar/normativas/resolucion-934-2010-senasa-servicio-nacional-de-sanidad-y-calidad-agroalimentaria>

-Límites Máximos de Residuos (LMRs) (Internacional)

Comparando ítem por ítem alimentario, se observa que varios niveles LMR establecidos en SENASA para paraquat son distintos a los reportados en los documentos de organismos internacionales, si bien en general se encuentran muy cercanos al rango normatizado por las autoridades regulatorias de Europa y Estados Unidos de Norteamérica. En la Tabla que sigue se presentan los LMRs para paraquat establecidos por el Codex Alimentarius de FAO (Registro FAO#057-Paraquat) para un panel amplio de productos alimenticios y algodón (Tabla 21).

Tabla 21. Límites máximos de residuos para paraquat en diferentes cultivos a nivel internacional

Producto	LMR mg/kg	Año de adopción	Notas
Almendras, cáscara	0,01	2006	(*)
Mix frutas tropicales y subtropicales, cáscara/piel no comestible	0,01	2006	(*)
Berries, y otras furtas pequeñas	(USA, 0,05)**	2006	(*)
Frutas cítricas	(USA, 0,05)	2006	
Semilla de algodón	2	2006	
Menudos comestibles (mamíferos)	0,05	2006	
Huevos	0,005 (USA, 0,010)	2006	(*)
Hortalizas de fruto, distintas de las cucurbitáceas	0,05	2006	
Hortalizas de fruto, cucurbitáceas	0,02	2006	
Lúpulo, seco	0,1	2006	
Vegetales de hoja	0,07	2006	
Maíz	(USA, 0,1)	2006	
Harina de Maíz	0,05	2006	
Maíz forrajero (seco)	10 (USA, 3,0)	2006	Peso seco
Carne (mamíferos, terrestres y otros marinos)	0,005	2006	
Leche	0,005	2006	(*)
Frutas de pepita	(USA, 0,05)	2006	(*)
Carne de ave	0,005	2006	(*)
Ave de corral/granja, menudos comestibles	0,005	2006	(*)
Leguminosas, semillas	0,5	2006	
Arroz	0,05 (USA, 0,05)	2010	
Arroz, forraje, seco	0,05	2010	
Vegetales de raíz y tubérculos	0,05	2006	
Sorgo	0,03	2006	
Sorgo, espiga y forraje (seco)	0,3	2006	Peso seco
Poroto de soja forrajera	0,5	2006	Peso seco
Frutas de carozo	0,01	2006	(*)
Girasol, semilla	2 (USA 0,2)	2006	
Aceite de mesa	0,1	2006	
Te verde - Te negro (negro, estacionado y seco)	0,2	2006	

“Paraquat”

Producto	LMR mg/kg	Año de adopción	Notas
Nueces	0,05	2006	

(*) Igual o próximo al límite de detección de la técnica analítica

(**) Extraido de: FAO. Pesticide Database. Límite Máximo de Residuos (LMR) según producto alimentario. http://www.fao.org/fao-who-codexalimentarius/codex-texts/dbs/pestres/pesticide-detail/en/?p_id=57

*** En algunos ítems, se incluye también el nivel de LMR establecido por USEPA entre paréntesis, según: USEPA (2019). Paraquat Dichloride: Draft Human Health Risk Assessment in Support of Registration Review. EPA-HQ-OPP-2011-0855-0121. US Environmental Protection Agency. Washington DC, USA.

Finalmente, se incluye un listado de valores LMRs establecido por el Gobierno de la República Popular China (RPCh) para el dicloruro de paraquat, según reportes de Global Agricultural Information Network (GAIN), que es institucionalmente relacionado a las acciones de divulgación técnica de USDA (US Department of Agriculture, EEUU) (GAIN-USDA, 2017, 2019).

Tabla 22: Valores LMRs establecido por el Gobierno de la República Popular China (RPCh) para el dicloruro de paraquat

Categoría de Alimento (marco regulatorio de China)	Producto/Matriz	LMR (*) (mg/kg)
Cereales	Maíz	0,10
	Sorgo	0,03
	Cereales (granos) para cría animal (excepto arroz y trigo)	0,50
	Harina de Trigo	0,50
	Arroz con cáscara	0,05
Aceites y semillas de oleaginosas	Aceite de canola	0,05
	Semilla de algodón	0,20
	Soja (poroto)	0,50
	Semilla de girasol	2,00
Vegetales	Vegetales de bulbo	0,05
	Brassica (colza)	0,05
	Vegetales de hoja	0,05
	Solanaceas	0,05
	Frutos de plantas cucurbitáceas (zapallo, calabaza, pepinos, melón, etc.)	0,05
	Leguminosas	0,05
	Vegetales de tallo	0,05
	Raíces, tubérculos y vegetales de raíces tuberosas	0,05
	Vegetales acuáticos	0,05
	Brotes (remolacha, brócoli, rábano, etc.)	0,05
	Otros vegetales	0,05
	Cítricos (con la excepción de naranjas)	0,02
	Naranjas	0,20
	Frutas (con la excepción de manzana)	0,01
	Manzana	0,05

Frutas	Frutos de carozo (durazno, damasco, ciruelas, etc.)	0,01
	Berries y otros frutos pequeños	0,01
	Aceitunas	0,10
	Frutas tropicales y subtropicales con cáscara/piel no comestible (excepto bananas)	0,01
	Bananas	0,02
	Melon y otros similares	0,02
Frutos secos (tipo nuez)	Nueces, almendras, pistachios, avellanas, etc.	
Bebidas	Hoja de Té	0,20
	Hop (preparaciones de lúpulo; en general se establece para forma deshidratada)	0,10

Fuente: National Food Safety Standard - Maximum Residue Limits (MRL) for Pesticides in Foods. Publicado por: Chinese National Health Commission, Ministry of Agriculture and Rural Affairs, and State Administration for Market Regulation; Government of China (LMRs implemented in China between 2017 and 2018) [Nota: los datos de esta tabla son transcripción mediante traducción Inglés-Castellano de la traducción Chino-Inglés realizada por personal de GAIN-USDA].

Todas las notificaciones de LMRs establecidos por la autoridad regulatoria de China está disponible en un sitio oficial de USDA en Inglés en: <https://www.fas.usda.gov/>

(*) La mayoría de los LMRs están definidos por el Gobierno de RPCh como de carácter “temporal”.

La comparación a la nómina de LMRs establecidos por FAO (Tabla 22) muestra valores cercanos o idénticos a los de China para la mayoría de las matrices alimenticias mencionadas. A continuación se presenta una comparación mas amplia a nivel mundial para algunos ítems. Esta tabla sugiere que si bien puede haber similitudes, también pueden presentarse barreras para arancelarias debido a diferencias considerables de LMR. Por ejemplo, en Argentina el LMR para el grupo Citricos es 2,5 veces más alto que el establecido por China.

Tabla 23: Comparacion de LMRs establecidos en distintas autoridades regulatorias de Argentina y otros países. Todos los datos son expresados en mg/kg (Fuente: ver Tablas de LMRs presentadas en esta misma sección).

Producto	SENASA (ARGENTINA)	USEPA/USDA (EEUU)	FAO – Codex Alimentarius (Internacional)	National Health Commission, Ministry of Agriculture y Rural Affairs, y State Administration for Market Regulation RPCh (China)
Manzana	0,05	0,05	0,01	0,05
Citricos	0,05	0,05	0,02	0,02
Te	0,10	no encontrado	0,20	0,20
Maíz	0,05	0,10	0,03	0,10
Sorgo	0,05	0,05-0,10	0,03	0,03

Nivel guía para peligro de toxicidad alimentaria (JMPR, 2003; EFSA, 2018),

ADI = 0-0.005 mg paraquat ion / kg peso corporal (2003)

Nota: Existen protocolos analíticos con buena relación costo-beneficio para identificar y cuantificar múltiples analitos (plaguicidas y sus productos de descomposición toxicológicamente relevantes) con aceptable sensibilidad y reproducibilidad en los paneles de alimentos donde podrían encontrarse. Sin embargo, en algunos casos el analito requiere condiciones de análisis diferenciales que impiden que sea monitoreado simultáneamente junto a otros residuos. En este caso el monitoreo multi-residuo requiere mayores recursos en términos de equipamiento/instrumentos, tiempo que demanda alcanzar el resultado deseado (determinar si la concentración es $>$ o $<$ a LMR), y costo por muestra. Ante la consulta con referentes de laboratorios analíticos y explorando la literatura de entes regulatorios internacionales, este parece ser el caso para paraquat. Como referencia, se puede mencionar el resumen del encuentro técnico que mantuvo el EURL-SRM (EC, 2016) donde se resalta explícitamente las dificultades que se deben superar en los programas de monitoreo europeos para determinar residuos de paraquat en matrices particulares como la soja. Este puede ser uno de los desafíos técnicos principales para incluir paraquat y sus residuos en los controles preventivos sistemáticos en alimentos que realiza SENASA mediante los laboratorios analíticos acreditados.

4.3.4.2. Resultados de monitoreo de inocuidad alimentaria (SENASA)

En nuestro país, los relevamientos de residuos de plaguicidas los lleva a cabo principalmente el programa denominado Plan CREHA (Plan Nacional de Control de Residuos e Higiene en Alimentos; <http://www.senasa.gob.ar/cadena-animal/fauna-silvestre/produccion-primaria/control-de-residuos-plan-creha>), y también el Plan Vegetal. Las capacidades de análisis se componen de laboratorios propios de SENASA y una red de laboratorios públicos y privados registrados y acreditados como proveedores de servicios certificados de análisis químico (Red Nacional de Laboratorios de Ensayo y Diagnóstico; <http://www.senasa.gob.ar/tags/red-nacional-de-laboratorios>), que deben cumplir criterios estrictos administrativos, operativos y técnicos estipulados por el SENASA, el Organismo Argentino de Acreditacion (OAA), entre otros.

“Paraquat”

Resumen Plan Vegetal SENASA – Ciclo 2019

A continuación se transcribe la lista de los residuos que se incluyen actualmente en los monitoreos que realiza SENASA para controlar los cumplimientos de la BPAs (Buenas Prácticas Agronómicas) y hacer un seguimiento de desvíos de uso (usos en aplicaciones para las cuales no existe registro válido vigente). Los protocolos de análisis incluyen distintos paneles de residuos plaguicidas (insecticidas, fungicidas y herbicidas, denominados en conjunto “activos”) dependiendo del grupo de monitoreo al cual se asigna el ítem alimenticio, como se muestra a continuación.

Productos	Activos Grupo 1	Productos	Activos Grupo 3
Arándanos - Cereza- Ciruela - Durazno-Pelón – Uva	Abamectina-Avermectina; Acefato; Acetoclor; Aldrin; Azoxistrobina; Benomil; Benzoato de Emanectina; Bifentrin; Boscalid; Bromopropilato; Captan; Carbendazim; Carbofurán; Cipermetrina; Clorantraniliprole; Clorotalonil; Clorpirifos etil; Cyprodinil; DDT; Dicofol; Dieldrin; Difenconazole; Dimetoato; Ditianon; Diuron; Endosulfán Sulfato; Epoxiconazole; Etion; Fenarimol; Fenazaquin; Fenhexamid; Fludioxonil; Fluifenoxuron; Flutriafol; Folpet; Gamacialotrina-Lambdaciroltrina; Heptacloro; Hexaconazole; Imazalil; Imidacloprid; Iprodione; Lindano; Linuron; Lufenuron; Metalaxil-m-isomero; Metamidofos; Metil Azinfos; Metil Tiofanato; Metolacloro; Metomil; Metoxifenoide; Myclobutanil; Novaluron; Penconazole; Propamocarb; Propargite; Pyraclostrobin; Pyrimetanil; Spinosad; Spirodiclofen; Tebuconazole; Tiametoxam; Trifloxistrobin	Lima - Limón-Mandarina- Naranja – Pomelo	2,4 D; Abamectina Avermectina; Acefato; Aldicarb; Aldrin; Azoxistrobina; Benomil; Bifentrin; Bromopropilato; Buprofezin; Captan; Carbaryl; Carbendazim; Carbofurán; Cipermetrina; Clorotalonil; Clorpirifos etil; DDT; Deltametrina Decametrina; Diazinon; Dicofol; Dieldrin; Difenconazole; Dimetoato; Diuron; Endosulfán Sulfato; Fenazaquin; Fenitrotion; Fenton; Fentoato; Fenvalerato; Fludioxonil; Fosmet; Gamacialotrina-Lambdaciroltrina; Guazatine*; Haloxifop; Heptacloro; Imazalil; Imidacloprid; Lindano; Linuron; Mancozeb; Mercaptotion Malation; Metalaxil-misomero; Metamidofos; Metidation; Metil azinfos; Metil Tiofanato; Metomil; Orto Fenilfenol; Permetrina; Pirimicarb; Procloraz; Propiconazole; Pyraclostrobin; Pyrimetanil; Pyriproxyfen; Spinosad; Spirodiclofen; Tebuconazole; Tiabendazol; Tiacloprid; Tiametoxam; Trifloxistrobin
Productos	Activos Grupo 2	Productos	Activos Grupo 4
Manzana - Pera	Abamectina; Avermectina; Acefato; Acetamiprid; Aldrin; Azociclotin; Azoxistrobina; Benomil; Bifentrin; Boscalid; Captan; Carbaryl; Carbendazim; Carbofurán; Cipermetrina; Clorantraniliprole; Clorpirifos etil; Cyhexatin; DDT; Deltametrina Decametrina; Diazinon; Diclorprop; Dicofol; Dieldrin; Difenilamina; Difenconazole; Diflubenzuron; Dimetoato; Endosulfán Sulfato; Fenarimol; Fenazaquin; Fenitrotion; Feniproximato; Fentoato; Fenvalerato; Fludioxonil; Fosmet; Gamacialotrina-Lambdaciroltrina; Heptacloro; Imazalil; Imidacloprid; Iprodione; Lindano; Linuron; Mancozeb; Mercaptotion Malation; Metamidofos; Metidation; Metil Azinfos; Metil Tiofanato; Metomil; Metoxifenoide; Myclobutanil; Novaluron; Orto Fenilfenol; Permetrina; Pyraclostrobin; Procimida; Propargite; Pyrimetanil; Pyriproxyfen; Spinetoram; Spinosad; Spirodiclofen; Tebuconazole; Tiabendazol; Tiacloprid; Tiametoxam; Trifloxistrobin	Acelga - Ajo – Ananá- Apio - Banana – Batata - Cebolla- Espinaca – Frutilla - Kiwi- Lechuga – Mamón - Melón	2,4 D; Abamectina Abamectina Avermectina; Acefato; Acetamiprid; Acetoclor; Aldicarb; Aldrin; Azoxistrobina; Benomil; Bifentrin; Boscalid; Captan; Carbaryl; Carbendazim; Carbofurán; Cipermetrina; Cyproconazole; Cyprodinil; Clorantraniliprole; Clorotalonil; Clorpirifos etil; Clorpirifosmetil; Cloprofam; Ciflutrina; DDT; Deltametrina-Decametrina; Diazinon; Dicofol; Dieldrin; Difenconazole; Dimetoato; Endosulfán Sulfato; Epoxiconazole; Fenarimol; Fenazaquin; Fenitrotion; Fludioxonil; Flutriafol; Folpet; Fosmet; Gamacialotrina-Lambdaciroltrina; Haloxifop; Heptacloro; Imazalil; Imidacloprid; Iprodione; Lindano; Linuron; Lufenuron; Metalaxil-m-isomero; Metamidofos; Metidation; Metil Azinfos; Metil Tiofanato; Metocarb; Metolacloro; Metomil; Metoxifenoide; Myclobutanil; Penconazole; Permetrina; Pyrimetanil; Pirimicarb; Procimide; Procloraz; Prometrina; Propamocarb; Propargite; Spinosad; Tebuconazole; Tiabendazol; Tiametoxam; Trifloxistrobin

Plan Vegetal (SENASA). En los laboratorios acreditados de SENASA, los ingredientes activos son asignados a distintos paneles de análisis de residuos, que se relacionan al producto alimenticio, los usos autorizados para los plaguicidas registrados y las alertas de desvíos de uso que se presentan antes de cada ciclo anual de monitoreo. Como se puede apreciar, paraquat no aparece en ninguno de los paneles.

Según la información brindada por SENASA, **paraquat no está incluido en los monitoreos sistemáticos de residuos en alimentos** del Plan Vegetal y el Plan CREHA, salvo casos particulares casi exclusivamente relacionados a evitar perjuicios económicos en la comercialización a mercados externos (en relación a barreras para-arancelarias de los mercados de exportación de productos argentinos donde paraquat esta prohibido o estrictamente restringido). Lo antedicho indica que al presente no existe control oficial preventivo (previo a la comercialización) de la carga de residuos de paraquat que contienen los lotes de productos que se consumen en el mercado interno de nuestro país.

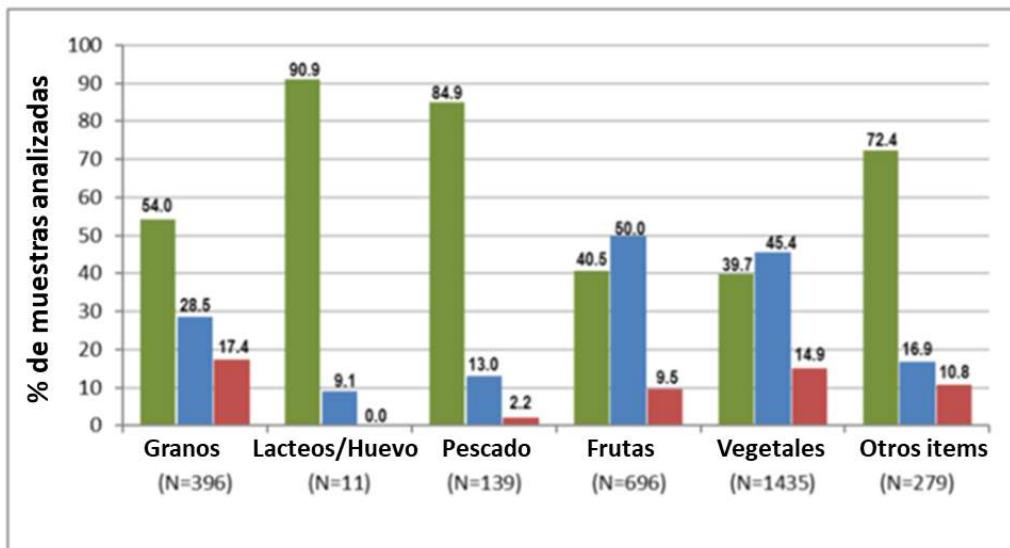
“Paraquat”

Como referencia del nivel de la concentración de los residuos plaguicidas incluidos en los 4 grupos antedichos de ingredientes activos (excluye paraquat), SENASA informa que un 6,4% de las muestras examinadas por el Plan Vegetal 2019 no cumplieron con los LMRs establecidos para residuos químicos ([residuo] > nivel máximo permitido) (https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/resumen_resultados_2019_-_plan_2020.pdf). En el caso de la matriz denominada GRANOS (cereales + legumbres + oleaginosas) el incumplimiento fue nulo.

A modo comparativo entre lo encontrado en nuestro país y los reportes de otros países, a continuación se muestra como referencia el último reporte disponible (monitoreo del ciclo productivo 2018) del programa de monitoreo de residuos de plaguicidas en alimentos de la Food and Drug Administration, FDA (EEUU) (FDA, 2020). Se examinaron 4.404 muestras de alimentos de consumo humano. Un 33% correspondió a muestras de producción local (EEUU) y 67% a productos importados. De las muestras seleccionadas para evaluar la producción local, 96,8% tuvieron niveles <LMR y así cumplieron las normativas de la autoridad regulatoria (US EPA y US Department of Agriculture). Además, casi la mitad de las muestras examinadas (47,1%) presentó niveles de plaguicidas debajo de los LDDs correspondientes (menor al límite de detección de cada protocolo analítico). El grupo de Frutas y Verduras conformó la mayoría de las muestras examinadas (66,9%).

Para la matriz de productos locales de EEUU denominada Grains (granos), se observó un 0,5% de incumplimiento de los niveles guía (concentración >LMR; considerando todos los residuos incluidos en el monitoreo). Cuando sólo se graficaron las muestras de productos importados, el grado de incumplimiento de LMR fue mayor, como se observa en este gráfico de síntesis (Figura 21, ver barras en rojo). Esta diferencia en el grado del incumplimiento entre lo que es producción local y lo importado llega a un máximo en el grupo de los granos (producción local, 0,5% versus importado, 17,4%). En el ciclo de monitoreos de 2018, del total de muestras importadas examinadas, 14 (0,5%) correspondieron a productos de Argentina, pero el reporte de FDA no especifica los incumplimientos de productos importados desglosados por país de origen.

En el caso de paraquat no se puede extraer información, dado que, al igual que en Argentina, este herbicida no estuvo incluido en el programa de seguridad alimentaria de FDA-2018.



N = número de muestras evaluadas

Figura 13: Resultados obtenidos para las muestras analizadas (%), discriminadas según si cumplen o no con las normativas de LMR vigentes para los residuos de los plaguicidas incluidos en el monitoreo (reporte de US FDA 2018). Se grafican las muestras que mostraron niveles de residuos <LDD (límite de detección) (barras en verde), niveles entre \geq LDD y <LMR (azul), o incumplimientos (concentración de residuo >LMR; barras en rojo). Paraquat no fue incluido en ese periodo fiscal de monitoreo. Traducido y adaptado a partir de: FDA (2020).

Por otra parte, la Unión Europea informa que, sumando los monitoreos de 8 laboratorios acreditados de esa comunidad económica, de las 978 determinaciones de paraquat realizadas durante 2018 en muestras de alimentos producidos en sus países miembros, ninguna presentó niveles detectables de paraquat >LDC (límite de cuantificación de la técnica analítica) (EFSA, 2020). En este mismo reporte se informa el % incumplimiento de LMRs para productos importados, estratificando los hallazgos por país de origen. Si bien se trata del panel completo de residuos examinados, sirve como contexto de la inocuidad de los productos argentinos que llegan al mercado europeo. Los productos importados de Argentina representaron en ese período 357 muestras, de las cuales se informa el resumen de resultados en la Tabla 24.

En síntesis, la determinación de paraquat en alimentos frescos y procesados plantea desafíos técnicos dado que requiere procedimientos químicos de extracción de varias matrices alimenticias distintos a los que se usan para muchos otros residuos. Además, la prohibición o las fuertes restricciones desde hace muchos años para el uso de paraquat en mercados externos con alta vigilancia sanitaria (como la Unión Europea) implica que, para este rsiduo, los productos importados son casi los únicos que son sometidos a los monitoreos sistemáticos o dirigidos

Tabla 24: Muestras analizadas por laboratorios europeos

Muestras analizadas de origen argentino (100 %)	[paraquat] < LDC (% del total)	LDC ≤ [paraquat] ≤LMR (% del total)	[paraquat] > LMR (% del total)
286 (100)	182 (51,0)	165 (46,2)	10 (2,8)

Fuente: EFSA, 2020; extraido de: <https://www.actu-environnement.com/media/pdf/news-35260-efsa.pdf>

En este sentido, los niveles de residuos de plaguicidas reportados por los laboratorios certificados de la Unión Europea para los productos de origen argentino son de algún modo superiores a lo que podría esperarse del estricto cumplimiento de BPAs: **casi 50% de las muestras analizadas mostraron concentraciones ≥ LDC, y casi 3% >LMR.** Dada la baja representación del análisis de paraquat en los entes regulatorios y de fiscalización de Argentina, EEUU y Unión Europea, no es posible estimar (no hay datos de estudios nacionales, y los disponibles por extrapolación a partir de los mercados externos son insuficientes) el riesgo de toxicidad por exposición alimentaria a residuos de paraquat presentes en la dieta del mercado de consumo interno de la población argentina. Otro problema es la ausencia de relevamientos sistemáticos de la dieta nacional y regional en Argentina, lo cual obliga a utilizar dietas de otras poblaciones como aproximación, lo cual representa un factor adicional de incertidumbre en las estimaciones de exposición dietaria.

4.3.4.3. Residuos de paraquat en alimentos: Contribución al riesgo dietario (Argentina)

Si los niveles determinados en alimentos son repetidamente superiores a los valores guía (LMRs) puede ocurrir que los residuos de fitosanitarios, sus productos de descomposición biótica y abiótica, los contaminantes ambientales y otras sustancias peligrosas que ingresan al organismo simultáneamente con la dieta, constituyan una carga total de sustancias químicas tóxicas superior a lo que puede tolerar la salud humana (FAO/WHO, 2009).

En 2016-2017 investigadores de la Universidad Nacional del Litoral hicieron un análisis de riesgo dietario considerando la dieta argentina (Maggioni, 2018; Maggioni et al., 2017). Primero, para cada uno de los ~300 plaguicidas examinados en el estudio se estimó la exposición dietaria total (EDT). En ausencia de datos de monitoreos sistemáticos de muestras reales de la dieta argentina, se usó como punto de referencia conservador el valor LMR para cada residuo. Como insumo para estimar la dieta se usaron los datos de una encuesta nacional realizada en 2004-2005. El riesgo dietario crónico asociado se expresó como la relación entre la EDT y el nivel guía IDA correspondiente (Ingesta Diaria Aceptable; es el valor de ingesta diaria total por sobre el cual se estima que pueden

ocurrir trastornos en la salud a lo largo de la vida en humanos). Las dietas y los estimadores de riesgo se calcularon estratificando la población de interés por rango de edad en 4 subgrupos: lactantes (período postnatal temprano), infancia (niños pequeños), mujeres embarazadas y mujeres púberes-adolescentes-adultas (10-49 años).

Usando la dieta mencionada, el escenario de exposición extrema simulado (LMR para cada residuo durante toda la vida) y el criterio de estratificación de la población, se estimó que para algunos de los grupos etarios la exposición dietaria total a paraquat estuvo claramente alejada del umbral de seguridad establecido para toxicidad alimentaria (exposición extrema simulada << IDA; IDA** = 0,005 mg paraquat/kg_{peso corporal/día}). Sin embargo, esta simulación teórica sugiere que parte de la población podría estar consumiendo niveles no suficientemente alejados del nivel máximo seguro.

En la Tabla 24 se observan los resultados de la simulación de escenarios de riesgo dietario para la población argentina, estratificada según grupo etario.

Tabla 25: Síntesis de los resultados de la simulación de un escenario de riesgo dietario (situación extrema de exposición dietaria a residuos de múltiples fitosanitarios) - Caso paraquat (extraído de: Maggioni, 2018; Maggioni et al., 2017).

	Niños 6-23 meses	Ninos 2-5 años	Mujeres embarazadas	Mujeres 10-49 años
Ingesta teórica ≥65% de IDA?	SI	SI	NO	NO
Ingesta teórica: Proporción del IDA (%)	132,5	124,4	Ingesta de paraquat resultó ser una fracción menor del IDA	
Riesgo para la Salud (probabilidad de ingesta > IDA)	62,8	60,6	No existe riesgo de toxicidad por exposición dietaria a paraquat	

** Nota 1: IDA es un estimador de peligro de aplicabilidad en la prevención de toxicidad alimentaria en humanos. En el cálculo de IDA se considera un factor de seguridad que reduce considerablemente el valor de la dosis umbral para el efecto más sensible observado en animales de laboratorio (extrapolación animal-hombre). Los factores de seguridad (ponderados en función de las fuentes de incertidumbre sobre la toxicocinética y toxicodinamia del agente tóxico evaluado) en general se estiman entre 100 y 1000 dependiendo del caso (FAO/WHO, 2009). Una carga tóxica dietaria de un residuo igual a un valor cercano a IDA no necesariamente implica *per se* un peligro inminente de daño a la salud.

***Nota 2: La relativa inocuidad de los residuos de paraquat que ingresan al organismo junto a la dieta, según la simulación practicada en el estudio de Maggioni (Maggioni, 2018; Maggioni et al., 2017) no informa nada sobre el riesgo de toxicidad que pudiera originarse a través de otros caminos de exposición en poblaciones humanas (otras etiologías no alimentarias como la ocupacional, para-ocupacional, ambiental o accidental).

Esta simulación de una situación extrema (pero no ridícula) de consumo de residuos plaguicidas junto con los alimentos indica que podría haber individuos susceptibles dentro de la subpoblación infantil cuya carga dietaria de paraquat se encuentre cerca del valor guía para salud humana. Existen varios desafíos a la hora de estimar la extrapolabilidad de los resultados del trabajo de Maggioni (2018) a escenarios realistas de exposición dietaria en nuestro país:

- Ausencia/inexistencia de datos de monitoreo de paraquat en los alimentos que se consumen en el mercado alimentario local,
- Carencia de estudios de bioacumulación a nivel local en animales utilizados para la alimentación humana (por ej., peces y animales de granja),
- Carencia de datos nacionales suficientes de calidad de aire, agua y suelos para este herbicida,
- Carencia de relevamientos sistemáticos de dieta a nivel nacional y regional, y
- Ausencia/inexistencia de registros eficaces de enfermedades crónicas y toxicovigilancia, estratificados por región, especialmente en las zonas de mayor explotación agrícola

Mientras no se dispongan esos datos, la única estadística que podrá visibilizarse es aquella relacionada a las consultas en la sala de emergencia, que en el caso de paraquat en gran parte involucra efectos graves y muerte.

A modo de síntesis final de esta sección la Tabla 26 muestra los vacíos de información crítica sin la cual en Argentina (y muchos otros países) se asume la inocuidad de los residuos de paraquat ingeridos junto a la dieta sin respaldo técnico-científico a esa suposición.

Tabla 26: Datos de presencia de paraquat en muestras de alimentos realizados por laboratorios contratistas certificados por SENASA, y comparación con los reportes de otros entes interacionales. Note se la ausencia de consideración de este residuo en los monitoreos sistemáticos de Argentina y EEUU.

Laboratorio	Productos analizados	Periodo evaluado	Número de muestras	% > LDD % > LDC	% ≥ LMR
SENASA Plan CREHA*	Listado amplio de productos (**)	2018-2019	Sin datos	Sin datos estadísticos	
SENASA Plan Vegetal		2019	1.645	No se incluyó paraquat en los monitoreos	
FDA (EEUU)	Listado amplio de productos (ver referencia)	2018	4.404	No se incluyó paraquat en los monitoreos	
Unión Europea (excluye	Listado amplio de productos (ver referencia)	2018	978***	Ninguna muestra >LDC***	

alimentos de origen externo)				
------------------------------	--	--	--	--

Fuentes: SENASA, https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/resumen_resultados_2019_-_plan_2020.pdf; FDA, 2020; EFSA, 2020

* Comunicación personal; el sistema de reporte de alertas mas reciente informa ningún caso de exceso ([paraquat] > LMR) (SENASA, Febrero 2021; https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/lista_lev_ndeg06_-_plan_creha_vegetal_-_actualizacion_febrero_2021_exceso_776.doc.pdf). Se desconoce si la ausencia es por no haber incluido este herbicida en los monitoreos sistemáticos.

** Frutas (número de muestras analizadas entre paréntesis): de carozo (71); cítricos (191); fruta fina (62); de pepita (156); fruta seca (13); fruta tropical (753).

Granos: cereales y oleaginosas (94 y 70 muestras, respectivamente); sólo 3 muestras de legumbres.

Hortalizas (número de muestras entre paréntesis): de bulbo (16); de fruto (55); de hoja (10); pesada (145); sólo 2 muestras de hortalizas aromáticas

*** sólo muestras de alimentos producidos en países miembros de la comunidad que fueron analizadas para la presencia de paraquat

5. Efectos sobre la biota

5.1. Efectos en vertebrados acuáticos y terrestres

5.1.1. Vertebrados acuáticos

5.1.1.1. Efectos letales

5.1.1.1.1. Peces

En nuestro país se han publicado distintos trabajos respecto a la toxicidad del paraquat en peces (Tabla 3). En todos los trabajos, se determinó la letalidad en condiciones de laboratorio empleando formulaciones comerciales que contienen el principio activo paraquat. En estudios donde se emplearon ejemplares adultos de la mojarra *Bryconamericus iheringii* como modelo experimental, se reportaron valores de 24,17 y 20,21 mg/L para la CL50-48 h y la CL50-96 h, respectivamente (Di Marzio et al., 1993). Para ejemplares adultos de madrecitas de agua dulce, *Cnesterodon decemmaculatus*, se reportaron valores de 67,4 y 52,5 mg/L para la CL50-96h en machos y hembras, respectivamente, utilizando el formulado comercial de paraquat de marca Osaquat® (Di Marzio et al., 1998). En comparación, se obtuvo una CL50-96h más baja, de 9,41 mg/L, para los alevines de la misma especie (*C. decemmaculatus*) utilizando el mismo formulado comercial (Di Marzio y Tortorelli, 1994). De manera similar, los alevines del bagre *Plecostomus commersoni* también presentaron una mayor sensibilidad al paraquat que la mayoría de los peces adultos testeados, tanto la CL50-48h como la CL50-60h de estos alevines correspondiendo a 5,2 mg/L (Tortorelli et al., 1990). Finalmente, juveniles de 10 días de edad del bagre negro *Rhamdia sapo* presentaron una CL50-60h de 6,1 mg/L, similar a los valores obtenidos para los alevines. En

resumen, en base a los datos relevados en las especies de peces autóctonas a la Argentina, se puede concluir que el valor de CL50-96h se ubica entre 20 y 70 mg/L para los adultos, mientras que los alevines son más sensibles con valores de CL50-96h inferiores a 10 mg/L (Tabla 3).

A nivel internacional, existe un número considerable de estudios realizados en peces que fueron expuestos a paraquat en condiciones de laboratorio. A nivel regulatorio, la Unión Europea categoriza la toxicidad aguda de paraquat en base a un valor de CL50-96 h de 19 mg/L obtenido para trucha arco iris (European Commission, 2003), mientras que los Estados Unidos de Norteamérica utilizan un valor de 4,7 mg/L obtenido para la carpita cabezona (fathead minnow, *Pimephales promelas*) (USEPA, 2019). Una revisión de la base de datos ECOTOX muestra una gran variabilidad en los valores de CL50 reportados para peces; estos varían desde 1,41 mg/L para el gourami azul (*Trichogaster trichopterus*) (Banaee et al., 2013) y 1,75 mg/L para el bagre africano (*Clarias gariepinus*) (Ladipo et al., 2011) hasta 604 mg/L para el pez mosquito (*Gambusia affinis*) (USEPA, 2020). Juveniles del bagre africano (*Clarias gariepinus*) presentaron una CL50-96h la más baja recordada con 0,07 mg/L (Ayanda et al., 2015a). Como la mayoría de los valores se sitúan entre 5 y 100 mg/L, de manera similar a los estudios argentinos que reportan CL50 entre 20 y 70 mg/L para adultos y < 10 mg/L para alevines, se ubica la toxicidad aguda de paraquat en peces, según la especie evaluada y la edad de los individuos, entre la Categoría 2 de toxicidad moderada (CL50 > 1 y ≤ 10 mg/L) y la Categoría 3 de toxicidad baja (CL50 > 10 y ≤ 100 mg/L) del Sistema Globalmente Armonizado de Clasificación y Etiquetado de Productos Químicos (Naciones Unidas, 2019).

5.1.1.1.2. Anfibios

Para el caso de los anfibios, la única CL50-96h reportada para la Argentina es de 21,99 mg/L y se obtuvo con renacuajos de la ranita hocicuda (*Scinax nasicus*) en el estadio 34 de Gosner usando la formulación comercial Gramoxone Super (Lajmanovich et al., 1998) (Tabla 3).

A nivel internacional, se encontraron especies más sensibles que la rana hocicuda Argentina. Por ejemplo, Linder et al. (1990), informó una CL50-96h de 1,3 mg/L en embriones de la rana africana *Xenopus laevis*, mientras que, en larvas de la misma especie, Osano et al., (2002) y Vismara et al., (2000) reportaron valores de CL50-96h de 0,67 y 0,138 mg/L, respectivamente. En su conjunto, estos resultados sugieren que los estadios larvales son más sensibles al paraquat que los estadios embrionarios.

La rana leopardo (*Lithobates pipiens*) es otra especie que se mostró sensible al paraquat. Linder et al. (1990) reportaron una CL50-96h de 1,3 y 0,5 mg/L en embriones expuestos al paraquat grado

técnico o formulado, respectivamente. Una revisión de la base de datos ECOTOX, demuestra que la mayoría de las otras especies evaluadas son menos sensibles al paraquat que *Lithobates pipiens* y *Xenopus laevis*, los valores de CL50-96h reportados varían entre 28 y 262 mg/L (USEPA, 2020). Al igual de lo reportado para los peces, estos valores de CL50-96 h, ubican la toxicidad aguda de paraquat en anfibios entre la Categoría 2 de toxicidad moderada (CL50 > 1 y ≤ 10 mg/L) y la Categoría 3 de toxicidad baja (CL50 > 10 y ≤ 100 mg/L) del Sistema Globalmente Armonizado de Clasificación y Etiquetado de Productos Químicos (Naciones Unidas, 2019).

5.1.1.2. Efectos subletales

5.1.1.2.1. Peces

En cuanto a la evaluación de los efectos subletales ejercidos por paraquat en peces, para Argentina, Di Marzio y Tortorelli (1994) analizaron el efecto de distintas concentraciones del producto formulado Osaquat® en un rango de concentraciones entre 5,6-24 mg de ion paraquat/L durante 48 y 96 h en alevines de *C. decemmaculatus*. Los autores encontraron que la actividad de las enzimas colinesterasas aumentó de manera significativa en los alevines expuestos a todas las concentraciones testeadas (Tabla 3). Sin embargo, el mismo grupo de trabajo (Di Marzio et al., 1998) no observó ninguna alteración de las colinesterasas en adultos de la misma especie expuestos a concentraciones mayores de paraquat (32,4 -250 mg/L), lo que ilustra la mayor sensibilidad de los alevines de *C. decemmaculatus* comparado a los adultos de la misma especie.

En otro trabajo argentino, Tortorelli et al., (1990) analizaron en alevines de la especie *Plecostomus commersoni* diferentes efectos subletales a nivel morfológico y fisiológico luego del tratamiento durante 60 h con concentraciones de 0,6 a 20 mg/L del formulado comercial Osaquat®. Los autores reportaron variaciones significativas en la relación ancho/largo del cuerpo luego de la exposición con concentraciones a partir de los 5 mg/L de paraquat. Asimismo, observaron a nivel fisiológico un incremento significativo en la ventilación opercular a partir de 0,6 mg/L y alteraciones de la función cardíaca con una dosis de 1,3 mg/L del ion paraquat (Tabla 3). Finalmente, también observaron que la actividad de la acetilcolinesterasa no fue alterada al cabo de 60 días de exposición crónica, para todas las concentraciones ensayadas, en contraste a lo reportado para alevines de *C. decemmaculatus* (Di Marzio y Tortorelli, 1994).

En la bibliografía internacional, numerosos estudios han analizado el daño oxidativo inducido por paraquat en diversas especies de peces (Gabryelak y Klekot, 1985; Parvez y Raisuddin 2006; Ayanda et al., 2015a; Nunes et al., 2017; Ma et al., 2018). En este sentido, Figueiredo-Fernandes et al. (2006a) reportaron efectos en los niveles de actividad hepática de las enzimas superóxido

dismutasa, glutatión reductasa y glutatión S-transferasa en ejemplares de tilapia del Nilo (*Oreochromis niloticus*) expuestos a una baja concentración de 0,5 mg ión paraquat/L usando 2 temperaturas diferentes (17 y 27 °C) durante 45 días. Un segundo estudio de Figueiredo-Fernandes et al. (2006b) con tilapias expuestos en las mismas condiciones y a la misma concentración demostró que paraquat también aumenta la actividad de la enzima etoxi-resorufina desetilasa (EROD) y el índice hepato-somático, además de inducir alteraciones histológicas en hígado y adelantar la maduración de los oocitos. Dentro de las alteraciones histológicas reportadas en peces expuestos a paraquat se observaron: alteraciones del hígado y de las branquias en el gourami (*Trichogaster trichopterus*) luego de 96 h de exposición a concentraciones del ión paraquat entre 0,07 y 0,3 mg/L (Banaee et al. ,2013); alteraciones histológicas en las aletas, las branquias, el hígado, el riñón, el bazo y el intestino en carpas (*Cyprinus carpio*) expuestas durante 7 días a concentraciones de paraquat variando entre 1,596 y 3,192 mg/L (Ma et al., 1994). Finalmente, Salazar-Lugo et al. (2011) reportaron lesiones en el hígado, el riñón y las branquias en el pez *Colossoma macropomum* expuesto durante 21 días a 10 mg/L de paraquat y distintas temperaturas (18 °C, 29 °C, 35 °C).

En cuanto a los parámetros hematológicos, Woryi et al. (2020) observaron que el hematocrito, los glóbulos rojos, las plaquetas y los niveles de hemoglobina disminuyeron significativamente, mientras que los glóbulos blancos aumentaron en correlación con el incremento de las concentraciones de paraquat en el bagre africano (*Clarias gariepinus*) expuesto durante 30 días a concentraciones de paraquat entre 0,02 y 1 mg/L. Resultados similares han sido reportados por Didigwu Nwani et al. (2015) en especímenes de la misma especie de bagre expuestos a 1,37 y 2,75 mg/L del ión paraquat durante 15 días. Este estudio además observó un aumento significativo de los niveles de glucosa, y de la actividad de las enzimas alanina aminotransferasa y aspartato aminotransferasa. De manera similar, Ayanda et al. (2015b) encontraron que 2 a 8 semanas de exposición a concentraciones de entre 3,5 y 14 mg/L del ión paraquat causan variaciones en la actividad de las enzimas alanina aminotransferasa, aspartato aminotransferasa, lactato deshidrogenasa y fosfatasa alcalina en el bagre (*Clarias gariepinus*). Finalmente, trabajos realizados por Ma et al. (2014; 2018) reportaron que la exposición a paraquat causa inmunotoxicidad y altera los parámetros inmunológicos de carpas (*Cyprinus carpio*) expuestas durante 7 días a concentraciones de paraquat variando entre 1,596 y 3,192 mg/L.

Los informes internacionales reportan que la concentración a la cual no se observan efectos (i.e. NOEC) es de 8,5 mg/L en estudio de crecimiento de 21 días realizados con la trucha arco iris (FAO, 2003), y que es mayor a 8 mg/L en el bagre *Clarias gariepinus* (Lewis et al., 2016). Por su parte, la USEPA basa su más reciente evaluación de riesgo ecotoxicológico del paraquat en un valor de

NOEC de 0,74 mg/L obtenido para la carpita cabezona (*Pimephales promelas*) (USEPA, 2019). Sin embargo, la información arriba relevada indica que estos valores de NOEC son subestimados, ya que se reportaron efectos enzimáticos, hematológicos, de ventilación opercular, de histología, y de maduración de los oocitos a concentraciones inferiores a 0,6 mg/L (Tortorelli et al., 1990; Figueiredo-Fernandes et al., 2006a y b; Banaee et al., 2013; Woryi et al., 2020). De manera general, como las menores concentraciones a las cuales se observan efecto (i.e. LOEC) en peces son de 0,02 - 0,6 mg ión paraquat/L se ubica la toxicidad crónica de paraquat en la **Categoría 1 de mayor toxicidad** (NOEC ≤ 0,1 mg/L), según el Sistema Globalmente Armonizado de Clasificación y Etiquetado de Productos Químicos (Naciones Unidas, 2019).

5.1.1.1.2. Anfibios

Con respecto a los estudios realizados en anfibios en la Argentina, Lajmanovich et al., (1998) analizaron los efectos subletales luego de la exposición al formulado Gramoxone Super en larvas de *Scinax nasicus* que fueron expuestas durante 96 h a un rango de concentraciones de entre 6,48 y 18 mg de ion paraquat/L. Los autores informaron que la morfología branquial se vio significativamente alterada a partir de la menor dosis de exposición, indicando un efecto tóxico respiratorio agudo ejercido por paraquat (Tabla 3).

En otro trabajo nacional, Mussi et al., (2010) mostraron que embriones del sapo común *Chaunus arenarum* expuestos al principio activo en un rango de dosis de 2,5 a 1825 mg/L durante 2 h sufrieron alteraciones significativas a nivel morfológico, celular y subcelular luego de un período de recuperación de 96 h en ausencia del herbicida. Se reportaron alteraciones significativas durante el desarrollo embrionario con dosis de 25 mg/L de paraquat, observándose aletargamiento durante el desarrollo y malformaciones graves como anomalías de la cola, edema abdominal, desarrollo reducido de la cabeza y estructuras dorsales curvadas. Cuando se analizó la generación de especies reactivas de oxígeno, los autores observaron que las actividades tanto de las enzimas peroxidasa como catalasa no fueron alteradas. Por el contrario, los niveles de la superóxido dismutasa se vieron sensiblemente incrementados a partir de concentraciones de 25 mg/L en las etapas más allá de la gástrula en embriones que sobrevivieron al tratamiento con paraquat, sugiriendo un papel importante de esta enzima en la respuesta antioxidante durante desarrollo embrionario temprano. Finalmente, el mismo grupo de investigación reportó un incremento significativo en el daño al ADN, observado como condensación de la cromatina, con concentraciones de 128 mg/L en diferentes etapas durante el desarrollo embrionario, incluso desde las más tempranas como el estadio de blástula (Tabla 3).

5.1.1.3. Efectos comportamentales en peces

En estudios internacionales, se ha observado que la acción del paraquat sobre los peces depende de la especie, como lo demuestra el trabajo inicial de Earnest (1971), quien estudió los efectos de una única aplicación de 1,14 mg/L de paraquat durante 30 min. en un estanque de agua dulce que fue rociado con el herbicida en el estado de Colorado (USA). En el mismo se encontraban ejemplares de trucha arcoíris *Oncorhynchus mykiss*, mojarras de agallas azules *Lepomis macrochirus*, pez sol *Lepomis cyanellus* y el pez gato americano *Ictalurus punctatus*. Los autores observaron que los efectos agudos más evidentes se registraron al cabo de 24 y 48 h luego de la aplicación. La especie más afectada fue *Lepomis macrochirus* y la menos afectada fue *Ictalurus punctatus*. En exposiciones agudas, se reporta comúnmente que paraquat produce síntomas tales como una natación errática y letargia (Ladipo et al., 2011; Banaee et al., 2013)

Por su parte, en el marco de estudios orientados a dilucidar las similitudes entre los síntomas de la enfermedad de Parkinson y los de la intoxicación por paraquat, Bortolotto et al. (2014) realizaron un análisis comportamental en ejemplares del pez cebra (*Danio rerio*) analizando locomoción, interacción social y orientación de adultos inyectados con paraquat a 10 y 20 mg/kg (aplicando 6 inyecciones de paraquat, una cada 3 días y durante un lapso de 16 días) en comparación a un control. Estos autores reportaron que tanto la locomoción como la distancia recorrida disminuían luego de 24 h después de cada aplicación y para ambas dosis. Un estudio similar fue realizado por Nunes et al. (2017) en el pez cebra *Danio rerio* inyectados con 20 mg/kg de paraquat durante 4 a 6 meses observándose un aumento en el comportamiento agresivo, alteraciones de los patrones no motores asociados con comportamientos de defensa y cambios en los parámetros redox del cerebro.

5.1.2. Vertebrados terrestres

5.1.2.1. Aves

No se encontraron trabajos argentinos que hayan estudiado el efecto de paraquat en aves. A nivel internacional, el paraquat es categorizado de moderadamente a altamente tóxico para las aves, según la especie considerada (USEPA, 1997; European Commission, 2003; USEPA, 2019). Los valores de DL50 aguda reportados varían entre 144 y 127 mg/kg para el pato (*Anas platyrhynchos*), y la codorniz (*Colinus virginianus*), respectivamente hasta 26.5 mg/kg para el pinzón cebra (*Poephila guttata*)(USEPA, 1997; European Commission, 2003; USEPA, 2019).

En cuanto a la toxicidad crónica, se considera que la alimentación debe contener más de 30 mg de paraquat por kg de alimento para que se observen efectos sobre la reproducción; o sea que la

NOEC para la reproducción es de 30 ppm. Este valor se basa en un ensayo realizado con el pato *Anas platyrhynchos* (USEPA, 1997; European Commission, 2003). Cabe mencionar que los estadios embrionarios de las aves son especialmente sensibles al paraquat, el cual reduce significativamente la supervivencia y el crecimiento de los embriones de aves (Sartori y Vidrio, 2018).

5.2. Efectos en invertebrados acuáticos y terrestres

5.2.1. Invertebrados acuáticos

Cuatro publicaciones de investigadores argentinos evaluaron, a través de bioensayos de laboratorio, la toxicidad de paraquat en cinco especies de invertebrados acuáticos (Tabla 3): *Daphnia magna*, *Daphnia spinulata*, *Hyalella curvispina*, *Lumbriculus variegatus* y *Biomphalaria glabrata* (Alberti et al., 1994; Alberdi et al., 1996; Di Marzio et al., 1994; Della Penna, 2004). De estas especies, tres son autóctonas de la Argentina: *D. spinulata*, *H. curvispina* y *B. glabrata*. De manera general, las EC50 de inmovilidad encontradas en los estudios argentinos varían entre 2,5 y 88 mg/L y, aunque el número de especies examinadas es limitado, no se observaron diferencias notables entre la sensibilidad de las especies autóctonas respecto de las otras especies evaluadas. A nivel internacional, el análisis de la base de datos ECOTOX muestra una gran variabilidad en los valores de EC50 de inmovilidad reportados para los invertebrados acuáticos, estos varían entre <0,005 y >100 mg/L (USEPA, 2020). Sin embargo, como una gran mayoría de los valores se ubican entre 1 y 20 mg/L (de manera similar a los estudios argentinos que ubican la toxicidad entre 2,5 y 88 mg/L), la toxicidad aguda de paraquat en invertebrados acuáticos se puede clasificada en la Categoría 2 de toxicidad moderada (EC50 > 1 y ≤ 10 mg/L) y la Categoría 3 de toxicidad baja (EC50 > 10 y ≤ 100 mg/L), según el Sistema Globalmente Armonizado de Clasificación y Etiquetado de Productos Químicos (Naciones Unidas, 2019).

5.2.2. Invertebrados Terrestres

5.2.2.1. Nematodos de tierra

Un solo trabajo argentino evaluó el impacto de paraquat sobre un invertebrado terrestre. Se trata del trabajo de la tesis doctoral de Clavijo Lara (2017) en el cual se demostró el aumento de especies reactivas de oxígeno y de la expresión de genes relacionado al estrés oxidativo en individuos del nematodo *Caenorhabditis elegans* expuestos a una concentración alta (500 mg/L) de paraquat. *C. elegans* es una especie ampliamente utilizada y validada como modelo experimental y que también se puede encontrar al estado natural en Argentina.

A nivel internacional, se reporta que el paraquat es poco tóxico para las lombrices terrestres ya que se encuentra poco biodisponible y queda secuestrado cuando se combina fuertemente con las partículas de suelo (Sartori y Vidrio, 2018). Las DL50 a 14 días reportadas son mayores a 1000 ppm (European Comission, 2003, USEPA, 2020), y no se observaron efectos adversos en un estudio a campo en el cual se monitoreó durante un año el impacto de una aplicación de paraquat de 720 kg/ha sobre las poblaciones de lombrices (European Commission, 2003).

5.2.2.2. Abejas

No se encontraron trabajos argentinos con abejas. A nivel internacional, la USEPA, en su evaluación de paraquat, categoriza a este herbicida como prácticamente no tóxico en abejas, basándose en valores de DL50 de contacto de 52 µg i.a./abeja y DL50 oral de 22 µg i.a./abeja (USEPA, 2019). Sin embargo, los valores de DL50 de contacto y DL50 oral reportados por la Unión Europea en su evaluación de 2003 corresponden respectivamente a 9,26 y >9,06 µg i.a./abeja, razón por la cual categorizan a paraquat como de toxicidad moderada para las abejas (European Commission, 2003). Asimismo, estudios de laboratorio reportaron un efecto de paraquat sobre el desarrollo embrionario de las larvas de abeja a concentraciones muy bajas (Cousin et al., 2013) y la exposición a paraquat ha sido asociada a eventos de mortandad en abejas en el Reino Unido y los Estados Unidos de Norteamérica (Fletcher y Barnett, 2003; USEPA, 2019).

5.3. Microorganismos

La muy fuerte adsorción del paraquat al suelo reduce rápidamente su biodisponibilidad en el medio ambiente, pudiendo persistir durante varios años ligado al suelo (Ye et al., 2008). Se ha propuesto que su adsorción es capaz de desactivar el equivalente de cientos o incluso miles de aplicaciones de paraquat en una amplia gama de suelos (Roberts et al., 2002). Sin embargo, a pesar de esta interacción, el paraquat puede sufrir una lenta degradación bajo una variedad de condiciones. Químicamente el paraquat es estable en soluciones ácidas o neutras, pero se hidroliza a pH> 12. Más relevante para las condiciones ambientales es su rápida fotodegradación en superficies expuestas a la luz, por ejemplo, las superficies de las plantas (Slade, 1966) o los primeros centímetros del suelo (Hebert, 1990; Rongchao et al. 2016; Jaiswal et al. 2017). La fotodegradación en las superficies del suelo puede ocurrir durante varias semanas y depende de la intensidad de los rayos ultravioleta en el rango de longitudes de onda de 285 a 310 nm (Funderburk, 1988; Jafarinejad, 2015; Zahedi et al. 2015). El paraquat también se somete a fotólisis en solución acuosa a 257 nm para formar la N-metilbetaína del ácido isonicotínico y posteriormente el clorhidrato de metilamina (Slade, 1965).

Tanto los estudios de laboratorio como los de campo han demostrado que el paraquat es intrínsecamente biodegradable por los microorganismos del suelo, incluida una variedad de bacterias y hongos (Funderburk, 1967; Summers, 1980; Dyson, 1997; Ricketts, 1998; Ricketts 1999; Roberts et al., 2002; Ismail et al., 2011; Wu et al. 2013). Aunque hay pocos informes de especies microbianas capaces de metabolizar el paraquat como única fuente de carbono (Imai, Y. 1989; Tu y Bollen 2006), hay muchos ejemplos de cometabolismo en presencia de otra fuente de carbono ya que el herbicida puede actuar como la única fuente de N (Carr et al., 1985). La degradación puede ocurrir tanto en condiciones aeróbicas (Ismail et al., 2011) como anaeróbicas (Lee et al., 1995), experimentos de laboratorio in vitro (Carr et al., 1985) o en estudios de disipación de campo (Amondham et al., 2006). Es probable que la degradación se produzca a través de la desmetilación seguida de la escisión del anillo (Baldwin, 1966). También se ha observado una apreciable degradación microbiana del paraquat absorbido en la superficie de las hojas (Lee et., 1995). Por lo tanto, el comportamiento del paraquat en el suelo se caracteriza por una fuerte adsorción que hace que la mayor parte del mismo no esté disponible biológicamente, pero esta fracción está en equilibrio con una concentración extremadamente pequeña en la solución del suelo que está sujeta a biodegradación. Los microorganismos solo pueden utilizar y degradar menos del 1% del paraquat presente en el suelo (Roberts et al., 2002) y su vida media puede ser de hasta 3-6.6 años (Hance et al., 1980; Pateiro-Moure et al., 2009). Alexander (1999) concluyó que los microorganismos podrían degradar completamente el paraquat del suelo en 6 años. A su vez, la adsorción de paraquat en un suelo particular dependerá de la cantidad y tipo de minerales arcillosos y, en menor medida, la cantidad de materia orgánica del suelo. La cinética de adsorción es a través de un proceso bifásico. Inicialmente, la mayor parte del paraquat que entra en contacto con el suelo se adsorbe rápidamente, seguido por una etapa de adsorción más lenta que da como resultado un equilibrio estable. Se cree que esta segunda fase implica una difusión lenta a sitios de adsorción menos accesibles (Coats, G.E. 1964; Knight, B.A.G. 1970). El papel que juegan los diferentes minerales arcillosos y materia orgánica en el comportamiento del paraquat depende claramente de varios mecanismos diferentes. La adsorción rápida primaria del paraquat es a través del intercambio catiónico, donde las moléculas de paraquat con carga positiva son atraídos hacia los minerales y materia orgánica cargados negativamente en el suelo. También se han informado otros procesos, a saber, fuerzas de van der Waals, formación de complejos de transferencia de carga y enlaces de hidrógeno (Roberts et al., 2002).

Se han reportado varios microorganismos, incluidos hongos, bacterias y levaduras, que degradan eficazmente al paraquat (Wu et al., 2013; Bai et al., 2014). Estos microorganismos se han aislado de suelos contaminados y se han depositado en bancos de cultivos microbianos. Cuatro cepas bacterianas, incluidas *Aerobacter aerogenes*, *Agrobacterium tumefaciens*, *Pseudomonas*

fluorescens y *Bacillus cereus*, se han caracterizado por la mineralización completa de paraquat y su utilización como única fuente de carbono o nitrógeno (Tu y Bollen, 2006). También demostraron capacidad para degradar paraquat bacterias como *Oscillospira* sp. *BCK-1*, *Clostridium prazmowski* *BCK-2* y *Sporohalobacter orenii* *BCK-3* (Han et al., 2014), *Pseudomonas putida* (Zauscher et al., 2002), *Enterobacter cloacae* (Wu et al., 2013) y *Flavobacterium* spp. (Murray et al., 1997).

Algunos estudios han revelado que el uso de cultivos bacterianos mixtos (consorcio) dio como resultado una mayor degradación del herbicida (Nawong et al., 2018; Tian et al., 2018), por ejemplo, un cultivo mixto comprendido por *Roseateles terrae*, *Bacillus* sp., *Escherichia coli* y *P. fluorescens* (Li et al., 2017) y el tapete microbiano patentado (consorcio de cianobacterias [*Oscillatoria* sp.] y bacterias) utilizado por Murray, Phillips y Bender (1997).

Además de las bacterias, los sistemas fúngicos también pueden degradar eficazmente el paraquat, incluso a tasas mayores. *Lipomyces starkeyi* Lod y Rij (Burns y Audus 1970; Carr et al., 1985; Alexander, 1999) y los hongos *Neocosmospora vasinfecta* (Funderburk y Bozarth 1967) presentan una gran capacidad para degradar el paraquat, principalmente en condiciones aeróbicas. Los estudios de biodegradación muestran que los microorganismos no exhiben una eficiencia similar en la degradación de diferentes concentraciones de paraquat (Camachomorales et al. 2017b; Camachomorales et al. 2017a).

Hasta la fecha, no se han informado las vías de degradación del paraquat en los distintos microorganismos. Se sabe que el primer paso en la biodegradación es la desmetilación del paraquat para formar monoquat. Luego, la escisión oxidativa del anillo del monoquat para formar el ión 4-carboxi-1-metilpiridinio (Dinis-Oliveira et al., 2008). El ión 4-carboxi-1-metilpiridinio se degrada fácilmente en el suelo en metilamina y CO₂ por la actividad microbiana (Singh y Singh, 2016). La metilamina puede ser utilizada como fuente de nitrógeno y carbono para el crecimiento microbiano. Los productos intermedios identificados de la fragmentación del anillo son los ácidos carboxílicos oxalato, formiato y succinato, mientras que la metilamina y el dióxido de carbono se detectaron como los metabolitos finales. Sin embargo, la enzimología de la degradación del paraquat rara vez se informa y no se han identificado otros intermediarios. Los microbios que degradan el paraquat podrían utilizar el producto de las vías ascendentes de la energía celular a través de las vías del ácido glicolítico y tricarboxílico (Huang et al., 2019).

Existen discrepancias acerca del efecto que ocasiona el paraquat en la microbiota del suelo. Ensayos de larga duración concluyeron que las aplicaciones repetidas de paraquat al suelo no afectan a las poblaciones microbianas ni a la biomasa (propágulos totales, algas, bacterias, hongos, actinomicetos y la levadura *Lipomyces starkeyi*), sólo a veces se insinuaba una pequeña diferencia en el número de hongos y *L. starkeyi* (Roberts et al., 2002). Por el contrario, otros trabajos

“Paraquat”

consideran al paraquat tóxico para los hongos y las bacterias del suelo, lo que provoca una reducción de su población y diversidad (Gadkari D 1988; Sahid et al., 1992). En este sentido, la aplicación de Gramoxone puro ha demostrado que el paraquat suprime las bacterias cultivables del suelo (Sebiomo, A 2011). El paraquat en mezcla con diquat en herbicidas comerciales ha ocasionado un incremento en los hongos del suelo (Mekwatanakarn, P. 1987), una reducción en los nematodos y bacterias del suelo y una supresión en la diversidad de nematodos (Yeates, G.W. 1976).

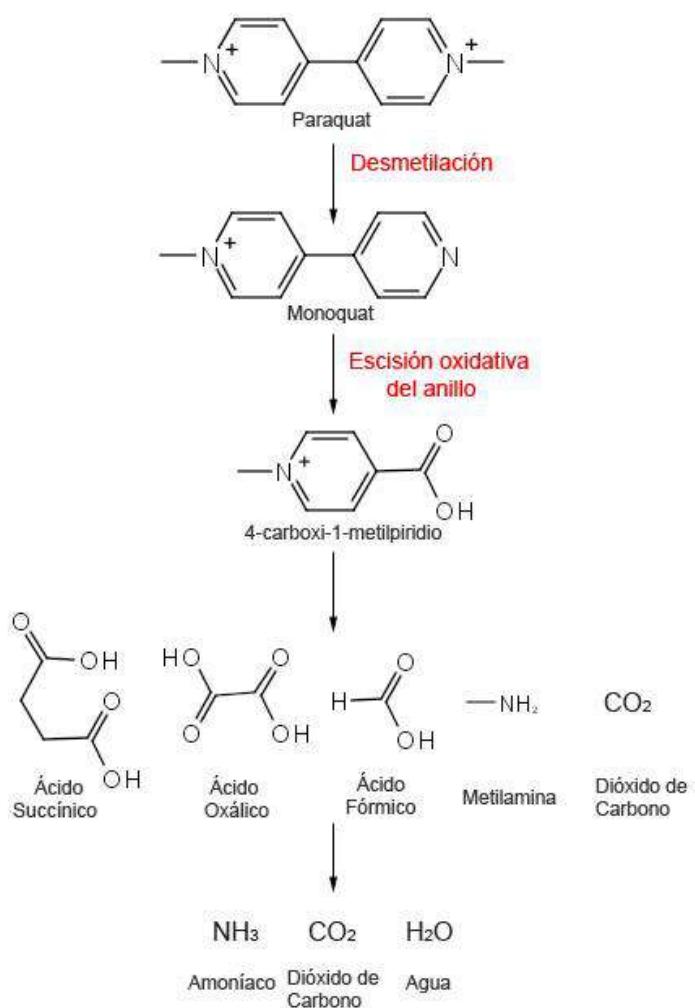


Figura 14: Degradación del paraquat por microorganismos. Adaptada de Huang et al., 2019

5.4. Algas, vegetales acuáticos y terrestres

5.4.1. Algas

Tres publicaciones de investigadores argentinos evaluaron el impacto de paraquat sobre el crecimiento poblacional de cuatro especies de algas (Saenz et al, 1993; 1994; 1997). La totalidad de las especies de algas evaluadas son especies estándares, no necesariamente originarias de la Argentina (Tabla 3). En un solo caso, para *Scenedesmus quadricauda*, se evaluó tanto la cepa estándar (CAP271/21) como una cepa originaria del Río Luján, en la Pcia. de Buenos Aires (Saenz et al., 1997). En este caso, la cepa autóctona resultó ser 6,5 veces más sensible que la cepa estándar; las EC50 obtenidas para la cepa estándar y la cepa autóctona siendo 0,22 y 1,3 mg/L, respectivamente. No obstante, el relevamiento de las bases de datos internacionales (Lewis et al., 2016; USEPA, 2020), indica la existencia, a nivel mundial, de variedades de algas mucho más sensibles que la cepa autóctona de *S. quadricauda*, siendo común encontrar en la literatura internacional valores de EC50 diez veces menores; (i.e. entre 0,01 y 0,02 mg/L) y con extremos de sensibilidad de hasta 0,0001 – 0,0002 mg/L en algunos casos. Estos valores internacionales, ubican la toxicidad aguda de Paraquat en algas en la Categoría 1 de **mayor toxicidad** ($EC50 \leq 1$ mg/L), según el Sistema Globalmente Armonizado de Clasificación y Etiquetado de Productos Químicos (Naciones Unidas, 2019).

5.4.2. Plantas acuáticas

Respecto a la vegetación acuática, hasta el presente, un único trabajo argentino evaluó el impacto de paraquat sobre una planta no-blanco (Lukaszewicz et al., 2010). Se trata de un estudio en el cual se demostró que el paraquat en altas concentraciones de hasta 1000 mg/L no aparenta causar daño oxidativo a la macrófita estuarial *Spartina densiflora*, ya que no se observa un aumento significativo de los niveles de malondialdehido luego de 2 h de exposición. Sin embargo, a nivel internacional, se reporta la inhibición del crecimiento de las plantas vasculares acuáticas a concentraciones de paraquat muy inferiores, las EC50 - 14d reportadas para las plantas de prueba estándares como las lentejas de agua (*Lemna gibba* y *Lemna minor*) variando entre 0.0071 y 0.1 mg/L (USEPA, 2020). Estos valores internacionales, ubican la toxicidad aguda de Paraquat en plantas acuáticas en la Categoría 1 de **mayor toxicidad** ($EC50 \leq 1$ mg/L), según el Sistema Globalmente Armonizado de Clasificación y Etiquetado de Productos Químicos (Naciones Unidas, 2019).

5.4.3. Plantas terrestres

No se encontraron trabajos argentinos con respecto a la toxicidad del paraquat para las plantas terrestres. A nivel internacional, se reportan los siguientes valores en cuanto al impacto del paraquat sobre la emergencia de plántulas. Para las plantas monocotiledóneas (*Avena sativa*), la CE25 – 14d es de 0.71 kg/ha mientras que la dosis de aplicación a la cual no se observan efecto (NOAEL) y la dosis de aplicación la más baja a la cual se observa efecto (LOAEL) son de 0.314 y 0.639 kg/ha, respectivamente. Valores similares son reportados en plantas dicotiledóneas (bardana común, *Xanthium strumarium*), la CE25 –21d siendo de 0.75 kg/ha mientras que la NOAEL y la LOAEL son de 0.191 y 0.382 kg/ha, respectivamente (USEPA, 2019).

Con respecto al impacto del paraquat sobre el vigor vegetativo de las plantas; en las plantas monocotiledóneas (raigrás, *Lolium perenne*), la CE25 – 21d es de 0.023 kg/ha mientras que la NOAEL y la LOAEL son de 0.0020 y 0.037 kg/ha, respectivamente. Otra vez, valores similares son reportados para las plantas dicotiledóneas (soja, *Glycine max*), la CE25 – 21d siendo 0.024 kg/ha mientras que la NOAEL y la LOAEL son de 0.0054 y 0.020 kg/ha, respectivamente (USEPA, 2019). Estos datos indican que el vigor vegetativo es más sensible al paraquat que la emergencia de plántulas; lo que sugiere que las plantas terrestres son más sensibles a la deriva aérea que a la exposición de las semillas por la presencia de paraquat en el suelo o el agua de escurrimiento (USEPA, 2019). Esta observación es consistente con el modo de acción del paraquat, el cual afecta las plantas por adsorción rápida y alteración del tejido vegetal.

5.5. Efectos sobre comunidades acuáticas y terrestres (micro - mesocosmo - campo)

Dos trabajos argentinos evaluaron el impacto de una exposición crónica (30 y 60 días) a paraquat en comunidades nativas del zoobentos y zooplancton (Tabla 4). Estos trabajos realizados con comunidades de 40 taxones de invertebrados autóctonos distintos demostraron la presencia de alteraciones en la biomasa y la abundancia de los distintos organismos a partir de una concentración de 0,1 mg/L (Gnagneten, 2002; Gnagneten y Marchese, 2003). Estos trabajos ubican, entonces, la toxicidad crónica de paraquat en comunidades de invertebrados acuáticos en la **Categoría 1 de mayor toxicidad** (EC50 ≤ 1 mg/L), según el Sistema Globalmente Armonizado de Clasificación y Etiquetado de Productos Químicos (Naciones Unidas, 2019).

5.6. Efectos en animales de laboratorio extrapolables al hombre

5.6.1. Tejidos Susceptibles – Identificación de Peligros

En general, los reportes de casos de intoxicación aguda con productos formulados con paraquat como único ingrediente herbicida a lo largo de las últimas ~4 décadas reflejan situaciones de ingestión deliberada de niveles toxicológicamente efectivos y accidentes. La gravedad de las intoxicaciones es proporcional a la dosis ingerida, y el daño a la salud puede ser desde la hospitalización hasta la muerte pocos días después del episodio de exposición oral. Comparado a muchos otros ingredientes activos de productos plaguicidas, la frecuencia de intoxicaciones agudas de etiología accidental u ocupacional no se considera entre las más altas. En los casos de intoxicaciones que requirieron hospitalización luego de exposición involuntaria/inadvertida, se ha verificado inadecuación en la manipulación del producto o manejo incorrecto o incompleto del tratamiento, especialmente en los casos de exposición dermal. El riesgo de toxicidad por exposición aguda a paraquat es críticamente dependiente de la vía de exposición (USEPA, 2013).

Por otro lado, la letalidad de paraquat en casos de intentos de suicidio o accidentes que involucren exposición neumotóxica es de las más altas en países en desarrollo que presentan usos autorizados (ver por ejemplo: Dawson y col., 2010).

La mayoría de los conceptos que siguen fueron extraídos de documentos de revisión especializada de organismos regulatorios internacionales (principalmente USEPA y OMS). En el caso de puntos que incluyen hallazgos divergentes o conclusiones contradictorias en distintos estudios, se presenta también una síntesis y discusión de trabajos adicionales que no fueron considerados en esos documentos regulatorios o que fueron publicados más recientemente. Los estudios bajo condiciones controladas de laboratorio fueron realizados principalmente en rata, y en menor medida en perro. Sin considerar los estudios presentados por las empresas fabricantes durante los procesos regulatorios de registro (que en general son confidenciales), la evidencia disponible sobre mecanismos de toxicidad y efectos tóxicos en las crías luego de la exposición materna durante la gestación o exposición repetida durante la infancia es, en general, nula. Por ejemplo, no se encontraron estudios publicados en revistas científicas con sistema de revisión por pares sobre teratología estructural o funcional, toxicidad reproductiva, genotoxicidad, nefrotoxicidad, maduración pulmonar neonatal, etc. para el caso de modelos animales experimentales de exposición temprana.

5.6.2. Detalle de los estudios considerados válidos para la clasificación toxicológica de paraquat

5.6.2.1. Toxicocinética en mamíferos

Lamentablemente, muchos de los estudios de toxicocinética bajo condiciones controladas de laboratorio han caracterizado el comportamiento de paraquat dentro de modelos animales experimentales usando esquemas de administración por vías de relevancia clínica limitada (intravascular e intraperitoneal) y dosis cercanas o superiores a las que causan signos clínicos de toxicidad aguda. De este modo, el relevamiento de la evidencia disponible indica que las intoxicaciones agudas graves con paraquat se encuentran bien caracterizadas, plantean menos desafíos para la prevención de los episodios de exposición asociados, y se han desarrollado estrategias terapéuticas que se deben realizar en la sala de emergencias (si bien el éxito de las mismas muchas veces es limitado) (USEPA, 2013). En cambio, sobre las situaciones de exposición repetida (subcrónica y crónica) dermal, oral e inhalatoria a dosis bajas que pueden causar daños acumulativos en humanos aun existen muchos vacíos de información para diseñar estrategias de prevención eficaces. No se encontró ningún trabajo en la literatura abierta proveniente de grupos de investigación de Argentina que evalúe cualquiera de los aspectos toxicocinéticos de paraquat en animales, humanos o cultivos celulares/organotípicos. Lo que sigue es una síntesis de las evidencias generadas en laboratorios de otros países.

-Absorción vía oral y dermal

Según estudios en animales de laboratorio, una vez que el paraquat ingresa por vía oral (extrapolable a casos de etiología accidental; exposición alimentaria; acción delictiva o suicida) sólo se absorbe (rápidamente) un pequeño porcentaje en el tracto gastrointestinal. Luego de recorrer el estómago y el intestino, la gran mayoría del ingrediente activo de productos formulados con este herbicida se excreta por vía fecal; <10% de la dosis ingerida de paraquat (incluyendo parental y una proporción menor de productos de metabolización) son eliminados por orina luego de su absorción y distribución (Dinis de Oliveira y col., 2008).

La absorción puede ser algo mayor en algunos mamíferos y bajo condiciones particulares de exposición. En perro privado de comida antes de la dosificación oral, sólo una proporción menor de la dosis baja administrada se absorbió y lo hizo rápidamente, principalmente en el intestino delgado; el pico de concentración en plasma se alcanzó 75 min post-dosificación. Hasta 6 horas post-administración de 0.12 mg/kg, 46-66% ya se había absorbido. Al administrar 2-5 mg/kg, la

“Paraquat”

capacidad de absorción se redujo a 22-38% y 25-28% de la dosis oral, respectivamente. Existe evidencia de animales experimentales que sugiere que las mucosas gastrointestinales dañadas (previamente, o por la coexposición a surfactantes no iónicos) incrementa la absorción de paraquat luego de su ingesta (WHO, 1984).

En animales de laboratorio (rata-ratón), la concentración sanguínea máxima se alcanza dentro de 1-6 h post-ingesta. De lo que se absorbe, no hay evidencias de concentración selectiva en ningún tejido/órgano del cuerpo. La presencia de comida en el tracto digestivo reduce la absorción sistémica por vía oral, y si bien un bajo % pasa a la vascularización porta-hepática, paraquat puede ser detectado sin transformaciones en orina a partir de 1 h post-deglución del producto. Más allá de lo que haya ingresado a la sangre, los niveles en sangre declinan lentamente luego de alcanzar el pico de concentración plasmática (puede transcurrir >24 h). También en rata, durante el primer y segundo día a partir del episodio de intoxicación, la relación de concentraciones pulmón/sangre aumenta hasta un valor >>1. Esto se corresponde con el mejor pronóstico (menor letalidad) en pacientes intoxicados a los cuales se los trató rápidamente (primeros minutos-horas post-ingesta) y eficazmente para limitar la absorción de la carga tóxica presente en la luz intestinal, o cuando se acelera la eliminación por medio de diálisis u otros métodos de estimulación de la excreción urinaria y fecal, lo cual resulta en una concentración máxima (C_{max}) mucho menor en pulmón. O sea, no sólo la concentración plasmática de paraquat es un marcador pronóstico de severidad de la intoxicación, sino también el tiempo que una dosis interna farmacológicamente activa estuvo circulando por el circuito sanguíneo mayor y el cardiopulmonar. Además, existen datos que sugieren que en los humanos esta cinética de absorción intestinal, distribución sanguínea y captación/acumulación en parénquima pulmonar es algo más rápida que en rata, con caída rápida de la concentración plasmática hasta las 15 h que siguen a T_{max} (tiempo en el que se alcanza C_{max}), y luego de $[T_{max}+15]$ horas, la mayoría de la absorción ya ocurrió, y la disminución de la concentración plasmática es más lenta. Por lo tanto, cerca de 24 h post-exposición la concentración sanguínea en humanos llega a niveles mucho más bajos que la C_{max} , y la eficacia de las terapéuticas con adsorbentes (por ejemplo, carbón activado) sólo es óptima si el tratamiento es administrado dentro de las primeras horas, idealmente < 1h post-ingesta (Dinis de Oliveira y col., 2008).

Si bien paraquat ingerido por vía oral tiende a permanecer en la luz intestinal sin absorberse, se propone que existen microorganismos que lo metabolizan, dado que un % considerable (hasta ~30%) del herbicida aparece en la materia fecal ya metabolizado. En estudios de paraquat marcado isotópicamente, se verifica que una proporción menor de los metabolitos de la descomposición microbiana adquieren mayor capacidad de absorción a través del epitelio intestinal que paraquat.

“Paraquat”

Se propone que la corrosividad de paraquat a nivel del epitelio intestinal podría aumentar la facilidad para que se absorba como tal y también acelerar el ingreso de sus metabolitos. De cualquier modo, los estudios en rata concuerdan que solo una proporción menor de paraquat logra ingresar a la sangre a través del epitelio intestinal (Dinis de Oliveira y col., 2008). La alta proporción de la dosis oral que se elimina por materia fecal no debe interpretarse como una baja peligrosidad: estudios en ratas y monos administrados dosis letales de paraquat radiomarcado por vía oral mostraron valores absolutos de Cmax (plasma) del orden 2-5 mg/mL (Murray y Gibson, 1974).

La piel representa una barrera eficiente para la absorción sistémica de paraquat. Estudios de administración subcutánea en animales permiten mostrar parcialmente lo que ocurriría luego de la exposición repetida de la piel a lo largo del tiempo en humanos, y la potencial (teórica) formación de depósitos sub-dermales de paraquat. En el caso de la vía oral, la mayoría de la carga de una dosis única de 4-6 mg/kg de la sal dicloruro de paraquat es principalmente eliminada con la excreta: se reporta que esta proporción fue de ≥93%. Siguiendo una tendencia similar, luego de la inyección subcutánea de 21-23 mg/kg de metilsulfato de paraquat, 73-96% y 14-16% se detecta en orina y heces, respectivamente. En cambio, la administración dermal evaluada por Chui y col. (1988) en ratas adultas no fue eficiente para la absorción de dicloruro de paraquat. Como es común en estudios de exposición dermal, una parte importante de la dosis se puede perder del contacto con el punto de topicación debido a la actividad del animal dentro de la jaula. Del resto que se mantuvo en la zona tratada, hasta varios días después del tratamiento se podía encontrar niveles considerables de paraquat aun en el sitio de administración (24,4 en t=24h, 8,2% a las 96 h, y 2,7% a los 16 días, respecto al 100% administrado). Todo el resto del organismo (en conjunto) representó <0,4% de la dosis inicial en cualquiera de los tiempos evaluados. Estos resultados indican que la piel sana es una barrera eficaz contra la absorción transdermal de paraquat.

En algunos casos, la absorción dermal puede ser de alta relevancia toxicológica en humanos, especialmente cuando las condiciones fisiológicas de la piel están muy alteradas (irritación crónica, laceraciones y/o heridas locales debido al episodio de exposición o por otras causas) que facilita el ingreso a la circulación sanguínea subcutánea. El tipo de tareas que se realiza en los emprendimientos agroproductivos, la desprotección de la piel durante las mismas y la cantidad de horas diarias trabajadas frecuentemente facilitan procesos tempranos de envejecimiento y morbilidad dermal (ver por ejemplo, Guo y col., 1996, y Jallow y col., 2017). Exposición de la piel a soluciones de paraquat de unos pocos g/L parecen ser suficientes para causar toxicidad sistémica e intoxicaciones moderadas y graves en mamíferos (Smith, 1988). Ocasionalmente se han reportado fatalidades luego de la exposición dermal a paraquat en trabajadores agrícolas sin uso apropiado de equipos de protección personal (USEPA, 2013; Tsai, 2013).

“Paraquat”

Luego de administración subcutánea de una dosis relativamente baja en rata se estimó un $T_{max} = 20$ min. Como la concentración en pulmón parece ser proporcional al tiempo que paraquat circula en sangre, exposiciones a niveles altos por vía dermal deben recibir tratamiento de descontaminación antes que se absorba una cantidad toxicológicamente relevante, evitando así toxicidad sistémica y daño pulmonar irreversible (Dinis de Oliveira y col., 2008; USEPA, 2013). Es pertinente mencionar el trabajo de Chui y col. (1988) en el cual se administró una dosis única de dicloruro de paraquat por vía oral (po), dermal, intravascular (iv), intratraqueal o intranasal. Si bien la eliminación acumulativa de paraquat por orina y heces siguió las mismas tendencias que se mencionaron previamente (ver tabla que sigue), este trabajo tiene la relevancia de haber usado dosis bajas mucho más representativas y extrapolables a escenarios de exposición repetida en zonas vulnerables en humanos.

Tabla 27: Patrón de excreción urinaria y fecal en ratas luego de la administración de [^{14}C]-Paraquat por distintas vías: iv, oral e inhalatoria (aerosolizado).

		Dosis excretada acumulada, en % del total administrado		
Parámetro		Intravascular (iv)	Oral	Inhalatoria (nmol)*
Orina	0-24 h	95,0 ± 4,1	19,8 ± 4,1	20,5 ± 6,5
	0-48 h	96,5 ± 3,9	20,8 ± 4,1	23,8 ± 6,9
	0-72 h	97,2 ± 3,9	21,2 ± 4,1	no evaluado
<hr/>				
Heces	0-24 h	0,9 ± 0,3	49,8 ± 17,1	45,6 ± 6,2
	0-48 h	1,9 ± 0,1	66,8 ± 15,1	109,8 ± 30,9
	0-72 h	2,5 ± 0,6	69,1 ± 13,6	no evaluado

Eliminación de paraquat y productos de descomposición marcados con ^{14}C por orina y heces luego de la administración de una dosis baja de ^{14}C -Paraquat por distintas vías en rata. Se muestran porcentajes de la dosis de ^{14}C administrada (100%) que se eliminó a distintos tiempos como promedios por grupo experimental ($n=5$). *Bioensayo realizado en cámara de exposición nasal (*nose-only exposure*). Los valores expresan promedios ± DE. Fuente: Traducido a partir de Chui y col., 1988

La dosis oral administrada en bolo en ratas machos (adultos jóvenes) en este estudio (0,04 mg/kg) bien podría simular un caso de exposición ocasional o frecuente de un trabajador o residente de áreas agrícolas. Al usar esta dosis oral claramente subtóxica el % de dosis que luego se encuentra en orina es ~20-22% (Chui y col., 1988), sugiriendo que hasta $\frac{1}{4}$ - $\frac{1}{5}$ de lo que llega al tracto digestivo puede pasar a circulación sistémica, lo cual ya no es tan bajo como las observaciones de <10% para otros estudios que usaron dosis mucho más altas, en muchos casos letales. Entonces

es posible proponer que las dosis bajas pueden potencialmente transferir a la circulación sanguínea cantidades relativamente mayores (masa de paraquat que puede luego captarse en pulmón o riñón por cada mg/kg que ingresa por vía oral) que las proporciones que informan los estudios de dosis altas. Esto último puede ser muy relevante para la evaluación de riesgo de toxicidad por exposición crónica a productos formulados con este herbicida. Al respecto, una comunicación en un congreso científico que evaluó casos particulares de bioacumulación de paraquat en rata planteó preocupación por el escenario diferencial de la exposición ocupacional repetida a dosis bajas en comparación a los casos de intoxicación grave con una dosis única alta quasi-letal (Yoovathaworn y col., 2008). Al no poder encontrarse una publicación completa (full paper) sólo se menciona esta comunicación de Yoovathaworn y col. como evidencia preliminar por la relevancia potencial de lo que reporta.

En síntesis, la ventana_de tiempo para practicar procedimientos médicos de emergencias es del orden de 10^1 - 10^2 min para tratar de evitar daños irreversibles a la piel, órganos y sistemas internos, o incluso la muerte.

-Via inhalatoria

Existen muy pocos trabajos en animales de laboratorio que permitan anticipar que podría ocurrir en humanos luego de exposición inhalatoria a los residuos de paraquat presentes en el aire respirado durante y luego de las aplicaciones agrícolas aéreas o terrestres. Uno de particular riqueza es el que se mencionara previamente (Chui y col., 1988; ver Tabla 25). Por un lado, los autores utilizaron un sistema experimental de administración controlada de aerosoles (flujo de aire = 2-6 L/min) para dosificar una solución líquida de paraquat (8 nmol/L; ~2 ug/L) durante 60 min en forma intra-traqueal en ratas machos adultos jóvenes. En otro grupo de animales del mismo tipo (anestesiados) instilaron un volumen pequeño de solución fisiológica conteniendo paraquat (dosis = 150 nmol/kg; ~0,04 mg/kg) por sonda intra-traqueal. Apenas dentro de los primeros 5 min de la instilación la concentración en circulación sanguínea era 60-100 pmol/mL_{sangre} (t_{max}). La concentración en sangre disminuyó rápidamente la primera hora post-instilación, y luego más lentamente, llegando a 5% a las 4 h respecto a la concentración pico observada en t_{max} . En el caso de la administración del aerosol (más representativo de condiciones realistas de exposición en humanos que el caso anterior), la concentración máxima (C_{max}) de ~20-30 pmol/mL_{sangre} se alcanzó a los 60-120 min, y a las 4 h post-tratamiento aun circulaba en sangre un 40% de C_{max} (Chui y col., 1988). La eliminación por orina y heces permitió estimar que una parte de la dosis total administrada junto al aerosol había sido absorbida (hasta 20-30 nmol en $t=24-48$ h post-tratamiento). Esto parece sugerir que en escenarios de exposición repetida inhalatoria a dosis bajas dentro de un mismo dia podría circular

en sangre niveles máximos del orden $10^1\text{-}10^2$ pM (1 pmol = 257 pg). Los niveles en sangre asociados a sintomatología de intoxicación aguda moderada-grave en humanos han sido reportados en el orden de $\sim 10^2\text{-}10^3$ ng/mL, equivalente a $\sim 0,4\text{-}4$ uM (Li y col., 2011). Esta distancia ($10^1\text{-}10^2$ pM *versus* 0,4-4 uM) podría explicar por qué no hay incidencia considerable de intoxicaciones agudas graves por vía inhalatoria. No se encontraron datos de estudios en animales o humanos que permitan estimar la relación entre exposición, concentración en sangre, concentración en tejidos susceptibles y efectos clínicos para el caso de signos de toxicidad crónica luego de exposición repetida de mediano o largo plazo. Por lo tanto, se desconoce la distancia entre la dosis interna que se genera por las exposiciones realistas a nivel ocupacional y para-ocupacional en áreas agrícolas y la dosis interna asociada a efectos crónicos a nivel hepático, renal o neurológico.

-Distribución

La captación en órganos y tejidos en mamíferos es dependiente del grado de vascularización. El pulmón, por su fisiología y perfusión sanguínea recibe un daño considerable luego de cada episodio de intoxicación con paraquat. Los riñones, el hígado y el corazón son también tejidos blancos primarios relacionados al riesgo de muerte en casos de intoxicación oral aguda grave (reportes de intentos de suicidio). La movilidad de paraquat entre estos 4 órganos y la sangre es relativamente rápida (orden minutos-horas). C_{max} en riñón y pulmón se alcanza luego de <1 h. La vida media de paraquat en pulmón es mayor que en otros tejidos altamente perfundidos, lo cual es coherente con la alta vulnerabilidad de este órgano (Dinis de Oliveira y col., 2008; USEPA, 2013).

La función renal falla luego de exposición oral a niveles del orden 20 mg/kg, y esto empieza a ocurrir antes que se elimine una proporción relevante de lo que se absorbió inicialmente. De este modo, la perdida de funcionalidad renal enlentece la eliminación de paraquat en sangre, favoreciendo su captación y acumulación en tejidos susceptibles. Al deteriorarse la función renal, aun con una reducción relativamente menor de la velocidad de eliminación por vía urinaria, C_{max} en sangre puede aumentar varias veces (WHO, 1984; Dinis de Oliveira y col., 2008; USEPA, 2013; Tsai, 2013).

La cinética de eliminación de paraquat es bifásica: inmediatamente después de la absorción intestinal el aumento del nivel de paraquat circulante es rápido, y luego la disminución de la concentración en sangre es más lenta. La vida media inicial de paraquat es corta ($t_{1/2}<<1$ h), pero luego la eliminación se enlentece considerablemente ($t_{1/2} = 50$ h). La concentración en pulmón puede ser hasta un orden mayor que en sangre. Independiente de la vía de ingreso, pulmón y riñón son los órganos donde se alcanzan los niveles más altos de paraquat. En humanos, ~ 6 h post-

“Paraquat”

ingesta de una dosis oral de 35 mg/kg se alcanza la concentración pulmonar que se asocia a un pronóstico maligno (muerte) (Dinis de Oliveira y col., 2008).

Luego de las primeras horas del episodio de ingesta oral, una proporción de paraquat queda almacenada en musculatura esquelética y retorna a sangre lentamente, por lo cual los músculos pueden actuar “re-inyectando” paraquat a la sangre hasta varios días después del episodio de exposición oral (Dinis de Oliveira y col., 2008).

Paraquat ingresa a las células por transporte activo, aparentemente en forma dependiente de la disponibilidad energética (ATP). Algunas interpretaciones proponen la existencia de un transportador saturable que interviene en la translocación hacia el espacio intracelular, y existirían diferencias de relevancia toxicocinética entre tejidos (por ejemplo, más rápido ingreso al pulmón desde la sangre o desde el aire inhalado que al cerebro a través de la Barrera Hematoencefalica (BHE) (Dinis de Oliveira y col., 2008; WHO/JMPR, 1976).

Estudios de cortes histológicos de pulmón de rata muestran que, *in vitro*, este tejido es capaz de acumular paraquat en niveles hasta 10 veces por encima de la concentración en el medio de cultivo en tan solo 2 h de exposición, mientras en cortes de tejido cerebral se cuantificó el doble de la concentración del medio. En ambos casos, el proceso de captación/acumulación desde el medio fue dependiente de energía. En el caso de exposición oral *in vivo* en ratas, si bien sólo una proporción menor es absorbida por esta vía de ingreso (hasta <25%; ver Tabla 25), la concentración pulmonar aumentó hasta 6 veces respecto al nivel en sangre luego de 30 h. Para otros órganos (excluyendo riñón y sistema nervioso central) no se observaron aumentos relevantes de acumulación en comparación a sangre (WHO/JMPR, 1976).

Los datos bioquímicos y clínicos en humanos sugieren que los tejidos más vulnerables en intoxicaciones agudas son los mismos que se han identificado en rata, primariamente riñón y pulmón.

El trabajo de Chui y col. (1988) mencionado previamente también permite ver la distribución en tejidos de una dosis aguda claramente subtóxica. En el caso de la exposición por aplicación nasal de una dosis baja en forma de aerosol, casi toda la carga tóxica se recupera en el pulmón dentro del rango de tiempo 0-47 h. Y luego de la exposición dermal, <0,5% del total administrado entra en circulación sanguínea y se reparte en los tejidos mas vascularizados.

Por último, un aspecto potencialmente relevante de la tabla XXX es que mientras en general los tejidos van reduciendo la concentración medida de paraquat en forma continua entre 0 y 47 h post-administración inhalatoria (aerosol), en el cerebro y músculos 4-9 h después se observó una tendencia a la misma o mayor concentración que inmediatamente después de la absorción

sistémica inicial (Chui y col., 1988). Nuevamente, si este hallazgo se confirmara con otros estudios, implicaría que las dosis repetidas que sean individualmente subtóxicas pueden generar concentraciones en tejidos susceptibles mayores a lo esperable evaluando dosis únicas (ver más adelante discusión sobre la relación con la propuesta de una asociación etiológica con neurodegeneración de tipo Parkinson).

-Metabolismo

Solo una pequeña fracción de una dosis de paraquat que ingrese por vía oral es metabolizada, mientras la gran mayoría se excreta en las heces; las transformaciones químicas detectadas en heces se consideran relacionadas a la actividad de la microbiota intestinal (estudios en rata). De lo que ingresa, la gran mayoría se elimina en orina sin transformarse. Existen evidencias que parecen sugerir que los metabolitos que se eliminan por orina no derivan de biotransformaciones en el hígado sino que representan lo que ingresa desde el lumen intestinal luego de las transformaciones de paraquat que realizan las comunidades microbianas (WHO/JMPR, 1976; WHO, 1984; Dinis de Oliveira y col., 2008).

En un estudio de administración oral única de paraquat en vaca, sólo el 0,003-0,004% de la dosis total se recuperó en la leche, representando los metabolitos III y IV que se muestran abajo. En orina se han detectado niveles bajos (<5%) pero medibles de paraquat sin modificar (I) y los metabolitos II-III, y los metabolitos solo representaron un % menor del paraquat total excretado (WHO/JMPR, 1976).

Los mismos metabolitos se presentan en el caso de otras especies de mamíferos (WHO/JMPR, 1976).

“Paraquat”

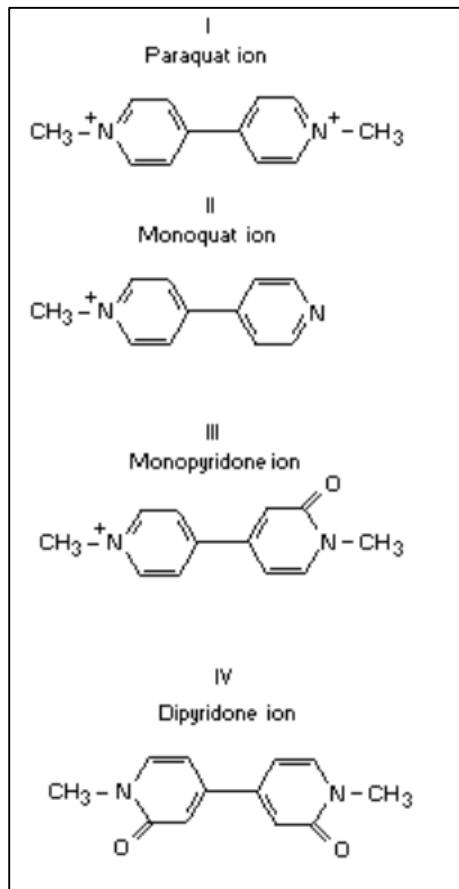


Figura 15: Productos de descomposición biótica de paraquat que pueden ser identificados en orina luego de su absorción por vía oral. Se asume que el paraquat tiene muy baja metabolización en mamíferos luego de la absorción sistémica, por lo cual se asume que los metabolitos encontrados en orina derivan principalmente de procesos degradativos en la microbiota intestinal y otros previos a captación desde el lumen intestinal. COMPLETARI = Ion paraquat; II = Ion monoquat; III = Ion monopiridona; IV = Ion dipiridona (Fuente: WHO/JMPR, 1976; WHO, 1984).

-Eliminación

Si bien la proporción de una dosis ingerida que se absorbe por vía oral es menor, y de lo que se absorbe la mayoría se elimina rápidamente sin biotransformación metabólica por orina (dosis cuasi-total excretada por vía renal en 24-48 h en rata y perro), la tolerancia renal a niveles circulantes de paraquat en sangre es relativamente baja (dosis orales claramente nefrotóxicos ≥ 20 mg/kg en rata). Luego de administración intravascular en rata, se verifica una cinética bifásica de eliminación: al principio paraquat se elimina rápidamente ($t_{1/2} < 1$ h), seguido por un periodo de $t_{1/2}$ de algo más de 2 días. El efecto nefrotóxico de paraquat se concentra principalmente en la fisiología de los túbulos renales, donde dosis tóxicas rápidamente (pocas horas post-ingesta) reducen la capacidad de clearance urinario de paraquat 10-20 veces a medida que se inician procesos de necrosis en el nefron. Existen mecanismos de transporte (ya caracterizados en animales de laboratorio) en los

túbulos proximales que son responsables del rol renal en la reabsorción de paraquat. La captación de paraquat en los túbulos proximales involucra al menos parcialmente difusión pasiva. A medida que pasa el tiempo y se deteriora la función renal, varios mecanismos renales fallan, y lo que se “limpia” de la sangre por minuto es cada vez menos. En consecuencia, el $t_{1/2}$ para eliminación en orina pasa de pocas horas a ≥ 120 h (rata). Esta cinética de eliminación parece seguir la misma dinámica bifásica en otras especies (cobayo, mono), y es cualitativamente equivalente en humanos. Sin embargo, en humanos la reabsorción en túbulos es relativamente baja, y se estima que el clearance de paraquat se mantiene en niveles fisiológicos mientras la dosis aguda no genere sintomatología clínica. Lo que se excreta por vía fecal es principalmente la proporción mayor de paraquat que no llega a absorberse.

En resumen, lo antedicho indica que la integridad funcional del riñón es un determinante biológico fundamental del pronóstico de una intoxicación aguda grave con paraquat:

- Es la única vía de eliminación de una dosis interna absorbida,
- Las estrategias terapéuticas más eficaces tienen una ventana de tiempo relativamente corta (minutos, máximo pocas horas) si se pretende evitar un desenlace fatal,
- Las personas intoxicadas suelen recurrir a una sala de emergencia hasta muchas horas después del episodio de intoxicación,
- Y en personas que presenten previamente distintos grados de susceptibilidad renal este órgano no es suficientemente eficiente para eliminar paraquat de la sangre antes que ocurran daños en órganos vitales.

Aquí es pertinente recordar que según PAHO las disfunciones y enfermedades renales clínicas y subclínicas se presenta en hasta 10% o más de la población adulta, 7.500 personas entran en diálisis cada año, y fallecen en el mismo período 20.000 diagnosticados con ERC (enfermedad renal crónica) (PAHO 2017). O sea, si bien se estima que la dosis que causa toxicidad oral aguda grave podría ser ≥ 20 mg/kg, para gran parte de la población general esa dosis umbral para efectos severos puede ser menor, y para efectos crónicos acumulativos mucho menor.

En resumen, si bien paraquat no se absorbe eficazmente a través de la mucosa intestinal, múltiples factores biológicos (especie), fisiológicos (integridad microestructural y funcional de la mucosa intestinal) y experimentales (formulación, dosis, presencia simultánea de comida) podrían influenciar mucho que proporción ingresa a circulación sanguínea dentro de las primeras 6 h post-ingreso al tracto gastrointestinal. Ya sea que la absorción sistémica sea de menor o mayor relevancia toxicológica, existe rápida toxicocinética de absorción y distribución a tejidos, lo cual implica que existe poco tiempo para practicar acciones terapéuticas en la sala de emergencias en casos de intoxicaciones graves.

5.6.2.2. Mecanismo de Toxicidad Propuesto (mamíferos)

La actividad electrónica y capacidad de daño a través de promoción de la formación de especies radicalarias y estrés oxidativo se presenta en forma equivalente en las células vegetales y animales, incluyendo mamíferos. La generación de radicales altamente reactivos es el fundamento químico principal de los efectos tóxicos del paraquat en animales de laboratorio y humanos.

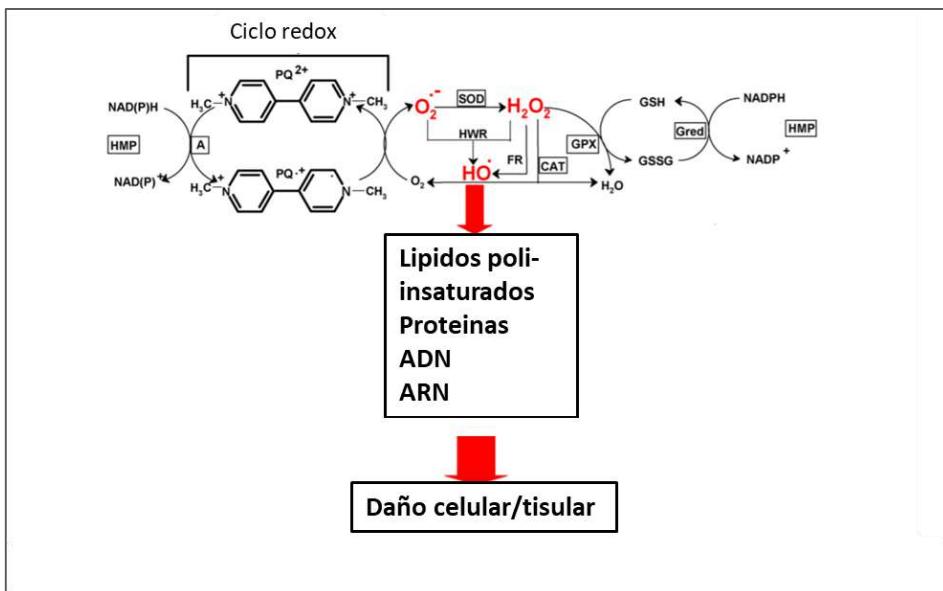


Figura 16: Representación esquemática del mecanismo de toxicidad de paraquat.

El ingreso de paraquat a los tejidos inicia ciclos de producción de especies reactivas de oxígeno que perturban en forma persistente las capacidades del sistema redox que normalmente poseen las células y rápidamente dañan biomoléculas esenciales para la fisiología y supervivencia celular. Fuente: Dinis de Oliveira y col., 2008. A = diaforasas SOD = superóxido dismutasa, CAT = catalasa, GPX = glutatión peroxidasa, G-red = glutatión reductasa, GSH = glutatión, PQ⁺⁺ = paraquat PQ^{•+} = paraquat cation radicalario (con mayor reactividad química), HMP = Camino de las hexosas monofosfato, FR = reacción Fenton, HWR = reacción de Haber-Weiss

5.6.2.3. Toxicodinamia

No se encontró ningún trabajo en la literatura abierta proveniente de grupos de investigación de Argentina que evalúe cualquiera de los aspectos toxicodinámicos y mecanísticos de paraquat en modelos animales experimentales, humanos o cultivos celulares/organotípicos extrapolables al ser humano. Lo que sigue es una síntesis de las evidencias generadas en laboratorios de otros países.

Varios estudios han caracterizado la transformación que sufre paraquat en el hígado. Se usaron sistemas *in vitro* y estudios de fracciones subcelulares luego de tratamiento *in vivo*, y en general los hallazgos fueron concordantes. Se propone que paraquat sufre ciclos de reducción seguida de

re-oxidación, y que estos cambios de reactividad química son el fundamento químico principal de su acción tóxica a nivel subcelular y su alta citotoxicidad. Los efectos moleculares a nivel de la membrana mitocondrial y el sistema de respiración celular promueven alteraciones en la utilización de O₂, perturbación de la cadena respiratoria (afectando el transporte de electrones en las crestas mitocondriales), formación de múltiples especies químicas que se comportan como radicales libres, alteraciones en el metabolismo energético, peroxidación lipídica y otras alteraciones sub-celulares que resultan en trastornos graves de la viabilidad celular (Bus y col., 1976; Dinis-Oliveira y col, 2008; Tsai, 2013). Sin embargo, se considera que paraquat no afecta la tasa de respiración celular basal, probablemente por su tamaño y carga eléctrica que le impide atravesar fácilmente la membrana mitocondrial (ver Gage, 1968a). Los ácidos grasos insaturados y los fosfolípidos en general no se ven especialmente afectados, ni inmediatamente ni aun hasta 6 días después de una exposición aguda toxicológicamente activa.

Paraquat actúa primariamente interfiriendo la respiración celular, y formando cantidades crecientes de especies químicas altamente reactivas y con gran poder oxidativo. De cada dosis administrada (o nivel ambiental), el % que ingresa a los tejidos y llega hasta los compartimentos subcelulares donde se realiza la respiración es un nivel muy bajo. Sin embargo, una vez dentro de la célula cada molécula de paraquat es capaz de generar numerosos radicales con gran poder citotóxico. Si bien hay tejidos que pueden presentar signos de daño más rápido, en esencia el mecanismo de toxicidad primario de paraquat afecta a la respiración celular, y por lo tanto todo tipo celular es susceptible (Dinis de Oliveira y col., 2008).

El punto subcelular más sensible es el Complejo Mitocondrial I (CM-I), localizado en la membrana mitocondrial interna, en contacto con la matriz mitocondrial. De todos los sistemas mitocondriales de transporte de electrones y generación de energía asociados a la respiración celular el CM-I se ubica estratégicamente en la zona inicial del flujo de electrones de la cadena respiratoria. CM-I oxida NADH a NAD⁺ y transfiere electrones a ubiquinona. Además, CM-I permite la translocación de protones desde la matriz mitocondrial al espacio entre las membranas mitocondriales externa e interna, manteniendo así el gradiente electroquímico dentro de los rangos fisiológicos requeridos para producir moléculas de ATP. La mayoría de los estudios publicados muestran evidencia que indica que paraquat tiene como sitio blanco primario de acción la integridad funcional del CM-I mitocondrial, y esta perturbación explicaría la gran mayoría de los eventos de citotoxicidad que se han descripto *in vitro* e *in vivo* en estudios en animales de laboratorio (Dinis de Oliveira y col., 2006, 2008).

En rojo se marcan las especies de radicales libres (RLs) que, acumuladas en el interior celular, causan cascadas de descomposición de biomoléculas vitales para la supervivencia celular,

“Paraquat”

inicialmente y principalmente los lípidos simples y complejos de las membranas celulares y subcelulares (mitocondria).

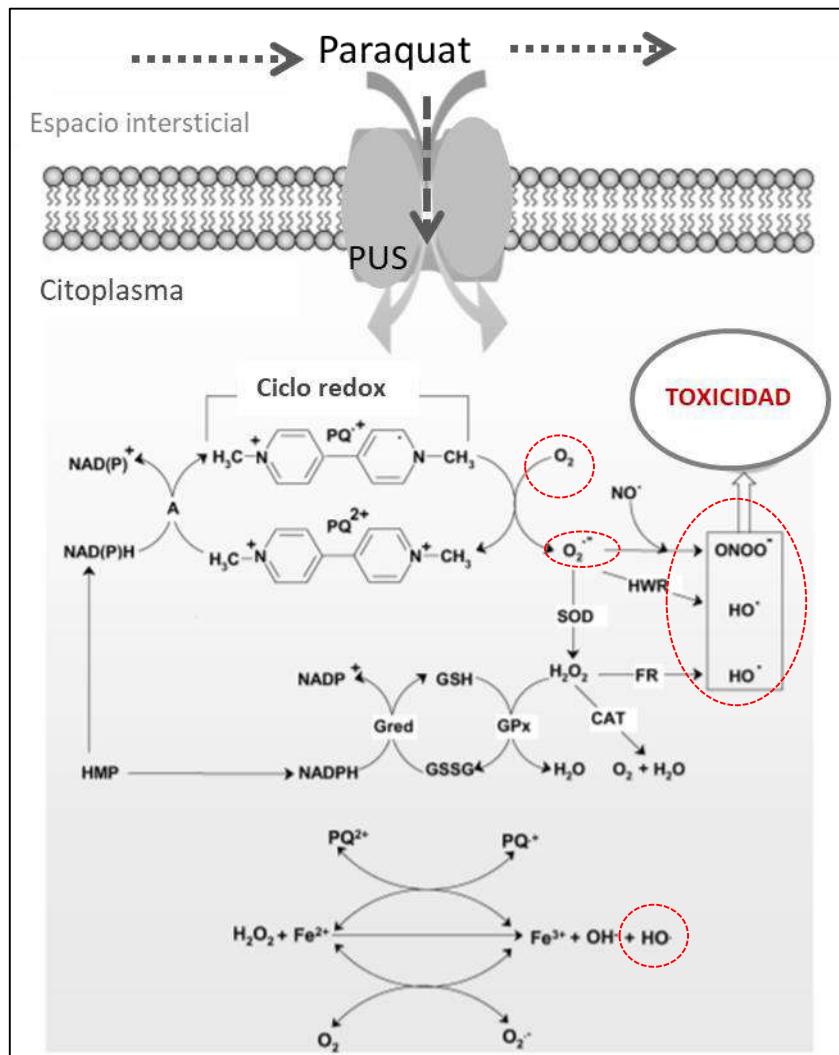


Figura 17: Esquema que muestra el mecanismo de toxicidad de paraquat que se postula en rata luego del ingreso al interior celular.

A, Sistema de diaforasas, catalizadoras de transferencia de electrones;

SOD, superóxido dismutasa;

CAT, catalasa;

GPx, glutatión-peroxidasa;

Gred, glutatión-reductasa; PQ²⁺, paraquat;

PQ⁺, especie radicalaria de paraquat monocation;

HMP, camino de las hexosas monofosfato;

FR, Reacción Fenton;

HWR, Reacción Haber-Weiss,

PUS; Sistema de captación de poliaminas.

Fuente: Dinis de Oliveira y col., 2008.

“Paraquat”

Los RLs formados por la presencia de paraquat también afectan la estructura química y conformación espacial de proteínas, ácidos nucleicos y carbohidratos. A continuación se muestra un esquema más detallado de las reacciones químicas que directa o indirectamente perturba paraquat dentro de las células (en todos los tipos celulares, si bien algunas células pueden ser más o menos sensibles, y la captación y retención en los tejidos presenta diferencias), marcando la vulnerabilidad particular de los sistemas de membranas fosfolipídicas y la integridad de lípidos en general.

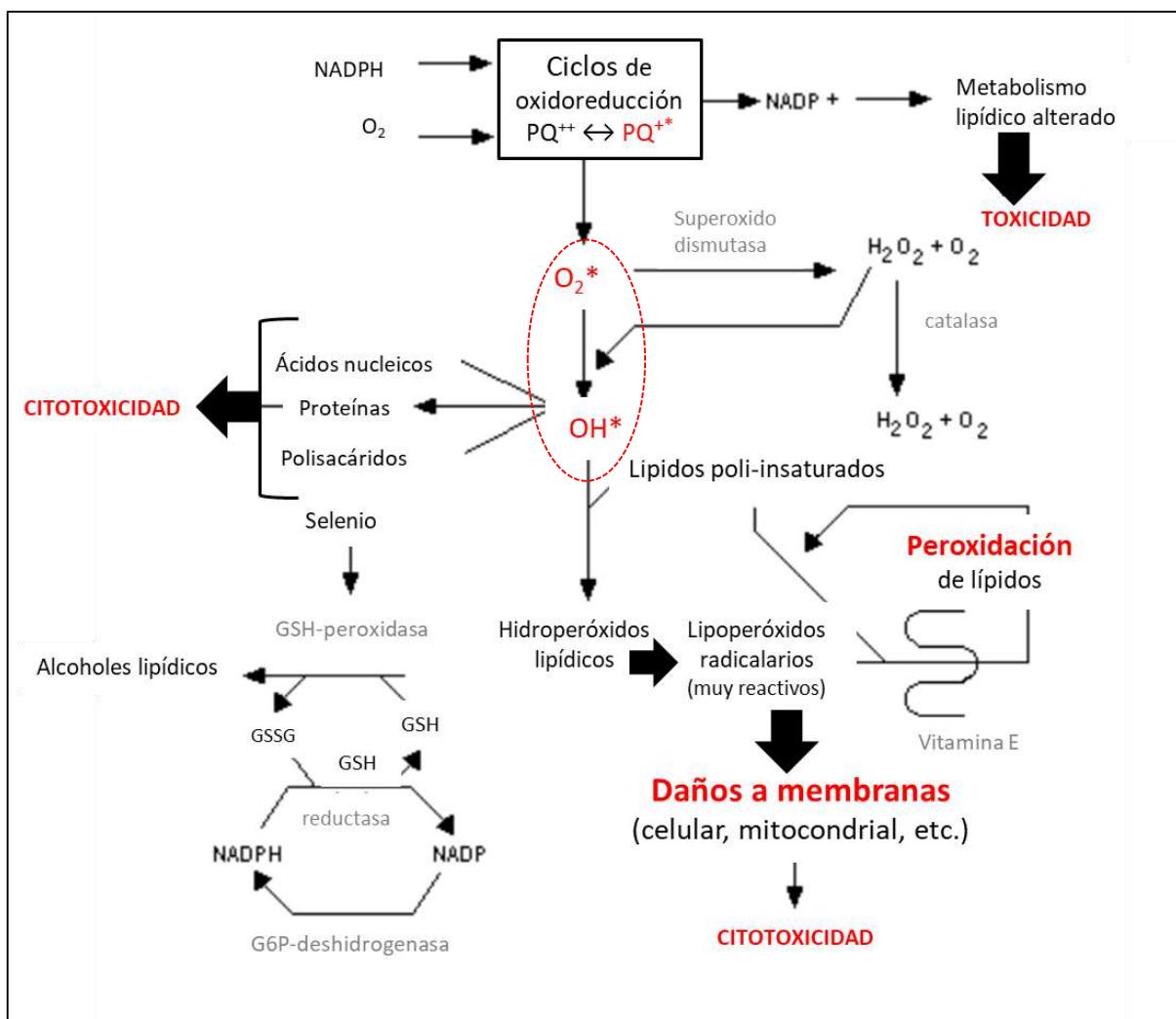


Figura 18: Esquema ilustrativo de los caminos metabólicos y detoxificantes que se ven alterados en presencia de paraquat. Los daños a los fosfolípidos de los sistemas de membranas celulares y subcelulares tienen como consecuencia la ruptura de la integridad foliar, la deshidratación y las cascadas irreversibles de muerte celular en el tejido vegetal expuesto (Fuente: Dinis de Oliveira y col., 2008).

La formación acelerada de varias especies de oxígeno altamente reactivas en la matriz mitocondrial tendría como primer impacto sub-cellular adverso la peroxidación de los lípidos de la membrana

mitocondrial interna. La pérdida de integridad estructural mitocondrial es rápidamente seguido por citotoxicidad generalizada y muerte celular.

La mayor vulnerabilidad del pulmón es multifactorial, siendo 2 factores principales la alta vascularización del tracto respiratorio inferior (lo que resulta en mayor dosis acumulativa de paraquat que llega a cada alveolo) y un ambiente rico en O₂ que exacerba la capacidad de xenobióticos que tengan potencialidad intrínseca para perturbar equilibrios redox y promover la formación de especies oxidantes y RLs. Un tercer factor de susceptibilidad es que en caso de exposición inhalatoria, en pulmón existen sistemas de transporte de poliaminas endógenas (como la putrescina) que pueden ser utilizados por paraquat para ingresar en los neumocitos alveolares.

- Efectos Tóxicos

Existe consenso para calificar a paraquat como un plaguicida que causa riesgo de muerte debido a su alta capacidad de daño en órganos vitales como el tracto gastrointestinal, los riñones, el pulmón y otras regiones del cuerpo. La estimación de DL50 luego de ingreso por vía oral ha sido reportada desde 3-5 a 40 mg/kg en humanos. En algunos casos, su alta letalidad implica que aun un sorbo de 10-15 mL de una solución concentrada de paraquat de 20% p/p puede ser suficiente para causar toxicidad aguda grave o la muerte. En la Tabla 27 se muestra una serie de estudios sobre rango de dosis letales que se ha reportado para este herbicida en ratón, rata, conejo, cobayo, perro y mono.

Los efectos más graves y (dependiendo de la dosis y la susceptibilidad) la muerte pueden ocurrir dentro del primer día o unos pocos días post-ingesta. También existen revisiones de intoxicaciones agudas que estiman que dosis en bolo menores a 20 mg/kg suelen ser subletales y con recuperación completa (Geller, 2017). En estos casos, para una solución de paraquat 20% p/v (20 g/100 mL), 2-4 g (10-20 mL) puede ser suficiente para causar la muerte en adultos. Los niños son más sensibles, dado que un sorbo de 4-5 mL puede ser letal.

Tabla 28: Estudios sobre rangos de dosis letales en ratón, rata, conejo, cobayo, perro y mono

Ratón	NS	NS	per os i.p. i.v.	120 30 180
Rata	Swiss-Webster	M	i.p.	39 (32.5–46.8)
	Swiss-Webster	F	i.p.	30 (26.3–34.2)
	NS	F	i.p.	19 (16–21)
	NS	F	i.p.	16 (10–26)
	NS	NS	i.v.	21
	NS	F	per os	112(104–122)
	NS	F	per os	150 (139–162) ^a
	Sherman	M	per os	100 ^b
	Sherman	F	per os	110 ^b
	NS	F	per os	150 (110–173)
	Sprague-Dawley	M	per os	126
Conejo	NS	NS	per os	57
	Sherman	M	dermal	80 ^c
	Sherman	F	dermal	90 ^c
	NS	M	per os	50 (45–58)
Gato	NS	M	i.p.	25 (15–30)
	NS		dermal	236
	NS		per os	35 (27–46)
Perro	Beagles	F	per os	1.8(1.0–6.1)
		M	s.c.	3.5 (2.4–10.1)
Mono, cynomolgus (Macaca fascicularis)	NS	F	s.c.	25
		NS	oral	50
		M/F	oral	

Letalidad de paraquat en mamíferos: LD50 = dosis letal 50 estimada en una amplia diversidad de estudios en animales de laboratorio realizados a lo largo de 30 años (Fuente: Dinis de Oliveira y col., 2008). Considerando la vía de ingreso más extrapolable a humanos (vía oral) y los límites de los intervalos de confianza estimados a partir de los estudios en ratas, DL50 = 57-173 mg/kg. Se asigna a paraquat la Categoría 3 en el sistema GHS de clasificación de peligrosidad (WHO, 2019). Nótese que el perro es una especie muy sensible a la letalidad por exposición aguda a paraquat (en este caso, vía subcutánea); ha sido una de las especies consideradas al momento de extrapolar niveles guía para toxicidad aguda en humanos a partir de los estudios regulatorios. NS = no especificado. per os = administrado por vía oral. i.p. = inyección intraperitoneal. i.v. = inyección intra-vascular. s.c.= inyección subcutánea.

-Metabolitos

Existen unos pocos estudios toxicológicos de metabolitos de paraquat (como se dijo, estos derivarían principalmente del metabolismo de la microbiota intestinal) (WHO/FAO, 1971; WHO/JMPR, 1976; Dinis de Oliveira y col., 2008). De los metabolitos que pueden formarse a partir de biperidilos del tipo paraquat, existen estudios de toxicidad aguda del *metilsulfato del ácido N-metil-isonicotínico* (MS-AMIN). En rata, dosis extremadamente altas (2 g MS-AMIN/kg/día) administradas por vía oral (intubación intra-esofágica) durante 21 días seguidos causaron salivación, piloerección y ocasionalmente flacidez. Cuando en otro estudio de exposición crónica en ratas se administró MS-AMIN por vía oral (dieta) durante 90 días, en niveles entre 0,5 y 4 g/100

g comida (muy por encima de exposiciones alimentarias realistas), solo la dosis más alta causó disminución de la ganancia de peso. Dentro de los tejidos blancos primarios para dicha dosis de 4 g/kg de MS-AMIN se puede mencionar al testículo, donde se encontraron procesos degenerativos de los túbulos y el epidídimo. Para el resto de dosis (≤ 2 g/kg) no se observaron ni cambios en el peso ni a nivel de la mortalidad. Otros estudios mostraron tendencias similares a nivel de toxicidad sistémica y mortalidad.

-Neumotoxicidad

El pulmón es uno de los órganos blancos primarios principales para las intoxicaciones por cualquier vía de ingreso, y en general el más involucrado en las intoxicaciones agudas graves. Se han observado daños histopatológicos y funcionales en pulmón en todos los modelos animales experimentales evaluados (ratón, rata, conejo, perro). Las anomalías pulmonares incluyen aumento del peso pulmonar y, coherente con otros cambios de rápida progresión que se observan luego de exposición a dosis altas: necrosis celular, hipertrofia/fibrosis, edema, infiltración de macrófagos y leucocitos mononucleares y presencia de exudado. Los perros son más sensibles a la neumotoxicidad que la rata y el ratón. En un estudio de exposición crónica en perro, se estimó un NOAEL = 0,45 mg paraquat ion/kg peso corporal por día, en base a las observaciones de disfunción respiratoria y cambios histopatológicos. Otro estudio de exposición continua subcrónica (13 semanas) similarmente estimó un NOAEL = 0,55 mg paraquat ion/kg peso por día (FAO, 2003).

Como fue ya mencionado, el mecanismo primario de toxicidad es la generación de RLs lo cual resulta en peroxidación lipídica, citotoxicidad y daño pulmonar estructural y funcional. La alta concentración de O₂ en los alvéolos (~21% del aire es O₂; National Center for Atmospheric Research, National Science Foundation; ver: <https://scied.ucar.edu/learning-zone/atmosphere/earths-atmosphere>) favorece un ambiente pro-oxidativo más susceptible a la producción acelerada de RLs, lo que representa uno de los fundamentos bioquímicos principales de la mayor vulnerabilidad del pulmón en relación a otros tejidos, ya pocos minutos después de la ingesta oral de niveles tóxicos de paraquat. Edema agudo y daño pueden manifestarse en el pulmón dentro de las primeras pocas horas del episodio de exposición. Hemorragia y extravasación de fluidos de las zonas edematosas hacia el tracto respiratorio inferior genera una declinación progresiva de la capacidad de oxigenación, asfixia y anoxia tisular generalizada que resulta en la muerte. La absorción de paraquat por vía oral también causa daño renal (túbulos proximales de los nefrones) lo cual dificulta o impide la excreción urinaria del paraquat que circula por la sangre (Dinis de Oliveira y col., 2008; FAO, 2003).

-Toxicidad Ocular

En un estudio de exposición crónica de ~2 años en rata, la evaluación oftalmoscópica durante el periodo de exposición y el análisis histopatológico de necropsias de los ojos mostró opacidad de córnea y cataratas en los animales que fueron administrados dosis de dicloruro de paraquat de 3,75 y 7,5 mg/kg/día. Otros efectos incluyeron degeneración lenticular, fibrosis capsular y/o fragilidad/ruptura de la lente, degeneración periférica de la retina, y humor vítreo enriquecido en proteínas. Aun en la dosis más baja (pocos mg/kg peso) se detectaron varias anomalías relacionadas a degeneración estructural y funcional de la visión, si bien la dosis umbral para toxicidad ocular parece depender de la cepa de rata evaluada y las condiciones experimentales (FAO, 2003). Trastornos reversibles y permanentes equivalentes a los descriptos en animales de laboratorio después de exposición aguda o crónica a productos formulados con paraquat han sido también observados en humanos, según reportes de casos de intoxicaciones publicados en los últimos 50 años (ver Joyce, 1969, y revisión reciente del tema en: Pontelli y col., 2019).

-Nefrotoxicidad

Paraquat causa daño renal, focalizados primariamente al sistema de túbulos proximales, en los cuales ocurre degeneración hidrópica (alteración de la homeostasis de agua y iones), eosinifilia y dilatación tubular luego de exposición dietaria crónica a 15 mg paraquat ion/kg/ día en ratón. Además, alteraciones leves fueron perceptibles en ratones machos administrados una dosis de 5,6 mg paraquat ion/kg/dia; NOAEL se estimó en forma concluyente en 1,9 mg/kg/día (FAO, 2003).

-Cardiotoxicidad

Otro daño que causa paraquat es la necrosis de las fibras musculares. El miocardio es particularmente vulnerable. Sin embargo, los hallazgos de cardiotoxicidad severa en ratas adultas jóvenes podrían estar sólo asociados a los efectos de dosis altas (cerca del umbral de letalidad) administradas en bolo por vía parenteral que causan toxicidad sistémica aguda (Lin y col., 2020). La musculatura esquelética puede actuar como acumuladora y fuente endógena de paraquat, según sugieren algunos estudios en animales.

-Hepatotoxicidad

La evaluación bioquímica de los lípidos pulmonares indica que paraquat no afecta exclusivamente el contenido de ácidos grasos insaturados. Del mismo modo, muestras de hígado de rata evaluadas *in vitro* o extraídas de animales administrados *in vivo*, no respaldan efectos directos en la regulación de la biosíntesis de ácidos grasos. Sin embargo, dosis altas de acetato de tocoferol administradas a los animales antes de tratarlos con paraquat provee protección parcial a los efectos tóxicos de paraquat. Diversas alteraciones se han reportado principalmente en sistemas *in vitro* y cultivos primarios de hepatocitos. A nivel global, se ha encontrado que los niveles en sangre que se pueden encontrar en personas que sufrieron casos de intoxicación aguda grave serían suficientes para afectar la integridad celular y las capacidades de metabolismo basal y detoxificante del hígado (Masanet y col., 1988). No se encontraron estudios que usen administración oral en rata o ratón, e informen potenciales efectos hepatotóxicos luego de exposición subcrónica o crónica a dosis individualmente sub-neumotóxicas (o sea, claramente menores a los niveles cuasi-letales).

-Genotoxicidad – Clastogenicidad

Existe suficiente cantidad de estudios evaluando la genotoxicidad de paraquat proveniente de múltiples estudios *in vivo* y ensayos *in vitro*. En general, los resultados fueron positivos; paraquat causó daño al ADN, mutagenicidad y clastogenicidad (daño a la integridad cromosómica). La mayoría de las interpretaciones mecanísticas responsabilizan al aumento de RLs causado por paraquat la susceptibilidad de la cromatina. En consecuencia, se asume que dosis de paraquat que no generen niveles supra-umbrales de RLs no serán efectivas para causar genotoxicidad *in vivo* (Dinis de Oliveira y col., 2006, 2008). Teniendo en cuenta la baja absorción de paraquat por vía oral (en general, <25%), sólo dosis altas que generen toxicidad sistémica excesiva harían falta para acumular suficiente cantidad de RLs, y que estas especies reactivas superen el umbral intracelular para ingresar al núcleo celular y causar daño cromosómico. En el caso de exposición directa de los neumocitos alveolares por vía inhalatoria, teóricamente la dosis umbral para genotoxicidad pulmonar podría ser menor. En general, los organismos internacionales han concluido que los usos autorizados y procedimientos recomendados no causan un riesgo inaceptable de genotoxicidad en humanos. Sin embargo, la ausencia de monitoreos de genotoxicidad en poblaciones expuestas a este y otros ingredientes activos (y coformulados) de productos agroquímicos impide determinar en Argentina cual es el background de daño genético. Por lo tanto, al presente es imposible verificar que dicha conclusión de los organismos internacionales (ausencia de genotoxicidad) es aplicable a escenarios realistas de exposición repetida en humanos, especialmente en personas expuestas

frecuentemente y con limitada protección, como en el caso de trabajadores agrícolas de Argentina, donde se ha comprobado uso nulo, incompleto o inadecuado de equipos de protección personal, EPP (SADS, 2007); es necesario remarcar que este problema no es particular de Argentina o unos pocos países, aún se observa cumplimiento subóptimo del manejo seguro de productos plaguicidas por los trabajadores agrícolas en países de alta vigilancia epidemiológica, por ejemplo Canadá (Health Canada, 2018).

-Carcinogenicidad

En un estudio de exposición crónica (2 años) en ratas hembras se observó aumento de la frecuencia de adenoma pulmonar al administrar 8,5 mg dicloruro de paraquat /kg/día. NOAEL fue ~3 mg/kg/día. En ratas machos, el mismo adenocarcinoma se observó en 1, 2 o 3 animales de un total de 80 tratados con dosis de 1,3, 3,5 y 10,6 mg/Kg/día (1,25% a 3,75% de la muestra), respectivamente. El NOAEL fue en machos 0,8 mg/kg/día, en base a los hallazgos histopatológicos en pulmón. En otros estudios de exposición crónica en ratas con un diseño experimental comparable no se encontraron diferencias en la frecuencia de neoplasias pulmonares entre el grupo tratado y el control. Además, no se encontró tumorigenicidad en varios estudios realizados en ratón (FAO, 2003). La evaluación global por diversos paneles de especialistas convocados por WHO de los estudios disponibles de carcinogenicidad pulmonar concluye que la evidencia es insuficiente para asignar una relación etiológica entre la exposición a dicloruro de paraquat y la mayor incidencia de neoplasias en pulmón (WHO/FAO, 1971; WHO/JMPR, 1976; WHO, 1984; WHO/INCHEM, 2000). Por otra parte, el esquema de administración continua del herbicida puro a lo largo de gran parte de la vida de la rata simularía una situación de exposición aparentemente improbable en escenarios de exposición humana, si bien los monitoreos de exposición humana a paraquat en zonas vulnerables de nuestro país que permitirían asignar prioridad a la incertidumbre en los hallazgos antedichos o no existen, o no se encuentran disponibles. Otro punto importante a considerar aquí es que la exposición a paraquat no ocurre en forma excluyente en zonas agrícolas y suburbanas; los paquetes tecnológicos de la producción agroalimentaria incluyen otros plaguicidas, incluyendo algunos con clasificación por su posible carcinogenicidad en humanos. En este contexto, tampoco existen en el país estudios de co-ocurrencia ambiental de residuos de plaguicidas carcinógenos en aire, agua y los alimentos que consumen las poblaciones rurales-agrícolas más próximas a los puntos de aplicación de paraquat. Por último, existe evidencia emergente proponiendo una relación entre la exposición ocupacional a paraquat y ciertas lesiones de piel predisponentes a cáncer. Esto está descripto en el ámbito de la síntesis química de paraquat en Taiwán, y por eso los hallazgos en piel podrían estar asociados a los compuestos biperidilos

que se manipulan y pueden contaminar el ambiente laboral (Tsai, 2013). A continuación se presenta una tabla con los niveles guía de seguridad para el dicloruro de paraquat en el ámbito ocupacional según las autoridades regulatorias de distintos países. Nótese los bajos valores que se exigen para asegurar la inocuidad del ambiente de trabajo. Como punto de referencia que enfatiza su alta peligrosidad en el ámbito ocupacional, se puede mencionar que el PEL (*Límite de Exposición Permitido*) para el solvente orgánico volátil n-hexano está en el orden de 10^3 mg/m³ (1800 mg/m³ según OSHA-EEUU) (<http://www.inchem.org/documents/hsg/hsg/hsg059.htm>), ~4 órdenes de magnitud por encima del PEL de paraquat.

Tabla 29: Niveles guía de seguridad en el ámbito laboral según distintas autoridades regulatorias internacionales

Compuesto	EEUU			Alemania Taiwán		
	TLV	PEL	REL	IDLH	MAK	PCS
Dicloruro de Paraquat	0.1 mg m ⁻³ (respirable) 0.5 mg m ⁻³	0.5 mg m ⁻³ (respirable) ^g	0.1 mg m ⁻³ (respirable) ^g	1 mg m ⁻³	0.1 mg m ⁻³	0.1 mg m ⁻³

TLV, *Threshold Limit Value* (según ACGIH) = máxima concentración segura en base a datos de la relación dosis-efecto para daño pulmonar.

PEL, *Permissible Exposure Limit* (OSHA) = máxima concentración permitida a nivel ocupacional.

REL, *Recommended Exposure Level* (NIOSH) = máxima concentración recomendada para evitar daños a la salud en el ámbito laboral.

IDLH, *Immediately Dangerous to Life or Health* (NIOSH) = nivel guía que alerta posibilidad de trastornos a la salud si se supera.

MAK, *Maximum Allowable Concentration* (DFG).

PAC, *Permissible Concentration Standard* (Council of Labor Affairs, Taiwán).

**Dicloruro de Paraquat está clasificado como un agente químico que puede presentarse en el polvo en suspensión respirable y como sensibilizante de la piel

-Toxicidad Reproductiva - Toxicidad durante el Desarrollo Temprano (FAO, 2003)

Existen unos pocos estudios de efectos de la exposición a dicloruro paraquat en la reproducción en rata. El NOAEL para toxicidad parental se reporta 1.67 mg/kg/día. El NOAEL para toxicidad durante la infancia temprana fue 5 mg/kg/día. En dosis claramente alejadas de los umbrales para letalidad parental no se observaron trastornos de la fertilidad.

En cuanto a estudios en animales en desarrollo, existen varios trabajos en rata y en ratón. El NOAEL más bajo reportado para toxicidad maternal y en las crías fue 1 mg/kg/día en base a los efectos clínicos, incluyendo menor ganancia de peso corporal materno, menor peso promedio fetal, y retraso de la osificación fetal. El ratón pareció mostrar un poco más tolerancia a la acción perinatal de paraquat, con NOAELs algo mayores para los efectos maternos y fetales durante el desarrollo.

En un estudio se observó en ratas que al administrar a la madre una dosis única de 6,5 mg/kg en el día G6 de la gestación se generaba una incidencia considerable de malformaciones de cartílago durante el desarrollo embriofetal. Este hallazgo no se observó cuando el mismo tratamiento se administraba en la semana siguiente de la gestación (G7-G14). Al administrar dosis más altas (por ejemplo, 13 mg/kg) el efecto teratogénico no se observaba debido a que la dosis era abortiva, reduciendo la cantidad de fetos evaluables al nacimiento.

Al presente se considera que los efectos reportados sobre el desarrollo prenatal (incluyendo reducción de la ganancia de peso y la osificación en los fetos) y postnatal temprano (hallazgos histopatológicos de lesiones esporádicas) en animales de laboratorio se observan sólo cuando las dosis administradas a los parentales (especialmente rata madre) fueron efectivas para toxicidad aguda (claramente mayores al POD para toxicidad materna). Por otro lado, si bien existe evidencia limitada sugiriendo o indicando (según el caso) una mayor sensibilidad a paraquat durante el desarrollo, esos estudios fueron realizados exponiendo repetidamente los animales a paraquat de alta pureza (>98%), lo cual no representa la realidad de los usos agrícolas y no agrícolas de este herbicida (USEPA, 2019). Como se mostró en la Tabla 2, en escenarios de exposición colateral en humanos durante las aplicaciones agrícolas de dicloruro de paraquat por regla se utilizan productos que se comercializan como formulados conteniendo 36-46% p/v (36-46% g/L) paraquat, y una de las formulaciones comerciales más utilizadas es Gramoxone® Super (~28 y 20 g/L de la sal dicloruro o el ion, respectivamente; <https://www.syngenta.com.ar/product/crop-protection/herbicida-no-selectivo-defoliante-desecante/gramoxone-super>) que según las recomendaciones de uso se debe diluir adicionalmente en agua antes de su asperjado (también válido para nuestro país). Si se estableciera un mayor grado de evidencia científica y relevancia sanitaria para la posible relación etiológica entre la exposición repetida a paraquat y trastornos en el desarrollo, este efecto parece ser totalmente controlable con el uso apropiado de equipos de protección personal en los trabajadores, y el respeto estricto de las zonas de amortiguación en el caso de mujeres embarazadas que residan en las poblaciones próximas a los agroemprendimientos.

-Teratogenicidad

No se observó bajo ninguna de las condiciones de exposición evaluadas en modelos animales experimentales de mamíferos, principalmente rata y ratón (Bus y col., 1975; AO, 2003).

Nota: en unos pocos estudios con otros modelos experimentales se ha sugerido potencial teratogénico, como en la evaluación de crías en desarrollo de *Xenopus laevis* (anfibios) que mostró que la exposición a paraquat durante 96 h en dosis de 10^{-1} - 10^1 mg/L causaba retraso del crecimiento y trastornos de reflejos, además de un aumento de mortalidad (Osano y col., 2002). Una extrapolación (con alto grado de incertidumbre) entre ese trabajo y episodios de exposición en humanos sugiere que sólo dosis orales o dermales repetidas y que causen signos clínicos graves (intoxicaciones quasi-letales) serían comparables a lo observado en el trabajo de Osono y col.

-Imunotoxicidad

Existe limitada evidencia en la literatura abierta para alcanzar una conclusión sobre este aspecto. Según las autoridades regulatorias internacionales, no existe evidencia que alerte sobre efectos inmúticos bajo condiciones de exposición aguda o crónica de relevancia para poblaciones humanas (USEPA, 2019). Esta interpretación debería ser respaldada en el futuro por estudios en poblaciones vulnerables, especialmente aquellas que tienen mas probabilidad de exponerse diariamente a niveles variables de paraquat a lo largo de una proporción considerable de su vida por una una o mas rutas de ingreso al organismo (trabajadores agrícolas; formuladores, mezcladores y volcadores de los productos comerciales; familias que residen en áreas residenciales próximas a agroemprendimientos).

-Neurotoxicidad (FAO/WHO, 2003)

Propuesta para Explicar la Vulnerabilidad Neuronal a la Exposición a Paraquat

Como en las células de todos los tejidos del cuerpo, las neuronas realizan constantemente respiración celular y reacciones de óxido-reducción en el interior celular para mantener su balance energético y el estado general de homeostasis. Para esto, las neuronas tienen que mantener un nivel de RLs compatible con la fisiología celular óptima de cada región del sistema nervioso. Los mismos mecanismos de perturbación de la cadena respiratoria a nivel mitocondrial que se proponen para paraquat en pulmón, riñón y miocardio serían particularmente dañinos en las neuronas. Abajo

“Paraquat”

se sintetizan gráficamente las reacciones redox que se proponen participarían en la toxicogénesis de paraquat en el tejido nervioso.

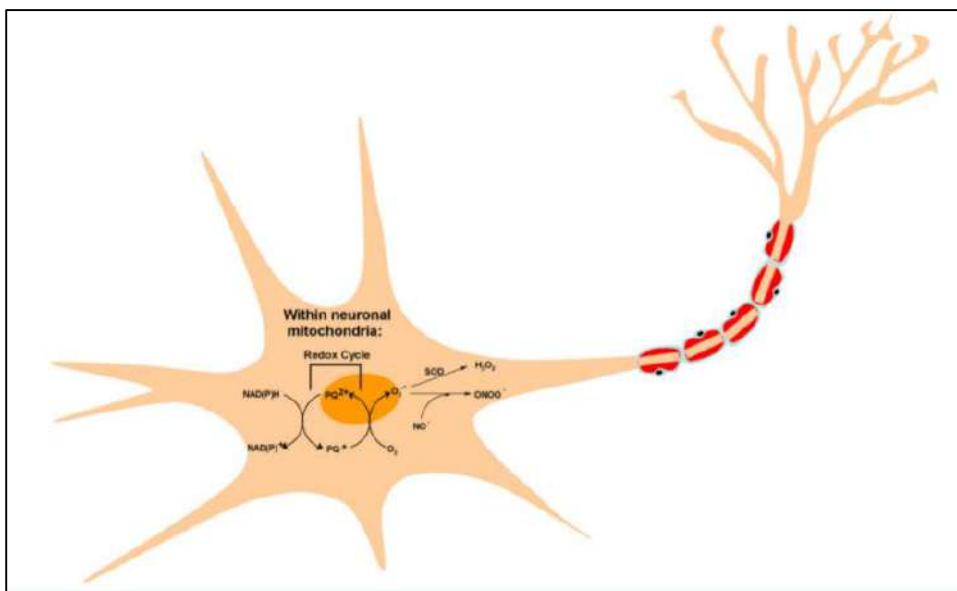


Figura 19: Propuesta del mecanismo de toxicidad de paraquat a nivel neuronal. Exacerbación de la generación de varias especies reactivas de oxígeno, tales como ONOO⁻

Extraído de Dinis de Oliveira y col., 2008.

En cerebro existen caminos fisiológicos específicos de tipo celular entre la actividad de los complejos de transporte de electrones que participan en la respiración, el metabolismo energético y el mantenimiento de la homeostasis de iones y electrolitos que podrían interpretarse como una mayor vulnerabilidad a la presencia intracelular de paraquat. Por ejemplo, en neuronas, la homeostasis de Ca^{2+} y otros iones a nivel sub-cellular está relacionada al funcionamiento del CM-I en las mitocondrias, y por lo tanto perturbaciones de la integridad microestructural del CM-I pueden generar oscilaciones de los niveles de Ca^{2+} y cambios del potencial de membrana mitocondrial que activan caminos de muerte celular (apoptosis y necrosis). Si bien todas estas y otras propuestas mecanísticas permanecen en el estado de hipótesis sólo parcialmente respaldada por evidencia científica, existen estudios indicando que las neuronas dopaminérgicas son vulnerables a los inhibidores del CM-I mitocondrial. Además, existe acuerdo que las neuronas dopaminérgicas son más susceptibles al estrés oxidativo debido a que el metabolismo de dopamina involucra caminos de oxidorreducción que pueden potencialmente generar niveles de especies reactivas perjudiciales para la fisiología celular basal. Por ejemplo, la auto-oxidación de dopamina en ambientes intracelulares pro-oxidativos genera formación de especies reactivas de oxígeno (Dinis de Oliveira y col., 2008).

“Paraquat”

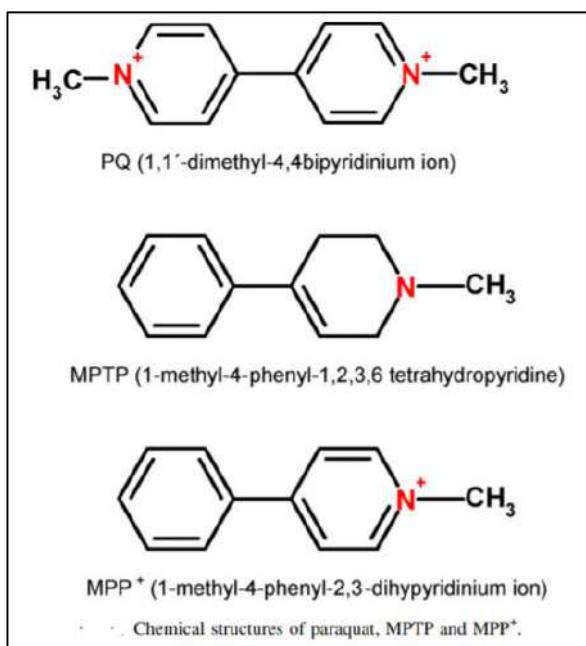


Figura 20: Estructura química de paraquat y los agentes químicos MPTP y su derivado altamente reactivo MPP⁺. Se muestra una comparación de las estructuras químicas de paraquat (PQ), MPTP y el ion de este último que desde hace mucho tiempo ha sido caracterizado como una neurotoxina en mamíferos. MPP⁺ en animales de laboratorio causa efectos adversos a nivel celular, sub-celular y molecular que emulan aspectos fisiopatológicos relevantes de la etiopatogenia de la enfermedad de Parkinson. Si bien existen analogías entre el ion paraquat y MPP⁺ en cuanto a las relaciones estructura-actividad *in vitro*, la absorción sistémica y la distribución en tejidos blancos presenta diferencias en los estudios de exposición oral en animales *in vivo* (ver texto).

El paraquat es estructuralmente similar a la neurotoxina *1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine* (MPTP) (Figura 18), conocida por su potente acción neurotóxica en neuronas dopaminérgicas en modelos animales experimentales. Esta similitud estructural despertó hace más de 30 años el interés científico por definir si la exposición humana a paraquat podía de algún modo emular la misma relación etiológica que se conocía entre MPTP y su acción pro-parkinsoniana (WHO/FAO, 1971). Sin embargo, paraquat posee un nitrógeno cuaternario y por eso es muy poco eficaz para cruzar membranas biológicas, a diferencia de MPTP, precursor del metabolito iónico de metilfenilpiridina (MPP⁺). Además, existen trabajos que sugieren que paraquat no es captado en las neuronas utilizando el transportador de dopamina.

La susceptibilidad de las neuronas dopaminérgicas de los ganglios basales (responsables de la coordinación motora bajo condiciones fisiológicas, entre otras funciones) a la exposición a la toxina denominada MPTP y paraquat tiene varios aspectos comunes al proceso neurodegenerativo que se propone para la etiopatogenia de EP. Existe literatura avanzada sobre los efectos *in vivo* e *in vitro* de paraquat sobre la neuroquímica y neurofisiología cerebral en animales de laboratorio. Estos

estudios han sido propuestos como evidencia de una asociación etiológica entre la exposición a paraquat y los factores que se presentan en la EP idiopática (Dinis de Oliveira y col., 2006, 2008). Los estudios de neurotoxicidad en rata que usaron vías de administración parenterales (iv, ip e intracerebral) han demostrado que dosis altas de paraquat causan alteraciones morfológicas, neuroquímicas y comportamentales. No todos los estudios mostraron inequívocamente daño particularmente selectivo en las neuronas dopaminérgicas nigroestriatales. Más allá de ponderar la relación entre los estudios que mostraron y los que no mostraron evidencia de neurotoxicidad asociada a trastornos funcionales en los ganglios basales, la vía de administración utilizada en estos estudios guarda poca relevancia en el contexto de evaluar el riesgo de toxicidad por exposición dietaria, dermal o ambiental-inhalatoria a paraquat en humanos.

Algunos estudios han mostrado que la exposición a dosis altamente tóxicas de paraquat en ratas adultas jóvenes causan aumento de peroxidación lipídica en hígado, pulmón y cerebro, y disminución de dopamina en el núcleo estriado (ver por ej., Tawara y col., 1996; Dinis de Oliveira y col., 2006, 2008). Si bien los efectos se hicieron evidentes en una ventana de tiempo que parece ser coherente con la relación tiempo-efecto para las intoxicaciones orales agudas con paraquat, los niveles de dosis (10-100 mg/kg) y las vías de administración utilizadas (vía ip o iv) impiden hacer una extrapolación directa de esas condiciones controladas de laboratorio a escenarios realistas de exposición humana oral o inhalatoria a dosis peri-umbrales o tóxicas sub-letales. Existen otros estudios que presentan las mismas dificultades al momento de la extrapolación animal-humano; lamentablemente seleccionaron condiciones de exposición que tienen limitada o nula comparabilidad a las respuestas biológicas o tóxicas que pudieran ocurrir en poblaciones humanas que se expongan ocasionalmente o frecuentemente a dosis claramente sub-neumotóxicas. Más aun, la ausencia de estudios de exposición repetida a dosis orales o dermales sub-neumotóxicas bajo condiciones controladas de laboratorio impide evaluar el rol de la microbiota intestinal en la generación de metabolitos de paraquat que sean más absorbibles y de los cuales desconocemos su perfil toxicológico.

El otro problema en los numerosos estudios que se han publicado administrando dosis únicas o repetidas muy altas radica en no poder distinguir entre los efectos directos de paraquat en sistema nervioso central, y los efectos neurobiológicos y neurofisiológicos indirectos que pudieran resultar como consecuencia del estrés sistémico severo o quasi-letal en órganos vitales fuera del sistema nervioso (por ej., pulmón, riñón, miocardio, hígado, etc.).

En resumen, hay trabajos que muestran aspectos comunes y diferencias entre paraquat y MPTP, por lo cual aún no es posible afirmar en forma conclusiva que luego del ingreso por vía oral, dermal

o inhalatoria en rata, ratón o humanos paraquat presente el mismo perfil toxicológico que MPTP en lo que respecta a su actividad en el sistema dopaminérgico nigroestriatal.

Si bien los episodios graves de exposición oral aguda (por ej., intentos de suicidio) ubican a los riñones y el pulmón como los órganos que determinan el pronóstico de la intoxicación y las secuelas que quedarán a la persona si sobrevive, en el caso de exposición repetida, las dosis que individualmente son subtóxicas a nivel pulmonar pueden causar estrés crónico y citotoxicidad a nivel del sistema nervioso central (Tsai, 203; USEPA, 2013; Dinis de Oliveira y col., 2008). Al presente hay evidencia robusta sobre dicho estrés generalizado en el sistema nervioso para el caso de episodios de intoxicación aguda grave en humanos, y evidencia avanzada sobre la relación entre la susceptibilidad particular de las neuronas de los ganglios basales (en particular el sistema de neurotransmisión dopaminérgica nigro-estriatal) y la ocurrencia de signos clínicos similares a los que presentan los pacientes diagnosticados con enfermedad de Parkinson (EP) en modelos animales experimentales (rata; ratón) (Dinis de Oliveira y col., 2006; Tsai y col., 2013). Aquí es relevante mencionar el trabajo de O’Leary y col. (2008) en monos adultos hembras. En ese estudio se administró solo una dosis semanal de 2,5 mg/kg por vía subcutánea durante 6 semanas, y 2-4 semanas luego de la última dosis se evaluó la expresión de receptor colinérgicos nicotínicos (nAChRs) en el núcleo estriado (región cerebral estrechamente relacionada a la etiopatogenia de EP). A diferencia de otros modelos animales experimentales, el mono es una especie evolutivamente y fisiológicamente cercana a los humanos, y la dosis administrada se seleccionó cuidadosamente para que no cause signos de toxicidad aguda (se verificó que sea una dosis subneumotóxica). Si bien la vía de administración tiene baja extrapolabilidad a situaciones realistas, muchas de las condiciones de ese estudio son de alto valor de evidencia para analizar riesgo de neurotoxicidad y neurodegeneración dopaminérgica por exposición repetida a dosis de baja efectividad (claramente subletales) en humanos. Bajo esas condiciones de evaluación se encontró alteraciones neuroquímicas leves en magnitud pero sugestivas de cambios funcionales en la acción conjunta de los diversos subtipos de receptores nAChRs y la liberación de dopamina en los ganglios basales en respuesta a la estimulación colinérgica. Ese estudio *per se* no es suficiente para una asociación etiológica entre paraquat y EP en humanos, pero dado que el hallazgo principal sugiere un debilitamiento sutil pero neurobiológicamente significativo de la liberación de dopamina en un estudio *in vivo* en mono, muestra una evidencia coherente con esa propuesta.

Otra fuente de incertidumbre en el largo debate sobre la capacidad neurodegenerativa de paraquat en humanos se relaciona a la capacidad de captación en el sistema nervioso central una vez que una dosis oral, dermal o inhalatoria fue suficientemente grande para generar una concentración sanguínea que cause toxicidad sistémica (a nivel intestinal se absorbe sólo un porcentaje menor

de lo que ingresa al tránsito intestinal o lo que contacta la piel). Hay varios reportes de casos de intoxicaciones letales con paraquat donde los estudios de imágenes cerebrales y autopsias muestran edema cerebral, hemorragia encefálica y muerte neuronal. Sin embargo, aún no es conclusiva la evidencia para definir si los cambios antedichos en las autopsias derivan de efectos secundarios inespecíficos, resultan de las consecuencias de la falla en la hematosis pulmonar seguida de anoxia tisular, o son parte del mecanismo de toxicidad específico de paraquat. Se han hecho estudios tomográficos en modelos animales extrapolables a humanos para evaluar el grado de selectividad en la acumulación de paraquat en las regiones cerebrales asociadas a la etiopatogenia de EP. Un punto central es si paraquat logra atravesar la Barrera Hematoencefálica (BHE) luego de cada episodio de exposición oral. Dicloruro de paraquat es una sal. Dado que el paraquat que circula en sangre se encontrará mayormente cargado eléctricamente, se considera *a priori* que posee capacidad limitada para atravesar la bicapa fosfolipídica que rodea a las células. El sistema de transporte activo que facilita el ingreso de poliaminas a las células, que es propuesto como el mecanismo principal de ingreso del paraquat inhalado a las células en el caso del pulmón, no se conoce que tenga una expresión activa en la BHE. Otros mecanismos de ingreso de paraquat al sistema nervioso central han sido propuestos, incluyendo transportadores de aminoácidos de diversa especificidad, pero la evidencia es aún insuficiente para respaldar la relación entre exposición sistémica, concentración plasmática, ingreso al cerebro y efectos neurotóxicos persistentes o neurodegenerativos. Si los transportadores de aminoácidos fueran efectivamente responsables del ingreso de paraquat al encéfalo, se postula que diferencias en la nutrición (aminoácidos, vitaminas y fármacos como L-dopa) podrían influenciar la velocidad de captación en cerebro. También se hipotetiza que la capacidad oxidante de paraquat podría *per se* causar una degradación gradual de la integridad de la naturaleza multicelular de la BHE, deteriorando su rol protector del medio interno cerebral. De este modo, los pocos datos disponibles sobre los mecanismos de ingreso de paraquat a regiones cerebrales particulares como los ganglios basales por ahora conforman una información científica limitada y de poca extrapolabilidad a humanos.

Dado que en rata la proporción menor que se absorbe por vía oral no se sabía si era significativa en el contexto de la etiopatogenia de EP, Barlett y col. (2009) evaluaron con tecnología de imágenes de tipo PET si paraquat (radiomarcado) lograba ingresar al cerebro en monos macacos adultos machos de 10-13 kg (primates no humanos). Las imágenes fueron tomadas en forma repetida a lo largo de casi 1 h luego de la dosificación oral (en bolo) del radiotrazador (paraquat radioactivo). La radioactividad fue detectada principalmente fuera del encéfalo, indicando que una cantidad muy baja de la carga tóxica circulante en sangre lograba atravesar BHE. De las regiones cerebrales marcadas, la mayoría fue encontrada en glándula pineal y los ventrículos laterales. La señal radioactiva en las regiones de los ganglios basales asociadas a la EP mantuvieron niveles

equivalentes a la concentración de emisión radiactiva de la sangre, lo cual indica que no hubo acumulación particular en esas regiones ni a corto (pocos minutos) ni a mediano (casi 1 h) plazo post-dosificación de paraquat.

Otro punto que amerita enfatizar es que la asociación etiológica que se sugiere o postula en algunos trabajos entre la exposición a paraquat y la generación de alteraciones del tipo EP en células neuronales tiene como evento explicativo central la inducción de gliosis y α -sinucleína en las regiones neurogliales sensibles, pero se sabe muy poco sobre cómo podría actuar paraquat a nivel del sistema nervioso periférico, donde también podrían ocurrir procesos pro-inflamatorios, inducción de α -sinucleína y citotoxicidad acumulativa. Por ejemplo, existe evidencia emergente sobre efectos pro-inflamatorios de dicloruro de paraquat en el plexo nervioso intestinal a medida que se repiten los episodios de exposición oral repetida a dosis subclínicas en ratón adulto joven (Naudet y col., 2017).

Toda la evidencia discutida más arriba no debería ser interpretada como confirmatoria de la ausencia del ingreso de paraquat al sistema nervioso central a lo largo de semanas, meses o años de exposición repetida a una dosis “baja” (sub-neumotóxica). La supervivencia o mortalidad en episodios de intoxicaciones agudas graves en animales y humanos expuestos a paraquat está claramente relacionada a su capacidad de daño en pulmón, riñones, miocardio, bazo y musculatura esquelética; no hay evidencias que sugieran neurotoxicidad como un factor determinante fundamental de la letalidad de paraquat (De Oliveira y col., 2008). En cambio, si la BHE dejara pasar niveles bajos de paraquat al encéfalo, el $t_{1/2}$ dentro de sistema nervioso fuera de al menos varias horas, un individuo se expusiera varios días por semana (muchas semanas por año), y una vez dentro del compartimento neuroglial paraquat desarrollara su potencial como potente generador de RLs, bien podría haber zonas de alta susceptibilidad al estrés oxidativo. Si bien esto último no tiene al presente peso de evidencia científica, tampoco es posible descartarlo con la evidencia científica actual. De hecho, el mismo trabajo de Barlett y col. (2009) discute en términos hipotéticos que una degradación gradual de BHE a medida que un individuo se exponga repetidamente a dosis sub-letales pero toxicológicamente relevantes podría propiciar la ocurrencia de concentraciones cerebrales supra-umbrales para estrés oxidativo y citotoxicidad neuronal. Esto último adquiere mayor relevancia sanitaria al considerar el trabajo de Prasad (2007) donde se muestra que paraquat se puede acumular en el cerebro de ratón en forma dependiente de la dosis oral administrada. En ese trabajo se muestra que la administración sistémica de 10 mg/kg puede causar el ingreso de paraquat al cerebro, el cual persiste en la región ventromedial por más tiempo que en otros tejidos/órganos, con un $t_{1/2}$ de ~1 mes, indicando que paraquat puede atravesar la BHE y que dosis repetidas pueden potencialmente causar exposición interna acumulativa en tejidos

susceptibles. Si este hallazgo fuera extrapolable a humanos, eso implicaría que aun dosis individualmente peri-umbrales o de baja efectividad pueden ser relevantes en poblaciones que residen en o próximas a agroemprendimientos que apliquen este herbicida en forma negligente, ya sea considerando exposición ocupacional, para-ocupacional, alimentaria (dieta y agua de bebida) y/o ambiental.

Asociación etiológica entre paraquat y la etiopatogenia de EP - Nota final: En EU, la tasa de prevalencia de la Enfermedad de Parkinson (EP) se encuentra entre 66 y 12.500 afectados cada 100.000 habitantes (von Campenhausen y col., 2005), lo cual muestra una variabilidad intra-europa de casi 200 veces. Esta variabilidad puede deberse a diferencias en la capacidad de diagnóstico y registro de enfermedades crónicas en cada país, la dieta, las características biogeográficas, la estructura de la pirámide etaria, etc. En orden a buscar evidencias de correlación y asociación causa-efecto, un punto de partida es relevar si una propuesta de paraquat como agente etiológico importante en la susceptibilidad a EP se respalda en una mayor prevalencia de este tipo de enfermedad neurodegenerativa (u otra comorbilidad relacionada al sistema nervioso nigroestriatal) en las regiones de mayor uso de este herbicida comparado a zonas agrícolas donde no se usa, o zonas urbanas donde nunca se usó. Varios autores han resaltado las dificultades para evaluar la potencial asociación entre paraquat y EP. Además de la limitada disponibilidad de monitoreos ambientales, relevamientos de residuos en alimentos y estudios en animales que usen condiciones experimentales de relevancia para escenarios realistas de exposición en población general, otro punto que debe ser considerado en este contexto es que paraquat no es el único agente neuroactivo y neurotóxico que podría facilitar/promover procesos de estrés oxidativo en áreas cerebrales vulnerables como el sistema nigroestriatal luego de exposición repetida a dosis peri-umbrales en humanos. Existen otros plaguicidas los cuales tienen usos, estructuras químicas y perfiles toxicocinéticos muy distintos, pero que en base a evidencia avanzada obtenida en animales de laboratorio comparten su potencialidad para perturbar la homeostasis neuronal, incluyendo los insecticidas piretroides, algunos carbamatos y el fungicida maneb (Moretto y Colosio, 2011). Todos estos otros plaguicidas neurotóxicos están autorizados para su uso combinado (simultáneo o secuencial) con paraquat en una amplia variedad de regiones agroproductivas y protocolos de control de plagas agrícolas en Argentina (OPDS, 2008; SENASA, www.senasa.gov.ar), por lo cual se puede postular con alto grado de certidumbre su co-ocurrencia tanto en el ambiente como en agroalimentos.

-Efectos en Animales de Laboratorio Extrapolables al Ser Humano

Los estudios en animales bajo condiciones controladas de laboratorio con mayor grado de evidencia científica y relevancia para inferir los peligros y riesgos de paraquat para la salud humana representan globalmente un cuerpo de conocimiento intermedio-avanzado. Los peligros que con mayor frecuencia han sido identificados y caracterizados en animales expuestos a dosis efectivas pero claramente por debajo de las exposiciones que causan toxicidad excesiva y letalidad son:

- Neumotoxicidad (daño pulmonar)
- Toxicidad Ocular (tanto efectos reversibles como persistentes/irreversibles)
- Trastornos Leves en la Funcionalidad Neuronal
- Trastornos Leves de la Función Hepática
- Trastornos Leves de la Función Renal

Sin embargo, existen distintos puntos que aun requieren la contribución de nuevos diseños experimentales para alcanzar interpretaciones concluyentes. Esta carencia de información se presenta más claramente para el caso de la postulación de la relación etiológica entre exposición a paraquat, trastornos fisiológicos y muerte celular en las redes neuronales de los ganglios basales, y el aumento de la probabilidad de la enfermedad de Parkinson. En menor medida la misma insuficiencia de evidencia existe para otros efectos de preocupación creciente en la comunidad científica y la población en general: disrupción endocrina; enfermedad renal crónica; genotoxicidad. Ya sea para uno u otro de estos efectos, existe una base de conocimiento fundamental que al presente es casi inexistente. Por ejemplo, los datos sobre la acción combinada que se puede presentar en caso de exposición subcrónica o crónica a mezclas plaguicidas, especialmente para el caso de mezclas de paraquat con el fungicida maneb y también para los insecticidas piretroides, y/o otros agentes tóxicos promotores de estrés oxidativo son extremadamente limitados o nulos. Se requiere más estudios tiempo- y dosis-respuesta para los efectos mas sensibles para determinar si la modalidad de la acción combinada que podría ocurrir entre paraquat y otros agentes químicos generadores de RLs es el tipo de aditividad que se podría esperar cuando se combinan sustancias con distinto MDA (*a priori* se espera suma de los efectos individuales), o algún tipo de interacción toxicocinética o toxicodinámica (EU, 2012).

Otro aspecto que no se ha explorado es la influencia potencial de los trastornos crónicos más prevalentes (enfermedad renal crónica, cardiopatías, diabetes, obesidad mórbida, hipertensión, y problemáticas relacionadas al abuso de sustancias como el tabaquismo y el alcoholismo) en la dosis mínima tóxica (LOAEL) de los efectos más sensibles. Es pertinente enfatizar que, en general,

en conjunto las enfermedades no transmisibles como las mencionadas afectan a más de 2/3 de la población en el mundo; lo mismo se observa en nuestro país (Ministerio de Salud de la Nación, 2009).

Finalmente, no se encontraron estudios que permitan describir la relación entre dosis administrada (oral, dermal e inhalatoria), dosis interna (sangre) y dosis en los tejidos blancos primarios (pulmón, riñón, corazón y sistema nervioso) en ratas, ratones u otras especies de laboratorio. Sin esta información toxicocinética es imposible postular y evaluar mecanismos que permitan entender la potencial relación etiológica entre dosis bajas (ambientalmente relevantes) de paraquat y trastornos crónicos graves (fibrosis pulmonar; enfermedad renal; procesos neurodegenerativos en los ganglios basales).

5.7. Bioacumulación y biomagnificación en las cadenas tróficas acuáticas y Terrestres

En diferentes tipos de estudios realizados en varias especies de peces, se ha concluido que el paraquat no presenta un potencial para bioacumularse (Tomlin 2003). Se calculó un factor de bioconcentración (BCF) de 0,05 a 6,9 para paraquat basándose en estudios con varias especies de peces (NLM, 2020). Según datos de la Unión Europea, un plaguicida tiene potencial de bioacumulación cuando el BCF está por encima de 2000 (UE, 2003). En lombrices de tierra (*Eisenia foetida*) se ha reportado que el paraquat se absorbe a través del intestino y en otros invertebrados o microartrópodos se excretan rápidamente siendo no bioacumulable en tejidos (Summers, 1980).

6. Impactos en la salud humana

6.1. Caminos de exposición posibles en humanos

Los usos autorizados de paraquat a nivel agrícola incluyen aplicación directa sobre los cultivos durante su crecimiento (post-emergencia). La exposición en humanos puede ocurrir al consumir alimentos con residuos de paraquat y agua contaminada proveniente de cuerpos de agua superficiales o subterráneas luego de las aplicaciones.

La exposición no ocupacional puede ocurrir como resultado del fenómeno de deriva, que incluye todos los caminos de movilización de las microgotas del formulado plaguicida luego de la pulverización (el principio activo y los ingredientes no activos que no alcancen los organismos blanco a los cuales fueron destinados). La deriva puede ser de muy diverso grado y amplitud de diseminación dependiendo de la dosis aplicada, los equipos utilizados para la aplicación y las condiciones climáticas (especialmente régimen de lluvias, humedad, presión, temperatura ambiente y vientos) y el tipo de suelo.

Es esperable que ocurra cierta exposición en los operarios que manipulan y aplican los productos, también en las poblaciones vecinas a agroemprendimientos. Las evaluaciones de riesgo deben considerar todas las vías de exposición razonablemente posibles que contribuyen a la exposición total luego de las manipulaciones, transporte, aplicaciones autorizadas y descarte de los herbicidas. Todas las etiquetas registradas requieren que los trabajadores que realizan tareas antes de la aplicación (formuladores, mezcladores y cargadores), usen equipo de protección personal (EPP) que incluye, al menos la vestimenta “básica” (es decir, una camisa de manga larga, pantalones largos, zapatos y calcetines), guantes resistentes a químicos, semi-máscara con respirador [factor de protección asignado (APF) 10; 90% de reducción de la exposición que llega a la máscara], así como un delantal resistente a los productos químicos y una protección facial (USEPA, 2019). Los aplicadores y otros manipuladores (los que realizan tareas de limpieza y mantenimiento de equipos, y el descarte de los envases con residuos) deben usar un esquema similar de vestimenta básica así como gafas de protección ocular. Idealmente, es deseable que las exposiciones de los trabajadores agrícolas se extiendan a lo largo de un período total de 1-30 días y hasta 1-6 meses al año, dependiendo de la tarea. Basado en el número relativamente alto y severidad de las intoxicaciones agudas con paraquat (en su mayoría asociadas a la ingestión accidental de paraquat y casos de intentos de suicidio), la Agencia de Protección Ambiental de EEUU estableció (2017) que era necesario elaborar y aplicar medidas de mitigación del riesgo para todos los productos que incluyan paraquat que se quieran registrar y comercializar, incluyendo lo siguiente:

- 1. Revisar los textos de las etiquetas** para enfatizar la toxicidad del paraquat y **limitar el uso de todos los productos de paraquat sólo a los aplicadores certificados** (es decir, prohibir el uso por personas no certificadas), y agregar notas de advertencia (en forma suplementaria a lo ya establecido a nivel genérico para los plaguicidas en general). Los productos debían tener estas enmiendas en las etiquetas ya incorporadas a los nuevos lotes de productos comercializados a partir de fin de 2019.
- 2. Materiales de capacitación específicos** para usuarios de paraquat. Los nuevos productos lanzados al comercio debían llevar la nueva etiqueta notificando el requisito de tomar la capacitación específica de paraquat a partir de fin de 2019.
- 3. Empaque (packaging exterior)** herméticamente cerrado de los envases de productos formulados con paraquat que sean destinados al consumidor final (esto es, <450 L). También en este caso los cambios en las normas de envasado debían entrar en vigencia durante 2019-2020.

Debido al requisito adicional para el empaque de sistema cerrado para todos los contenedores de productos de uso final que no sean a granel (<450L), la evaluación de riesgos y exposición del

trabajador agrícola considera también los niveles requeridos actualmente de EPP descritos anteriormente para mezcladores y cargadores.

La probabilidad de exposiciones ocupacionales posteriores a la aplicación depende de si las aplicaciones de paraquat son "dirigidas" o más inespecíficas respecto a los organismos blancos que se pretende tratar.

Las aplicaciones de aspersión dirigida de paraquat buscan controlar malezas y pasturas individuales/específicas. Durante dichas aplicaciones, se intenta minimizar el daño colateral (fitotoxicidad) que puede ocurrir en el cultivo de interés y/o las plantas que no son consideradas "objetivos-blancos", pero que también son susceptibles al modo de acción del paraquat. Según esta misma fuente (USEPA, 2019), no se espera que queden residuos del plaguicida en el follaje de la planta cultivada. Por eso, la USEPA considera que la exposición post-aplicación del trabajador (exposición de reingreso al campo / lote asperjado, por ejemplo, durante tareas de mantenimiento o cosecha) no es probable, y por lo tanto esa vía de exposición no es considerada en el análisis de riesgo ocupacional.

Las aplicaciones "al voleo" de paraquat tienen como objetivo desecar el follaje del cultivo con el fin de acelerar el tiempo de cosecha y reducir la pérdida de semillas en ese etapa. Por lo tanto, en este caso sí se considera que puede ocurrir exposición ocupacional post-aplicación, lo cual es incluído en las estimaciones de exposición total. Según los procedimientos recomendados, se espera que la exposición ocupacional sea en este caso de corta o intermedia duración. Los intervalos de entrada restringida (REI) especificados en las etiquetas son 12-24 horas. La exposición debida a la deriva de las aplicaciones (asperjado) de los formulados de paraquat también puede ocurrir después de la aplicación de paraquat en áreas agrícolas y no agrícolas; también según USEPA, se espera que esos episodios de exposición por deriva sean de corta duración, si bien no se especifican mas detalles sobre este punto en el documento consultado (USEPA, 2019).

6.2. Efectos en humanos

El paraquat es un herbicida utilizado a nivel mundial; y también un conocido veneno que ocasiona intoxicaciones accidentales e intencionales. Desde la introducción de la agricultura en 1962, cientos de personas fallecieron por envenenamiento accidental o voluntario con paraquat. Tiene uno de los valores de toxicidad aguda más altos entre los herbicidas comerciales. Su dosis letal oral (LD50) en ratas es de aproximadamente 100 mg/kg (Tsai, 2013), pero su dosis letal en humanos luego de ingreso por vía oral ha sido reportada desde 3-5 a 40 mg/kg en humanos. En algunos casos, su

alta letalidad implica que aun un sorbo de 10-15 mL de una solución concentrada de paraquat de 20% p/p puede ser suficiente para causar toxicidad aguda grave o la muerte.

En el caso de toxicidad aguda, el desenlace final y el tiempo de evolución del cuadro se asocia de forma directa a la cantidad ingerida del plaguicida. Esto ocasiona que sea difícil para el profesional de salud que debe atender a pacientes con casos de intoxicación aguda por paraquat poder evaluar con precisión la severidad del envenenamiento; ya que solo pueden estimar el estado del paciente mediante la dosis oral referida por el propio paciente o sus familiares. Además, debido a la falta de un antídoto, la tasa de mortalidad puede alcanzar el 60%-80% (Li, 2011).

Tras la absorción (dermal, inhalatoria o gastrointestinal), el paraquat se acumula principalmente en los pulmones y los riñones; estos dos órganos son los más susceptibles a las lesiones inducidas por este herbicida. Sin embargo, se metaboliza muy poco y se excreta casi sin absorción en los fluidos biológicos; por lo que la medición en plasma y orina dentro de las primeras horas del episodio contaminante puede utilizarse como marcador de exposición y para poder estimar la severidad de la intoxicación. La bibliografía consultada coincide en que las muertes tempranas por envenenamiento masivo suelen ser el resultado de una combinación de edema pulmonar agudo y toxicidades renales y hepáticas oligúricas.

Los peligros del paraquat para la salud humana han sido establecidos por el Instituto Nacional de Seguridad y Salud Ocupacional (NIOSH) y la Conferencia Americana de Higienistas Industriales Gubernamentales (ACGIH). Los órganos objetivo por el paraquat incluyen los ojos, la piel, el sistema respiratorio, el corazón, el hígado, los riñones y el tracto gastrointestinal.

Con respecto a la toxicidad crónica de la exposición al paraquat, y en concordancia a cuáles son los órganos en donde se acumula, se ha planteado la asociación entre la exposición crónica y un mayor riesgo de desarrollar enfermedades pulmonares (asma, EPOC, rinitis alérgica) y/o enfermedades renales (en especial, enfermedad renal crónica).

En los últimos años, se ha propuesto que la exposición crónica al paraquat puede estar asociada con el desarrollo de la enfermedad de Parkinson, basándose en los resultados de los estudios experimentales en animales y la evidencia epidemiológica. Sin embargo, la neurotoxicidad del paraquat que puede estar asociada a la enfermedad de Parkinson ha sido puesta en duda en otros estudios. A pesar de la controversia, todos los estudios plantean de forma unánime la necesidad de investigaciones adicionales, para evaluar los peligros potenciales para la salud humana de la exposición crónica al paraquat y sus metabolitos.

6.2.1. La vigilancia de intoxicaciones causadas por plaguicidas en Argentina. Evidencia nacional de intoxicaciones documentadas

La toxicovigilancia es una herramienta fundamental de la evaluación de riesgos para la salud y de la efectividad de las medidas regulatorias (efectivo control) que hacen a la seguridad de los productos químicos en sus diversas etapas de uso. Debe permitir determinar de qué manera las intoxicaciones están afectando la salud de la población, los grupos de personas más implicadas, el tipo y características de las exposiciones de mayor riesgo, los principales agentes químicos o toxinas involucrados, entre otros factores determinantes, con el objetivo final de orientar las acciones de prevención y control que disminuyan el efecto negativo a la salud de este tipo de agentes en los lugares donde se identifican casos (García, 2016).

Afirma Susana García (2016) “Las intoxicaciones por plaguicidas de uso agrícola, constituye, sin lugar a dudas, el problema principal en materia de epidemiología de las intoxicaciones en muchos países de América Latina”.

En Argentina, las intoxicaciones por plaguicidas se encuentran entre las Enfermedad de Notificación Obligatoria (ENO) incluidas en el Sistema Nacional de Vigilancia de la Salud (SNVS). Es importante destacar que la notificación de las intoxicaciones por plaguicidas al SNVS, coordinada por la Dirección de Epidemiología del Ministerio de Salud de la Nación, es obligatoria para los casos de brotes, según la Ley 15.465/1960 de Notificaciones Médicas Obligatorias y sus normas complementarias.

En el año 2010 se creó en el país el Programa Nacional de Prevención y Control de las Intoxicaciones por Agroquímicos, a partir de identificar que las intoxicaciones por plaguicidas han sido el principal motivo de consulta de los Centros de Información y Asesoramiento Toxicológico (CIAT).

Vale aclarar que el Programa de Prevención y Control de Intoxicaciones por Agroquímicos fue creado por Resolución (MSN) N° 276/10, con los siguientes objetivos: a) Identificar y relevar los factores de riesgo asociados a las intoxicaciones por plaguicidas en el país, con el fin de desarrollar respuestas específicas tendientes a la mejora de la prevención y control; b) Identificar el perfil de severidad de los casos de intoxicaciones agudas por plaguicidas; c) Identificar la frecuencia, las circunstancias de exposición y las características del paciente asistido (consulta telefónica, consultorio, internación) por exposición o intoxicación aguda que se incorpora a la Unidad o Sitio Centinela; d) Identificar la frecuencia, las características y la forma de uso de cada plaguicida asociado a un caso de exposición o intoxicación aguda. Para ello, se prevé intensificar la vigilancia

de las exposiciones e intoxicaciones por plaguicidas a través del SNVS. Disponible en: <http://servicios.infoleg.gob.ar/infolegInternet/anexos/160000-164999/164248/norma.htm>

Por su parte, los centros incluidos en el CIAT brindan un servicio de información toxicológica sobre medicamentos, sustancias y productos químicos o venenos de origen natural a profesionales y ciudadanos, personalmente o por vía telefónica o electrónica. También asesoran sobre prevención, diagnóstico y tratamiento de intoxicaciones y desarrollan programas de educación comunitaria, capacitación profesional y de vigilancia de efectos adversos medicamentosos e intoxicaciones. Las consultas se registran en la Ficha Única de Registro de Consultas Toxicológicas de la Red Argentina de Toxicología con los siguientes datos: tipo y origen de la consulta, sexo y edad de la persona expuesta, motivación de la exposición, uso del tóxico, vía de ingreso, severidad del efecto, mes de la consulta y jurisdicción de origen de la consulta.

6.2.2. Registro de intoxicaciones agudas por exposición a plaguicidas

6.2.2.1. Argentina

Argentina dispone desde 2014 de una normativa y su respectivo tutorial para la vigilancia clínica y laboratorial de intoxicaciones a través del SNVS. El tutorial detalla, para cada evento no sólo la justificación y objetivos de la notificación sino también la modalidad, periodicidad y definición de caso (MSAL, 2014). Esta normativa y su tutorial surgen de un consenso entre la Red Argentina de Toxicología y Área de Vigilancia del Ministerio de Salud de la Nación, consenso que cobra relevancia en materia de salud pública en términos de su implementación. Agrega, como herramienta para la vigilancia, la Planilla de Investigación Epidemiológica Complementaria (PIEC) específica que se utiliza para registrar la información de la investigación epidemiológica realizada (lugar probable de exposición, circunstancia accidental, laboral, intencional, ambiental, sospecha de brote, embarazo, fallecimiento, sospecha de fuente de contaminación) y puede ser utilizada como ficha para las unidades centinela (Centros de Información y Asesoramiento Toxicológico, en su rol de unidades centinela de vigilancia de intoxicaciones).

Si bien los plaguicidas se encuentran como “grupo de evento a notificar”, sólo los inhibidores de colinesterasas (plaguicidas carbamatos y organofosforados) se incluyen en la vigilancia laboratorial, por lo que no se reporta en el SNVS información de exposición o intoxicaciones discriminada para el/los herbicidas de interés en este informe. El mencionado Programa de Prevención y Control de Intoxicaciones por Plaguicidas, prevé ampliar el número de plaguicidas a vigilar en caso de ser necesario, situación que debiera contemplarse en la actualidad, atendiendo a los perfiles de plaguicidas de mayor uso en el territorio nacional.

Se analizan a continuación los datos de intoxicaciones agudas por plaguicidas reportados en una serie de diez años en los Boletines Integrados de Vigilancia Epidemiológica (Dirección Nacional de Epidemiología y Vigilancia de la Salud, Ministerio de Salud de la Nación); información del SNVS, cuya fuente primaria de datos son las planillas C2 y SIVILA. Se retuvieron los últimos disponibles de cada año del período seleccionado (2010-2019), ya que sintetizan la información anual. Como ya se mencionó, se trata de información agrupada sin discriminación de tipo plaguicida; sin embargo, se ha valorado que permite una aproximación a la problemática de la exposición e intoxicaciones por plaguicidas, en ausencia de una información más detallada a nivel país, sus alcances y limitaciones.

La Tabla 10 expone el número de notificaciones totales por año y por región durante el período, según la información disponible. En esta serie, entre los años 2009 y 2012, las notificaciones han sido discriminadas según se trate de intoxicaciones con plaguicidas de uso agrícola, de uso doméstico o “sin especificar”, categoría que acumula la mayoría de los casos durante este intervalo del período (el boletín del año 2011 no discrimina aquellas “sin especificar”).

Además, partir del año 2012, se cuenta con la información discriminada de casos notificados y confirmados. El Boletín del año 2017 incorpora un apartado introductoria que aclara la siguiente información: A partir de marzo de 2013 se ha incorporado una nueva metodología que consiste en la integración de la información proveniente de los módulos de Vigilancia Clínica y Laboratorial del SNVS (C2 y SIVILA), de manera tal de poder reflejar las notificaciones que han sido vertidas al sistema de vigilancia en ambas estrategias para una serie de eventos, entre ellos, Intoxicaciones por Plaguicidas. Los datos incluyen todas las notificaciones al sistema de vigilancia, tanto los casos sospechosos como aquellos confirmados, los eventos en eliminación y aquellos que se notifican sin ninguna confirmación o estudio complementario. Se destaca la baja relación entre casos notificados y casos confirmados; atendiendo a las características farmacocinéticas de los diferentes plaguicidas y sus vidas medias, podría esperarse que su identificación laboratorial, o la de sus metabolitos, no se logre. Sin embargo, despierta interrogantes acerca del funcionamiento de la vigilancia en su conjunto. El número de casos reportados, no parece seguir un patrón, ni por región ni en el tiempo.

Los Boletines N°433 y N°479, de 2018 y 2019 respectivamente, han reportado sólo eventos priorizados, así, no se incluyen las intoxicaciones por plaguicidas entre los mismos (dejando un importante vacío de información a este respecto).

Tabla 30: Intoxicaciones por plaguicidas notificadas en el Sistema Nacional de Vigilancia de la Salud. Totales según región y año. Boletines Integrados de Vigilancia (BIV), período 2009-2019.

Región						Total país
Año	Centro	Cuyo	NEA	NOA	Sur	
2009	671	194	363	817	29	2074
2010	375	150	314	202	41	1082
2011	371	85	81	127	15	679
2012	390	69	0	114	53	626
confirmados	282	1	0	90	15	388
2013	358	140	274	345	33	1150
confirmados	282	2	0	152	17	453
2014	381	100	288	388	75	1232
confirmados	211	4	0	206	7	428
2015	344	64	434	459	126	1427
confirmados	198	1	0	276	8	483
2016	233	72	382	832	278	1788
confirmados	150	2	0	183	8	343
2017	245	88	232	486	105	1156
confirmados	167	7	0	114	1	289
2018						s/d
2019						s/d

Fuente: elaboración propia a partir de información reportada en los BIV

En el Boletín N°102 (año 2010), se analiza de manera comparativa la tasa de incidencia de intoxicaciones según provincias, regiones y grupos de edad, detallándose que: “la tasa de notificación país para todos los grupos de edad es de 2,8 x 100.000 habitantes. En los casos menores de un año la tasa es hasta 9 veces mayor que el promedio país para el resto de las edades”. Se destaca el impacto de estas en niñas y niños.

Siempre según la misma fuente, y para el período 2009-2012, las intoxicaciones notificadas en la categoría de “plaguicidas de uso doméstico” totalizaron 1681 casos, superando en casi 60% a aquellas causadas por “plaguicidas de uso agrícola” (1009 casos), dato por demás llamativo, siendo Argentina un país de larga tradición agrícola.

Se consultaron los Informes de Accidentabilidad Laboral correspondientes al rubro de actividad “Agricultura, ganadería, caza, silvicultura y pesca”, de la Superintendencia de Riesgos del Trabajo (Informe según rubro de actividad, período 2010 a 2019). Tal como se expone en la Figura 19 en el período analizado se reportaron entre 205 y 87 intoxicaciones, y en conjunto, el período presenta

una tendencia descendente en este motivo de accidentes laborales. Sin embargo, contrastando esta información con aquella procedente de otras fuentes, este bajo reporte de casos debe alertar sobre la situación de salud de los/as trabajadores agrícolas y la notificación de los eventos vinculados con la exposición a plaguicidas y potenciales daños a la salud asociados.

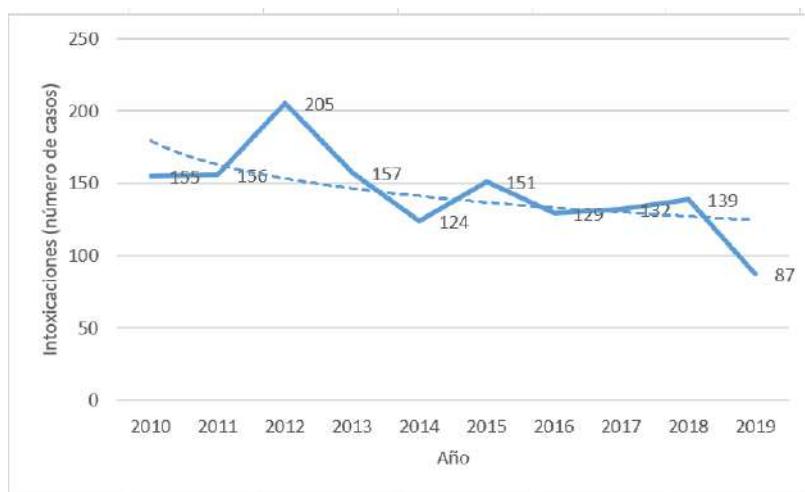


Figura 21: Intoxicaciones reportadas en el rubro Agricultura, ganadería, caza, silvicultura y pesca, Superintendencia de Riesgos de Salud. Argentina. Número de casos y línea de tendencia, período 2010-2019. Fuente: elaboración propia a partir de los reportados por el Boletín Estadístico Anual de Accidentabilidad por Sector, SRT.

El mismo organismo publicó un informe sobre empleo, protección social y condiciones de trabajo de asalariados agrarios (SRT, 2014), que incluyó entre sus objetivos, analizar la percepción de los asalariados agrarios respecto de su estado salud. El estudio tomó una muestra representativa, de base poblacional, de asalariados agrarios de 10 provincias de Argentina ($n=4.866$ personas). Casi la mitad (47,9%) reportó estar en contacto con sustancias químicas, 28,2% consideró que el trabajo que realiza afecta su salud y el 6,4% afirmó haber tenido una enfermedad relacionada con el trabajo, diagnosticada por un médico. Respecto de los principales signos o síntomas percibidos, 38,5% reportó irritación de mucosas por agroquímicos. Estos reportes contrastan con los datos de accidentabilidad laboral de la propia SRT y del Boletín Integrado de Vigilancia Epidemiológica, y son coincidentes con lo reportado por la bibliografía en nuestro país, respecto de condiciones de salud de trabajadores agrícolas de cultivos extensivos e intensivos (Franchini et al., Butinof et al., 2015), aportando nueva evidencia al ya bien documentado subregistro de intoxicaciones por plaguicidas en los sistemas de vigilancia de la salud, tanto en Argentina como en el continente. En este sentido, Mena y col. (Mena y Col, 2004, citado por García 2016), reportaron en Chile, en base al análisis de casi 100.000 consultas (período 1995-2002) que el 64,2 % de las mismas provino de

la residencia de los pacientes, 30,8 % de instalaciones médicas, el restante 5 % corresponde a llamadas provenientes desde el lugar de trabajo del interlocutor, instituciones educativas y lugares públicos, entre otros. En el mismo sentido, en Argentina, Altamirano y col (2004) publicaron un estudio sobre una población de 379 trabajadores rurales de cultivos de tabaco de la provincia de Jujuy; pusieron en evidencia que el 25 % había sufrido al menos un episodio de intoxicación aguda por plaguicidas, de los cuáles el 49,5 % no había concurrido a una consulta médica, indicando el importante subregistro de intoxicaciones que existe en algunas poblaciones (Altamirano y col. 2004). En Costa Rica en el 2001 en el marco del desarrollo del Proyecto PLAGSALUD (OMS/OPS, 2013), se encontró que el porcentaje de intoxicaciones que no son registradas en el Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica oscila entre el 82,2 % y el 97,8 %, y que el 26 % de los pacientes que recibieron atención médica fueron atendidos por médicos particulares o de empresas, sin que estos casos fueran notificados al Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica el 26 % de los pacientes que recibieron atención médica fueron atendidos por médicos particulares o de empresas, sin que estos casos fueran notificados al Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica.

En este marco, los Centros de Información y Asesoramiento y Atención Toxicológica (CIAATs) cumplen un rol fundamental en su calidad de unidades centinela.

En el año 2000 se publicó el primer informe estadístico de CIAATs en nuestro país (García et al, 2000). Entre sus resultados, se reportó que los principales consultantes a los Centros son las personas desde sus hogares (34%). La población de 0 a 14 años motiva el mayor porcentaje de consultas (59%) y el grupo de 1 a 4 años ocupó el primer lugar con un 37% del total (en coincidencia con lo antes mencionado, según la información reportada por los BIV). El 72% fueron intoxicaciones no intencionales (54% accidentales). Los plaguicidas de uso doméstico se asociaron al 12% de las consultas y los de uso agrícola al 2%. El tercer informe (2002), refuerza la procedencia desde la comunidad de las consultas (64%), y el impacto en población infantil (0 a 14 años, 57% de los casos), habiendo ocurrido el 86% de los eventos (de intoxicación o exposición) en el ámbito doméstico, y aproximadamente el 80% de los ocurrieron de modo no intencionales. Los plaguicidas fueron el 3er agente involucrado en orden de frecuencia, ocasionando el 13% de los eventos. No se encontraron informes posteriores a esta fecha (2002).

- Registro de intoxicaciones agudas por exposición a paraquat (Argentina)

A fin de profundizar en el conocimiento de los eventos de intoxicaciones por plaguicidas asistidos por los CIATs y otros organismos que forman parte de la REDARTOX, se consultó con referentes

de diversos CIATs y laboratorios públicos y privados, en varias provincias del país, a partir de contactos han sido provistos por la Dra. Susana García. A tal fin, se estableció un primer contacto telefónico o por correo electrónico, y se envió una breve guía de entrevista a quienes respondieron al primer contacto. Se recibieron resultados del CIAT dependiente del Departamento de Toxicología del Ministerio de Salud, Desarrollo Social y Deportes de la Provincia de Mendoza (Dr. Sergio Saracco), del Centro Provincia de Referencia en Toxicología, -CEPROTOX, Hospital Interzonal Especializado en Toxicología y Salud Mental de La Plata (Dra. Mariana Remes Lenicov) y del Departamento de Salud Ambiental, Ministerio de Salud de la Provincia de Córdoba (Dra. Nilda Gait). El informe provisto desde la Provincia de Córdoba detalla que en el período analizado (2015 a 2019), se notificaron 137 intoxicaciones por plaguicidas en el hogar y 17 de uso agrícola, sin registro de intoxicaciones causadas por PARAQUAT.

El Dr. Sergio Saracco, del CIAT de Mendoza reportó intoxicaciones registradas en el período 2000-2020 (Figura 20) (se excluye del análisis el 2020 por contar con datos incompletos), diferenciando plaguicidas de uso agrícola en general y herbicidas. En promedio, durante ese período ocurrieron anualmente 6,65 intoxicaciones por herbicidas. En comunicación telefónica, el Dr. Saracco refirió que a menudo las intoxicaciones se reportan sin identificar el agente causal (producto). Respecto de las intoxicaciones en las que se pudo identificar el agente, Paraquat fue el causante de 20 casos, el 75% ocurrieron entre los 15 y los 39 años, aunque fueron afectadas personas en un rango de edad que incluye desde menores de un año a mayores de 70 años. La Tabla 11 expone características de las intoxicaciones reportadas. En esta provincia, 20% de los casos identificados respondieron a tentativa de suicidio (4/20) y 65% fueron ocurrieron en el ámbito laboral (13/20). Uno de los casos resultó fatal.

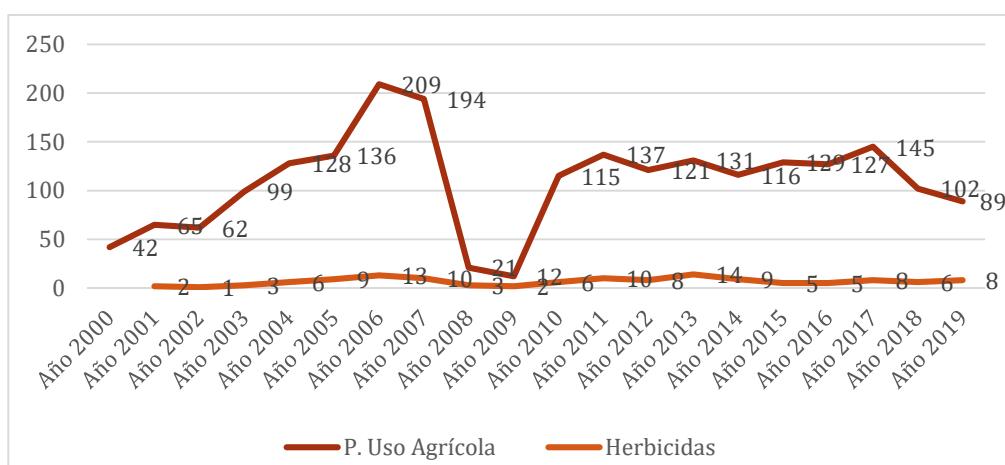


Figura 22: Intoxicaciones causadas por plaguicidas de uso agrícola (sin distinción) y herbicidas, registradas en el CIAT de Mendoza, período 2000-2019. Número de casos ocurridos entre los años

2000 y 2019. Fuente: elaboración propia a partir de los datos reportados por el Dr. Sergio Saracco, CIAT Mendoza

Tabla 31:

Características de las intoxicaciones agudas por paraquat, reportadas por el CIAT de Mendoza, período 2000-2020 (n=20)

Severidad del cuadro clínico	Número de casos
Asintomático	5
Fatal	1
Leve	8
Moderado	6
Intencionalidad	
Accidental	3
Ocupacional	13
Tentativa Suicida	4
Vía ingreso	
Oral	6
Mucosa	1
Inhalatoria	3
Percutánea	9
Mas de una vía	1

Fuente: elaboración propia a partir de los datos reportados por el Dr. Sergio Saracco, CIAT Mendoza

Por otra parte, La Dra. Mariana Remes Lenicov, médica del Servicio de Toxicología del Centro Provincial de Referencia Toxicológica (CEPROTOX) de La Plata, reportó las intoxicaciones agudas en las que se pudo identificar como agente causal Paraquat, (abarcando el período 2017 a 2020). El informe remitido, expresa (cita textual):

“...Es el más potente y más tóxico de los herbicidas usados en nuestra región. En nuestra experiencia predominan los casos graves por ingestas con intención suicida las cuales generalmente comprometen a pacientes jóvenes que terminan en muerte ó en el mejor de los casos con secuelas permanentes que requieren tratamiento de por vida. De acuerdo a la cantidad de paraquat ingerida, puede tener efectos locales y generales. Por su poder cáustico local se describen ulceraciones con seudomembranas en orofaringe y esófago a las pocas horas post exposición con dolor urente de boca y retro esternal. Luego y según la magnitud de la intoxicación en el transcurso de 2-3 semanas puede aparecer un trastorno gastrointestinal con vómitos y diarrea, perforación esofágica y mediastinitis; alteraciones respiratorias de tipo restrictivas que pueden evolucionar a

edema agudo de pulmón no cardiogénico, distress respiratorio del adulto, fibrosis pulmonar y muerte. También afecta la funcionalidad renal llevando a fracaso renal agudo por necrosis tubular. A nivel hepático con aumento de transaminasas y bilirrubina, aumento de amilasa por pancreatitis; fallo cardíaco y arritmias graves por miocarditis tóxica; necrosis de glándulas suprarrenales y hemorragias cerebrales. El paciente termina falleciendo por fallo multiorgánico o sobrevive al cuadro agudo con secuelas graves de tipo estenosis esofágicas o restricciones pulmonares por fibrosis. No se dispone de antídoto específico y eficaz. Los tratamientos de sostén son poco efectivos cuando se trata de pacientes graves con fallo multiorgánico en desarrollo. La N-acetil cisteína ha demostrado en nuestra experiencia mejorar la función hepática en estos pacientes, pero parece no influir en el desarrollo natural del resto de las complicaciones”.

En el período informado (enero 2017 a octubre 2020), se registraron 25 intoxicaciones por paraquat (de las cuales 15 ocurrieron en los últimos dos años, 6 en 2019 y 9 en 2020). El 72% (18/25) respondieron a tentativas de suicidio (incluyendo las 15 de los últimos dos años), tres intoxicaciones fueron accidentales y tres ocupacionales, uno causada por intoxicación alimentaria. Respecto de las intoxicaciones que respondieron a intentos de suicidio, 55% (10/18) ocurrieron entre mujeres; el rango de edad de las personas afectadas fue de 16 a 30 años; es de destacar que cinco tenían menos de 20 años.

6.2.2.2. Registro de los hallazgos clínicos en casos de intoxicacion con paraquat

- Casos en Argentina

Se incorpora a continuación una descripción de algunos cuadros clínicos, reportados por la Dra. M. Remes Lenicov¹.

RESUMEN DE ALGUNAS HISTORIAS CLINICAS DE PACIENTES INTERNADOS EN HOSPITALES DE LA PROVINCIA DE BUENOS AIRES

Reporte enviado por la Dra. Mariana Remes Lenicov, Médica de Planta del Servicio de Toxicología. Centro Provincial de Referencia Toxicológica (CEPROTOX). La Plata (Prov. Buenos Aires)

Caso 1: 4/1/2020 21:00 hs. Se comunican del Hospital San Juan de Dios de La Plata (Prov. Buenos Aires) por paciente masculino de 30 años por ingestión intencional de GRAMOXONE SUPER° (Paraquat) de latencia desconocida. Lo encuentran con pérdida de conciencia en su domicilio, ingresa inconsciente, FC 105 lpm, TA 120/70, presentando diarrea y lesiones

¹ Dra. Mariana Remes Lenicov, Máster Universitario en Toxicología por la Universidad de Sevilla. España. Jefe Trabajos Prácticos de la Cátedra de Toxicología Facultad de Medicina. UNLP. Médico de planta del Servicio de Toxicología. Centro Provincial de Referencia Toxicológica (CEPROTOX) de La Plata. Prov. Buenos Aires.

corrosivas en cavidad oral. Los primeros laboratorios muestran una acidosis láctica con compromiso respiratorio saturando al 89-90% a pesar de la asistencia respiratoria mecánica. Se dan pautas de corrección de medio interno y sostén hemodinámico. Al día siguiente a las 8:30 hs se nos comunica que el paciente falleció de un paro cardio-respiratorio.

Caso 2: 12/5/2020 10:30 hs. Se comunican de Hospital San Martín de La Plata (Prov. Buenos Aires) por paciente masculino de 26 años que consulta por náuseas, vómitos, disfagia y dolor de cavidad oral. Refiere que dos días previos en el contexto de un abuso de alcohol toma un trago de GRAMOXONE° (Paraquat). A la exploración se evidencian ulceraciones sanguíneas en toda la cavidad oral y sialorrea por incapacidad de tragarse su propia saliva. Hemodinámicamente estable, laboratorios normales. Se indica ayuno y realizar interconsulta con Gastroenterología. Requiere Tramadol por dolor y biches de lidocaína. Se decide no hacer endoscopia e iniciar alimentación con dieta líquida. El día 27/5/2020 el paciente decide retirarse del hospital por sus propios medios.

Caso 4: 11/7/2020 12:40 hs. Se comunican del Hospital A. Korn de La Plata por paciente masculino de 22 años que en el contexto de una pelea familiar toma intencionalmente unos tragos de GRAMOXONE° (Paraquat). El paciente ingresa con dolor referido a hipocondrio derecho, ictericia y lesiones ulcerosas en lengua y mucosa oral. Los laboratorios de ingreso demuestran una insuficiencia renal severa, insuficiencia hepática con bilirrubina en franco aumento correspondiendo con la clínica del paciente. Se indica Rx Tórax, restringir al máximo la aplicación de oxígeno mientras la clínica del paciente lo permita e iniciar tratamiento antidóntico con NAC (N-acetil Cisteína). Luego de 12 hs de NAC se realiza control de laboratorio con franca mejoría de parámetro hepático. Se indica hemodiálisis ya que el paciente se encuentra en anuria por fallo renal. El día 14/7/2020 se indica suspender NAC dada la mejoría de parámetros hepáticos, pero nos informan que deben intubar al paciente por mala mecánica ventilatoria saturando 75%. El día 16/7/2020 nos informan que el paciente falleció en el contexto de un fallo multiorgánico.

Caso 5: 5/5/2019 13:00 hs. Se comunican del Htal A. Korn de La Plata por paciente femenina de 15 años por ingesta de un sorbo de un herbicida el día 28/4/2019 que consultó al hospital, y luego de 12 hs de observación la paciente se retiró sin alta médica. Actualmente acude por dolor retro esternal, sialorrea y odinofagia, sin posibilidad de alimentarse adecuadamente. Laboratorios con parámetros hepáticos y renales dentro de límites normales. Rx tórax S/P. Siendo evaluada por el servicio de Gastroenterología se informan heridas friables y otras cicatrizales en cavidad oral que seguirá en tratamiento por consultorio externo de dicho servicio.

Caso 6: 24/5/2019 7:00 Hs. Se comunican del Htal San Martín de La Plata por un paciente masculino de 21 años que consulta por dolor orofaringe y sialorrea desde el día anterior, cuando, por una discusión con su pareja ingirió voluntariamente GRAMOXONE° (paraquat). El médico tratante describe las lesiones orofaciales como corrosivas, muy dolorosas que impiden la gesticulación, por tanto el paciente se comunica escribiendo. El laboratorio se informa como normal con una leve falla renal posiblemente por deshidratación. Rx tórax s/p. El día 29/5/2019 es valorado por servicio de Gastroenterología quien indica alimentación parenteral y seguirá siendo evaluado por dicho servicio para evaluar reconstrucciones de la cavidad oral.

Caso 7: 13/7/2019 16:00 hs. Se comunican de Hospital Mi Pueblo de Florencio Varela por paciente femenina de 26 años que ingresó el día 6/7/2019 por ingesta voluntaria de "Desfos" (plaguicida organofosforado), se le realizaron métodos de eliminación y al no tener síntomas colinérgicos se deja en observación, la paciente se queja de disfagia y comienza con sialorrea intensa, al volver a interrogar también refiere haber tomado unos cuantos tragos de GRAMOXONE° (Paraquat) por lo tanto se indica realizar laboratorio completo con función

hepática y renal y completar con Rx Torax y espirometría. El día 8/7/2019 ingresa a la Unidad de Terapia Intensiva para Asistencia respiratoria mecánica por parámetros restrictivos respiratorios con sat del 90% e insuficiencia renal aguda y transaminasas hepáticas aumentadas por 2. El día 16/7/2019 intentan realizar traqueotomía la cual fue imposible por la friabilidad del tejido afectado, esta maniobra empeora su cuadro respiratorio. El día 20/7/2019 paciente estable hemodinámicamente, adaptada al respirador sin posibilidad de extubar dado el gran compromiso pulmonar secundario al Paraquat.

Estas intoxicaciones, según lo recién expuesto, responden fundamentalmente a intentos de suicidio, se encuentran muy poco reportadas en la literatura nacional específica. Hernández et al. (2008) reportaron el caso de un paciente de 18 años; admitido al centro asistencial de referencia luego de ingestión de aproximadamente 80 ml de paraquat al 25%. Fue asistido a los 40 minutos de la ingestión del herbicida; presentó quemaduras de II grado en hipofaringe y quemaduras en el 80% de la extensión esofágica. Fue tratado con sucralfato, y a los tres días de la internación el paciente presentó dificultad respiratoria moderada. Se realizó en ese momento una radiografía de tórax, que presentó resultados compatibles con Síndrome de Distress Respiratorio del Adulto (SDRA), siendo trasladado a una unidad de cuidados intensivos, sin necesidad de intubación orotraqueal ni de oxígeno suplementario ya que la presión de saturación de oxígeno (PaO_2) permaneció superior a 50 mmHg. Adicionalmente desarrolló falla renal, entrando en tratamiento de hemodiálisis por 5 días, con posterior mejoría progresiva. Evolucionó lentamente hacia la recuperación. La endoscopía digestiva de control mostró resolución de la quemadura esofágica sin secuelas.

- Internacional

Viale López (2014), describe los mecanismos y evolución de las intoxicaciones agudas con paraquat:

1. Primera etapa: fase gastrointestinal, cuyo principal efecto deletéreo es cáustico, produciendo ulceraciones y vómitos; el desenlace más grave en esta etapa es el enfisema subcutáneo, secundario a perforación esofágica, y pancreatitis, lo cual provoca dolor abdominal intenso. El desarrollo de esta primera etapa puede ser inmediato o llevar hasta 24 horas;
2. Segunda etapa: fase hepatorenal; los síntomas se manifiestan entre las 24 y las 48 horas subsecuentes a la intoxicación, y se puede objetivar a través de alteraciones del nivel de metabolitos que reflejan disfunciones hepáticas y renales, y necrosis de ambos órganos;
3. La tercera etapa es la fase pulmonar, principal órgano de choque en este estudio. Las lesiones pulmonares de este tipo se caracterizan por infiltración hemorrágica, de líquidos y de leucocitos

en los espacios alveolares; seguida de una rápida proliferación de fibroblastos. En estos casos la muerte sobreviene como consecuencia de un severo deterioro del intercambio gaseoso que produce anoxemia y anoxia tisular.

Cuando hay grandes ingestas de paraquat, se produce además fallo multiorgánico (incluyendo estado de coma y convulsiones), y los pacientes fallecen en un lapso de entre uno a siete días. En el caso de las intoxicaciones subagudas, el cuadro es más atenuado y los trastornos digestivos y hepáticos son más leves; el cuadro pulmonar puede presentarse sin evolucionar hacia fibrosis. Esta sucesión en el cuadro clínico del paciente con intoxicación aguda por paraquat es coincidente también con lo expuesto en INCHEM²; en esta fuente se aclara que los pacientes pueden fallecer de forma temprana por fallas renales, antes que por fibrosis pulmonar. En este documento, también relacionan la severidad y el desenlace de la clínica de los pacientes con la cantidad de paraquat ingerido. Las ingestas de grandes volúmenes de paraquat ($> 40 \text{ mg/kg/pc}$ o $> 20 \text{ mL}$ de productos con paraquat 20%-24% p/v) causaron arritmias cardíacas y fallas cardíacas agudas. Además, como resultado secundario de los vómitos que produce la ingesta del paraquat, INCHEM plantea que el individuo puede sufrir un desbalance osmótico de los fluidos corporales (hipovolemia, hiperpotasemia o hipopotasemia). Lo expuesto es coincidente con otros estudios referidos a intoxicaciones agudas y subagudas, desarrollados a continuación.

Duang y Wang (2016) estudiaron 146 casos de niños intoxicados con paraquat por ingestión, 71/146 < 10 años y 75/146 ≥ 10 años; la ingestión fue accidental en el 90% de los niños menores de 10 años; e intencional en el 61% del segundo grupo. Del total de casos, 34 ingirieron cantidades mayores a 10 ml; y de ellos, 21 fallecieron (62% niñas y 95%, intentos de suicidio). Los investigadores desarrollaron una escala de letalidad con fines pronósticos, utilizando puntajes para evaluar disfunción orgánica, severidad y otros factores asociados a la letalidad por envenenamiento por paraquat (la escala incluyó los siguientes factores: cantidad de producto ingerido en ml, lavado gástrico, tiempo transcurrido entre la ingesta y el primer lavado gástrico, hemodiálisis, tiempo transcurrido entre la ingesta y primera sesión de hemodiálisis). Reportaron diferencias en los puntajes entre quienes fallecieron y sobrevivieron para todos indicadores incluidos en el score ($p<0,01$) siendo los valores obtenidos siempre mayores entre quienes fallecieron.

Elenga et al. (2018) analizaron la evolución de pacientes que habían ingerido paraquat en los 3 hospitales de referencia de la Guyana Francesa; 44/62 fueron adultos y 18/62 niños menores de

² INCHEM: base de datos colaborativa integrada por organismos internacionales tales como la Organización Mundial de la Salud y la Organización Internacional del Trabajo, entre otras; pone a disposición informes y publicaciones revisadas por pares a nivel internacional, consolidadas y actualizadas, relacionadas con la seguridad química. www.inchem.org/documents/pims/chemical/pim399.htm

16 años; el 84% de las intoxicaciones fue intencional. Observaron diferencias en la evolución de los adultos y los menores, en el tiempo de permanencia en la institución, con menor permanencia para niños: promedio 2 días, rango 1-30, en contraposición a 15,5 días promedio, rango 1-24, para adultos ($p < 0,01$); la cantidad de herbicida ingerido: mayores volúmenes ingeridos por adultos: 595,8 mg/kg (rango 6 – 3636,4) mientras que los menores habían ingerido un promedio de 48,8 mg/kg (rango 10 – 571,1). Al igual que en el trabajo de Duang y Wang (2016), la cantidad ingerida se relacionó con el desenlace: el 65% de los adultos murieron, 22% de los niños ($p=0,004$); cabe desatacar que el desenlace fue independiente del tratamiento recibido por los pacientes. En el mismo sentido, Oghabian et al. (2020) portaron que el desenlace del paciente se relacionó con el volumen de paraquat ingerido; en este último trabajo, dosis mayores a 2250 mg fueron predictoras de mortalidad con un 86,2% de especificidad y un 75,7% de especificidad. Ello coincide con lo expuesto por Viales López (2014), quien detalla que el pronóstico de la intoxicación por paraquat se relaciona principalmente con el tiempo transcurrido de la ingesta y con la concentración plasmática del tóxico.

Ramos-Gutierrez et al. (2019), reportan el caso de dos niños (de 3 años, con ingesta accidental; y de 11 años con ingesta intencional por suicidio); la evolución fue similar a lo ya mencionado. El primer paciente presentó vómitos, lesiones causticas en cavidad oral y faringe, quemadura de grado II en esófago, lesión renal aguda con alteraciones electrolíticas. No presentó insuficiencia respiratoria y pudo ser dado de alta sin complicaciones. El segundo paciente también presentó vómitos; y se le dio de alta en la clínica donde lo atendieron las primeras horas post-ingesta en donde se le administró una medicación no especificada. Tres días más tarde fue derivado al hospital de referencia, a donde fue ingresado con vesículas y úlceras sangrantes en el área bucal y faríngea; y con vómitos con hilos de sangre. Desde el momento del ingreso presentó lesión renal; y crépitos en campo pulmonar izquierdo. En el segundo día de hospitalización presentó insuficiencia respiratoria. Nueve días posteriores al ingreso comenzó con datos compatibles con choque séptico; y se le encontró disfunción ventricular derecha e hipertensión pulmonar. Luego de once días, el paciente falleció.

Según un estudio realizado en Guyana por la Organización Panamericana de la Salud sobre la prevención del suicidio en la región, (Organización Panamericana de la Salud, 2016), el mencionado país tiene una tasa de suicidio ajustada por la edad de 44,2 por cada 100.000 habitantes; por este motivo, se buscó caracterizar y comprender la problemática del suicidio, a fin de proyectar intervenciones e iniciativas de contención. Con datos provenientes del Ministerio de Salud y del Departamento de Psiquiatría del Georgetown Public Hospital Corporation (GPHC), se clasificaron las causas de suicidios entre 2010 a 2012. En ese período de tiempo, se registraron

455 muertes; de las cuales el 50% ocurrieron en personas de 20 a 49 años, y 16,6%, en el grupo de 13 a 19 años de edad. La razón de tasas entre hombres y mujeres fue cercana a 4:1. El envenenamiento por plaguicidas fue el método más utilizado, justificando el 79% de los casos. Además, los investigadores estimaron entre 20 y 25 intentos de suicidio por cada suicidio consumado. Los intentos fueron más frecuentes entre mujeres (75%), con una tasa de razón mujeres:hombres de 3:1. Entre los factores de riesgo identificados, la accesibilidad a las sustancias letales fue uno de los más relevantes, entre ellos plaguicidas, herbicidas y otros químicos (63,7%). paraquat es mencionado por los investigadores entre las sustancias con mayor letalidad; alertan acerca del fácil acceso a través de cualquiera de las redes comerciales, su disponibilidad en la mayoría de los hogares, la utilización en muchos casos distinta a la especificada para el producto, y la falta de control por parte del estado, indicando que estos elementos podrían estar explicando, al menos parcialmente, su uso con intenciones suicidas

Kim et al. (2013) estudiaron la asociación entre síntomas de depresión y la exposición ocupacional a plaguicidas en agricultores de sexo masculino de Corea del Sur. Se realizó una encuesta a nivel nacional, que incluyó 1.958 individuos, para evaluar síntomas depresivos y envenenamiento agudo por plaguicidas en el trabajo. El cuestionario implementado constaba de 21 preguntas sobre síntomas experimentados en las 48 horas posteriores a la aplicación de los pesticidas. En base a la severidad, los casos se clasificaron en severos o leves. El 10,4% de los participantes reportaron probable depresión; asimismo, quienes sufrieron envenenamiento por plaguicidas en el trabajo durante el año anterior al estudio demostraron un mayor riesgo de síntomas depresivos ($OR=1,61$; $IC95\%: 1,10$ a $2,34$). Los autores postularon que la mayor gravedad en los síntomas por intoxicación por plaguicidas se asoció a mayores síntomas depresivos. También observaron mayores síntomas de depresión entre quienes debieron realizar consultas médicas, tuvieron más de un episodio de intoxicación o perdieron un mayor número de días en el trabajo por este motivo. Se observó asociación estadísticamente significativa entre herbicidas y síntomas de depresión ($OR= 1,96$; $IC95\%: 1,04$ a $3,76$); y con paraquat el OR fue de $2,25$ ($IC95\%: 1,14$ a $4,44$).

En la plataforma INCHEM (www.inchem.org/documents/pims/chemical/pim399.htm) se publicó también que, si la exposición aguda con el herbicida ocurre por vía dérmica, luego de varias horas la piel en contacto puede lesionarse. Se puede observar pérdida de piel por necrosis; y si bien la piel sana actúa como una buena barrera frente a la exposición, si el daño dérmico ocurre por exposición prolongada al paraquat puede ocasionar intoxicación sistémica (que puede evolucionar en intoxicación severa o hasta en la muerte). Si la exposición es en los dedos, las uñas pueden resultar con manchas blancas o resquebajarse transversalmente y resultar con pérdida de las mismas. En este caso, el tiempo para observar los efectos de la exposición puede ser lento (varias

semanas), ya que el producto trabaja desde el lecho ungueal y el daño se observa con el crecimiento de la uña.

6.2.3. Relevamiento de estudios epidemiológicos

En el marco de la realización de este informe, se construyó una malla de análisis bibliográfico que detalla los objetivos, la población con la que se trabajó, la metodología utilizada y los principales resultados de la bibliografía incorporada en esta sección, entre otros aspectos de los estudios incluidos.

6.2.3.1. Evidencia Nacional

Butinof et al. (2019) evaluaron el nivel de exposición a plaguicidas y su correlación con indicadores de salud percibida y biomarcadores de daño (alteraciones genotóxicas y de la actividad enzimática de la butirilcolinesterasa), en una muestra de agroaplicadores de cultivos extensivos (ACE) de la Provincia de Córdoba, Argentina. El estudio incluyó 47 casos (seleccionados aleatoriamente de una muestra de 2000 agroaplicadores) y 52 controles, entre quienes se implementó un cuestionario para evaluar exposición laboral a plaguicidas y salud percibida. Además, se evaluaron indicadores biológicos de genotoxicidad. Entre las personas expuestas a agroquímicos, el 40% desarrollaba esa tarea desde hacía más de 10 años; y el 50% vivía a menos de 500 metros de la zona fumigada. Se observó una presencia significativamente mayor de síntomas generales, cardiorrespiratorios y dermatológicos que en el grupo control, y una tendencia en este sentido en síntomas urinarios, sin alcanzar significación estadística. Los tres indicadores de genotoxicidad utilizados (aberraciones cromosómicas, micronúcleos, e integridad del genoma [ensayo cometa]) mostraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos; siendo todos mayores en el grupo de los agroaplicadores. No se observaron diferencias entre los grupos para los valores de butirilcolinesterasa.

6.2.3.2. Evidencia Internacional

Se enuncian a continuación los efectos de la exposición a paraquat reportados en la literatura, agrupados según tipo de daño y población afectada. Fueron seleccionados algunos trabajos, priorizando aquellos con mayor fortaleza metodológica para la comprensión de la causalidad, en al menos algunas de las dimensiones consideradas. Se categorizaron los trabajados retenidos en la

búsqueda según los siguientes criterios: tipo de estudio, tamaño de la muestra, metodología de evaluación de la exposición y de los efectos en salud, explicita control de confusores o potenciales sesgos (siguiendo la propuesta reportada en Muñoz Quesada et al. 2013).

-Sintomatología percibida entre trabajadores agrícolas expuestos a paraquat

La USEPA (1997) expuso que existía un riesgo potencial para mezcladores, cargadores, aplicadores y otros manipuladores durante los patrones de uso habituales asociados con paraquat. El organismo ha identificado que ocurre exposición a paraquat entre manipuladores durante los usos agrícolas y no agrícolas del producto, incluidas la mezcla y la carga, y durante la aplicación con equipos terrestres y aéreos, en particular entre quienes aplican con mochila. Como se expone en algunos de los estudios desarrollados a continuación, también plantean que el uso adecuado de equipo de protección personal (EPP) reduce el riesgo de exposición; sin embargo, en base a datos recolectados de agroaplicadores, los márgenes de exposición son inaceptables aun cuando estén utilizando pantalones largos, camisa de manga larga y guantes adecuados (resistentes a los productos químicos). En contraposición, en la ya citada plataforma colaborativa INCHEM, se publica que hay pocos problemas de salud asociados a la exposición crónica por paraquat; entre ellos, sangrado nasal en caso que la persona que está realizando la manipulación del producto huela sus manos contaminadas; u occasioales dermatitis por agrietamiento o atrofia en el crecimiento de las uñas; no detectaron otras afecciones de salud asociadas a la exposición crónica a paraquat (www.inchem.org/documents/pims/chemical/pim399.htm)

Para evaluar exposición a paraquat en Malasia, Baharuddin et al. (2011) determinaron el riesgo de exposición de paraquat y de 2,4-D por inhalación y por contacto dérmico bajo diferentes contextos de aplicación considerando para ello las condiciones meteorológicas, formas de aplicación y niveles de uso de medidas de protección. Para ello realizaron un estudio de casos-control, en el que se incluyeron aleatoriamente 140 agricultores de arroz (casos) y 80 trabajadores que no manipulaban pesticidas (controles). Además de evaluar la exposición por inhalación y por contacto dérmico, los participantes completaron un cuestionario autoadministrado sobre su actividad laboral (tiempo de exposición, tipo de pesticida utilizado, uso de protección personal, entre otros) y se les tomaron muestras de sangre para analizar niveles de enzimas hepáticas (alanina transaminasa y gamma glutamil transpeptidasa). Independientemente del tipo de equipo que utilizaran para realizar la aplicación, ninguno de los trabajadores superó el límite permisible de exposición por inhalación de 0,1 ppm; aunque quienes utilizaron como tecnología de aplicación mochila con motor presentaron mayor concentración promedio que quienes utilizaban mochilas manuales. Además, quienes

utilizaban correctamente el equipo de protección personal (EPP) no tuvieron correlación al analizar las condiciones climáticas; y sí lo hicieron quienes no lo utilizaban (o lo hacían de forma incorrecta) cuando se correlacionó con la velocidad del viento. Contrariamente, la exposición dérmica fue superior para quienes utilizaban rociadores manuales: en este grupo, la exposición fue moderada a alta; mientras que en quienes utilizaban rociadores motorizados la exposición fue de muy baja a moderada. En este caso, el correcto uso de EPP también disminuyó significativamente la exposición. Con respecto a las enzimas hepáticas, las diferencias fueron significativas entre los controles y los casos: los valores en el grupo de agroaplicadores superaron lo esperado para ambas enzimas (parámetros normales). Por último, entre los síntomas más frecuentes reportados se observó diferencias entre controles y casos para náuseas, sudoración excesiva, movimientos imprecisos, adormecimientos, enrojecimiento facial y picazón en la piel; y no se observaron diferencias para síntomas asociados a desórdenes neuro-comportamentales.

-Asma y alergias respiratorias

Cha et al. (2015) estudiaron la asociación entre la exposición ocupacional de paraquat y efectos en la salud respiratoria y la función pulmonar entre los agricultores de Corea del Sur. A través de un cuestionario y de evaluaciones realizadas mediante espirometría, se recolectaron datos de 2.882 agroaplicadores; de los cuales 374 no aplicaban paraquat. Entre quienes aplicaban paraquat, se reportó mayor riesgo de padecer asma, Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC) y rinitis alérgica (sin alcanzar significación estadística). Se observaron diferencias en la capacidad pulmonar de los aplicadores de paraquat que además eran fumadores, comparado con fumadores que aplicaban otros plaguicidas, medida a través de la Capacidad Vital Forzada (CVF) y el Volumen Espiratorio Forzado en el primer segundo (VEF₁). Esta diferencia también se observó para quienes aplicaban paraquat y quienes nunca habían fumado. Sin embargo, la media de los valores de espirometría, estuvieron dentro de parámetros normales para ambos grupos. La antigüedad en la aplicación de paraquat (en años) se asoció estadísticamente con la CVF; y ello fue más pronunciado entre los aplicadores varones que entre las mujeres. CVF ($\beta= 5,20$) y VF1 ($\beta= 1,89$) disminuyeron significativamente con cada incremento de unidad en años de aplicación del paraquat. Además, los agricultores que aplican paraquat mostraron una relación significativa entre exposición y respuesta en los defectos ventilatorios restrictivos y los años de aplicación del paraquat o los días de aplicación durante la vida útil.

Díaz Criollo et al. (2019) cuantificaron la exposición a paraquat a través de muestras de orina. Los participantes reportaron que utilizaban más de 62 plaguicidas diferentes; la evaluación de los

niveles de paraquat en la orina permitió identificar dos grupos de individuos: no expuestos (n=147), y expuestos (n=70). Al igual que el estudio anterior, observaron que la exposición crónica a paraquat se relacionó levemente con asma ($OR=1,06$; IC95%: 1 – 1,13).

Henneberger et al. (2013) realizaron un estudio entre agroaplicadores con diagnóstico previo de asma; analizaron la evolución ante eventos críticos de exacerbación de asma (definido como haber visitado una sala de emergencia hospitalaria o consultar con un profesional de salud por un episodio de sibilancias o silbidos en los últimos 12 meses). Este estudio incluyó 926 agroaplicadores con asma de la cohorte del Agricultural Health Study (AHS), de los cuales 202 habían presentado al menos un episodio de exacerbación. Se observó asociaciones inversas con la exacerbación en el caso de dos herbicidas: glifosato, ($OR = 0,5$, IC95%: 0,3-0,8), y paraquat, ($OR= 0,3$, IC95%: 0,1-0,9) y varias actividades agrícolas (reparación de motores, trituración de metales, conducción de tractores diesel y realización de procedimientos veterinarios). El uso de EPP mostró interacciones significativas con el estado alérgico. Entre los aplicadores con alergias, aquellos con exacerbación de esa condición eran propensos a reportar el uso de EPP al manipular insecticidas ($OR = 1,8$; IC95%: 1,1-3,0). El uso de gafas protectoras al manipular plaguicidas también tuvo una interacción significativa con el estado alérgico, pero ninguno de los OR específicos para cada alergia fue significativo. La asociación de la exacerbación con otras actividades agrícolas no varió según el estado de la alergia.

Koureas et al. (2017) analizaron no solo la asociación entre la rinitis alérgica y la exposición a plaguicidas; si no que además estudiaron la asociación con artritis reumatoidea. En un estudio de tipo caso-control (n=80 y n=90, respectivamente), a través de cuestionarios autoadministrados y de análisis de muestras de orina, se observó una asociación estadísticamente significativa entre quienes tuvieron exposición laboral y artritis ($p = 0,002$); evidenciando también mayores probabilidades de reportar rinitis alérgica, en comparación con los controles no expuestos ($OR: 2,9$; IC95%: 1,1-7,2). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre grupos para las demás condiciones de salud incluidas en el cuestionario. Se realizaron análisis adicionales entre agroaplicadores con y sin reporte de patologías. Las personas que reportaron artritis reumatoidea tuvieron valores elevados en los siguientes indicadores de exposición (prevalencia de vida): i) exposición total a plaguicidas; ii) exposición total a insecticidas; iii) exposición total a fungicidas; iv) organofosforados; v) guanidina; y vi) quinonas. Los casos que reportaron rinitis alérgica tuvieron indicadores de exposición más elevados para (prevalencia de vida): i) exposición total a plaguicidas; ii) exposición total a insecticidas; iii) exposición total a herbicidas; iv) organofosforados; v) piretroides y paraquat.

-Salud Reproductiva

La mayoría de los trabajos que se enfocan en salud reproductiva estudian efectos asociados a la salud de mujeres; ya sea evaluando el efecto de la exposición en el ciclo menstrual, la gestación y/o las características del producto de la gestación. Los trabajos que abordan la problemática en hombres expuestos a plaguicidas son menos frecuentes. Hossain et al. (2010) analizaron la calidad de semen en granjeros de áreas rurales de Malasia. De 152 participantes, 62 estuvieron expuestos a paraquat, malatión, o ambos. Tomaron un muestra de semen e información a través de un cuestionario que indagó el nivel de exposición a plaguicidas y otros riesgos potencialmente asociados a la calidad del mismo. El grupo no expuesto se observó mayor concentración de esperma que en el grupo expuesto. Entre estos últimos, se reportó riesgo significativamente mayor de tener un volumen anormal de semen, y alteraciones el pH, la concentración, la movilidad, la morfología y en el recuento de glóbulos blancos ($p<0,004$ en todas ellas). Menor volumen de semen (OR= 6,5; IC95%: 2,7 - 15,2); pH anormal (OR= 2,6; IC95%: 0,1 - 0,9); baja concentración de espermatozoides (OR= 8,7; IC95%: 4 - 19); menor motilidad de los espermatozoides (OR= 5,1; IC95%: 2,5 - 10,5), teniendo espermatozoides anormales (OR= 4,9; IC95%: 1,6 - 14,6) y recuento de glóbulos blanco anormal (OR= 4,5; IC95%: 1,5 - 13,4) entre los agricultores expuestos en comparación con el grupo no expuesto. No se observaron diferencias entre los distintos tipos de exposición.

Trakulsrichai et al. (2018) describieron dos casos de intoxicaciones en lactantes expuestos a paraquat a través de leche materna. Ambas madres habían ingerido paraquat de forma intencional, y habían amamantado a sus hijos varias veces antes de acudir a los centros de salud. En ambos casos, tanto la madre como el lactante presentaron efectos sistémicos asociados a la intoxicación: elevado conteo de leucocitos y funciones renales alteradas. Todos los pacientes presentaron niveles elevados de creatinina, asociados a lesiones agudas en los riñones. Al momento de la hospitalización no se detectaron niveles de paraquat en la leche maternal. No presentaron efectos pulmonares; y ambos fueron dados de alta. Tal como fue ya mencionado (publicado por otros autores), los niños recibieron el alta antes que las adultas (madres).

Konthonbut et al. (2019) y Takulsrichai et al. (2019) estudiaron la exposición a paraquat en mujeres embarazadas, y el desarrollo y características al nacer de sus hijos. El primer grupo de investigadores analizó la exposición al herbicida a través de análisis de orina y de meconios; incluyó a 79 mujeres tailandesas que se atendían en hospitales de áreas agrícolas, enroladas en la 28 semana de la gestación. Las mujeres respondieron cuestionarios que indagaron exposición a plaguicidas al inicio del estudio (semana 28), al momento del parto y luego de dos meses del parto; y se les tomaron muestras de orina. El 71% de las mujeres tenían algún familiar que trabaja en

granjas; el 41% eran agricultoras y 54% de ellas vivía a menos de un kilómetro de campos asperjados. Las concentraciones de paraquat detectadas en orina no presentaron diferencias significativas en el tiempo; o al compararlas entre quienes realizaban o no tareas agrícolas. El 55% de las muestras de meconio fueron positivas para paraquat; con valores promedio mayores para hijos de mujeres que aplicaban o vivían con personas que aplicaban paraquat, que vivían a menos de un kilómetro de terrenos cultivados o que tomaban agua de los pozos de las comunidades. En el otro estudio, Takulsrichai et al. (2019) realizaron un seguimiento en 36 pacientes tailandesas que estuvieron expuestas a paraquat de forma oral (el 94,4% de forma intencional). El tiempo promedio de gestación al momento de la ingesta fue de $23,1 \pm 9,8$ semanas; se registraron casos en los tres trimestres del embarazo. La mayoría de las mujeres desarrolló problemas gastrointestinales (78%) o efectos corrosivos (61%). Se observaron lesiones agudas de riñón en 33% de los casos, hepatotoxicidad e imágenes anómalas en radiografías de tórax en 11% de los casos. Las pacientes que presentaron toxicidad sistémica tuvieron además complicaciones obstétricas (14%), entre las cuales se pueden mencionar abortos espontáneos, muerte fetal intrauterina, sangrado vaginal anormal y contracciones uterinas. El índice de mortalidad intra-hospitalaria fue del 25%; y se observó principalmente entre quienes presentaron efectos sistémicos. En aquellas mujeres que ingirieron paraquat durante el tercer trimestre del embarazo, la tasa de mortalidad de los recién nacidos fue mucho mayor que entre quienes lo hicieron en el primer o segundo trimestre; y los análisis realizados en los recién nacidos fallecidos mostraron altas concentraciones de paraquat en sangre y lesiones agudas de riñón.

USEPA (1997) postuló que no hallaron estudios que indicaran que sensibilidad adicional en organismos más jóvenes frente a exposición por paraquat. Los efectos en el desarrollo fetal se observaron a partir de dosis iguales o mayores a partir de las cuales la madre también se veía afectada.

-Enfermedades renales

García (2016) alerta sobre la necesidad de implementar acciones de toxicovigilancia en la subregión de Centroamérica, que aborden la Enfermedad Renal Crónica (ERC) de Causas no Tradicionales (ERCNt), afirmando que es una enfermedad notificada ampliamente en las dos últimas décadas cuya etiología no está relacionada con las causas más frecuentes de la ERC (diabetes mellitus e hipertensión arterial), y que se ha asociado a factores tóxico-ambientales y ocupacionales. Esta autora cita investigaciones e informes técnicos, recopilados en el informe de la 52° Reunión de Consejo Directivo de la Organización Panamericana de la Salud (OPS/OMS

2013), según los cuales la ERCnT que presenta una frecuencia mayor a la observada en la Región de las Américas y tiene una tendencia creciente en las tasas de incidencia, prevalencia y mortalidad. Asimismo, el informe del segundo taller internacional sobre la temática en Mesoamérica (Wegman et al. 2015), reporta riesgo incrementado de desarrollar ERCnT en trabajadores agrícolas expuestos a plaguicidas, entre ellos, paraquat. Sin embargo, destaca que varios de los estudios analizados fueron de corte transversal, no pudiendo imputarse asociación causal entre la exposición y los efectos incluidos. El informe recomienda realizar estudios prospectivos no sólo en poblaciones de trabajadores agrícolas con exposiciones repetidas, sino también evaluar la exposición ambiental crónica de la población en general, con el fin de lograr una mayor perspectiva de los posibles factores causales de la enfermedad, permitiendo que la comunidad científica tenga una mejor comprensión, y tal vez confirmar o descartar el posible papel de los plaguicidas en la ERCnt.

Los patrones de dosis-respuesta para enfermedad renal terminal (ERT) se estudiaron en una cohorte de más de 55.000 aplicadores de plaguicidas autorizados en los Estados Unidos pertenecientes a la cohorte del AHS, en un trabajo llevado a cabo por Lebov et al. (2015). Los aplicadores hospitalizados por una exposición a plaguicidas presentaron un riesgo elevado para la ERT ($OR=3,05$; IC95%: 1,6 – 5,5). Además, la ERT estuvo relacionada a la cantidad de veces que se buscó asistencia médica debido a la exposición a plaguicidas (máx. $OR= 2,1$; IC95%: 1,1 – 3,8). También se obtuvo un índice de riesgo más alto para los aplicadores expuestos en la categoría de exposición ponderada para la intensidad más alta en comparación con los no usuarios, y se obtuvieron tendencias significativas de exposición-respuesta para atrazina, pendimetalina, alacloro, metolacloro, permetrina. Para paraquat, los valores de OR fueron de 2,1 (IC95%: 1,1 – 4,1).

En otra revisión bibliográfica llevada a cabo por Gunatilake et. al. (2019) evaluaron la toxicidad sinérgica de glifosato en combinación con otros plaguicidas como causa de enfermedad crónica de riñón por etiologías desconocidas (por sus siglas en inglés, CKDu: *Chronic Kidney Disease of Unknown Origin*). Estos autores plantean que existe evidencia a favor de la posible sinergia con otros plaguicidas, incluyendo paraquat. Se postuló la influencia de varias condiciones ambientales y laborales sobre los procesos adversos, como los climas cálidos, aumento de las temperaturas y la deshidratación de los trabajadores agrícolas, todo lo cual facilitar el inicio y progreso de la enfermedad renal descrita por la CKDu. Los autores consideran que de realizarse estudios adicionales en estos factores trabajando juntos para causar el CKDu, la asociación sería inequívoca.

-Disrupción endócrina

Goldner et al. (2010) trabajaron con la cohorte del AHS evaluando la asociación entre la exposición crónica a plaguicidas y enfermedades tiroideas entre las esposas de los agroaplicadores enrolados en el estudio. A través de cuestionarios llevados a cabo entre 1993 a 1997, se evaluó el riesgo de hipotiroidismo e hipertiroidismo entre las participantes del relevamiento ($n=16.529$). La prevalencia de enfermedad de la tiroides (autoreportadas) y diagnosticada clínicamente fue del 12,5%, y la prevalencia del hipotiroidismo y el hipertiroidismo fue del 6,9% y el 2,1%, respectivamente. En general, no se observó asociación entre las enfermedades tiroideas y el uso de los plaguicidas; excepto para paraquat (OR ajustado: 1,8; IC95%: 1,1- 2,8). En el caso de los insecticidas organoclorados, el hipotiroidismo se asoció significativamente con el uso de cualquier insecticida organoclorado (OR justado= 1,2; IC95%: 1,0 – 1,6); en especial para aldrin, clordano, DDT, heptacloro y lindano. El maneb/mancozeb fue el único plaguicida asociado tanto con el hipertiroidismo (OR justado= 2,3; IC95%: 1,2 - 4,4) como con el hipotiroidismo (OR justado= 2,2; IC95%: 1,5 - 3,3).

-Enfermedad de Parkinson

Kamel et al. (2014) evaluaron la potencial asociación entre ingesta de grasas en la dieta y la ocurrencia de enfermedad de parkinson (EP); así como el efecto de la exposición a paraquat y rotenona en los individuos expuestos. A partir de la cohorte de agroaplicadores participantes en el AHS, se evaluaron 89 casos y 336 controles. Se observó una asociación inversa entre las grasas poliinsaturadas (OR= 0,4; IC95%: 0,2 – 0,8) y con N-3-precursor de ácido linoleico (OR= 0,4; IC95%: 0,2 – 0,8). La asociación entre la enfermedad y la exposición a los plaguicidas se vió afectada por el consumo de grasas: entre los individuos que tenían un consumo de grasas poliinsaturadas menor de la mediana, el OR fue de 4,2 (IC95%: 1,5 – 12); mientras que para quienes tenían un consumo superior, el OR fue de 1,2 (IC95%: 0,4 – 3,4).

Wang et al. (2011) evaluaron la exposición a ziram, maneb y paraquat como factores de riesgo para parkinson. Con 362 casos de pacientes con parkinson y 341 controles reclutados entre 2001 a 2007, los investigadores utilizaron modelos de información geográfica para evaluar el ambiente de exposición de la residencia, así como del trabajo de los participantes. El riesgo de ocurrencia de parkinson fue mayor para quienes fueron diagnosticados a una edad más temprana (edad ≤ 60); los pacientes de inicio más joven que estuvieron expuestos a una combinación de ziram y paraquat en los lugares de trabajo (OR: 5,9; IC del 95%: 1,9, 18,3) experimentaron un mayor riesgo de EP que cuando estuvieron expuestos en las residencias (OR: 2,7; IC del 95%: 1,1, 7,0). En lugares

donde las personas estaban expuestas a los tres plaguicidas, el riesgo se triplicó ($OR= 3,0$; IC 95%: 1,6 -5,6); y la exposición combinada al ziram y paraquat (excluyendo la exposición al maneb), se asoció con un 80% aumento del riesgo ($OR= 1,8$; IC95%: 1,0 - 3,2). Resultados similares fueron expuestos por Liou et al. (1997), en donde se evaluó la asociación a la exposición a plaguicidas con un mayor riesgo de parkinson, en una relación dosis-respuesta. Al igual que en el trabajo de Wang et al., el riesgo de parkinson fue mayor entre quienes utilizaron paraquat y otros plaguicidas; en comparación a quienes no habían utilizado paraquat. Los mencionados hallazgos epidemiológicos concuerdan con lo reportado por Viale López (2014).

Furlong et al. (2015) evaluaron la exposición a plaguicidas en agroaplicadores participantes del AHS, analizando si el correcto uso de EPP y la implementación de buenas prácticas de uso modificaban la prevalencia de Parkinson entre los trabajadores de esta cohorte. De 69 casos y 237 controles, los investigadores observaron que el 61% de los encuestados utilizaron sistemáticamente guantes protectores y el 87% usó consistentemente al menos 2 prácticas de higiene. Las prácticas de higiene se asociaron con una reducción de las probabilidades de parkinson; independientemente del ajuste de otros factores ($OR= 0,3$; IC95%: 0,1, 0,6). El uso de guantes modificó las asociaciones entre paraquat y permetrina con el parkinson: ninguno de los dos plaguicidas estuvo asociado con la enfermedad entre los usuarios de guantes protectores, mientras que ambos plaguicidas se asociaron la enfermedad entre los no usuarios ($OR_{paraquat}= 3,9$; IC95%: 1,3 - 11,7. $OR_{permetrina}= 4,3$; IC95%: 1,2 - 15,6).

En la revisión bibliográfica realizada por Jones et al. (2014) varios de los trabajos reportados en este informe fueron incluidos. En la revisión, los autores plantean que la exposición a paraquat como factor de riesgo para la enfermedad de parkinson se ha puesto en evidencia tanto en estudios epidemiológicos como en estudios pre-clínicos. De nueve estudios evaluados, seis plantearon que la exposición a paraquat aumentó el riesgo de parkinson. Además, postularon que en las áreas rurales la prevalencia de parkinson es mayor que en áreas urbanas; y que esto podría estar asociado a una interacción génico-ambiental; argumentan que las personas que viven en áreas rurales tienen mayor probabilidad de beber agua de pozo, que poseen altas concentraciones de hierro; y que la homeostasis del hierro implica muchas proteínas cuya expresión varía ampliamente entre los individuos. En ese caso, el hierro también podría ser un factor importante frente a la toxicidad del paraquat, y por lo que sugieren que es necesario evaluar mecanismos críticos desde un punto de vista genético.

La revisión realizada por Vaccari et al. (2019) también encuentra evidencia para plantear una asociación entre la exposición a paraquat y el riesgo de EP: los resultados de nueve estudios de tipo caso-control plantearon que la incidencia de parkinson fue un 25% mayor entre quienes

estaban expuestos a paraquat. También observaron mayor frecuencia de EP con relación al tiempo de exposición y a la exposición conjunta de paraquat y otros ditiocarbamatos. Sin embargo, los autores concluyen que si bien la evidencia indicaría una asociación entre las variables; no se puede asumir una relación causa-efecto indiscutible por que la evidencia no es lo suficientemente robusta, sugieren que deberían realizarse nuevas investigaciones al respecto.

En contraposición, Morano et al. (1994) no reportaron asociación entre EP y exposición a plaguicidas. En el mismo sentido, Berry et al. (2010) en la revisión bibliográfica que realizaron, afirman que la información disponible no es concluyente acerca de la asociación entre exposición a paraquat y ocurrencia de EP. Al igual que Jones et al. (2014) coinciden en afirmar que es necesario considerar tanto estudios preclínicos como epidemiológicos; aunque los resultados obtenidos en estudios experimentales puedan no ser extrapolables a humanos.

-Predictores de evolución clínica

Feng et al. (2018) analizaron el valor máximo de creatinina sérica (maxCr) y la tasa máxima de crecimiento de la creatinina sérica (Vmax) como potenciales predictores de evolución luego de una intoxicación por paraquat. El estudio se realizó sobre 171 pacientes, de los cuales fallecieron 118 (69%). No se observaron diferencias en las concentraciones de creatinina sérica al ingreso entre el grupo de fallecidos y el de quienes sobrevivieron ($p=0,127$); aunque el valor promedio fue más elevado en el primer grupo (65 $\mu\text{mol/L}$ [rango 48-100] y 72 $\mu\text{mol/L}$ [rango 55,75-105,25] respectivamente). Tampoco se observaron diferencias en la sintomatología presentada entre los dos grupos de pacientes al ingreso. Sin embargo, los valores de Apache II³, Vmax y maxCr sí fueron diferentes (a nivel de significación estadística) y estuvieron asociados a un mayor riesgo de mortalidad. Los valores de Vmax y maxCr se compararon con otros predictores de evolución, como el score Apache II, y se observó que Vmax podía ser un mejor predictor para intoxicaciones agudas de paraquat (presentó mejores valores de sensibilidad/especificidad: 76,3% y 81,1%; mientras que para Apache II fueron de 69,5% y 71,7% respectivamente).

Song et al. (2019) realizaron un estudio similar, en una población de niños con intoxicaciones agudas de paraquat ($n=110$), para evaluar factores de riesgo de insuficiencia renal aguda (IRA). La mayoría de las intoxicaciones ocurrieron por ingesta accidental (100% de los menores de 6 años, y 64% en mayores de 6 años); 23,6% de los niños fallecieron y 38,2% desarrolló IRA. Entre los niños mayores de 6 años, los vómitos, el dolor abdominal, la hemorragia gastrointestinal, las úlceras

³ APACHE (ACUTE PHYSIOLOGY SCORE AND CHRONIC HEALTH EVALUATION) es un sistema de puntuación desarrollado para estimar gravedad y predecir mortalidad hospitalaria.

orales, la hipoproteinemia, el aumento del total de glóbulos blancos, el aumento del porcentaje de neutrófilos, la hiponatremia, la hipopotasemia y los niveles elevados de aminotransferasa pirúvica glutámica fueron factores de riesgo para IRA. Además, las úlceras orales y los niveles elevados de glucosa en la sangre fueron factores de riesgo independientes para IRA inducida por intoxicación con paraquat; OR=4,2 y 5,5, respectivamente). La tasa de supervivencia de los pacientes fue mayor para quienes tuvieron IRA de grado 1 con respecto a quienes tuvieron grado 2; y quienes tuvieron grado 3 de IRA tuvieron las tasas más bajas de supervivencia. Ello coincide con lo expuesto por Viale López (2014), quien plantea que la evolución hacia insuficiencia renal rápida es de mal pronóstico. Gao et al. (2019), Tang et al. (2018) y Wang et al. (2015) evaluaron predictores de desenlace de mortalidad por intoxicación aguda con paraquat en análisis bioquímicos de sangre.

El primer equipo de trabajo, evaluó como los linfocitos y CD4+ y CD8+ se modificaban luego de las intoxicaciones con paraquat. Con 95 pacientes que sobrevivieron y 35 que no, observaron que los leucocitos, especialmente los neutrófilos, fueron más altos entre los no sobrevivientes. Sin embargo, lo contrario fue encontrado con linfocitos. El recuento de linfocitos T (CD3) fue consistentemente más alto entre los sobrevivientes, así como los subgrupos CD4+ y CD8+. No se encontraron diferencias en la proporción de CD4/CD8 entre los grupos; y al igual que en estudios anteriores, la supervivencia de los pacientes estuvo relacionada a la cantidad ingerida de paraquat.

El segundo equipo de trabajo (Tang et al. 2018) evaluaron el conteo completo de glóbulos rojos como predictor. Las comparaciones se realizaron entre 96 pacientes intoxicados con paraquat (sub-grupos: sobrevivientes/fallecidos), 90 pacientes intoxicados con organofosforados (sub-grupos: intoxicación moderada/severa) y 188 pacientes sanos que actuaron de control. Al comparar los pacientes intoxicados con paraquat y los controles sanos, las diferencias fueron significativas para glóbulos blancos: porcentaje y conteo de neutrófilos, eosinófilos, basófilos, monocitos, linfocitos; ancho de distribución de los glóbulos rojos, plaquetas, volumen medio de plaquetas y ancho de distribución de plaquetas.

También se encontraron diferencias entre el grupo de pacientes que fallecieron y entre quienes sobrevivieron. En los pacientes con intoxicaciones, tanto el recuento de glóbulos blancos como el de neutrófilos, fueron los índices más importantes; y ambos mostraron mejores valores de sensibilidad/especificidad que la colinesterasa, por lo que los autores indican que podrían funcionar como mejores predictores.

En último grupo que trabajo con análisis de laboratorio fueron Wang et al. (2015), quienes trabajaron con 15 casos y 16 controles para comparar metabolitos en plasma de pacientes con intoxicaciones agudas de paraquat. En este caso, los valores de urea, ácido 1h-indol-2-carboxílico, etano, oxima

de glucosa, colesterol, ácido 2,5-diacetil-tereftálico y L-fenilalanina se encontraron entre los metabolitos que diferenciaban los grupos de pacientes. Al igual que en los dos equipos anteriores, Wang et al. (2015) concluyen que las vías metabólicas, incluyendo el ciclo de la urea y el metabolismo de los aminoácidos, la glucosa y el colesterol, se vieron afectadas en pacientes con intoxicaciones con paraquat y podrían convertirse en nuevos predictores para el diagnóstico de esta clase de intoxicaciones.

-Mortalidad

La Organización Panamericana de la Salud a través del Área de Desarrollo Sostenible y Salud Ambiental (SDE) formuló a fines de la década del '90, el Proyecto Aspectos Ocupacionales y Ambientales de la Exposición a Plaguicidas en el Istmo Centroamericano (PLAGSALUD) (Arbeláez y Henao, 2004), en virtud del conocido impacto de las intoxicaciones por plaguicidas de uso agrícola en la salud de las poblaciones americanas. Entre los múltiples resultados alcanzados en este proyecto, los datos epidemiológicos del 2001 evidenciaron que cuatro plaguicidas (paraquat, metomil, carbofurán y terbufós) fueron los causantes del 44,1 % del total de intoxicaciones. El riesgo de ingerir paraquat y morir fue 9,8 veces mayor que con la ingesta de cualquier otro plaguicida.

Waggoner et al. (2012) evaluaron en la cohorte de AHS si la exposición a plaguicidas se relacionaba con la mortalidad por lesiones. Se enlistaron 51.035 agroaplicadores que completaron encuestas en donde se evaluó la exposición y factores relacionados a las prácticas laborales; y las causas de mortalidad se obtuvieron a partir de los registros nacionales de defunción. Se registraron 338 muertes por lesiones, de 727.543 personas/año en el período entre 1993 a 2008. Estas muertes se incrementaron con el índice de días/años de aplicación de pesticidas, con mayor riesgo entre quienes aplicaron plaguicidas más de 60 días al año (OR: 1,87; IC95%: 1,1 – 3,1). El uso de EPP correctamente, en particular guantes resistentes a químicos, se asoció con una disminución en el riesgo (OR: 0,7; IC95%: 0,5 – 0,9).

Los herbicidas se asociaron con lesiones fatales, incluso después de ajustar el funcionamiento de la maquinaria agrícola, que se asoció independientemente con lesiones fatales. El uso de 5 de los 18 herbicidas estudiados (2,4,5-T, paraquat, alacloro, metribuzin y butilato) se asoció con un riesgo elevado.

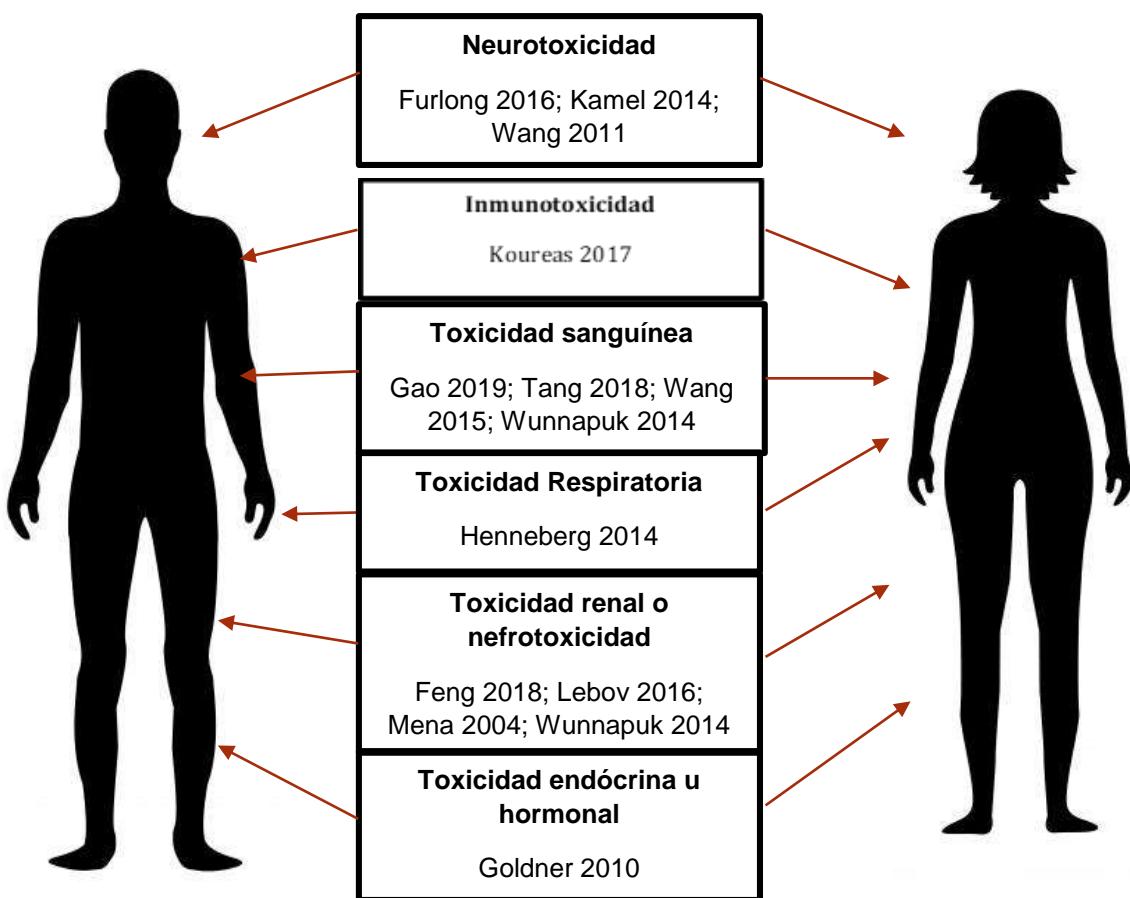


Figura 23: Efectos en salud humana asociados a la exposición a paraquat, reportados en la literatura. Nota: se excluyen estudios que han analizado exposiciones múltiples, aun cuando se menciona este herbicida en la mezcla de plaguicidas que ocasionaron la exposición.

7. Relevamiento de peligros y riesgos en la salud humana y el ambiente

7.1. Relevamiento de estudios sobre análisis de riesgo en la salud humana previamente realizados (Arg. / Int.)

Las clasificaciones de riesgos de los agentes químicos que se establecen en los organismos y comités relacionados a las Naciones Unidas, la Organización Mundial de la Salud (OMS), la Agencia de Protección Ambiental de los Estados Unidos de Norteamérica (USEPA), organismos de seguridad alimentaria y ambiental de la Unión Europea y otros entes nacionales e internacionales se basan en consensos de expertos sobre el cuerpo de conocimiento acumulado de los 3 componentes principales del riesgo: peligrosidad (P), nivel estimado de exposición agregada (E), y el grado de incertidumbre en el conocimiento de P y E en humanos (I). Principalmente, se evalúan los distintas escenarios de exposición que pudieran ocurrir (agudo/corta-duración; casos especiales

de exposición subaguda y subcrónica; crónico, a lo largo de gran parte de la vida del individuo), situaciones específicas de susceptibilidad (especialmente, toxicidad incrementada en fetos y niños pequeños), y la variabilidad del riesgo en función de la ruta de ingreso del agente tópico al cuerpo. Los estudios que permiten identificar los tejidos/órganos susceptibles, describir los modos de acción y caracterizar la peligrosidad se realizan en animales de laboratorio, en general, rata, ratón, conejo y perro. Los estudios de exposición toman muestras de distinta naturaleza: matrices ambientales, alimentos, matrices biológicas (organismos; partes de órganos/tejidos), ambiente ocupacional. El desarrollo de un modelo conceptual que identifique los pasos críticos en la exposición a los agentes tóxicos de interés y sus productos de descomposición biótica o abiótica (aquellos que posean relevancia toxicológica) permiten reconocer si es necesario generar nueva información técnica-científica o si la existente es suficiente para elaborar una conclusión/decisión (riesgo aceptable *versus* riesgo excesivo). Finalmente, el relevamiento permanente (toxicovigilancia) de episodios de intoxicación aguda, patología/morbilidad sospechada de asociación a residuos de origen antropogénico, y la contaminación ambiental en general permite reconocer i) si las decisiones regulatorias son eficaces para asegurar la inocuidad de los productos autorizados para su consumo, y ii) optimizar/priorizar los esfuerzos en los casos donde se presenten situaciones a resolver. De lo antedicho surge que el análisis de los estudios en animales no debe ser lo único considerado a la hora de concluir si un nivel de exposición es “seguro” o “nocivo”, y si un riesgo es aceptable o inaceptable.

El grupo de trabajo que participa de este informe considera que existen elementos argumentativos para respaldar o rechazar la suficiencia de datos para tomar una decisión sobre la inocuidad de un determinado nivel de exposición a sustancias tóxicas (en este caso, plaguicidas). Se debe tender a procesos de decisión que se apoyen en (y completen luego de) la comprobación de que:

- se ha elaborado el modelo conceptual correspondiente para caminos de exposición, descomposición e identificación de posibles organismos susceptibles,
- existen sistemas eficaces de monitoreo humano y ambiental de la exposición,
- existen repositorios de datos y análisis de información ambiental, toxicopatológica y socioambiental relevante (intoxicaciones agudas y enfermedades crónicas),
- existe georeferenciamiento permanente de los episodios de exposición y los casos de morbilidad,
- existen sistemas educativos, de capacitación técnica, de certificación (y recertificación) de experticia que llegan apropiadamente a lo formuladores, aplicadores, transportistas, y otros sectores involucrados en el uso racional de plaguicidas

- existen sistemas eficaces de atenuación de los riesgos ocupacionales, especialmente la disponibilidad y suficiencia de los equipos de protección personal para los aplicadores y otros ámbitos del trabajo asociados a las aplicaciones agrícolas o urbanas

A continuación se presenta una síntesis de los argumentos de autoridades regulatorias internacionales que respaldan la clasificación de peligrosidad y los niveles guías para el riesgo de toxicidad en humanos por exposición a los herbicidas evaluados en este informe. Como fuera anticipado, en el caso de la peligrosidad para la salud humana, estos argumentos se basan principalmente en los resultados de los estudios (sólo aquellos considerados válidos según los criterios de elegibilidad establecidos) en animales bajo unas pocas condiciones controladas de laboratorio a partir de las cuales se extrae a todos los escenarios posibles de exposición y efecto. Finalmente se identifican y consideran los factores locales (Argentina) que pudieran influir en la consideración de los niveles máximos seguros para los mismos en las poblaciones más vulnerables.

Los criterios de clasificación de riesgos y peligros tienen en cuenta diversos aspectos de la toxicidad, la exposición y las características de la fabricación, población usuaria, uso, acopio, transporte y descarte. Esto implica que puede haber instituciones que asignen categorías de peligrosidad y riesgo distintas a otras.

Por lo tanto, la clasificación regulatoria de un producto químico (en este caso herbicidas formulados con paraquat) para una población usuaria determinada bajo condiciones particulares de exposición no debe ser directamente extrapolada a otros grupos de usuarios “receptores” de la exposición bajo otras condiciones de susceptibilidad que se presenten en otros ámbitos de contacto directo o indirecto con dicho producto o productos similares.

En el caso de este informe técnico-científico sobre paraquat, primero se presenta la base de conocimiento toxicológico, la cual se encuentra completa o incompleta según el aspecto considerado. Algunos estudios de los efectos adversos de paraquat en mamíferos presentan interpretaciones o conclusiones contradictorias, por lo cual para este herbicida abajo se presentan los documentos ejecutivos de comités de expertos y también una síntesis extendida de los trabajos reportados en literatura abierta más relevantes a los puntos aún en debate (toxicocinética y toxicodinamia) sobre su toxicidad aguda (principalmente extrapolable a casos de etiología accidental e intentos de suicidio, y en menor medida episodios graves a nivel ocupacional), y sobre su posible relación etiológica a procesos neurodegenerativos del tipo Parkinson (principalmente en casos de exposición ocupacional o ambiental prolongada).

“Paraquat”

Finalmente, se resume la clasificación toxicológica según lo establecieron los comités de expertos convocados por varios organismos internacionales (principalmente USEPA y Unión Europea).

La USEPA clasifica la toxicidad aguda de paraquat entre peligrosidad moderada a muy alta. Los Estados Unidos de Norteamérica es uno de los países que lideran la lista de países agroproductores y que aún mantiene varios usos autorizados de paraquat. USEPA publica a intervalos regulares reconsideraciones del análisis de riesgo, si bien en una proporción mayor del mundo este herbicida ya ha sido totalmente prohibido o sólo mantiene unos pocos usos restringidos (Donley, 2019). En una consideración reciente de USEPA, los niveles de peligro (toxicidad aguda) para dicloruro de paraquat se resumieron como se muestra en la Tabla 32.

Tabla 32: Clasificación primaria de la peligrosidad de paraquat según USEPA

Efecto	Especie	Resultado del ensayo DL50 (mg/kg) LC50 _{inhalação} (ug/L)	Categoría Asignada	Comunicación de la capacidad de daño
Letalidad oral	Rata	189 (machos) 125 (hembras)	II	Ingesta puede ser fatal
Letalidad dermal	Conejo	174 (machos)	I	Fatal si entra en contacto con la piel
Letalidad inhalatoria	Rata	1 ug/L	I	Fatal si es inhalado
Irritación Ocular	Conejo	Positivo; irritación severa	I	Corrosivo. Causa daño irreversible en contacto con el ojo
Irritación Dermal	Conejo	Positivo; irritación leve a severa	N/A	Puede causar irritaciones leves a graves en contacto con la piel
Sensibilización de Piel	Cerdo	Negativo		No corresponde categorización

Extraído de: USEPA (2016). paraquat dichloride. Proposed Interim Mitigation Decision. March 2nd 2016. EPA-HQ-OPP-2011-0855-0031. Los criterios de clasificación de peligrosidad que utiliza la USEPA se pueden ver en: USEPA (2015). Hazard Categorization Criteria: <https://www.epa.gov/sites/production/files/2015-09/documents/ghscrriteria-summary.pdf>

La Unión Europea tiene sus propios comités de expertos que a intervalos regulares reconsideran la literatura publicada, valida/excluye documentos según los criterios acordados en cada caso, y con los documentos técnicos y científicos aceptables se elaboran recomendaciones para que las autoridades regulatorias decidan si los riesgos de la fabricación, uso, transporte y descarte son aceptables, o si se deben articular modificaciones en la gobernanza, o acciones de índole reglamentaria y/o legislativa. A continuación se muestra una síntesis de los argumentos de los especialistas convocados durante la elaboración de documentos que conforman una de las últimas re-evaluaciones de riesgo de toxicidad por exposición a paraquat publicada en internet.

Análisis de riesgo (Fuente USEPA, 2019; EEUU)

-Caracterización de los peligros asociados a la exposición a paraquat

Como se mencionó previamente, una proporción baja de la dosis de paraquat que ingresa al organismo por vía oral se absorbe a nivel gastrointestinal; la gran mayoría se elimina eficazmente junto con las heces. La fracción minoritaria que se absorbe se excreta eficazmente y principalmente como paraquat sin biotransformar junto a la orina (hidrosolubilidad del paraquat = 620 g/L).

El órgano blanco primario del paraquat son los pulmones. Existe evidencia de inflamación pulmonar, cicatrización y función pulmonar comprometida en todas las bases de datos experimentales de toxicidad, independientemente del modelo animal evaluado y las vías de administración utilizadas (oral; inhalación). Esto mismo se observa en forma equivalente en los reportes de intoxicaciones agudas en humanos.

Otros “órganos diana” incluyen los riñones (ratones y conejos) y los ojos (ratas). El paraquat causó irritación cutánea leve-moderada en conejos y ratas después de una exposición dérmica aguda, y no fue letal en ratas hasta 2000 mg de paraquat concentrado/kg de peso. Sin embargo, la exposición cutánea prolongada es más corrosiva para la piel. Por ejemplo, la exposición dermal repetida en conejos a dosis > 2,6 mg de ión paraquat/kg/día provoca formación de costras, erosión/ulceración epidérmica, exudación superficial, acantosis e inflamación, lo cual aumenta en frecuencia e intensidad/gravedad en forma dependiente de la dosis y la duración de la exposición. Estos efectos concuerdan con la toxicidad dérmica descrita en el informe de incidentes humanos. El daño a la piel fue el síntoma más comúnmente reportado para los incidentes resultantes del uso ocupacional y varió desde ampollas y piel seca hasta quemaduras y lesiones químicas. A pesar de la evidencia de toxicidad dermal, no se observó toxicidad sistémica en conejos después de 21 d de exposición hasta 6 mg ión paraquat/kg/día (que fue la dosis más alta evaluada). Aunque la piel se considera

“Paraquat”

una barrera eficaz dentro del amplio rango de dosis que se ha examinado en múltiples estudios, se puede esperar toxicidad sistémica en el caso de exposición sostenida de alta intensidad en zonas cutáneas ya erosionadas, lo cual facilita el ingreso a la circulación sanguínea subdermal.

No se observó evidencia de susceptibilidad exacerbada en fetos en desarrollo o infantes. Los efectos observados en los fetos y las crías de animales de laboratorio se observaron sólo cuando a las madres se les administró dosis superiores al nivel umbral más sensible para toxicidad materna (POD). En estos casos, las alteraciones en embriogénesis, organogénesis, crecimiento intra-uterino y la programación fetal pueden ser secundariamente relacionadas a las alteraciones severas inducidas en la fisiología materna, y no una consecuencia de mecanismos de toxicidad de paraquat que perturban en forma directa hitos críticos del desarrollo prenatal.

Los niveles guía POD (estimados en animales) que se seleccionaron para la evaluación de riesgos a la salud tienen en cuenta la toxicidad de la exposición a preparaciones de paraquat análogas al producto técnico (los productos de mayor pureza registrados). En este contexto, USEPA considera que se protege a la población en forma conservadora de los efectos que pudieran ocurrir durante el desarrollo prenatal y posibles secuelas a nivel del desarrollo postnatal temprano que persistan luego de la exposición a formulados concentrados o diluidos durante la vida temprana**

Tampoco hubo evidencia de inmunotoxicidad en respuesta al paraquat

**NOTA: Esto es una consideración bastante difundida en los organismos regulatorios internacionales, lo cual tiene respaldo limitado en la evidencia científica disponible, dado que para una mayoría de los productos plaguicidas se desconoce la acción tóxica combinada de ingredientes activos y no activos sobre las mujeres embarazadas, los fetos en desarrollo, y las poblaciones más vulnerables en general.

-Relación entre la exposición al paraquat y la fisiopatogenia de la enfermedad de Parkinson

En los documentos de los organismos regulatorios se ha evaluado este punto repetidamente, tomando como base de conocimiento estudios regulatorios y no regulatorios (literatura abierta) relevantes para este efecto. También se consideraron los datos de ensayos *in vitro* (células en cultivo y preparaciones celulares de origen animal y humano), y los datos epidemiológicos disponibles. En el caso de USEPA, en el documento de 2019 refieren que el análisis de este punto se llevó a cabo con el apoyo del *Programa Nacional de Toxicología* (NTP) de EEUU. Tras una revisión exhaustiva de los estudios válidos pertinentes, la USEPA concluyó que la evidencia acumulada es insuficiente para vincular la exposición al paraquat derivada de los usos agrícolas de los productos registrados en EEUU a la etiología de la enfermedad de Parkinson. Los pocos estudios de la literatura abierta que usaron preparaciones de paraquat y rutas de exposición (oral,

dermal, inhalatoria) relevantes para humanos, y además reportan efectos en animales de laboratorio similares a los esperables durante el progreso de Parkinson, incluyeron en su diseño experimental dosis muy por encima del POD para toxicidad subcronica y crónica. A priori, no tiene razonabilidad usar un estimador de peligro POD para toxicidad aguda como punto de comparación a la estimación de la exposición real dado que la enfermedad de Parkinson es un proceso crónico que se estima depende de múltiples factores genéticos, epigenéticos y ambientales, y donde los residuos de plaguicidas sólo podrían estar involucrados en la probabilidad de ocurrencia a lo largo de la vida luego de exposición repetida a lo largo de meses/años. De este modo es pertinente usar POD para exposición repetida subcronica y crónica como punto de comparación. Por lo tanto, USEPA concluye que la evaluación de riesgos que se viene sosteniendo en las últimas revisiones tiene en cuenta la evidencia limitada de efectos neurotóxicos reportados en la literatura abierta para rutas de exposición relevantes para la evaluación de riesgos para la salud humana. Aquí nuevamente se debe manifestar que un factor de 10-100 en la distancia entre el nivel guía de uso seguro de un agente tóxico y el nivel de exposición humana real no necesariamente debe ser considerado como prueba de ausencia de riesgo inaceptable, dadas las múltiples fuentes de variabilidad que afectan a esos niveles guía (por ej., el estimador de POD) obtenidos en estudios en animales (Wolansky y Tornero-Velez, 2013).

-Escenarios alternativos de riesgo por exposición directa o indirecta a paraquat

Para la evaluacion de riesgo, los comités evaluadores de USEPA (2019) seleccionaron los PODs para una amplia diversidad de escenarios de exposición dietaria (aguda y crónica), oral incidental, y períodos cortos o intermedios de exposición dérmica e inhalatoria. Para los factores de seguridad que consideran la extrapolación animal-humano (diferencias toxicocinéticas y toxicodinámicas entre especies) y entre individuos de una misma especie (variabilidad dentro de una misma población) se consideró que 10X era suficientemente protector para cada una de estas fuentes de incertidumbre y para cada escenario de exposición. Además, para el factor de seguridad “FQPA”, que considera la susceptibilidad particular de los individuos en desarrollo (bebés y niños pequeños) y es mandatorio según la Ley FQPA de Protección de la Calidad de los Alimentos (FQPA Act, 1996, EEUU; <https://www.epa.gov/laws-regulations/summary-food-quality-protection-act>), se concluyó que era apropiado utilizar 1x para todos los escenarios de exposición relevantes en base a los siguientes argumentos respaldatorios*:

- 1) la base de datos toxicológicos de efectos durante la vida temprana (incluyendo lo publicado en literatura abierta), era adecuada para evaluar la potencial vulnerabilidad a las exposiciones a paraquat durante este período del desarrollo postnatal,
- 2) los datos relevados de la dieta típica en este rango de edad, que en las estimaciones de riesgo se pondera considerando el límite máximo de consumo de alimentos (o sea el mayor nivel de exposición posible), y
- 3) los PODs seleccionados permiten proteger a la población humana de todos los efectos adversos conocidos sobre la salud, incluyendo los datos de estudios regulatorios (realizados por las empresas; respaldatorios de los procesos de registro) y los reportados en la literatura abierta.

*Nota: Estos argumentos respaldatorios asumen que se conocen y consideran todos los factores que pueden influenciar los caminos de exposición, la toxicocinética y la toxicodinamia de paraquat, lo cual a juzgar por lo sintetizado en este informe es solo parcialmente cierto.

Riesgo de Toxicidad por Exposición Oral: El nivel POD para exposición aguda dietaria (5 mg ion paraquat/kg) para todos los grupos etarios evaluados se basó en los signos clínicos de toxicidad agonal y la mortalidad durante la primera semana de exposición en un estudio de toxicidad durante el desarrollo en rata. Aunque estos efectos se manifestaron varios días después del inicio de la exposición, fueron claramente asociados a los patrones observados de mortalidad tardía incluidos en la base de datos de efectos agudos de paraquat, y también coherentes con las descripciones de intoxicaciones reportadas en humanos luego de exposición a una dosis única en bolo. La dosis aguda de referencia (a-RfD) y la dosis aguda ajustada a la población (a-PAD) fueron en ambos casos 0,05 mg ion-paraquat/kg. El nivel POD para riesgo dietario crónico (0,5 mg ion-paraquat/kg/día) se basó en los hallazgos de aumento de peso pulmonar (asociado a fibrosis/edema), incidencia de lesiones pulmonares mayores, y la severidad de neumonitis crónica en estudios de exposición subcrónica y crónica en perros. La dosis de referencia para exposición crónica (c-RfD) y la dosis crónica ajustada a la población (c-PAD) fueron en ambos casos 0,005 mg ion-paraquat/kg/día. Lo que se denomina POD para exposición por incidentes en adultos de 0,5 mg ion-paraquat/kg/día) consideró los mismos puntos finales que fueron seleccionados para estimar el POD en el análisis de riesgo dietario crónico.

Riesgo de Toxicidad por Exposición Dermal: El POD para exposición dermal de 6 mg ion-paraquat/kg/día) tomo en consideración el NOAEL para efectos tóxicos sistémicos observados en un estudio de 21 días de exposición realizado en conejos. Utilizando ese esquema de exposición, 6 mg/kg diarios fue la dosis dermal más alta examinada en el estudio de exposición dermal

subcrónica; además, en la base datos de estudios de exposición dermal no se dispone de trabajos que hayan evaluado efectos en piel y sistémicos luego de administración dermal repetida de >6 mg/kg/d. Si bien (como se mencionó previamente) el conocimiento acumulado indica que paraquat no es bien absorbido a través de piel sana (mamíferos, incluyendo humanos), las corrosividad de este herbicida descripta en estudios de laboratorio y casos de intoxicaciones en humanos, deteriora la integridad de la piel, y estoy esta claramente establecido en caso de exposición repetida (escenarios de exposición subcrónica-crónica). Como es esperable que el grado de daño cutáneo sea mayor luego del contacto con dosis >6 mg/kg/dia (o sea, mayor a la más alta del estudio de exposición dermal subcrónica en conejos), se puede anticipar una mayor probabilidad de toxicidad sistémica. En consecuencia, esa dosis de 6 mg/kg/d se consideró suficientemente protectora de los efectos tóxicos sistémicos que podrían ocurrir luego de exposición dermal a dosis claramente >6 mg/kg.

Riesgo de Toxicidad por Exposición Inhalatoria: POD para exposición inhalatoria de 0,01 µg ion-paraquat/L_{aire}/día) fue estimado en consideración de la incidencia aumentada de metaplasia escamosa con keratinización (epitelio del tracto respiratorio inferior) e hiperplasia del epitelio laríngeo observados en estudios de administración inhalatoria subcrónica en ratas usando esquemas de exposición a partículas respirables. Este POD fue asumido como un nivel de referencia apropiado (suficientemente protector) para evaluar el riesgo de todos los escenarios de exposición inhalatoria considerados relevantes durante las instancias de la reciente re-evaluación realizada por USEPA (2019). Datos de estudios previos que incluían exposición inhalatoria simultánea a partículas de tamaños respirables y no respirables se excluyeron en esta última re-evaluación [esta decisión se debió a que no disponían datos que confirmen cuales emisiones particuladas no llegan a clasificarse como respirables cuando paraquat se aplica en ámbitos de trabajo].

Riesgo de Cáncer: En las re-evaluaciones recientes de USEPA (ver por ej., USEPA 2019), Paraquat fue clasificado Clase E respecto a la ponderación de su potencial carcinogénico. Esta categorización se asigna a sustancias para las cuales ya existen estudios rigurosos en animales que son aceptables para la evaluación de riesgo, de esos estudios surge evidencia incipiente sugestiva o indicativa de trastornos pro-carcinogénicos, pero no se dispone aun de evidencia de actividad cancerígena en humanos. Esta clasificación implicó además que no era necesario realizar una evaluación de riesgo complementaria usando metodología analítica y criterios que se aplican específicamente para el caso de agentes cancerígenos.

En una sección previa de este informe se describió la clasificación de carcinogenicidad como Clase C. Hace algo más de 2 décadas, USEPA tuvo que convocar especialistas para considerar una solicitud de la industria que alegaba que no existía evidencia objetiva que sugiera que la incidencia ocasional de tumores en los animales tratados observada en algunos estudios regulatorios se debía a la acción de paraquat. El reclamo de los investigadores de la empresa fabricante apuntaba a que la incidencia basal de tumores estaba dentro del rango que podía surgir en la colonia de animales utilizada, y que la interpretación de las diferencias entre grupos de tratamiento, que en primera aproximación habían servido de respaldo para la decisión clasificatoria de USEPA (documentos de USEPA de los años 80s que habían asignado la Clase C), en realidad tenían un sesgo de diseño estadístico. Si en vez de considerar los conteos de tumores agrupados (independientemente del tejido o zona del cuerpo donde aparecían) se analizaba cada localización anatómica por separado (lo que se denomina *estratificación según tejido/órgano*) los resultados de los estudios pasaban de ser positivos a negativos, excluyendo la necesidad de una clasificación de carcinogenicidad. A continuación, los laboratorios de USEPA-California que intervinieron concluyeron que no había evidencia que el conteo de tumores en los animales tratados haya sido causado por la exposición oral a la dieta dosificada con paraquat. De este modo, paraquat pasó de ser considerado Clase C (*evidencia limitada de carcinogenicidad en animales de laboratorio; carencia de datos en humanos*) a Clase E (*sin evidencia de carcinogenicidad en humanos*). Como se puede ver en este informe en la sección de Efectos y Riesgos en Humanos, este punto aun genera debate en la comunidad científica internacional, teniendo en cuenta estudios en poblaciones vulnerables (trabajadores agrícolas) donde se han observado tendencias hacia una mayor frecuencia de trastornos oncogénicos.

-Riesgo por Exposición Dietaria a Residuos de Paraquat en Alimentos y Agua

La evaluación del escenario de exposición aguda fue realizado bajo condiciones de productos alimenticios con residuos presentes en el límite superior del valor establecido de tolerancia, 100% del cultivo tratado y usando los factores de procesamiento de alimentos estándares para el modelado de datos de exposición dietaria. La evaluación de riesgo crónico fue también con residuos al nivel de las tolerancias establecidas para cada ítem alimenticio, pero considerando de otra forma los valores de intensidad de los tratamientos de los cultivos (<100%). Para ambas condiciones de exposición dietaria se uso una concentración de paraquat en agua de bebida de 0,15 ppb, surgido de los estudios de organismos oficiales de EEUU.

Los resultados del análisis mostraron que para la población general de EEUU y todos los subgrupos poblacionales considerados el nivel de exposición a residuos de paraquat estuvo claramente por

debajo del nivel de preocupación establecido por USEPA (i.e., 100% of the a-PAD), independientemente que se evalúe un escenario de exposición dietaria aguda o crónica. Dentro de esos subgrupos, el grupo etario de 1-2 años tuvo el valor más alto de a-PAD (38%) en el caso de la exposición aguda; en el caso de la población general, se estimó una ingesta de 20% de a-PAD.

En el escenario de exposición dietaria crónica, el grupo etario más expuesto fue también el de niños pequeños, con una estimación de [ingesta/c-PAD] que fue aproximadamente el triple de la de la población general de EEUU.

-Riesgo por Exposición Residencial a Paraquat (exposición domiciliaria o peri-domiciliaria)

No existen usos registrados/autorizados para el hogar, ni aplicaciones permitidas en áreas residenciales. En consecuencia, no tiene sentido considerar escenarios de exposición humana durante o después de las aplicaciones a nivel hogareño.

-Deriva de las Aplicaciones - Uso de Paraquat fuera del Ambito Ocupacional (agrícola)

Esta evaluación fue realizada para determinar el riesgo de toxicidad por exposición colateral potencial que podría resultar debido a la deriva de las liberaciones del producto herbicida en los terrenos cultivados.

Para el caso del análisis del riesgo de efectos en la salud debido a exposición dermal en adultos y la exposición dermal e incidentes de ingesta oral en niños pequeños (12-24 meses de edad) las estimaciones de la exposición indirecta al paraquat dan como resultado distancias estimadas (desde el borde del campo cultivado) para alcanzar el LOC (nivel de referencia; máximo nivel considerado no preocupante) que varían de 0 a 150 pies (de **0 a ~4,6 km**), dependiendo de la tasa de aplicación y la combinación del tipo de equipo evaluado, y en base a las estimaciones del tamaño de las gotas del nivel de cribado y la altura de la barra liberadora (distancia entre el suelo y el punto de asperjado). Se determinó que la preocupación por el riesgo de deriva peligrosa del asperjado proviene casi exclusivamente de las aplicaciones aéreas las cuales, aparentemente, son sólo ocasionalmente utilizadas en la actualidad en nuestro país (lamentablemente no se encontraron estudios sistemáticos formales oficiales que informen datos concretos sobre este punto).

-Riesgo Total por Exposición Agregada (múltiples caminos de exposición).

Se llegó a la conclusión que al no haber usos hogareños-residenciales autorizados, ni reportes de uso informal de este herbicida en este ámbito, la estimación del riesgo luego de exposición aguda

y crónica por múltiples rutas se restringe a los residuos que portan los alimentos y el agua de consumo humano.

En los análisis de exposición dietaria (comida y agua) se determinó que los niveles de paraquat están claramente por debajo de los niveles considerados umbrales para peligrosidad. El subgrupo etario relativamente más expuesto fueron los niños de 1-2 años de edad; la exposición total, ya sea para el cómputo del riesgo dietario agudo o crónico llegaba a ~1/3 de la exposición total equivalente al valor guía. Aquí es pertinente mencionar que en la simulación teórica reportada por Maggioni (Maggioni, 2018; Maggioni et al., 2017; ver sección Residuos en Alimentos) usando un relevamiento nacional de dieta (ENNYS, Ministerio de Salud de la Nación, realizado en 2004-2005; <https://cesnibiblioteca.org/archivos/ennys.pdf>) se encontró similarmente que los niños pequeños era el grupo etario más vulnerable, **si bien en este caso la estimación de exposición dietaria acumulativa a paraquat estaría más cerca de los niveles de preocupación**. De este modo, la infancia temprana parece ser un período de la vida que amerita mantener **programas de monitoreo de dieta y exposición dietaria a residuos plaguicidas para prevenir que dicha exposición alcance niveles de alerta sanitaria**, especialmente teniendo en cuenta que existen aun diversas fuentes de incertidumbre y carencia de información sobre:

- la relación entre las aplicaciones autorizadas y la dosis absorbida en humanos (monitoreos de sangre y orina),
- la estimación de la distribución en tejidos (estudios en animales; por ejemplo, ¿ingresan o no niveles relevantes al sistema nervioso central?),
- la susceptibilidad de la población humana a posibles efectos genotóxicos (ensayos en sangre periférica),
- y las estadísticas de morbilidad (para enfermedades crónicas) en muchas regiones de nuestro país.

-Riesgo en el ámbito ocupacional

En la evaluación de riesgo de la USEPA (2019) también se estimaron la exposición dermal e inhalatoria de los que manipulan los formulados de paraquat (aplicadores, mezcladores, volcadores, etc.) durante los usos agrícolas autorizados. Los riesgos de toxicidad cutánea e inhalatoria no se evaluaron combinados dado que los PODs seleccionados no se relacionan a los mismos efectos tóxicos críticos. La inhalación representa un factor de riesgo para casi todos los escenarios de exposición ocupacional a paraquat; en el caso de la exposición de los trabajadores que realizan

tareas de mezclado, cargado y/o aplicación, la exposición dermal fue el camino más relevante para la generación de la contaminación interna. Los riesgos estimados fueron los siguientes:

- Mezclador / cargador: asumiendo el nivel registrado actualmente de protección personal para la respiración (considerando el tipo de máscara facial aprobada por NIOSH; respirador con factor de protección APF=10), **el cómputo del riesgo por inhalación fue preocupante** [margen de exposición (MOE), claramente <100] para 13 de 26 escenarios de exposición examinados. Al simular situaciones alternativas de trabajo para estas tareas cotidianas, una proporción considerable de los escenarios aun fueron de preocupación.
- Cargador / Aplicador: asumiendo el nivel registrado actualmente de protección personal respiratoria (considerando el tipo de máscara facial aprobada por NIOSH; respirador con factor de protección APF=10), el escenario de exposición evaluado da como resultado una estimación del riesgo de toxicidad por inhalación de preocupación.
- Aplicadores / Banderilleros: bajo las mismas condiciones de uso de EPP, y asumiendo el nivel registrado actualmente de protección personal para banderilleros y un sistema cerrado para aplicadores, los riesgos de inhalación son motivo de preocupación para 19 de 26 escenarios evaluados.
- Mezclador / Cargador / Aplicador: **el riesgo de exposición dermal fue preocupante en 6 de 8 escenarios de exposición examinados**, asumiendo vestimenta de trabajo y guantes resistentes a sustancias químicas. El riesgo por contacto dermal se mantuvo en el mismo nivel aun asumiendo duplicación de la vestimenta (doble cobertura de ropa).

-Exposición y riesgo asociado por el impacto de residuos luego de las aplicaciones (Uso agrícola)

Las aplicaciones dirigidas de paraquat se realizan para minimizar el riesgo de dano al cultivo u otra vegetación susceptible que no se pretende afectar durante el control de malezas. En estos casos, no se espera que la aplicación llegue a las partes foliares de las plantas cultivadas, y entonces la exposición de los trabajadores luego de las aplicaciones es *a priori* negligible en su contribución a la exposición total; por lo tanto, USEPA no lo tiene en cuenta en la estimación de riesgo total por exposición ocupacional de trabajadores agrícolas.

Dado que las aplicaciones de paraquat de tipo *broadcast* (se libera fumiga el campo entero donde se asienta el cultivo) suelen usarse cuando se busca la desecación de las partes foliares del cultivo (sin valor comercial) para acelerar la cosecha y reducir las pérdidas de semillas que suelen

presentarse durante los procedimientos de la cosecha, este escenario fue tambien considerado en la evaluación de riesgo. Dado que no se contaba con datos reales sobre la fracción de lo aplicado que se deposita y permanece en la parte foliar, la evaluación de riesgo seleccionó un factor teórico de 25% para la transferencia de paraquat a las hojas a tiempo “0” luego de la aplicación, y se asumió una velocidad de disipación de 10% cada dia transcurrido desde la aplicación *broadcast*. Bajo estas condiciones (parte basadas en datos de procedimientos reales, y parte en factores teóricos de movilización de los residuos) el re-ingreso de los trabajadores a las zonas fumigadas no se consideran preocupantes (MOE fue estimado ≥ 100) dentro del dia de aplicación para todos los cultivos evaluados, excepto para alfalfa. En este último caso, el riesgo del contacto post-aplicación dejo de ser preocupante recién en el 4º dia desde las tareas de desecación foliar. Para el caso del riesgo para las tareas de cosecha por medios mecánicos en terrenos cultivados con algodón, se debe esperar entre 11 y 27 dias post-aplicación. Teniendo en cuenta los efectos agudos y la sensibilización de la piel que puede causar paraquat (ver secciones previos en este informe), algunos entes regulatorios (Argentina y otros) informan tiempos de re-entrada al campo fumigado de 12-24 h, lo cual por lo antedicho es insuficiente en varios escenarios de riesgo por exposición post-aplicación. En algunos casos, el tiempo de re-entrada puede llegar a ~27 días, y por eso USEPA recomendó recientemente revisar las instrucciones y normativas relacionadas a esto que se inscriben en las etiquetas de productos y usos registrados.

-Exposición y riesgos debido a manipulación de paraquat a nivel ocupacional – Hallazgos de los biomonitoreos de los trabajadores

USEPA cuenta con datos de biomonitordeo para los trabajadores agricolas que manejan formulados de paraquat en forma frecuente. Con el fin de estimar el riesgo de toxicidad por exposición ocupacional, se seleccionaron datos colectados en un estudio de biomonitordeo de trabajadores agrícolas donde se usaron dosímetros que monitorean en forma pasiva la exposición humana durante las tareas. Se consideraron factores para estimar la dosis absorbida y el riesgo en cada escenario de exposición a partir de los niveles de exposición informados por los dosímetros personales. El MOE en el caso de mezclado, cargado y la aplicación por medio de equipos de asperjado de tipo *groundboom* varió entre 13 y 97 (cercano al nivel de preocupación, LOC = 100), dependiendo de la intensidad de la aplicación y el tipo de área tratada. Por diversas razones no fue posible disponer de datos de biomonitordeo para el caso de la exposición y el riesgo a nivel del re-ingreso a afreas tratadas post-aplicación.

En resumen, el documento de USEPA (2019) concluyó que, en general, el riesgo agregado no llega a ser preocupante para el caso de la exposición a formulados de paraquat. Sin embargo, existen escenarios de exposición ocupacional de preocupación, especialmente en el contexto de las tareas cotidianas post-aplicación. A este riesgo inaceptable a nivel agrícola, se debe agregar cierta preocupación que surge de las simulaciones y los datos de campo para la deriva del asperjado más allá de los límites del área tratada. Esto último adquiere la mayor relevancia sanitaria/toxicoepidemiológica teniendo en cuenta las decisiones contradictorias y contramarchas que ha habido en autoridades regulatorias en las últimas décadas en la clasificación regulatoria de la carcinogenicidad (entre Clases C y E), la carencia de datos de exposición ambiental y dietaria, y la limitada información sobre estándares de salud en las poblaciones rurales que se exponen en forma repetida a dosis consideradas individualmente bajas para toxicidad aguda.

7.2. Relevamiento de estudios sobre análisis de riesgo ecotoxicológico previamente realizados (Arg. / Int).

La evaluación de riesgo ecotoxicológico publicada en 2019 por la agencia de protección ambiental de los Estados Unidos de Norteamérica (USEPA) constituye la evaluación más reciente y completa disponible. Como no se encontraron evaluaciones de riesgo ecotoxicológico elaboradas específicamente para Argentina, se describen aquí las conclusiones alcanzadas por la USEPA (2019) a partir de escenarios de exposición específicos para los Estados Unidos de Norteamérica.

7.2.1. Riesgo para los organismos acuáticos

Cuando el dicloruro de paraquat entra en contacto con el agua, este pierde sus iones de cloro y se transforma en un ión de paraquat con carga positiva. En la presencia de partículas de suelo y/o sedimento, los iones de paraquat se adsorben con fuerza a las arcillas, lo que impide que entren en contacto con los organismos vivos. El paraquat adquiere, entonces, una forma química que no es biodisponible.

Por esta razón, la modelización del destino ambiental realizada por la USEPA en el marco la evaluación de riesgo en ambientes acuáticos considera la deriva aérea como el único modo de llegada del paraquat a los cuerpos de agua, ya que la llegada de paraquat biodisponible por escurreimiento superficial es poco probable debido a la fuerte adhesión del ión paraquat a las arcillas del suelo (USEPA, 2019). Además, por la misma razón, la USEPA, considera que no es necesario considerar la exposición crónica de los organismos acuáticos al paraquat, ya que, a las dosis de uso registradas, la casi totalidad del paraquat presente en los cuerpos de agua superficiales se

encuentra en una forma no-biodisponible, ya que los iones paraquat que pueden llegar a ingresar por deriva aérea se absorben rápidamente a los sedimentos.

7.2.1.1. Riesgo para los vertebrados acuáticos

En base a los cocientes de riesgo calculados, no se anticipa que la exposición a paraquat tenga efectos agudos directos en peces bajo las condiciones de uso típicas de los Estados Unidos (USEPA, 2019). El riesgo de efectos crónicos no se evaluó por las razones arriba expuestas y relacionadas con la poca biodisponibilidad del paraquat en ambientes acuáticos. Sin embargo, a pesar de estas conclusiones, se relevaron, en los Estados Unidos de Norteamérica, seis casos de mortandad de peces que están directamente relacionados con el uso a campo de paraquat. El análisis de estos casos sugiere que la letalidad en los peces fue a causa de un descenso de las concentraciones de oxígeno disuelto inducido por una mortandad masiva de algas y plantas acuáticas, ya que los niveles de paraquat que afectan a las plantas y las algas se acercan a las concentraciones ambientales predichas. En base a la información disponible, la USEPA considera que no se puede descartar la posibilidad de que los usos registrados de paraquat en los Estados Unidos de Norteamérica tengan efectos adversos sobre los peces y las fases de vida acuáticas de los anfibios (USEPA, 2019).

7.2.1.2. Riesgo para los invertebrados acuáticos

La USEPA estima que el riesgo de toxicidad aguda para los invertebrados acuáticos es bajo en el contexto de una exposición por medio de la columna de agua. El riesgo de toxicidad crónica por exposición al agua no se consideró debido a la baja biodisponibilidad del paraquat en este medio (USEPA, 2019).

El riesgo para los invertebrados acuáticos bentónicos es considerado bajo en el contexto de una exposición de hasta 21 días. Sin embargo, se considera que la acumulación de paraquat que puede ocurrir en los sedimentos durante períodos más largos de 15 a 30 años puede presentar un riesgo para los organismos invertebrados bentónicos que ingieren estos sedimentos (USEPA, 2019).

7.2.1.3. Riesgo para las algas y plantas acuáticas

La evaluación determinó que los usos registrados del paraquat en los Estados Unidos de Norteamérica presentan un riesgo para las algas. En cuanto a las plantas acuáticas vasculares, la evidencia sugiere que estas pueden ser afectadas por el paraquat, aunque resulta difícil predecir

las concentraciones de paraquat biodisponible a las cuales están expuestas. Según lo mencionado previamente, la fuerte adsorción del paraquat a los sedimentos reduce su biodisponibilidad para las plantas acuáticas y la exposición depende principalmente de la cantidad de plaguicida que alcanza el cuerpo de agua por deriva aérea. La presencia de materia orgánica disuelta también influencia la cantidad de paraquat que alcanza a las plantas. En base a la información disponible, la USEPA considera que los usos del paraquat en los Estados Unidos de Norteamérica presentan un riesgo para las plantas vasculares acuáticas.

7.2.2. Riesgo para los organismos terrestres

7.2.2.1. Riesgo para los vertebrados terrestres

En la evaluación de la USEPA (2019), el riesgo para las aves fue examinado para individuos de tres tamaños (20, 100 y 1000 g) y 8 tipos de alimentación: césped bajo; césped alto; plantas de hojas anchas; plantas e insectos pequeños; frutos, vainas y semillas; artrópodos; semillas (granívoros). En el contexto de una exposición aguda, la aplicación de una única dosis de paraquat (458 g catión/A) representa un riesgo para la casi totalidad de los distintos grupos de aves (USEPA, 2019). La única excepción es en el caso de las aves granívoras para las cuales existe un riesgo solamente en el caso de las aves más pequeñas, y únicamente cuando se repiten las aplicaciones de paraquat más de una vez (USEPA, 2019).

En el caso de las exposiciones crónicas, se determinó que todos los usos de paraquat evaluados representan un riesgo para la reproducción de las aves de todos los tamaños y todos los tipos de alimentación, a excepción de las aves granívoras y de las que consumen frutos, vainas y semillas. Cabe mencionar que la USEPA considera a las aves como un sustituto o indicador de lo que puede llegar a ocurrir a los reptiles y a los estadios terrestres de anfibios; con lo cual los resultados obtenidos para las aves significan que el uso de paraquat también presenta un riesgo para estos otros dos grupos animales (USEPA, 2019).

7.2.2.2. Riesgo para los invertebrados terrestres

La USEPA (2019) evaluó el riesgo de toxicidad aguda en abejas adultas expuestas a paraquat por contacto y por ingestión. Ninguno de los usos aprobados en los Estados Unidos de Norteamérica demostró presentar un riesgo para las abejas en el caso de la exposición por contacto. Sin embargo, a pesar de la baja toxicidad oral del paraquat para las abejas, todas las dosis de aplicación registradas demostraron ser peligrosas para las abejas adultas en el caso de la

exposición por ingestión. Hacen falta datos relativos a la toxicidad crónica en adultos y a la toxicidad aguda y crónica en larvas para completar la evaluación de riesgo (USEPA, 2019). Este último punto es especialmente crítico considerando que fue demostrado que el paraquat afecta el desarrollo embrionario de las larvas de abeja a concentraciones muy bajas (Cousin et al., 2013).

7.2.2.3. Riesgo para las plantas terrestres

En su evaluación de riesgo, la USEPA (2019) consideró solamente la deriva área (y no el escurrimiento superficial) como modo de exposición de las plantas terrestres, en base a las particularidades del destino ambiental del paraquat que fueron expuestas anteriormente. Asimismo, se utilizaron los datos de toxicidad correspondientes a los efectos sobre el vigor vegetativo, ya que este tipo de efecto demostró una sensibilidad mayor al paraquat en comparación al efecto sobre la emergencia de plántulas. El análisis de riesgo evidenció que, para todos los usos aprobados en los Estados Unidos de Norteamérica, la deriva que resulta de una aplicación aérea representa un riesgo para las plantas terrestres no-blanco. Al contrario, no se anticipa la presencia de riesgo para las plantas no-blanco en el caso de una aplicación terrestre de paraquat (USEPA, 2019). Sería necesario implementar distancias de seguridad de entre 0,3 y 5,2 m, dependiendo del tamaño de gota, para reducir el riesgo asociado a las aplicaciones aéreas (USEPA, 2019).

7.3. Efectos sinérgicos con otras sustancias de uso frecuente. Relevamiento de evaluaciones de riesgo de las mezclas

Rodea-Palomares et al. (2015) examinaron los efectos sinérgicos de elementos químicos perfluoroados (PFC) sulfonato de perfluorooctano (PFOS) o ácido perfluorooctanoico (PFOA) en la sobrevida de plantas acuáticas (cianobacteria recombinante autoluminiscente *Anabaena* CPB4337) en combinación con cuatro pesticidas. *Anabaena* CPB4337 estuvo pre-expuesta por 72 h a PFOS o PFOA a una concentración por debajo de su NOEC. Después de la pre-exposición, las células se expusieron a concentraciones crecientes de 0–60 mg/L de 2,4-D; 0–0,75 mg/L de atrazina; 0–0,05 mg/L of diurón y 0–0,05 mg/L of paraquat en combinación con 0–200 mg/L de PFOA o PFOS. En términos de paraquat, la máxima dosis de tratamiento empleada fue equivalente a la mitad de la dosis recomendada habitualmente para el control de malezas acuáticas (0,1-2 mg/L, Neumeister e Isenring, 2011). Los resultados demostraron que la preexposición a 5 mg/L de PFOA afectó las tasas de absorción y la toxicidad de pesticidas específicos como 2,4-D, diurón y paraquat y en consecuencia, la sobrevida de las plantas acuáticas. Entre los pesticidas probados, el paraquat y el diurón demostraron una mayor toxicidad, de modo que su toxicidad en *Anabaena* CPB4337 se duplicó con la preexposición al PFOA indicando una potenciación del efecto tóxico de paraquat y

“Paraquat”

diuron. En el caso de atrazina y 2,4-D los resultados fueron negativos. Los resultados muestran la relevancia de los surfactantes PFC ya que pueden potenciar los efectos tóxicos de los plaguicidas en la contaminación de los cuerpos de agua aumentando el riesgo ecotoxicológico para la biota.

Tagun et. al. (2018) evaluaron las interacciones tóxicas de los herbicidas atrazina, 2,4-D, alaclor y paraquat, de manera única o en forma de mezclas en la lenteja de agua *Lemna minor*. Las plantas se expusieron a los compuestos individuales 0,05-0,8 mg/L de atrazina, 5-100 mg/L de 2,4-D y dosis de 5–80 µg/L de paraquat y alaclor y a las mezclas binarias de 2,4-D con atrazina y paraquat con alaclor durante 7 días evaluándose efectos sobre el crecimiento mediante la examinación del tamaño de las frondas. La toxicidad de las mezclas binarias se evaluó mediante la estimación de las EC50 comparando los valores de exposición a herbicidas de manera individual y utilizando los conceptos básicos de adición de la concentración y de acción independiente. Los estudios mostraron que el paraquat y el alaclor eran los más tóxicos para *L. minor*, seguidos de atrazina y luego 2,4-D. Para el caso de las mezclas binarias en atrazina con 2,4-D se observó un efecto antagónico mientras que para alaclor y paraquat se observó un sinergismo.

Lovejoy y Fiumera (2019) estimaron los efectos de la exposición individual y combinada a dosis de 200 µM y 5 mM de paraquat en combinación con 2 mg/L de atrazina sobre la locomoción (capacidad de trepar) y la sobrevida de ejemplares adultos de la mosca doméstica *Drosophila melanogaster*. Los autores observaron una sinergia entre paraquat y atrazina afectando la longevidad de las moscas hembras, en comparación con los herbicidas usados de manera única.

Efectos tóxicos a largo plazo de los herbicidas dinoseb y paraquat, tanto individualmente como de manera combinada fueron evaluados durante el desarrollo embrionario y eclosión en ejemplares de la duela del hígado *Fasciola hepática* (Christian et al., 1985). Los platelmintos se evaluaron exponiendo los huevos durante 20 días a bajas concentraciones de 0, 2, 4, 6, 8, 10, 15 y 20 µg/ml de ambos herbicidas de manera única y en combinaciones. Los resultados mostraron que, mientras dinoseb y paraquat indujeron una CL50-96 h de 4,3 µg/ml y de 4,9 µg/ml, respectivamente, la mezcla de indujo una CL50-96 h de 7,1 µg/ml, mostrando que la dicha mezcla fue menos tóxica que los compuestos individuales. Además, se observó daño embriótico y un retraso en el desarrollo de los huevos y la eclosión a partir de dosis de 0-2 µg/ ml de paraquat y en la mezcla, indicando un posible efecto antagónico.

Nematdoost Haggi y Banaee (2018) evaluaron los posibles efectos de la combinación de paraquat y microplásticos (MP) sobre parámetros bioquímicos de muestras de sangre de la carpa común (*Cyprinus carpio*). Los ejemplares fueron expuestos durante 21 días a concentraciones subletales

de paraquat (0,2 y 0,4 mg/L y MP (1 y 2 mg/L), solo o en mezclas. En términos de paraquat estas concentraciones son consideradas como elevadas y por encima del rango promedio (0,78 µg/L) hallado en aguas superficiales (Neumeister e Isenring, 2011). La mezcla de paraquat y MP incrementaron los niveles enzimáticos de la aspartato aminotransferasa, fosfatasa alcalina y creatinina fosfocinasa y niveles de glucosa. La exposición al paraquat y / o MP ejercieron una disminución significativa en los niveles de proteína total, globulina, colesterol y triglicéridos y gamma-glutamil transferasa, indicando que la presencia de MP puede actuar potenciando la toxicidad y biodisponibilidad del paraquat.

En estudios realizados por Xu, et al. (2018) se expusieron ejemplares del pez *Carassius auratus* a 1 y 10 mg/L de paraquat en combinación con 0,5 y 10 mg/L de plomo durante 14 y 28 días en condiciones semi-estáticas. En términos de paraquat estas concentraciones son consideradas como elevadas y por encima del rango promedio (0,78 µg/L) hallado en aguas superficiales (Neumeister e Isenring, 2011). Se evaluaron las actividades de cuatro biomarcadores enzimáticos en hígado, etoxi-resorufina desetilasa (EROD), 7-benciloxi-4-trifluorometilcumarina-O-desbenciloxilasa (BFCOD), glutatión-S-transferasa (GST) y uridinadifosfato glucuroniltransferasa (UGT). Los niveles de todas las enzimas se redujeron notablemente con el aumento de las concentraciones en las mezclas y la exposición prolongada indicando que paraquat tuvo una mayor toxicidad inhibitoria sobre las enzimas CYP450 que el plomo. Sin embargo, la inhibición de GST se observó solo en las combinaciones que contenían altas dosis de paraquat y plomo y la inhibición de UGT fue mayor que GST. Estos resultados sugirieron que la exposición combinada de paraquat y plomo podría ejercer una mayor inhibición de las enzimas de fase I que las enzimas de fase II.

En 2006 se llevó a cabo un estudio en ratones para investigar el mecanismo mediante el cual paraquat (10 mg / kg, i.p.) y maneb (30 mg / kg, i.p.) inducen procesos neurodegenerativos, evaluando los plaguicidas de manera única o en forma de mezclas (Patel et. al, 2006). Se analizaron niveles de enzimas antioxidantes y la expresión génica de *CYP2E1* y *GSTA4-4*. Se determinó un aumento significativo de los niveles de catalasa, glutatión S-transferasa y peroxidación lipídica después de 3, 6 y 9 semanas de co-tratamiento en comparación con los tratamientos individuales, mientras que los niveles de superóxido dismutasa no se vieron modificados. Al cabo de 9 semanas se observó un aumento en la expresión de *CYP2E1* y *GSTA4-4* siendo más evidente en los animales tratados con maneb y paraquat que en las mezclas. El trabajo sugiere la participación de *CYP2E1* y *GSTA4-4* en el aumento en los niveles de peroxidación lipídica y que el estrés oxidativo es un factor predominante en la toxicidad inducida por paraquat y maneb. Los resultados indican que paraquat y maneb son más neurotóxicos cuando son administrados en forma combinada indicando un posible sinergismo.

Estudios realizados también en ratones por Thiruchelvam et. al. (2000) evaluando los efectos del dicloruro de paraquat (5 y 10 mg / kg) y maneb (15 y 30 mg / kg) fueron realizados administrando de manera única y en forma conjunta ambos compuestos, una única vez a la semana durante un total de 4 semanas, por vía i.p. a ratones macho C57BL / 6. Los criterios de valoración evaluados fueron los efectos sobre la actividad locomotora, la actividad de la tirosina hidroxilasa (TH) neuronal, los niveles de dopamina y sus metabolitos y el recambio de dopamina. Los autores señalaron que las disminuciones en la actividad motora inmediatamente después de las inyecciones se observaron luego de los tratamientos combinados. Niveles de dopamina y metabolitos y recambio de dopamina aumentaron ligeramente inmediatamente después de la inyección por exposiciones combinadas en comparación con maneb solo. El tratamiento con la combinación de ambos plaguicidas causó reducción significativa en la actividad de TH. Los autores concluyeron que estos resultados demostraron la potenciación de los efectos de paraquat y maneb sobre los sistemas de dopamina sugiriendo que la mezcla podría ser un factor importante en el desarrollo de parkinsonismo.

El mismo grupo de trabajo (Thiruchelvam et. al., 2000) describieron experimentos similares en los que se trataron ratones machos C57BL / 6 con 10 mg / kg de paraquat y 30 mg / kg de maneb y una combinación (10 mg / kg de paraquat + 30 mg / kg de maneb), dos veces por semana por vía i.p. durante 6 semanas. Los autores informaron que maneb, pero no paraquat, redujo la actividad motora inmediatamente después del tratamiento, y este efecto se potenció por el tratamiento combinado de paraquat / maneb. A medida que avanzaban los tratamientos, los individuos tratados con paraquat en combinación con maneb mostraron falla en los niveles de actividad motora, tirosina hidroxilasa neuronal reducida. Los autores sugirieron que la combinación de paraquat / maneb mostró efectos sinérgicos, expresados preferentemente en la vía nigroestriada de la dopamina, sugiriéndose que tales mezclas podrían desempeñar un papel en la etiología de enfermedad de Parkinson.

8. Marcos regulatorios vigentes (Arg. / Int.)

8.1. Niveles de referencia nacionales e internacionales propuestos para la protección de la salud humana y de la biota acuática

Los niveles de referencia para la protección de la salud humana derivan principalmente de las estimaciones de NOAEL/NOAEC y LOAEL/LOAEC obtenidas en estudios de exposición aguda y crónica en animales de laboratorio usando efectos sensibles. De todo el paquete de datos de ensayos dosis-efecto en animales se seleccionan los PODs mas adecuados para los daños

“Paraquat”

relevantes para el ser humano. De este modo se establecen dosis de referencia para cada escenario de exposición relevante (aguda, sub-crónica, crónica; vías oral, dermal e inhalatoria), y a su vez de estos valores se puede inferir cuales serían los niveles guía más conservadores para prevenir daños menores y mayores a la salud humana en cualquier ámbito (población general, ocupacional, grupos vulnerables). A continuación se presenta una serie de niveles de referencia internacional para la extrapolación de los niveles guía de protección a la salud humana. Sin ninguna transformación, esos niveles “protegen” a los animales, identificando a partir de que dosis paraquat causa manifestaciones detectables de daño en los mismos. Para derivar los niveles que protegen a las poblaciones más vulnerables de la especie humana se debe establecer un margen de seguridad, que en el caso de paraquat es del orden ≥ 100 -X.

Tabla 33: Resumen de los efectos críticos y los niveles guía de peligro reportados según Especialistas convocados por FAO/WHO, 2003

<i>Levels relevant to risk assessment</i>				
Species	Study	Effect	NOAEL ^a	LOAEL ^a
Mouse	13-week study	Toxicity	100 ppm, equal to 8.33 mg ion/kg bw per day	300 ppm, equal to 25.9 mg ion/kg bw per day
	97-99-week study	Toxicity	12.5 ppm, equivalent to 1.88 mg ion/kg bw per day	37.5 ppm, equivalent to 5.62 mg ion/kg bw per day
		Carcinogenicity	100 ppm equivalent to 15.0 mg ion/kg bw per day ^b	-
	Study of developmental toxicity	Maternal toxicity	10 mg/kg bw per day ^b	-
		Embryo- and fetotoxicity	10 mg/kg bw per day ^b	-
Rat	13-week study	Toxicity	100 ppm, equal to 4.74 mg/kg bw per day	300 ppm, equal to 14.2 mg/kg bw per day
	104-week study	Toxicity	30 ppm, equal to 0.77 mg/kg bw per day	100 ppm, equal to 2.55 mg/kg bw per day
		Carcinogenicity	300 ppm, equal to 7.67 mg ion/kg bw per day ^b	-
		Parental toxicity	25 ppm, equivalent to 1.67 mg/kg bw per day	75 ppm, equivalent to 5.0 mg/kg bw per day
		Pup toxicity	75 ppm, equivalent to 5.0 mg/kg bw per day	150 ppm, equivalent to 10.0 mg/kg bw per day
	Multigeneration study of reproductive toxicity	Maternal toxicity	1 mg/kg bw per day	5 mg/kg bw per day
		Embryo- and fetotoxicity	1 mg/kg bw per day	5 mg/kg bw per day
Dog	13-week study	Toxicity	20 ppm, equal to 0.55 mg/kg bw per day	60 ppm, equal to 1.75 mg/kg bw per day
	1-year	Toxicity	15 ppm, equal to 0.45 mg/kg bw per day	30 ppm, equal to 0.93 mg/kg bw per day

^a Dietary concentrations are expressed as dichloride or ion as in the study report; intakes and doses are expressed as paraquat ion

^b Highest dose tested

“Paraquat”

Tabla 34: Resumen de los efectos críticos y los niveles guía de peligro reportados según Especialistas convocados por USEPA, 2019

Impacto evaluado	Pureza del paraquat	Estimador de Peligro	Nivel Guía	Categoría de Toxicidad
Toxicidad Aguda Oral	33%	LD50 (rata)	Muestra grado técnico, 283-344 mg/kg** en equivalentes ion-paraquat según pureza, 93-114 mg/kg	II
Toxicidad Aguda Dermal	33%	LD50 (rata)	>2000 mg/kg	III
Toxicidad Aguda Inhalatoria	Preparación cristalina	LC50 (rata)	1 ug/L	I
Irritación Ocular	33%	Indice de impacto relativo (conejo)	N/A	II (irritabilidad moderada a severa)
Irritacion Dermal	33%	Indice de impacto relativo (conejo)	N/A	IV (irritación mínima)
Sensibilización de la Piel	33%	N/A	N/A	Negativo No corresponde categorización

Tabla 35: Revisión de estudios y conclusiones de los especialistas convocados por USEPA (continuación) – Niveles NOAEL/LOAEL para efectos subletales a partir de los estudios en animales de laboratorio (Fuente: USEPA, 2019)

Impacto evaluado	Pureza del paraquat	Estimador de Peligro	Nivel Guía	
Toxicidad Crónica Oral (dieta; 13 semanas)	32,2%	NOAEL (perro)	0,5 mg ion-PQ/kg/dia	
		LOAEL (perro)	1,5 mg ion-PQ/kg/dia	
		Dosis máxima tolerada	3 mg ion-PQ/kg/dia	
Toxicidad Crónica Oral (dieta; 52 semanas)	32,2%	NOAEL (perro)	0,45-0,48 mg ion-PQ/kg/dia	
		LOAEL (perro)	0,9-1 mg ion-PQ/kg/dia	
		Dosis máxima tolerada	3 mg ion-PQ/kg/dia	
Toxicidad Sistémica Dermal (21 días)	43,5%	NOAEL (conejo)	6 mg ion-PQ/kg/dia	
Toxicidad Local Dermal (21 días)		NOAEL (conejo)	1,15 mg ion-PQ/kg/dia	
		LOAEL (conejo)	2,6 mg ion-PQ/kg/dia	

“Paraquat”

Toxicidad Inhalatoria (21 dias, 6 h x dia, 5 dias x semana)	40%	NOAEC (rata) LOAEC (rata) Mortalidad (rata)	0,01 ug ion-PQ/L 0,10 ug ion-PQ/L Dosis letal: 3 ug ion-PQ/L
Toxicidad Fetal (desarrollo) (dias G6** a G15 de gestación; intubación oral de la madre) <i>**el NOAEL maternal y fetal se observó en 8 mg ion-PQ/kg/dia cuando la exposición se hizo en G7-G16</i>	38%	NOAEL maternal (rata) LOAEL maternal (rata) NOAEL, desarrollo fetal LOAEL, desarrollo fetal	1 mg ion-PQ/kg/dia 5 mg ion-PQ/kg/dia 1 mg ion-PQ/kg/dia 5 mg ion-PQ/kg/dia
Toxicidad Reproductiva y Fertilidad (exposición repetida)	32,7%	NOAEL parental (rata) LOAEL maternal (rata) NOAEL, desarrollo crias LOAEL, desarrollo crias NOAEL reproducción LOAEL reproducción	1,25 mg ion-PQ/kg/dia 3,75 mg ion-PQ/kg/dia 7,5 mg ion-PQ/kg/dia No establecido (>7,5 mg ion-PQ/kg/dia) 7,5 mg ion-PQ/kg/dia No establecido (>7,5 mg ion-PQ/kg/dia)
Toxicidad Sistémica y Fertilidad (exposición repetida subcronica) (rata, solo machos; intubación oral; 8 semanas)	nr	NOAEL testículo, esperma LOAEL testículo, esperma	dosis peri-umbral = 0,5 mg ion-PQ/kg/dia = LOAEL? (mínima dosis examinada) efectos adversos claros en ≥2 mg ion-PQ/kg/dia en varios aspectos de calidad espermática y la integridad testicular
Toxicidad Sistémica Neurotoxicidad Aguda (batería de medidas específicas) (rata; intubación oral; vehículo: agua desionizada)	33,4-46,1%	NOAEL efectos sistémicos varios LOAEL efectos sistémicos varios NOAEL, neurotoxicidad LOAEL, neurotoxicidad	25,1 mg ion-PQ/kg/dia 84 mg ion-PQ/kg/dia 84 mg ion-PQ/kg/dia No establecido (>84 mg ion-PQ/kg/dia)
Toxicidad Oral Subcrónica Neurotoxicidad (rata; dieta; 13 semanas de exposición)	33,4-46,1%	NOAEL, neurotoxicidad LOAEL, neurotoxicidad	10-12 mg ion-PQ/kg/dia No establecido Ninguna evidencia de neurotoxicidad hasta la dosis máxima examinada (12 mg ion-PQ/kg/dia)
Toxicidad Oral Subaguda Inmunotoxicidad	99,9%	NOAEL, inmunotoxicidad y otros efectos	27,3 mg ion-PQ/kg/dia

“Paraquat”

(ratón, sólo hembras; dieta; 28 días de exposición)		LOAEL, inmunotoxicidad y otros efectos	No establecido Ninguna evidencia de inmunotoxicidad hasta la dosis máxima examinada (27,3 mg ion-PQ/kg/día)
Toxicidad Crónica Sistémica y Carcinogenicidad (dieta; 99 semanas de exposición)	33-45%	NOAEL efectos sistémicos varios (ratón)	1,9 mg ion-PQ/kg/día
		LOAEL efectos sistémicos varios (ratón)	5,6 mg ion-PQ/kg/día
		NOAEL/LOAEL tumores/cáncer	No establecido (sin evidencia de aumento de frecuencia de tumores dentro del rango de dosis examinado)
Toxicidad Crónica Sistémica y Carcinogenicidad (dieta; 104 semanas de exposición)	% ??	NOAEL efectos sistémicos varios (ratón)	4,5 mg ion-PQ/kg/día
		LOAEL efectos sistémicos varios (ratón)	15 mg ion-PQ/kg/día
		NOAEL/LOAEL tumores/cáncer	No establecido (sin evidencia de aumento de frecuencia de tumores dentro del rango de dosis examinado)
Mutagenicidad (varios ensayos)	≥99%	N/A	Ninguna evidencia de mutagenicidad hasta concentraciones citotóxicas
Genotoxicidad - Hallazgos Citogenéticos (varios ensayos)	33-99%	N/A	Ninguna evidencia de genotoxicidad hasta concentraciones citotóxicas. Aberraciones cromosómicas y otros hallazgos al evaluar concentraciones citotóxicas
Genotoxicidad - Hallazgos Citogenéticos (in vitro; fibroblastos de pulmón de hamster chino)	99,4%	N/A	Resultado positivo en ensayo de intercambio de cromátidas hermanas; relación concentración-respuesta en presencia o ausencia de preparación S9 de enzimas metabólicas

8.2. Herbicidas propuestos como posibles sustitutos (uso/procesamiento de respuestas de la encuesta)

El paraquat es un herbicida de gran importancia actualmente en Argentina, lo cual se demuestra por su elevado grado de utilización. Esto se debe básicamente, a varias propiedades o características que posee su molécula. Por un lado, es un herbicida no selectivo y, por lo tanto, controla gran cantidad de malezas. Otra propiedad destacable de este plaguicida, es su rápida

“Paraquat”

acción necrosante sobre las partes verdes de las plantas debido a su modo de acción. Por otra parte, en nuestro país, hasta el momento no existen malezas que posean resistencia a su modo de acción (inhibición de la fotosíntesis en el fotosistema I) (Anzalone, 2007; Arregui y Puricelli, 2016), lo cual le confiere una ventaja comparativa respecto de otros herbicidas muy utilizados. Además, debe tenerse en cuenta, que no sólo puede utilizarse como herbicida para controlar malezas, sino también como desecante de cultivos, a fin de adelantar el proceso de maduración y cosecha de los mismos (CASAFE, 2021). Por último, dado que es inmediatamente adsorbido al suelo al tomar contacto con él, primariamente a las arcillas, se convierte en una sustancia completamente inactiva en el mismo, lo cual impide que posea efectos fitotóxicos sobre los cultivos que siguen en las rotaciones posteriores a su aplicación. Asimismo, al no poseer movilidad, no posee potencialidad de lixiviación y de esta manera se ve impedido de alcanzar el agua subterránea (WSSA, 2014).

Dadas las características expuestas, paraquat es un herbicida de difícil reemplazo. Esto se debe a que, considerando los herbicidas actualmente registrados en Argentina, es casi imposible reunir en un mismo producto todas las propiedades agronómicas que posee su molécula.

Sin embargo, a criterio del grupo redactor, las principales propiedades agronómicas que deberían ser tenidas en cuenta para potenciales moléculas que reemplacen al paraquat, deberían incluir: no ser selectivas, es decir que posean amplio espectro de control de malezas; poseer alta velocidad de acción y por lo tanto rápido poder desecante; no poseer malezas con resistencia a su modo de acción en el país; poseer actividad nula en el suelo.

Teniendo en cuenta las características nombradas anteriormente, en la Tabla 37 se presentan diversos herbicidas que podrían considerarse potenciales candidatos a reemplazar al paraquat.

La lista está conformada por carfentrazone, diquat, glufosinato de amonio, lactofen, oxiflurofen, piraflufen, y saflufenacil. De todos estos, **diquat** es la molécula mas cercana a paraquat dado que posee características similares a este debido a que pertenecen al mismo grupo químico, pero a diferencia de aquel solo controla dicotiledóneas. Este herbicida puede aplicarse tanto para control de malezas o como desecante de cultivos.

Otro herbicida que posee características de interés que lo asemejan al paraquat es el **glufosinato de amonio**. El principal uso de glufosinato de amonio es para controlar malezas en áreas no cultivadas y en frutales. Las características de este herbicida que lo podrían convertir en una molécula a tener en cuenta, son que su modo de acción no presenta resistencia actualmente en Argentina, el espectro de control de malezas es muy amplio, su residualidad en el suelo es nula a escasa, y que el momento de aplicación respecto de malezas y cultivos es similar al paraquat. Además, desde 1998, se ha desarrollado resistencia a este herbicida mediante transgenia en

algunos cultivares de maíz conocidos con la sigla LL (Argenbio, 2021), lo cual permite aplicarlo en el canopeo del cultivo cuando tiene 3 a 4 hojas desarrolladas (CASAFE, 2021). Asimismo, desde 2011 en soja, desde 2015 en algodón y desde 2020 en trigo, existen eventos y combinaciones de eventos aprobados en Argentina para la siembra, consumo y comercialización de cultivares transgénicos con tolerancia glufosinato (Argenbio, 2021). En lo referente a su uso como desecante, el mismo es bastante restringido, ya que sólo está registrado para desecar pasturas de alfalfa hasta el momento. Esta es una característica no menor a tener en cuenta en caso de ser considerado un potencial reemplazante del paraquat.

Saflufenacil es otro de los herbicidas a tener en cuenta como posible reemplazante del paraquat. Esto se debe a que posee una rápida y efectiva acción de contacto (no sistémica) sobre malezas sensibles, además de no poseer malezas resistentes a su modo de acción en Argentina. También se puede utilizar como desecante en algunos cultivos como algodón y girasol. Se utiliza principalmente en barbechos químicos por lo general en mezcla con glifosato, pero también se puede aplicar en montes frutales y en pre plantación de Eucaliptus (CASAFE, 2021). A diferencia de paraquat, solo controla malezas dicotiledóneas, mientras que posee cierta actividad en el suelo en donde es retenido principalmente por la materia orgánica del mismo, presentando cierta movilidad (Gauthier y Mabury, 2020).

Tabla 36: Moléculas de herbicidas potenciales para reemplazar a paraquat.

Herbicida	Familia química	Movilidad en planta	Velocidad de acción	Malezas que controla ¹	Uso como desecante	Lixiviación en suelo	Efectos residuales en el suelo hacia cultivos en rotación
Paraquat	bipiridilos	muy baja	alta	todas	si	no	no
Diquat	bipiridilos	muy baja	alta	dicot.	si	no	no
Glufosinato De Amonio	ácidos fosfínicos	muy baja	alta	todas	parcial	escasa	parciales
Saflufenacil	feniltalimidas	muy baja	alta	dicot.	parcial	baja	parciales
Oxifluorfen	difenileteres	muy baja	alta	todas	no	no	parciales
Carfentrazone	triazolinonas	muy baja	alta	dicot.	parcial	no	no
Piraflufen Etil	fenilpirazoles	muy baja	alta	dicot.	parcial	no	no

¹malezas controladas; todas: gramíneas + dicotiledóneas; dicot.: dicotiledóneas. Ningún plaguicida propuesto tiene malezas resistentes a su modo e acción.

Piraflufen etil y carfentrazone, son herbicidas que poseen rápida acción de contacto controlando principalmente dicotiledóneas y cuya utilización es principalmente en barbechos por lo general en

mezcla con glifosato. También están registrados para defoliación del algodón y como herbicidas en trigo (CASAFE, 2021; Guevara, 2016). Ninguno de estos herbicidas posee efectos residuales o lixiviación en el suelo. Tampoco se han reportado malezas resistentes a su modo de acción.

Por último, **oxifluorfen**, es otra molécula que podría tenerse en cuenta como potencial reemplazante de paraquat y que está desarrollada para su aplicación en una variedad de cultivos (ajo, cebolla, caña de azúcar, frutales de carozo, pinos, té, yerba mate, cítricos, Eucaliptus, etc.), así como en barbechos (CASAFE, 2021; Guevara, 2016; Magan, 2021). Posee un espectro de control un poco mas amplio que piraflufen etil y carfentrazone, y al igual que ellos, es de rápida acción y posee muy poca actividad en el suelo. A diferencia de los anteriores, no posee recomendación como desecante o defoliante y tampoco existen reportes de resistencia de malezas a su modo de acción.

Cabe destacar que, si bien desde el punto de vista agronómico podrían encontrarse algunos herbicidas sustitutos como los mencionados en esta sección, cualquier sustitución potencial debería ir precedida por una evaluación de riesgo ambiental completa e idónea. En este sentido, es muy probable que las dificultades encontradas para recopilar información sobre paraquat a nivel nacional, se repitan para los herbicidas mencionados fueren de uso reciente o no, lo cual seguramente constituirá un impedimento de hecho.

9. Recomendaciones y propuestas: lecciones aprendidas y acciones futuras a implementar para minimizar el efecto de los herbicidas, objeto del presente informe

-El paraquat es un compuesto no volátil con una presión de vapor y una constante de Henry extremadamente bajas. Es soluble en agua y no sufre procesos significativos de hidrólisis a pH ácido y neutro, aunque hidroliza a pH alcalino. Presenta un valor elevado de Koc y un valor de índice de GUS menor a 1.8. Según su valor de Kow, se lo considera un compuesto con bajo potencial para bioacumularse en organismos. Teniendo en cuenta estas características fisicoquímicas que presenta el paraquat, se puede estimar cuál será su destino y la distribución en el medio ambiente.

-Generalmente, el paraquat es liberado al medioambiente como un aerosol en una solución diluida del producto comercial. Una vez en el aire, el paraquat existe en la atmósfera como fase particulada, siendo eliminada mediante deposición húmeda y seca. El paraquat se mueve en la atmósfera, desde su sitio de aplicación, solamente adsorbido a partículas de suelo, por lo que no es esperable que sea transportado a grandes distancias.

“Paraquat”

-En contacto con el suelo, el paraquat se adsorbe muy fuertemente, por lo que se considera inmóvil. La adsorción ocurre principalmente a las arcillas. Se considera que el potencial de lixiviación del paraquat a cuerpos de agua subterránea es despreciable. La volatilización desde las superficies secas o húmedas del suelo no se considera como proceso importante a considerar debido a los bajo valores de presión de vapor y constante de Henry que presenta este herbicida.

-El paraquat es persistente en el medioambiente debido a la muy fuerte adsorción al suelo que presenta, lo que reduce su susceptibilidad a la degradación microbiana o la fotodescomposición. Si bien la fotodegradación del Paraquat en el aire no es significativa, puede ocurrir con bastante rapidez en las hojas de las plantas o en las superficies del suelo expuestas a la luz solar. La degradación biológica del paraquat en el suelo genera como resultado la formación de dos metabolitos intermedios principales, el 4-carboxi-1-metilpiridio y la metilamina, para finalmente degradarse completamente a amoníaco, dióxido de carbono y agua.

-El paraquat puede llegar desde el lugar de la aplicación a cuerpos de agua superficiales adsorbido a partículas de suelo y transportado por una fuerte lluvia, riego o escurrimiento. En los cuerpos de agua, el paraquat se adsorbe fuertemente a los sólidos en suspensión y a los sedimentos. Al igual que desde la superficie del suelo, la volatilización desde el cuerpo de agua tampoco es un proceso significativo. La baja lipofilia que presenta el paraquat sugieren que el potencial de bioconcentración en organismos acuáticos es baja.

-En función de los posibles destinos ambientales que podrían alcanzar los residuos de paraquat cuando son liberados al ambiente, como por ejemplo distintos productos alimenticios, se verificó que no son monitoreados ni en forma regular, por lo tanto, se registra allí un vacío de información para poder decidir políticas de usos/restricción del paraquat. Asimismo, se recomienda una medida de gestión, la cual prevenga un programa de evaluación de sedimentos y material particulado en diferentes medios (aire, agua suelos), en diferentes productos alimenticios y también en piensos para animales considerando los principales metabolitos, el 4-carboxi-1-metilpiridio y la metilamina.

-Los datos de ecotoxicidad recopilados en la literatura nacional e internacional, indican que las algas y las plantas no-blanco acuáticas y terrestres son muy sensibles al paraquat. Esta observación es consistente con el modo de acción del paraquat, el cual afecta a las plantas por adsorción rápida y alteración del tejido vegetal.

- Los animales vertebrados e invertebrados acuáticos presentan una sensibilidad moderada a baja al paraquat en el contexto de exposiciones agudas. Si bien la literatura nacional e internacional indican que estos animales aparentan ser más sensibles al paraquat durante exposiciones crónicas, la evaluación de riesgo realizada por la USEPA (2019) concluye que no es necesario considerar la

exposición crónica de los organismos acuáticos al paraquat, porque la casi totalidad del paraquat presente en los cuerpos de agua superficiales se encuentra en una forma no-biodisponible, debido a que los iones paraquat se absorben rápidamente a los sedimentos.

- En su evaluación de riesgo, la USEPA (2019) concluye que, a pesar de la baja toxicidad oral del paraquat para las abejas, todas las dosis de aplicación registradas demostraron ser peligrosas para las abejas adultas en el caso de la exposición por ingestión. También menciona que hacen falta datos relativos a la toxicidad crónica en adultos y a la toxicidad aguda y crónica en larvas para completar la evaluación de riesgo (USEPA, 2019).

-La USEPA (2019) concluye que la aplicación de paraquat representa un riesgo para la casi totalidad de los distintos grupos de aves, tanto en exposiciones agudas como crónicas. Cabe mencionar que la USEPA considera a las aves como un indicador de lo que puede llegar a ocurrir en reptiles y en estadios terrestres de anfibios; con lo cual los resultados obtenidos para las aves significan que el uso de paraquat también presenta un riesgo para estos otros dos grupos animales (USEPA, 2019).

-En el país, todavía no se ha realizado un seguimiento completo de la dinámica de los niveles de paraquat en las aguas superficiales o los ecosistemas terrestres luego de la aplicación a cultivos u en otros usos. Por esta razón, y considerando que se han estudiado todavía muy poco los efectos en la flora y en la fauna autóctona, no se puede descartar la posibilidad de riesgo para los ecosistemas acuáticos y terrestres argentinos.

-Sería recomendable incrementar la frecuencia y área de muestreo, así como el nivel de detección a fin de aumentar la probabilidad de detección de residuos de paraquat, evitando de esta manera conclusiones erróneas o con débil sustento estadístico.

-Se deberían mejorar los controles del estado en cuanto a la utilización de plaguicidas. En muchas situaciones es inexistente o en el mejor de los casos pobre. Por lo cual es recomendable establecer un sistema de control mas estricto que fiscalice y supervise la utilización de estas sustancias de acuerdo a las reglamentaciones y normas establecidas.

--En Argentina, un análisis riguroso completo del riesgo dietario agudo y crónico es actualmente impracticable debido a la carencia de datos actualizados y sistematizados de dieta nacional y regional, y la ausencia de monitoreos sistemáticos permanentes de residuos de paraquat para una gran mayoría de ítems alimenticios. Las evaluaciones de riesgo dietario realizadas en países de alta toxicovigilancia (USEPA; EFSA) y la simulación realizada por un grupo de investigación de Argentina (Maggioni, 2017; Maggioni y col., 2018; Universidad Nacional del Litoral, Santa Fé) indican o sugieren (respectivamente) que, en general, la población no se expone a riesgo

inaceptable de toxicidad alimentaria por este herbicida. Sin embargo, hubo grupos grupos etarios como los niños pequeños en los cuales la exposición dietaria cotidiana no alcanzaría el margen de seguridad ideal respecto al valor guía (IDA). Se enfatiza el tiempo verbal utilizado (condicional) dado que no existen datos que limiten el grado de incertidumbre para este riesgo. Esto es preocupante dado que al presente no existe forma institucionalizada de identificar, detectar tempranamente y prevenir las enfermedades crónicas que pudieran causarse luego de la exposición repetida alimentaria y ambiental a dosis individualmente subtóxicas desde la vida temprana.

-Del mismo modo, es impracticable el análisis de riesgo de exposición y toxicidad por inhalación en la población de trabajadores agrícolas de Argentina debido a la carencia de la información técnica-científica necesaria. A partir de los documentos de organismos regulatorios internacionales (USEPA; EFSA/ECHA) se puede inferir que las aplicaciones aéreas de paraquat son particularmente preocupantes en algunos subgrupos (para algunas tareas asociadas a los procesos agroproductivos) debido a la intensidad de la exposición dermal e inhalatoria que pueden causar. También pueden ser preocupantes los fenómenos de deriva, especialmente cuando se movilizan los residuos de paraquat por el aire más allá de los límites de las tierras cultivadas.

-A juzgar por lo relevado y analizado críticamente en este informe, para los impactos de la exposición aguda en la salud humana se dispone de suficiente información de estudios controlados de laboratorio en animales, evaluaciones de preparaciones celulares y subcelulares, y evidencia intermedia-avanzada sobre el reconocimiento, caracterización clínica y tratamiento de las emergencias toxicológicas en humanos.

-En cambio, para el caso de la exposición repetida y prolongada a dosis que individualmente no alcanzan a causar signos evidentes de toxicidad aguda, existen aun múltiples fuentes de incertidumbre, aun luego de considerar la extensa cantidad de estudios regulatorios en animales de laboratorio y los de la literatura abierta. Estos vacíos de información incluyen:

- Influencia de las exposiciones combinadas a múltiples plaguicidas, especialmente al considerar los paquetes tecnológicos que incluyen paraquat, sobre la toxicocinética y toxicodinamia de este herbicida en mamíferos,
- Influencia de los ingredientes no activos (surfactantes y otros) sobre el riesgo de toxicidad por exposición inhalatoria en trabajadores agrícolas y las áreas residenciales vecinas a agroemprendimientos,
- Influencia de la dieta y factores de morbilidad (diabetes, obesidad mórbida, enfermedad renal, tabaquismo, etc.) en la exposición subcrónica y crónica total, y los efectos de

“Paraquat”

paraquat, especialmente en poblaciones rurales en contacto cotidiano con la movilización de residuos de paraquat debido a fenómenos de deriva,

- Relación entre exposición repetida por cada ruta, la concentración en sangre, y la captación y acumulación en pulmón, sistema nervioso central y otros órganos vulnerables (por ej., riñón)
- Efectos de la exposición repetida a dosis subneumotóxicas durante el desarrollo postnatal temprano, la pubertad y la adolescencia en la integridad del eje endocrino durante la adolescencia y la adultez

-Respecto al análisis del potencial carcinogénico bajo condiciones controladas de laboratorio, se debe enfatizar que, si bien actualmente los organismos regulatorios internacionales concluyen que no existe evidencia que sugiera carcinogenicidad en humanos, los estudios en animales (rata; ratón) han mostrado resultados que pueden ser interpretados de una u otra forma según el criterio de los especialistas científicos que los consideran. Existe una caracterización intermedia-avanzada de los efectos fisiopatológicos que paraquat causa en órganos vitales como pulmón (edema; fibrosis) y riñón (trastornos metabólicos y funcionales varios), y del mecanismo molecular de toxicidad de paraquat (en esencia, estrés oxidativo). Además, el estrés celular que se genera parece ser independiente del tipo celular, y puede haber proliferación celular en respuesta a la citotoxicidad y activación de caminos de muerte celular en los tejidos expuestos. También hubo unos pocos ensayos *in vitro* donde paraquat, si bien no se lo considera un mutágeno, mostró algunos indicios de genotoxicidad leve-moderada. Todo esto, considerado globalmente, alerta sobre posibles mecanismos pro-carcinogénicos que podrían progresar en forma subclínica a mayor o menor velocidad según la historia de coexposiciones y fenómenos epigenéticos que se presenten en el individuo. En consecuencia, sería recomendable expandir los estudios de carcinogenicidad en animales usando esquemas de exposición prolongada, una formulación comercial típica (por ej., 20-45% paraquat p/v) como agente tóxico, y seleccionando distintos tiempos para la determinación de residuos en sangre y tejidos blancos, y su correlación con marcadores morfométricos y bioquímicos apropiados en estudios de exposición *multi-pathway* (distintas rutas de ingreso).

- Existen diversas aplicaciones de paraquat, más allá del control de malezas que interfieren el desarrollo de cultivos, que se están realizando en nuestro país desde hace varias décadas. Estos usos no agrícolas incluyen desmalezado en áreas suburbanas y rurales, el mantenimiento de alambrados/cercas, caminos, rutas y puentes, y la seguridad de la traza ferroviaria. Se debería normatizar mas específicamente y sin ambigüedades ni vacíos de reglamentación el uso no agrícola de paraquat para prevenir daños indeseados a las poblaciones próximas a los puntos de desmalezado de campos y otros sin finalidad agrícola.

- En caso de discontinuarse el uso autorizado de paraquat, existen herbicidas alternativos que podrían ser considerados reemplazantes potenciales teniendo en cuenta sus usos agronómicos actuales en Argentina.
- Entre los posibles reemplazantes teniendo en cuenta el control de malezas, se propone en primer lugar, a los herbicidas diquat, glufosinato de amonio y saflufenacil, dado que poseen modos de acción que no presentan malezas resistentes en Argentina, un espectro de control de malezas a grandes rasgos similar a paraquat al igual que los momentos de aplicación y rapidez de acción.
- Otras alternativas al uso de paraquat, están representadas por los herbicidas piraflufen etil, carfentrazone y oxifluorfen, que presentan, al igual que los anteriores, rápida acción y controlan principalmente malezas dicotiledóneas, no existiendo hasta el momento reportes de malezas resistentes a sus modos de acción.
- Respecto del uso como desecantes de cultivos para anticipar la cosecha, diquat es el compuesto más desarrollado en este aspecto y por tanto el más recomendable para reemplazar a paraquat. Los demás herbicidas recomendados anteriormente desde el punto de vista del control de malezas (glufosinato de amonio, saflufenacil, carfentrazone y piraflufen etil), también tienen registro, aunque solo para algunas situaciones específicas. Por tanto, es aquí donde deberían realizarse los mayores esfuerzos a fin de ampliar el registro de nuevas alternativas de uso.
- Es importante recalcar que, si bien desde el punto de vista agronómico podrían encontrarse algunos sustitutos, como los mencionados, por ejemplo, cualquier sustitución potencial debería ir precedida por una evaluación de riesgo ambiental completa e idónea.

10- BIBLIOGRAFÍA

- Aapresid-REM. (2017) Asociación Argentina de Productores en Siembra Directa. Red de Manejo de Plagas. En malezas, el tamaño sí importa. Comunidad Noticias, Novedades, 1-5.
- Alberdi, J. L., Sáenz, M. E., Di Marzio, W. D., Tortorelli, M. C. 1996. Comparative Acute Toxicity of Two Herbicides, Paraquat and Glyphosate, to *Daphnia magna* and *D. spinulata*. Bull. Environ. Contam. Toxicol. 57:229-235.
- Alberti, J.L., Di Marzio, W.D., Saenz, M.E., Tortorelli, M.C. 1994. Toxicidad Aguda de un formulado de Paraquat sobre *Daphnia spinulata* y *D. magna*. Acta Toxicológica Argentina Vol 2 (1-2):13.
- Alexander, M., 1999. Biodegradation and Bioremediation, 2nd Edn. New York, NY: Academic Press, 453.
- Altamirano J.E.; Franco R.; Bovi Mitre M.G. (2004) Modelo epidemiológico para el diagnóstico de intoxicación aguda por plaguicidas. Revista de Toxicología [en línea]. 21(2):98-102 Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=91921307>
- Amondham, W., P. Parkpian, C. Polprasert, R. D. DeLaune, and A. Jugsujinda. 2006. “paraquat Adsorption, Degradation, and Remobilization in Tropical Soils of Thailand.” Journal of Environmental Science and Health - Part B 41 (5): 485–507.
- Anzalone, A. (2007). Herbicidas. Modos y mecanismos de acción en plantas. Universidad Centro Occidental Lisandro Alvarado, UCLA. Venezuela. 72p.

- Arbeláez M.P., Henao S. (2004) Vigilancia Sanitaria de Plaguicidas: Experiencia de PLAGSALUD en Centroamérica. Organización Panamericana de la Salud [en línea] Washington, D.C. Disponible en: http://cidbimena.desastres.hn/filemgmt/files/RA_VigilanciaSanitaria.pdf
- Argenbio. 2021. Cultivos transgénicos aprobados en Argentina. Acceso: <http://argenbio.org/cultivos-transgenicos/196-eventos-aprobados-argentina>
- Arregui, M. C., Puricelli, E. (2016). Mecanismos de acción de plaguicidas. ISBN: 978-987-702-017-5. Tercera edición corregida y ampliada. Fac. de Cs. Agrarias de Rosario (UNR). Fac. de Cs. Agrarias de Esperanza (UNL).
- Ávila y García, 2019. ATLAS DEL AGRONEGOCIO EN PARAGUAY. Asunción, diciembre 2019. Autoras: Claudia Ávila y Lis García. Coordinación: Guillermo Ortega <http://www.biodiversidadla.org/Documentos/Atlas-del-agronegocio-en-Paraguay>.
- Ayanda, O.I., Oniye, S.J., Auta, J., Ajibola, V.O. 2015a. Acute toxicity of glyphosate and paraquat to the African catfish (*Clarias gariepinus*, Teugels 1986) using some biochemical indicators. Tropical Zoology 28(4): 152–162.
- Ayanda, O.I., S.J. Oniye, J.A. Auta, V.O. Ajibola, Bello, O.A. 2015b. Responses of the African Catfish *Clarias gariepinus* to Long-Term Exposure to Glyphosate- and Paraquat-Based Herbicides. African Journal of Aquatic Science 40 (3):261–267. doi:10.2989/16085914.2015.1074882.
- Baharuddin, M. R. B., Sahid, I. B., Noor, M. A. B. M., Sulaiman, N., & Othman, F. (2011). Pesticide risk assessment: A study on inhalation and dermal exposure to 2,4-D and paraquat among Malaysian paddy farmers. Journal of Environmental Science and Health - Part B Pesticides, Food Contaminants, and Agricultural Wastes, 46(7), 600–607. <https://doi.org/10.1080/03601234.2011.589309>
- Bai, G. X., Xu, G. S., Li, J., Gu, J. W., 2014. Optimization of culture conditions for paraquat degradation by lipomyces starkeyi. Ind. Microbiol. 44, 47–50.
- Baldwin, B.C.; Bray, M.F.; Geoghegan, M.J., 1966. The microbial decomposition of paraquat. Biochem. J., 101, 15P.
- Banaee, M., Davoodi, M.H., Zoheiri, F. 2013. Histopathological changes induced by paraquat on some tissues of gourami fish (*Trichogaster trichopterus*). Open Veterinary Journal 3(1): 36-42.
- Bartlett, R.M., J.E. Holden, R.J. Nickles, y col. (2009). paraquat is excluded by the blood brain barrier in rhesus macaque: An in vivo study. Brain Research 1259: 74–9.
- Berry, C., La Vecchia, C., Nicoreta P. (2010). paraquat and Parkinson's disease. Cell Death and Differentiation; 17, 1115–1125. <https://doi.org/10.1038/cdd.2009.217>
- Bidleman TF; Environ Sci Technol 22: 361-367 (1988)
- Bortolotto, J.W., Cognato, G.P., Christoff, R.R., Roesler, L.N., Leite, C.E., Kist, L.W., Bogo, M.R., Vianna, M.R., Bonan. C.D. 2014. Zebrafish. Long-Term Exposure to Paraquat Alters Behavioral Parameters and Dopamine Levels in Adult Zebrafish (*Danio rerio*). Zebrafish 11: 142-153.
- Brown, R.; Clapp, M.; Dyson, J; Scott D.; Wheals, I.; Wilks, M. (2004) paraquat in perspective. Outlooks on Pest Management , December 2004: 259-267
- Burns, R.G., and Audus, L.J. (1970). Distribution and breakdown of paraquat in soil. Weed. Res. 10: 49–58.
- Bus, J.S., M.M. Preacheab, S.Z. Cagenab, H.S. Posnerab, y col. (1975). Fetal toxicity and distribution of paraquat and diquat in mice and rats. Toxicol. Appl. Pharmacol. 33 (3): 450-60.
- Bus, J.S., S.D. Aust, J.E. Gibson (1976). paraquat toxicity: proposed mechanism of action involving lipid peroxidation. Environ. Health Persp. 16: 139-46.
- Butinof M.; Fernandez R.A.; Stimolo M.I.; Lantieri M.J.; Blanco M.; Machado A.L.; Franchini G.; Diaz M.P. (2015) Pesticide exposure and health conditions of terrestrial pesticide applicators in Córdoba Province, Argentina. Cad. Saude Publica, 31(3):633-646.
- Butinof, M., Fernández, R. A., Lerda, D., Lantieri, M. J., Filippi, I., & Díaz, M. del P. (2019). Biomonitoring in exposure to pesticides, its contribution to epidemiological surveillance of pesticide applicators in Cordoba, Argentina. Gaceta Sanitaria, 33(3), 216–221. <https://doi.org/10.1016/j.gaceta.2017.12.002>

- Calderbank A, Slade P; pp. 501-40 in Herbicides Vol 2. Kearney PC, Kaufman DD, NY: Marcel Dekker (1976)
- Camachomorales, R.L., Gerardogerardo, J.L., Karina, G.N., José, E.S., 2017a. Ligninolytic enzyme production by white rot fungi during paraquat (herbicide) degradation. Rev. Argent. Microbiol. 49, 189–196.
- Camachomorales, R.L., Karina, G.N., José, E.S., 2017b. Degradation of the herbicide paraquat by macromycetes isolated from southeastern Mexico. 3 Biotech 7, 324–334.
- Carlile, B. 2006. Pesticide Selectivity, Health and the Environment. Cambridge: Cambridge University Press.
- Carr, R.J., Bilton, R.F., Atkinson, T., 1985. "Mechanism of Biodegradation of paraquat by Lipomyces Starkeyi." Applied and Environmental Microbiology 49 (5): 1290–1294.
- Casadinho, Sousa, J. (2019) Informe sobre los plaguicidas altamente peligrosos en la Argentina. RapAI-IPEN. Disponible en <http://huerquen.com.ar/wp-content/uploads/2019/06/Informe-RAPAL-Mar2019.pdf>
- CASAFE (2020). Toxicidad de los Productos Fitosanitarios. Camara de Sanidad Agropecuaria y Fertilizantes. Disponible en (consulta, 30122020): <https://www.casafe.org/toxicidad-de-los-productos-fitosanitarios/>
- CASAFE, Cámara de Sanidad Agropecuaria y Fertilizantes (2021). Guía online de productos fitosanitarios. Disponible en https://guiaonline.casafe.org/index.php/ms_session_manager
- Cha, E. S., Lee, Y. K., Moon, E. K., Kim, Y. B., Lee, Y. J., Jeong, W. C., Cho, E. Y., Lee, I. J., Hur, J., Ha, M., & Lee, W. J. (2012). paraquat application and respiratory health effects among South Korean farmers. Occupational and Environmental Medicine, 69(6), 398–403. <https://doi.org/10.1136/oemed-2011-100244>
- Christian, F. A., Tesfamichael, T., & Tate, T. (1985). Long-term effects of dinoseb and paraquat, both individually and combined, on embryonic development and hatching success of *Fasciola hepatica* miracidia. Arch. Environ. Contam. Toxicol., 14(2), 149–152. <https://doi.org/10.1007/BF01055605>.
- Chu, Y.C., G. Poons, F. Law (1988). Toxicokinetics and bioavailability of paraquat in rats following different routes of administration. Toxicol. Ind. Health 4 (2): 203-19.
- CIAFA (2021). Cámara de la Industria Argentina de Fertilizantes y Agroquímicos. Manual Fitosanitario. Disponible en <https://www.manualfitosanitario.com/>
- Cicchetti, F., Nicolas Lapointe, Antoine Roberge-Tremblay, y col. (2005). Systemic exposure to paraquat and maneb models early Parkinson's disease in young adult rats. Neurobiology of Disease 20: 360 – 371.
- Clavijo Lara, A.M. 2017. El nematodo *Caenorhabditis elegans* como modelo biológico de estudios tóxico-moleculares para la evaluación de la calidad de aguas. Facultad de Agronomía. Universidad de Buenos Aires.
- Coats, G.E.; Funderburk, H.H.; Lawrence, J.M.; Davis, D.E., 1964. Persistence of diquat and paraquat in pools and ponds. Proc. Southern Weed Conf., 17, 308-315.
- Cope OB; J Appl Ecol 3(Suppl): 33-44 (1966)
- Cousin, M., Silva-Zacarin, E., Kretzschmar, A., El Maataoui, M. Brunet, J.-L., Belzunces, L.P. 2013. Size Changes in Honey Bee Larvae Oenocytes Induced by Exposure to Paraquat at Very Low Concentrations. PLOS ONE, 2013. 8(5): p. e65693. 29.
- Cousin, M., Silva-Zacarin, E., Kretzschmar, A., El Maataoui, M. Brunet, J.-L., Belzunces, L.P. 2003. Size Changes in Honey Bee Larvae Oenocytes Induced by Exposure to paraquat at Very Low Concentrations. PLOS ONE, 2013. 8(5): p. e65693. 29.
- Dawson, A.H., Eddleston, M., Senarathna, L., y col. (2010) Acute Human Lethal Toxicity of Agricultural Pesticides: A Prospective Cohort Study. PLoS Med. 7(10): e1000357. doi:10.1371/journal.pmed.1000357
- de Silva CD, and Ranasinghe J, (1995) Toxicity of four commonly used agrochemicals on *Oreochromis niloticus* (L.), Asian Fish Science 2, 135.

- Della Penna, Angela Beatriz. 2004. Impacto del herbicida paraquat sobre invertebrados acuáticos. Facultad de Ciencias Exactas y Naturales. Universidad de Buenos Aires. http://digital.bl.fcen.uba.ar/Download/Tesis/Tesis_3764_DellaPenna.pdf.
- Dereumeaux, C., Fillola, C., Quenel, P., Denys, S. (2020). Pesticide exposures for residents living close to agricultural lands: A review. Environmental International 134: 105210. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2019.105210>.
- Di Marzio, W.D., Alberdi, J.L., Saenz, M.E., Tortorelli, M.C. 1998. Effects of paraquat (Osaquat Formulation) on survival and total cholinesterase activity in male and female adults of *Cnesterodon decemmaculatus* (Pisces, Poeciliidae). Environ Toxicol Water Qual. 13: 55-59.
- Di Marzio, W.D., Fuente, H., Alberti, J.L., Tortorelli, M.C. 1994. Toxicidad aguda de un formulado comercial del herbicida paraquat sobre individuos de *Hyalella curvispina* (Crustáceo, Anfípodo). Acta Toxicológica Argentina Vol 2 (1-2):14.
- Di Marzio, W.D., Tortorelli, M.C. 1993. Acute toxicity of paraquat and no-inhibitory chronic effect on brain acetylcholinesterase activity of freshwater fish *Bryconamericus iheringii* (Pisces, Characidae), Journal of Environmental Science and Health, 28: 701-709.
- Di Marzio, W.D., Tortorelli, M.C. 1994. Effects of paraquat on survival and total cholinesterase activity in fry of *Cnesterodon decemmaculatus* (Pisces, Poeciliidae). Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology, 52: 274-278.
- Díaz-Criollo, S., Palma, M., Monroy-García, A. A., Idrovo, A. J., Combariza, D., & Varona-Uribe, M. E. (2020). Chronic pesticide mixture exposure including paraquat and respiratory outcomes among colombian farmers. Industrial Health, 58(1), 15–21. <https://doi.org/10.2486/indhealth.2018-0111>
- Didigwu Nwani, C., Ifeanyichukwu Ekwueme, H., Chikwendu Ejere, V., Chikaodili Onyeke, C., Onyeka Chukwuka, C., Somdare Peace, O., Ogochukwu Nwadinigwe, A. 2015. Physiological effects of paraquat in juvenile African catfish *Clarias gariepinus* (Burchel 1822). Journal of Coastal Life Medicine 3(1):35-43.
- Dinis-Oliveira, R. J., J. A. Duarte, A. Sanchez-Navarro, F. Remiao, M. L. Bastos, and F. Carvalho. 2008. "paraquat Poisonings: Mechanisms of Lung Toxicity, Clinical Features, and Treatment." Critical Reviews in Toxicology 38: 13–71.
- Dinis-Oliveira, R.J., F. Remiao, H. Carmo, J.A. Duarte, y col. (2006). paraquat exposure as an etiological factor of Parkinson's disease. NeuroToxicology 27: 1110–22.
- Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4129704/>
- Donley, N. (2019). The USA lags behind other agricultural nations in banning harmful pesticides. Environ Health 18, 44. <https://doi.org/10.1186/s12940-019-0488-0>
- Duan, Y. Y., & Wang, Z. (2016). To explore the characteristics of fatality in children poisoned by paraquat – with analysis of 146 cases. International Journal of Artificial Organs, 39(2), 51–55. <https://doi.org/10.5301/ijao.5000471>
- Dyson, J.S., 1997. Ecological safety of paraquat with particular reference to soil. Planter, 73, 467-478.
- Earnest, R. D. (1971) The Effect of paraquat on Fish in a Colorado Farm Pond. The Progressive Fish-Culturist 33 (1): 27–31.
- Earnest, R.D. 1971. The Effect of Paraquat on Fish in a Colorado Farm Pond. The Progressive Fish-Culturist 33 (1):27–31.
- EC (2016). Joint EUR-L-FV/SRM Workshop, 27-29 September 2016, Almeria, España. European Reference Laboratories (EURLs) – Pesticide/MRL Reevaluation [Art 12 396/2005], European Commission. Disponible en: <https://www.eurl-pesticides.eu/userfiles/file//Anastassiades-Miscellaneous%20news%20Final.pdf> (consultado 11-02-2021).
- EFSA (2014). Guidance on the Assessment of Exposure for Operators, Workers, Residents and Bystanders in Risk Assessment for Plant Protection Products. European Food Safety Authority. EFSA Journal 12 (10): 3874. <https://efsa.onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.2903/j.efsa.2014.3874>

- EFSA (2018). Use of EFSA Pesticide Residue Intake Model (EFSA PRIMo revision 3). European Food Safety Authority. EFSA Journal 16 (1): 5147. <https://efsa.onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.2903/j.efsa.2018.5147>
- Elenga, N., Merlin, C., Le Guern, R., Kom-Tchameni, R., Ducrot, Y. M., Pradier, M., Ntab, B., Dinh-Van, K. A., Sobesky, M., Mathieu, D., Dueymes, J. M., Egmann, G., Kallel, H., & Mathieu-Nolf, M. (2018). Clinical features and prognosis of paraquat poisoning in French Guiana. Medicine (United States), 97(15), 0–6. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000009621>
- EU (2008). Regulation (EC) No 1272/2008 of the European Parliament and of the Council of 16 December 2008 on classification, labelling and packaging of substances and mixtures, amending and repealing Directives 67/548/EEC and 1999/45/EC, and amending Regulation (EC) No 1907/2006. *En proceso de sustitución por una nueva enmienda: Ver detalles (actualizado a: 19-12-2020)*: <https://eur-lex.europa.eu/eli/reg/2018/669/oj/eng>
- EU (2012). Toxicity and assessment of chemical mixtures. Scientific Committee on Health and Environmental Risks (SCHER), Scientific Committee on Emerging and Newly Identified Health Risks, Scientific Committee on Consumer Safety. European Commission, Scientific Committees. Disponible en: https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/scientific_committees/environmental_risks/docs/sc/her_o_155.pdf
- European Comission. 2003. Review report for the active substance paraquat. Standing Committee on the Food Chain and Animal Health.
- FAO (2003). paraquat, Reporte 057-T (Toxicological Evaluation). Periodic Review Programme of the Codex Committee on Pesticide Residues. Disponible en: <http://www.fao.org/3/y5221e/y5221e0k.htm>
- FAO. 2003. Paraquat dichloride. FAO specifications and evaluations for agricultural pesticides. Food and Agricultural Organization of the United Nations. www.fao.org/fileadmin/templates/agphome/documents/Pests_Pesticides/Specs/Paraquat08.pdf.
- FAO/WHO (2008). FAO SPECIFICATIONS AND EVALUATIONS FOR AGRICULTURAL PESTICIDES: PARAQUAT DICHLORIDE. 1,1'-dimethyl-4,4'-bipyridinium dichloride. Food and Agriculture Organization. Disponible en: http://www.fao.org/fileadmin/templates/agphome/documents/Pests_Pesticides/Specs/Paraquat08.pdf
- FAO/WHO (2015). FAO Plant Production and Protection Paper #223. Pesticide residues in food. Joint FAO/WHO Meeting on Pesticide Residues. Report of the Joint Meeting of the FAO Panel of Experts on Pesticide Residues in Food and the Environment and the WHO Core Assessment Group on Pesticide Residues. Geneva, Suiza, 15-24 September 2015. World Health Organization; Food and Agriculture Organization, United Nations. Disponible en: <http://www.fao.org/3/a-i5186e.pdf>
- Feng, M. X., Li, Y. N., Ruan, W. S., & Lu, Y. Q. (2018). Predictive value of the maximum serum creatinine value and growth rate in acute paraquat poisoning patients. *Scientific Reports*, 8(1), 1–7. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-29800-0>
- Fernández, M., Ibáñez, M., Picó, Y., Mañes, J., 1998. Spatial and Temporal Trends of paraquat, Diquat, and Difenoquat Contamination in Water from Marsh Areas of the Valencian Community (Spain). *Arch. Environ. Contam. Toxicol.* 35:377–384.
- Figueiredo-Fernandes, A., A. Fontainhas-Fernandes, E. Rocha, and M. A. Reis-Henriques. (2006). The Effect of paraquat on Hepatic EROD Activity, Liver, and Gonadal Histology in Males and Females of Nile Tilapia, *Oreochromis niloticus*, Exposed at Different Temperatures. *Archives of Environmental Contamination and Toxicology* 51,4: 626–632. doi:10.1007/s00244-005-0208-3.
- Figueiredo-Fernandes, A., Fontainhas-Fernandes, A. Peixoto, F., Rocha, E., Reis-Henriques, M.A. 2006a. Effects of gender and temperature on oxidative stress enzymes in Nile tilapia *Oreochromis niloticus* exposed to paraquat. *Pesticide Biochemistry and Physiology* 85: 97–103.
- Fletcher, M. Barnett, L. 2003. Bee pesticide poisoning incidents in the United Kingdom. *Bulletin of Insectology* 56(1): 141-145.

- Foster SSD et al; J Inst Water Environ Manage 5: 186-93 (1991)
- Francesquett, J.C., Rizzetti, T.M., Cadaval Jr., T.R.S., Prestes, O.D., Adaime, M.B., Zanella, R., 2019. Simultaneous determination of the quaternary ammonium pesticides paraquat, diquat, chlormequat, and mepiquat in barley and wheat using a modified quick polar pesticides method, diluted standard addition calibration and hydrophilic interaction liquid chromatography coupled to tandem mass spectrometry. Journal of Chromatography A, 1592:101–111.
- Franchini, G.; Butinof, M.; Blanco, M.; Machado, A.L.; Fernández, R.A.; Díaz, M.P. (2016). Occupational risks associated with the use of pesticides in the green belt of Córdoba, Argentina. Acta Toxicol. Argent. 24 (1): 58-67.
- Fryer JD, Hance RJ and Ludwig JW, Long term persistence of paraquat in sandy loam soil. Weed Res 15:189–194 (1975).
- Funderburk, H.H.J., Bozarth, G.A., 1967. "Review of the Metabolism and Decomposition of Diquat and paraquat." Journal of Agricultural and Food Chemistry 15 (4): 563–567.
- Funderburk, Jr., H.H. Diquat and paraquat. In Herbicides: Chemistry, Degradation, and Mode of Action; Kearney, P.C.; Kaufman, D.D., Eds. Marcel Dekker: New York, 1988; 283–298.
- Furlong, M., Tanner, C.M., Goldman, S.M., Bhudhikanok, G.S., Blair, A., Chade, A., Comyns, K., Hoppin, J.A., Kasten, M., Korell, M., Langston, J.W., Marras, C., Meng, C., Richards, M., Ross, G.W., Umbach, D.M., Sandler, D.P. & Kamel, F. (2016). Protective glove use and hygiene habits modify the associations of specific pesticides with Parkinson's disease. International Journal of Environmental Research and Public Health, 144–150. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2014.11.002>.Protective
- Fytzas, R. (1980) Toxicity of paraquat to Three Marine Organisms. Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology 25 (1): 283–288.
- Gabryelak, T., and J. Klekot. (1985). The Effect of paraquat on the Peroxide Metabolism Enzymes in Erythrocytes of Freshwater Fish Species. Comparative Biochemistry and Physiology Part C: Comparative Pharmacology 81 (2): 415–418. doi:10.1016/0742-8413(85)90030-1.
- Gabryelak, T., Klekot, J. 1985. The Effect of Paraquat on the Peroxide Metabolism Enzymes in Erythrocytes of Freshwater Fish Species. Comparative Biochemistry and Physiology Part C: Comparative Pharmacology 81 (2):415–418. doi:10.1016/0742-8413(85)90030-1.
- Gadkari, D., 1988. "Effects of Atrazine and paraquat on Nitrifying Bacteria." Archives of Environmental Contamination and Toxicology 17 (4): 443–447.
- Gao, Y., Guo, S., Wang, Y., Yu, S., Wang, M., Lu, X., & Li, Y. (2019). Lymphocyte and its CD4+ and CD8+ subgroup changes after paraquat poisoning. Human and Experimental Toxicology, 38(9), 1024–1030. <https://doi.org/10.1177/0960327119851252>
- García S. (2016). La vigilancia de las intoxicaciones en Argentina y en América Latina. Notificación, análisis y gestión de eventos. Acta Toxicol. Argent. 24 (2): 134-160.
- García, S; Lopez Sarmiento, C.: Moreno, I.; Panero, S. (2000). Primer Informe Estadístico de Consultas Registradas por los CIAATs (Centros de Información, Asesoramiento y Asistencia Toxicológica) de la República Argentina. Ministerio de Salud de la Nación. Disponible en: https://www.toxicologia.org.ar/wp-content/uploads/2016/03/I_informe_estadistico_2000.pdf
- Gauthier, J.R., Mabury, S.A. 2020. The Environmental Degradation and Distribution of Saflufenacil, a Fluorinated Protoporphyrinogen IX Oxidase-Inhibiting Herbicide, on a Canadian Winter Wheat Field. Environmental Toxicology and Chemistry, vol 39(10), 1918-1928.
- Giulivi, C., Lavagno, C.C., Lucesoli, F., Novoa Bermúdez, M.J., Boveris, A. (1995). Lung damage in paraquat poisoning and hyperbaric oxygen exposure: superoxide-mediated inhibition of phospholipase A2. Free Radical Biology and Medicine 18 (2): 203-13.
- Gagneten, A.M., 2002. Efectos del herbicida paraquat sobre el zooplancton. Iheringia, Sér. Zool., Porto Alegre, 92(3):47-56.
- Gagneten, A.M., Marchese, M. 2003. Effect of Paraquat on freshwater zooplankton and zoobenthic assemblages in enclosure experiments. Ecohydrology Hydrobiology 3(4):255-256.
- Gobierno de Australia. Grains, Research and Development Corporation (GRDC). Disponible en: https://grdc.com.au/_data/assets/pdf_file/0027/126477/grdc_fs_pre-harvest-herbicide-pdf

- Goldner, W. S., Sandler, D. P., Yu, F., Hoppin, J. A., Kamel, F., & Levan, T. D. (2010). Pesticide use and thyroid disease among women in the agricultural health study. *American Journal of Epidemiology*, 171(4), 455–464. <https://doi.org/10.1093/aje/kwp404>
- Goodsoon, W.H., III, L. Lowe, D.O.Carpenter, y col. (2015). Assessing the carcinogenic potential of low-dose exposures to chemical mixtures in the environment: the challenge ahead. *Carcinogenesis* 36 (1): S254–S296.
- Guevara, G. 2016. Barbecho químico invernal. INTA EEA Saenz Peña, Chaco. Disponible en https://www.google.com/search?q=graciela+guevara+barbecho&rlz=1C1CHBF_esAR852AR852&oq=graciela+guevara+barbecho&aqs=chrome..69i57.8170j0i15&sourceid=chrome&ie=UTF-8
- Gunantilake, S., Seneff, S. & Orlando, L., (2019). Glyphosate's Synergistic Toxicity in Combination with Other Factors as a Cause of Chronic Kidney Disease of Unknown Origin. *Int. J. Environ. Res. Public Health*; 16, 2734, 2-26. doi:10.3390/ijerph16152734
- Gustafson, D. I. 1989. Groundwater ubiquity score: a simple method for assessing pesticide leachability. *Environ toxic chem.*, 8(4), 339-357.
- Gustafson, D. I. 1993. Pesticides in Drinking Water. New York: Van Nostrand Reinhold.
- Haley, T. (1979). Review of the Toxicology of paraquat (1,1'-Dimethyl-4,4'-bipyridinium Chloride). *CLINICAL TOXICOLOGY* 14(1): 1-46.
- Han, X., Yuan, R., Wang, G. Q., Zhang, C. J., 2014. Isolation of paraquat degrading bacteria and identification of degradation characteristics. *Anhui Agri. Sci. Bull.* 20, 38–39.
- Hance, R.J., Byast, T.H., Smith, P.D., 1980. "Apparent Decomposition of paraquat in Soil." *Soil Biology and Biochemistry* 12 (4): 447–448.
- Haque R, Freed VH; Environmental Dynamics of Pesticides, New York, NY: Plenum Press p. 97-114 (1975)
- Health Canada (2019). Pesticide Compliance and Enforcement Report for 2017-2018. Gobierno de Canadá. Disponible en: <https://www.canada.ca/en/health-canada/services/consumer-product-safety/reports-publications/pesticides-pest-management/corporate-plans-reports/pesticide-compliance-enforcement-report-2017-2018.html#c2>
- Hebert, V.R.; Miller, G.C., 1990. Depth dependence of direct and indirect photolysis on soil surfaces. *J. Agric. Food. Chem.*, 38, 913–918.
- Helling CS; Soil Sci Soc Amer Proc 35: 737-43 (1971)
- Henneberger, P. K., Liang, X., London, S. J., Umbach, D. M., Sandler, D. P., & Hoppin, J. A. (2014). Exacerbation of symptoms in agricultural pesticide applicators with asthma. *International Archives of Occupational and Environmental Health*, 87(4), 423–432. <https://doi.org/10.1007/s00420-013-0881-x>
- Hernández, J., Contreras Zúñiga, E., & Zuluaga Martínez, S. (2008). Intoxicación por paraquat: descripción de un caso clínico. *Acta Toxicológica Argentina*, 16(1), 5–8.
- Hornsby, A. G., R. Don Wauchope, and A. E. Herner. 1996. *Pesticide Properties in the Environment*. Berlin: Springer.
- Hossain, F., Ali, O., D'Souza, U. J. A., & Saw Naing, D. K. (2010). Effects of pesticide use on semen quality among farmers in rural areas of Sabah, Malaysia. *Journal of Occupational Health*, 52(6), 353–360. <https://doi.org/10.1539/joh.L10006>
https://www.epa.gov/sites/production/files/documents/rmpp_6thed_ch12_paraquatdiquat.pdf
https://www3.epa.gov/pesticides/chem_search/ppls/083529-00027-20110518.pdf
- Huang Y, Zan H, Bhatt P, Chen S. 2019 paraquat Degradation From Contaminated Environments: Current Achievements and Perspectives. *Frontiers in Microbiology* 10, 1754.
- Huang, Y., Zhan, H., Bhatt, P., Chen, S., 2019. paraquat Degradation From Contaminated Environments: Current Achievements and Perspectives. *Frontiers in Microbiology*. 10, 1754.
- Ikpesu, T.O., 2014. Assessment of occurrence and concentrations of paraquat dichloride in water, sediments and fish from Warri River Basin, Niger Delta, Nigeria. *Environ Sci Pollut Res*, 22(11):8517-8525.
- Imai, Y.; Kuwatsuka, S., 1989 Characteristics of paraquat degrading microbes. *J. Pestic. Sci.*, 14 (4), 475-480.

- INCHEM-JMPR, 1972; <http://www.inchem.org/documents/jmpr/jmpmono/v072pr23.htm>;
- INTA (2013?). Criterios para la Gestión de Uso de Plaguicidas con el Marco de un Ordenamiento Territorial. Compilador, E. Quargnolo. Instituto Nacional de Tecnología Agropecuaria. Ediciones INTA.
- IRIS (2010). U.S. Environmental Protection Agency's Integrated Risk Information System (IRIS) on paraquat (1910-42-5) Available from, as of March 29, 2010: <http://www.epa.gov/ncea/iris/index.html>
- Ismail, B.S., Sameni, M., Halimah, M., 2011. "Kinetics of the Microbial Degradation of 2,4-D and 14C-Labeled paraquat in Two Types of Tropical Agricultural Soil." World Applied Sciences Journal 14 (2): 324–333.
- Jafarinejad, S., 2015. Recent advances in determination of herbicide paraquat in environmental waters and its removal from aqueous solutions: a review. Int Res J Appl Basic Sci 9:1758–1774
- Jaiswal, D.K., Verma, J.P., Yadav, J., 2017. Microbe induced degradation of pesticides in agricultural soils. In: Singh SN (ed) Microbeinduced degradation of pesticides. Springer International Publishing, Cham, pp 167–189.
- Jenkins, J.J., Thomson, P.A. 1999. OSU Extension Pesticide Properties Database, Oregon State KEMI (National Chemicals Inspectorate). 1992. Pesticide Data Fact Sheet. Sweden.
- Jones, B.C., Huang, X. Mailman, R.B., Lu, L., Williams, R.W. (2014). The Perplexing Paradox of paraquat: The Case for Host-Based Susceptibility and Postulated Neurodegenerative Effects. Journal of Biochemical and Molecular Toxicology, 28(5): 191–197. <https://doi.org/10.1002/jbt.21552>.
- Joyce, M. (1969). Ocular damage caused by paraquat. Brit. J. Ophthalmol. 53: 688-690.
- Kamel, F., Goldman, S. M., Umbach, D. M., Chen, H., Richardson, G., Barber, M. R., Meng, C., Marras, C., Korell, M., Kasten, M., Hoppin, J. A., Comyns, K., Chade, A., Blair, A., Bhudhikanok, G. S., Webster Ross, G., William Langston, J., Sandler, D. P., & Tanner, C. M. (2014). Dietary fat intake, pesticide use, and Parkinson's disease. Parkinsonism and Related Disorders, 20(1), 82–87. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2013.09.023>
- Kenaga EE; Ecotox Environ Safety 4: 26-38 (1980)
- Kennedy GL Jr; Alkylpyridines and Miscellaneous Organic Nitrogen Compounds. Patty's Toxicology. 6th ed. (1999-2015). New York, NY: John Wiley & Sons, Inc. On-line Posting Date: 17 Aug 2012
- Kerle EA, Jenkins JJ and Vogue PA (2007). Understanding pesticide persistence and mobility for groundwater and surface water protection. Oregon State Univ Extension Service, EM8561-E.
- Kerle, E.A., J.J. Jenkins and P.A. Vogue, 1996. Understanding pesticide persistence and mobility for groundwater and surface water protection. Report EM 8561, Oregon State University Extension Service. <http://extension.oregonstate.edu/catalog/pdf/em/em8561-e.pdf>.
- Khan, S. K. 1980. Pesticides in the Soil Environment. Amsterdam: Elsevier.
- Kim, J., Ko, Y., & Lee, W. J. (2013). Depressive symptoms and severity of acute occupational pesticide poisoning among male farmers. Occupational and Environmental Medicine, 70(5), 303–309. <https://doi.org/10.1136/oemed-2012-101005>
- Knight BAG and Denny PJ, The interaction of paraquat with soil: adsorption by an expanding lattice clay mineral. Weed Res 10:40–48 (1970).
- Konthonbut, P., Kongtip, P., Nankongnab, N., Tipayamongkhool, M., Yoosook, W., & Woskie, S. (2018). paraquat exposure of pregnant women and neonates in agricultural areas in Thailand. International Journal of Environmental Research and Public Health, 15(6). <https://doi.org/10.3390/ijerph15061163>
- Koureas, M., Rachiotis, G., Tsakalof, A., & Hadjichristodoulou, C. (2017). Increased frequency of rheumatoid arthritis and allergic rhinitis among pesticide sprayers and associations with pesticide use. International Journal of Environmental Research and Public Health, 14(8). <https://doi.org/10.3390/ijerph14080865>
- Ladipo, M.K., Doherty, V.F., Oyebadejo, S.A. 2011. Acute Toxicity, Behavioural Changes and Histopathological Effect of Paraquat Dichloride on Tissues of Catfish (*Clarias Gariepinus*). International Journal of Biology 3(2):67-74.

- Lajmanovich, R.C., Izaguirre, M.F., Casco, V.H. 1998. Paraquat Tolerance and Alteration of Internal Gill Structure of *Scinax nasica* Tadpoles (Anura: Hylidae). Archives of Environmental Contamination and Toxicology, 34:364–369.
- Lebov, J.F., Engel, L.S., Richardson, D., Hogan, S.L., Hoppin, J.A. & Sandler, D.P. (2016) Pesticide use and risk of end-stage renal disease among licensed pesticide applicators in the Agricultural Health Study. Occup Environ Med, 73(1): 3–12. doi:10.1136/oemed-2014-102615.
- Lee SJ et al; J Agric Food Chem 43: 1343-47 (1999)
- Lee, S.J., Katayama, A., Kimura, M., 1995. "Microbial Degradation of paraquat Sorbed to Plant Residues." Journal of Agricultural and Food Chemistry 43 (5): 1343–1347.
- Lewis, K.A., Tzilivakis, J., Warner, D.J., Green, A. 2016. An international database for pesticide risk assessments and management, Human and Ecological Risk Assessment: An International Journal, 22: 1050-1064, DOI: 10.1080/10807039.2015.1133242.
- Lewis, R.J. Sr. (ed) Sax's Dangerous Properties of Industrial Materials. 11th Edition. Wiley-Interscience, Wiley & Sons, Inc. Hoboken, NJ. 2004., p. 2820
- Lewis, R.J. Sr.; Hawley's Condensed Chemical Dictionary 15th Edition. John Wiley & Sons, Inc. New York, NY 2007., p. 945
- Li Ch, Li X, Zhen W, Chen-hua J and Peng A (2011) Serum paraquat concentration detected by spectrophotometry in patients with paraquat poisoning. World J Emerg Med. 2011; 2(3): 179–184
- Li, Y., Ge, X.Z., Wang, X.Y., Gao, R., 2017. The Invention Discloses a Compound Bacterial Agent used to Degrade paraquat and a Preparation Method. China. Patent No CN 106520618 A. Beijing: National Intellectual Property Administration.
- Lin, Chih-Chuan, Kuang-Hung Hsu, Gwo-Jyh Chang (2020). Hemodynamic and electromechanical effects of paraquat in rat heart. #bioRxiv, Junio 2, 2020. doi: <https://doi.org/10.1101/2020.06.01.127464>
- Linder, G., Barbitta, J., Kwaiser, T. 1990. Short-Term Amphibian Toxicity Tests and Paraquat Toxicity Assessment. In Aquatic Toxicology and Risk Assessment: Thirteenth Volume, ASTM STP 1096, edited by W. G. Landis and W. H. van der Schalie, 189–198. Philadelphia, PA, USA: American Society for Testing and Materials.
- Liou, H.H., Tsai, M.C., Chen, C.J., Jeng, J.S., Chang, Y.C., Chen S.Y & Chen R.C. (1997). Environmental factors and risk Parkinson's disease: A case-control study in Taiwan. Neurology; 48:1583-1588
- Loaiza Cardenas, A. (2005). Lineamientos de política sobre uso y manejo mesurado de plaguicidas con énfasis en el sector agropecuario y forestal del departamento de Antioquia. Gobernacion de Antioquia, Medellín, Colombia. Marzo de 2005. Disponible en: https://www.corantioquia.gov.co/SiteAssets/Lists/Administrar%20Contenidos/EditForm/politica_plaguicidas.pdf
- Lock, E. A., and M. F. Wilks. 2010. "paraquat." In Hayes' Handbook of Pesticide Toxicology, edited by R. Krieger, 1771. Amsterdam: Elsevier.
- Long, KWJ, Dempsey, M, Gillings, E, and Shillabeer, N (1996) paraquat: degradation of 14C-labelled material in natural sediment-water systems. Study Report BL5569/B, Syngenta File No. PP148/0671.
- Lopez Sarmiento, C; Moreno, I.; Sagardoyburu, S. (2002). Tercer Informe Estadístico de Consultas Registradas por los CIAATs (Centros de Información, Asesoramiento y Asistencia Toxicológica) de la República Argentina. Ministerio de Salud de la Nación. Disponible en: https://www.toxicologia.org.ar/wp-content/uploads/2016/03/III_informe_estadistico_2002.pdf
- Lovejoy and Fiumera. (2019). Effects of Dual Exposure to the Herbicides Atrazine and Paraquat on Adult Climbing Ability and Longevity in *Drosophila melanogaster*. Insects, 10(11), 398. doi:10.3390/insects10110398
- Lukaszewicz G., Ondarza P., Shimabukuro V., Miglioranza K., Monserrat J.M., Menone M. 2010. Comparación metodológica de la determinación de malondialdehido (MDA) en la macrófita estuarial *Spartina densiflora* expuesta a Paraquat. III Congreso de la Sociedad de Toxicología y Química Ambiental SETAC. 12 al 14 de mayo de 2010, Santa Fe, Argentina.

- Lyman WJ et al; Handbook of Chemical Property Estimation Methods. Washington, DC: Amer Chem Soc pp. 8-12 (1990)
- M.F.A. Jallow*, D.G. Awadh, M.S. Albaho, V.Y. Devi, B.M. ThomasInt. (2017). Pesticide Knowledge and Safety Practices among Farm Workers in Kuwait: Results of a Survey. *J. Environ. Res. Public Health* 14, 340. doi:10.3390/ijerph14040340
- Ma, J., Li, Y., Niu, D., Li, Y., Li, X. 2014. Immunological effects of paraquat on common carp, *Cyprinus carpio* L. *Fish & Shellfish Immunology* 37:166-172.
- Ma, J., X. Li, Y. Li, and D. Niu. (2014) Toxic Effects of paraquat on Cytokine Expression in Common Carp, *Cyprinus carpio* L. *Journal of Biochemical and Molecular Toxicology* 28 (11): 501–509. doi:10.1002/jbt.21590.
- MacBean C, ed; e-Pesticide Manual. 15th ed., ver. 5.1, Alton, UK; British Crop Protection Council. paraquat dichloride (4685-14-7) (2008-2010)
- Magan. 2021. Manual de barbecho químico. Disponible en: <https://www.malezacero.com.ar/wp-content/uploads/2016/11/Manual-Barbecho.pdf>
- Maggioni, D.A. (2018). EVALUACIÓN DE RIESGOS POR INGESTA DIETARIA DE RESIDUOS DE PLAGUICIDAS. Tesis doctoral. Universidad Nacional del Litoral, Ciudad de Santa Fe, Santa Fe, Argentina.
- Maggioni, D.A., Signorini, M.L., y col. (2017). Comprehensive estimate of the Theoretical maximum daily intake of pesticide residues for chronic dietary risk assessment in Argentina. *J. Environ. Sci. Health, Part B* 52 (4). 256-266.
- Mangano, E.N., Shawn Hayley (2007). Inflammatory priming of the substantia nigra influences the impact of later paraquat exposure: Neuroimmune sensitization of neurodegeneration. *Neurobiology of Aging* 30 (2009) 1361–1378.
- Maqueda C et al; *Soil Sci* 148: 336-45 (1989)
- Martínez Vidal, J.L., Belmonte Vega, A., Sánchez López, F.J., Garrido Frenich, A., 2004. Application of internal quality control to the analysis of quaternary ammonium compounds in surface and groundwater from Andalusia (Spain) by liquid chromatography with mass spectrometry. *Journal of Chromatography A*, 1050:179–184
- Masanet, J., M.J. Gómez-Lechón, J.V. Castell (1988). Hepatic toxicity of paraquat in primary cultures of rat hepatocytes. *Toxicology in Vitro* 2(4): 275-282.
- Mekwatanakarn, P., Sivasithamparam, K., 1987. Effect of certain herbicides on saprophytic survival and biological suppression of the take-all fungus. *New Phytol.* 106, 153–159.
- Mena, C.: Bettini, M.; Cerda, P.; Concha, F.; Paris, E. (2004). Epidemiología de las intoxicaciones en Chile: una década de registros. [en línea]. *Rev Med Chile.* 132:493-499. Disponible en: <http://www.scielo.cl/pdf/rmc/v132n4/art13.pdf>
- MGAP (2020). Ministerio de Ganadería, Agricultura y Pesca (Uruguay). Dirección General de Servicios Agrícolas. Advertencia: el uso de paraquat en Colza/*Brassica carinata* causa desvíos de uso y violaciones en los niveles de residuos. Disponible en <https://www.gub.uy/ministerio-ganaderia-agricultura-pesca/comunicacion/noticias/advertencia-uso-paraquat-colzabrassica-carinata-causa-desvios-uso-violaciones>
- Ministerio de Salud (2009). Estrategia Nacional para la Prevención y Control de las Enfermedades Crónicas no Transmisibles (ENT). http://www.infoleg.gob.ar/basehome/actos_gobierno/actosdegobierno9-11-2009-1.htm
- Ministerio de Salud de Argentina (2014). Intoxicaciones e indicadores de efecto y exposición a agentes Tóxicos. Normativa y tutorial para la vigilancia a través del Sistema Nacional de Vigilancia de la Salud – SNVS (C2 y SIVILA). [en línea]. Actualización 2014 Buenos Aires, 2014. Disponible en: <http://www.msal.gov.ar/images/stories/epidemiologia/vigilancia/sivila/tutoriales/intoxicaciones-tutorial-consensuado-2014.pdf>.
- Morano A., Jimenez-Jimenez F.J., Molina J.A. & Antolin M.A. (1994) Risk-factors for Parkinson's disease: case-control study in the province of Caceres, Spain. *Acta Neurol Scand*; 89: 164-170.
- Moretto, A., y Colosio, C. (2011). Biochemical and toxicological evidence of neurological effects of pesticides: The example of Parkinson's disease. *NeuroToxicology* 32 (4): 383-91.

- Murray, R., Phillips, P., Bender, J., 1997. "Degradation of Pesticides Applied to Banana Farm Soil: Comparison of Indigenous Bacteria and a Microbial Mat." *Environmental Toxicology and Chemistry* 16 (1): 84–90.
- Murray, R.E.; Gibson, J.E. (1974). paraquat disposition in rats, guinea pigs and monkeys. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 27: 283-291.
- Mussi, M.A., Calcaterra, N.B. 2010. Paraquat-induced oxidative stress response during amphibian early embryonic development. *Comparative Biochemistry and Physiology. Toxicology & pharmacology*, 151(2):240-7
- Naciones Unidas. 2019. Sistema Globalmente Armonizado de Clasificación y Etiquetado de Productos Químicos, Edición 8 [Internet]. Disponible desde: <https://unece.org/ghs-rev8-2019>.
- Naudet, N., E. Antier, D. Gaillard, E. Mornignat, y col. (2017). Oral Exposure to paraquat Triggers Earlier Expression of Phosphorylated a-Synuclein in the Enteric Nervous System of A53T Mutant Human a-Synuclein Transgenic Mice. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* 76 (12): 1046–57.
- Nawong, C., Umsakul, K., Sermwittayawong, N., 2018. Rubber gloves biodegradation by a consortium, mixed culture and pure culture isolated from soil samples. *Brazi. J. Microbiol.* 49, 481–488.
- Nematdoost Haghi, B., Banaee, M. Effects of micro-plastic particles on paraquat toxicity to common carp (*Cyprinus carpio*): biochemical changes. *Int. J. Environ. Sci. Technol.* 14, 521–530 (2017). <https://doi.org/10.1007/s13762-016-1171-4>.
- Neumeister L and Isenring R (2011): Paraquat. Unacceptable health risks for users. 3rd Edition. Berne Declaration, Pesticide Action Network UK, PAN Asia and the Pacific.
- NIH: National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound Summary for CID 1988, paraquat. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/15939>. Revisado 13 Noviembre, 2020.
- NLM (2020): paraquat. Hazardous Substances Data Bank. National Library of Medicine (NLM). Bethesda, MD. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=paraquat>
- NPIRS (2021). National Pesticide Information Retrieval System's USEPA/OPP Chemical Ingredients Database on Paraquat (PC Code: 61601). Página NIPRS consultada Febrero 22, 2021. <http://npirspublic.ceris.purdue.edu/ppis/chemical.aspx>.
- Nunes, M. E., T. E. Müller, M. M. Braga, B. D. Fontana, V. A. Quadros, A. Marins, C. Rodrigues, et al. (2017) Chronic Treatment with paraquat Induces Brain Injury, Changes in Antioxidant Defenses System, and Modulates Behavioral Functions in Zebrafish. *Molecular Neurobiology* 54 (6): 3925–3934. doi:10.1007/s12035-016-9919-x.
- O'Leary, K.T., N. Parameswaran, L.C. Johnston, J.M. McIntosh, y col. (2008). paraquat exposure reduces nicotinic receptor-evoked dopamine release in monkey striatum. *J Pharmacol. Exp. Ther.* 327(1): 124–29.
- Observatorio SRT. (2014). Encuesta sobre Empleo, Protección Social y Condiciones de Trabajo de los Asalariados Agrarios. Resultados seleccionados. Disponible en: <https://www.argentina.gob.ar/srt/observatorio-srt/encuestas-salud-trabajo/asalariados-agrarios-2013-2014>
- Oghabian Z., Williams J., Mohajeri M., Nakhaee S., Shojaeepour S., Amirabadizadeh A., Elhamirad, S., Hajhosseini, M., Mansouri, B. & Mehrpour, O. (2019) Clinical features, treatment, prognosis, and mortality in paraquat poisonings: A hospital-based study in Iran. *J Res Pharm Pract*; 8:129-36. https://doi.org/10.4103/jrpp.JRPP_18_71
- OPDS (2008). Plaguicidas en la Provincia de Buenos Aires: Información Toxicológica, Ecotoxicológica y Aspectos Ambientales. Dirección Provincial de Recursos Naturales [Programa Gestión Ambiental en Agroecosistemas]. Organismo Provincial para el Desarrollo Sostenible, Gobierno Prov. Buenos Aires. Disponible en: <https://aulavirtual.agro.unlp.edu.ar/>
- Organización Panamericana de la Salud (2017). Vida saludable y el control de la diabetes ayudan a prevenir la enfermedad renal crónica. Organización Panamericana de la Salud, OPS. Marzo 10, 2017. https://www.paho.org/arg/index.php?option=com_content&view=article&id=10104:vida-saludable-y-el-control-de-la-diabetes-ayudan-a-prevenir-la-enfermedad-renal-

- [cronica&Itemid=234#:~:text=En%20Argentina%2C%20el%2010%25%20de,y%20la%20necesidad%20de%20trasplante](https://crónica&Itemid=234#:~:text=En%20Argentina%2C%20el%2010%25%20de,y%20la%20necesidad%20de%20trasplante)
- Organización Panamericana de la Salud. Harry, B., Balseiro, J., Harry, I., Schultz, A. & Mc Bean, R. (2016). Prevención de la conducta suicida. Perfil del comportamiento suicida en Guyana: Estudio retrospectivo de los años 2010 al 2012. Washington, DC; 43: 47. Disponible en: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/31167>
- Organización Panamericana de la Salud/ Organización Mundial de la Salud. (2013) La enfermedad renal crónica en comunidades agrícolas de Centroamérica. Documento conceptual. 52° Reunión Consejo Directivo. [en línea]. Washington. Disponible en: http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&task=doc_download&gid=22777&Itemid=270&ang=es
- Osano, O., A.A. Oladimeji, M.H.S. Kraak, W. Admiraal (2002). Teratogenic Effects of Amitraz, 2,4-Dimethylaniline, and Paraquat on Developing Frog (*Xenopus*) Embryos. Arch. Environ. Contam. Toxicol. 43: 42–49.
- OSHA (2016). HAZARD COMMUNICATION. Hazard Classification Guidance for Manufacturers, Importers, and Employers. Documento OSHA 3844-02 2016. <https://www.osha.gov/Publications/OSHA3844.pdf>
- Ouyang Y et al; Bull Environ Contam Toxicol 73: 725-31 (2004)
- Papini, S., Langenbach, T., Luchini, L.C., de Andréa M.M. 2006. Influence of substrate on bioaccumulation of ¹⁴C-paraquat in compost worms *Eisenia foetida*. J Environ Sci Health B, 41(5):523-30.
- Parker S, and Leahey JP (1988) paraquat Aqueous Photolysis at pH7, Unpublished Study Submitted by ICI Plant Protection Division, Jealott's Hill Research Centre, Bracknell, Berkshire, Report no. RJ0663B, Syngenta File no. PP148/0667.
- Parvez, S., and S. Raisuddin. (2006). Preexposure to Copper Modulates Nonenzymatic Antioxidants in Liver of *Channa punctata* (Bloch) Exposed to the Herbicide paraquat. Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology 76 (3): 545–551. doi:10.1007/s00128-006-0954-6.
- Pataranawat, P., Kitkaew, D., Suppaudom, K., 2012. paraquat contaminations in the chanthaburi river and vicinity areas, chanthaburi province, Thailand. Journal of Science, Technology, and Humanities, 10(1):17-24.
- Pateiro-Moure, M., Pérez-Novo, C., Arias-Estevez, M., Rial-Otero, R., Simal-Gándara, J., 2009. "Effect of Organic Matter and Iron Oxides on Quaternary Herbicide Sorption-Desorption in Vineyard-Devoted Soils." Journal of Colloid and Interface Science 333 (2): 431–438.
- Patel, S., V. Singh, A. Kumar, y col. (2006). Status of antioxidant defense system and expression of toxicant responsive genes in striatum of maneb- and paraquat-induced Parkinson's disease phenotype in mouse: Mechanism of neurodegeneration. Brain Research 1081: 9 – 18.
- Pesticides residues in food. Evaluations 2004, Part I-Residues volumen 1-182/1
- Platford RF; Chemosphere 12: 1107-11 (1983)
- Pontelli, R.C.N., M.C.O. Souza, M.Z. Fantuccia, M. de Andrade y .M. Rocha (2019). The role of endocrine disruptors in ocular surface diseases. Mecical Hypotheses 122: 157-164.
- PPDB: Pesticide Properties DataBase. University Hertfordshire. paraquat Retrieved December 10, 2020, from <https://sitem.herts.ac.uk/aeru/ppdb/en/Reports/505.htm>
- PubChem (2020). National Library of Medicine (US), National Center for Biotechnology Information; 2004-. PubChem Compound Summary for CID 15939, paraquat; <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/paraquat>
- Purisai, M.G., A.L. McCormack, S. Cumine, J. Li, M.Z. Isla, D.A. Di Monte (2007). Microglial activation as a priming event leading to paraquat induced dopaminergic cell degeneration. Neurobiol. Dis. 25 (2): 392–400.
- Ramos-Gutierrez, R.Y., Real-Ornelas, G.A., Gonzalez Ruiz, H.A., Lona-Reyes, J.C., Acuña-Chavez, N., Barriga-Marín, J.A. (2019) Tratamiento tardío de la intoxicación por paraquat en pacientes pediátricos. Reporte de dos casos. Acta toxicologica Argentina. 27 (3): 101-108

- Reinbold KA et al; Adsorption of Energy-Related Organic Pollutants: A Literature Review; USEPA- 600/3-79-086. Athens, GA: USEPA p. 105 (1979)
- Ricketts DC; Pestic Sci 55: 566-614 (1999)
- Ricketts, D., 1998 paraquat is intrinsically biodegradable. Book of Abstracts, 9th International Congress of Pesticide Chemistry, The Food-EnVironment Challenge; Royal Society of Chemistry and International Union of Pure and Applied Chemistry: London, Vol. 2, 6A018.
- Ricketts, D., 1999. The microbial biodegradation of paraquat in soil. Pestic. Sci., 55, 596-598.
- Riley D; BCPC Monogr 47: 11-20 (1991).
- Roberts, T.R., Dyson, J.S., Lane, M.C.G., 2002. Deactivation of the biological activity of paraquat in the soil environment: a review of long-term environmental fate. J. Agric. Food Chem. 50, 3623–3631.
- Rodea-Palomares I, Makowski M, Gonzalo S, González-Pleiter M, Leganés F, Fernández-Piñas F. (2015) Effect of PFOA/PFOS pre-exposure on the toxicity of the herbicides 2,4-D, Atrazine, Diuron and Paraquat to a model aquatic photosynthetic microorganism. Chemosphere 139:65-72. doi: 10.1016/j.chemosphere.2015.05.078.
- Rojo, Ana I., Carmen Cavada, María Rosa de Sagarra, Antonio Cuadrado (2007). Chronic inhalation of rotenone or paraquat does not induce Parkinson's disease symptoms in mice or rats. Experimental Neurology 208: 120–126
- Rongchap, W., Khamdahsag, P., Grisdanurak, N., 2016. Photocatalytic degradation of paraquat by using titanium dioxide on rice husk silica and zeolite in sodium form. Suranaree J Sci Technol 23:343–350
- Ross J and Robert I. Krieger (1980). Synthesis and properties of paraquat (methyl viologen) and other herbicidal alkyl homologs. J. Agric. Food Chem. 1980, 28, 5, 1026–1031.
- Saenz, M.A., Accorinti, J., Tortorelli, M.C. 1993. Toxicity of paraquat to a green alga *scenedesmus acutus*. Journal of Environmental Science and Health, Part B, 28:2, 193-204.
- Saenz, M.E., Accorinti, J., Tortorelli, M.C. 1994. Acción del herbicida paraquat sobre la productividad y crecimiento poblacional de una especie algal fitoplanctónica. Acta Toxicológica Argentina Vol 2 (1-2): 13-14.
- Saenz, M.E., Alberdi, J.L., Di Marzio, W.D., Accorinti, J., Tortorelli, M.C. 1997. Paraquat Toxicity to different Green algae. Bull. Environ. Contam. Toxicol. 58:922-928.
- Sahid, I., Hamzah, A., Aris, P.M., 1992. Effects of paraquat and alachlor on soil microorganisms in peat soil. Pertanika 15:121–5.
- Saint-Pierre, M., M.E. Tremblay, A. Sik y col. (2006). Temporal effects of paraquat/maneb on microglial activation and dopamine neuronal loss in older rats. J. Neurochem. 98: 760–772.
- Salazar-Lugo, R., C. Mata, A. Oliveros, L. M. Rojas, M. Lemus, and E. Rojas-Villarroel. 2011. Histopathological Changes in Gill, Liver and Kidney of Neotropical Fish *Collossoma macropomum* Exposed to paraquat at Different Temperatures. Environmental Toxicology and Pharmacology, 31 (3): 490–495. doi:10.1016/j.etap.2011.02.002.
- Sartori, F., Vidrio, E. 2018. Environmental fate and ecotoxicology of paraquat: a California perspective, Toxicological & Environmental Chemistry, DOI:10.1080/02772248.2018.1460369.
- SAYDA, OPS, AAMMA (2007). Secretaría de Ambiente y Desarrollo Sustentable, Ministerio de Salud. La problemática de los agroquímicos y sus envases, su incidencia en la salud de los trabajadores, la población expuesta por el ambiente. - 1a Ed. - Buenos Aires: Secretaría de Ambiente y Desarrollo Sustentable: OPS: AAMMA.
- Sebiomo, A., Ogundero, V.W., Bankole, S.A., 2011. Effect of four herbicides on microbial population, soil organic matter and dehydrogenase activity. African J. Biotechnol. 10, 770–778.
- SENASA, Diciembre 2020; <https://www.argentina.gob.ar/senasa/programas-sanitarios/productosveterinarios-fitosanitarios-y-fertilizantes/registro-nacional-de-terapeutica-vegetal>
- Singh, B., Singh, K., 2016. Microbial degradation of herbicides. Crit. Rev. Microbiol. 42, 245–261.
- Slade P, Photochemical degradation of paraquat. Nature (London) 207:515–516 (1965).
- Slade P, The fate of paraquat applied to plants. Weed Res 6:158–167 (1966).

- Smith, E.A., and Mayfield, C.I. (1978). paraquat: Determination, degradation, and mobility in soil. Water Air Soil Pollut. 9: 439–452.
- Smith, E.A., and Oehme, F.W. (1991). A review of selected herbicides and their toxicities. Vet. Hum. Toxicol. 33: 596–608.
- Sojo LE et al; Environ Sci Health B24: 619-46 (1989)
- Song, Y., Li, C., Luo, F., & Tao, Y. (2019). Clinical features and risk factors of acute kidney injury in children with acute paraquat intoxication. Journal of International Medical Research, 47(9), 4194–4203. <https://doi.org/10.1177/0300060519860032>
- Sprague, C. (2015), Michigan State University. Preharvest herbicide applications are an important part of direct-harvest dry bean production. Disponible en: https://www.canr.msu.edu/news/preharvest_herbicide_applications_are_an_important_part_of_direct_harvest_d
- SRT. (2020) Boletín Estadístico Anual de Accidentabilidad por Sector. Disponibles en: https://www.srt.gob.ar/estadisticas/acc_anual_sector.php
- Stevenson FJ; J Environ Qual 1: 333-43 (1972)
- Summers, L. A. 1980. The Bipyridinium Herbicides. New York, United States: Academic Press.
- Syngenta Crop Protection AG (2020). Centro de información sobre el paraquat. Disponible en www.paraquat.com/les
- Tagun, R., Boxall, A.B.A. (2018) The Response of *Lemna minor* to Mixtures of Pesticides That Are Commonly Used in Thailand. Bull Environ Contam Toxicol 100, 516–523. <https://doi.org/10.1007/s00128-018-2291-y>.
- Tang, Y., Hu, L., Hong, G., Zhong, D., Song, J., Zhao, G., & Lu, Z. (2018). Diagnostic value of complete blood count in paraquat and organophosphorus poisoning patients. Toxicology and Industrial Health, 34(7), 439–447. <https://doi.org/10.1177/0748233718770896>
- Tawara, T., T. Fukushima, N. Hojo Akio Isobe, K. Shiwaku, y col. (1996). Effects of paraquat on mitochondrial electron transport system and catecholamine contents in rat brain. Arch. Toxicol. 70: 585-589.
- TELAM (2016). Más de 200 vacas murieron intoxicadas por un herbicida (Prov. La Pampa). TELAM S.E., Agencia Nacional de Noticias, Sección Medio Ambiente. <https://www.telam.com.ar/notas/201611/170605-la-pampa-200-vacas-murieron-intoxicadas.html>
- The WHO Recommended Classification of Pesticides by Hazard and Guidelines to Classification 2019. World Health Organization. Disponible en: <https://www.who.int/publications/item/9789240005662>
- Thi Hue, N., Thi Phuong Mai, N., Hoang, N., Hoang Tung, N., 2018. paraquat in Surface Water of Some Streams in Mai Chau Province, the Northern Vietnam: Concentrations, Profiles, and Human Risk Assessments. Journal of Chemistry, Article ID 8521012.
- Thiruchelvam M, Richfield EK, Baggs RB, Tank AW, Cory-Slechta DA. The nigrostriatal dopaminergic system as a preferential target of repeated exposures to combined paraquat and maneb: implications for Parkinson's disease. J Neurosci 2000; 20: 9207-9214.
- Thiruchelvam, M.; Brockel, B.J.; Richfield, E.K.; Baggs, R.B.; Cory-Slechta, D.A. Potentiated and preferential effects of combined paraquat and maneb on nigrostriatal dopamine systems: Environmental risk factors for Parkinson's disease? Brain Res. 2000, 873, 225–234.
- Tian, X.M., Wang, X.L., Peng, S.T., Wang, Z., Zhou, R., Tian, H., 2018. Isolation, screening, and crude oil degradation characteristics of hydrocarbonsdegrading bacteria for treatment of oily wastewater. Water Sci. Technol. 78, 2626–2638.
- Tomlin CDS (ed.) (2003): Pesticide Manual: A World Compendium of Pesticides. British Crop Protection Council.
- Tortorelli, M C; Hernández, D.A.; Vázquez, G.R. and Salibián, A. (1990) Effects of paraquat on mortality and cardiorespiratory function of catfish fry *Plecostomus commersoni*. Archives of Environmental Contamination and Toxicology, 19:523-9.
- Trakulsrichai, S., Krongvorakul, J., Leelakunakorn, W., Khongjaroensakun, N., Nak sensin, W., Sriapha, C., Wanankul, W., & Auparakkitanon, S. (2018). paraquat Exposure Through Breast-

- feeding. Asia-Pacific Journal of Public Health, 30(7), 673–674. <https://doi.org/10.1177/1010539518808847>
- Trakulsrichai, S., Paisanrodjanarat, B., Sriapha, C., Tongpoo, A., Udomsubpayakul, U., & Wanankul, W. (2019). Clinical outcome of paraquat poisoning during pregnancy. *Clinical Toxicology*, 57(8), 712–717. <https://doi.org/10.1080/15563650.2018.1549328>
- Tsai, Wen-Tien (2013). A review on environmental exposure and health risks of herbicide paraquat. *Toxicol. Environ. Chem.* 95 (2): 197–206, DOI: 10.1080/02772248.2012.761999
- Tu, C.M., Bollen, W.B., 2006. Interaction between paraquat and microbes in soils. *Weed Res.* 8, 38–45.
- U.S. Environmental Protection Agency. 2020. ECOTOX User Guide: ECOTOXicology Knowledgebase System. Version 5.3. Available: <http://www.epa.gov/ecotox/>
- UE (2003). Informe de revisión relativo a la sustancia activa paraquat. Documento SANCO/10382/2002 –final.
- UE (2003). Informe de revisión relativo a la sustancia activa paraquat. Documento SANCO/10382/2002 –final.
- UNEP/WHO (2016). Endocrine Disrupting Chemicals – workplan for 2016-2020. Presentado en: 2nd Meeting of the Bureau of the International Conference on Chemicals Management, 5th session, Sao Paulo, Brazil. SAICM/ICCM.5/Bureau. 1/INF/3
- UNEP-FAO (2012). Draft Decision Guidance Document – paraquat. Rome, Secretariat of the Rotterdam Convention on the Prior Informed Consent Procedure for Certain Hazardous Chemicals and Pesticides in International Trade.
- United States Environmental Protection Agency (US EPA). (1997). Reregistration EligibilityDecision (RED): paraquat Dichloride. 11:61.
- Upton BR, Hendley P and Skidmore MW (1985), paraquat: Hydrolytic Stability in Water at pH 5, 7 and 9. Submitted by ICI Plant Protection Division, Jealott's Hill Research Centre, Bracknell, Berkshire, UK, Report no. RJ0436B, Syngenta File no. PP148/0666.
- US EPA; Estimation Program Interface (EPI) Suite. Ver. 4.11. Nov, 2012. Available from, as of Jun 2, 2015: <http://www.epa.gov/oppt/exposure/pubs/episuitedi.htm>
- USDA; Agric Res Service. ARS Pesticide Properties Database. Last Updated Oct 1, 2001. paraquat dichloride (1910-42-5). Available from, as of May 26, 2015: <http://www.usda.gov/wps/portal/usda/usdahome>
- USEPA (1988). Paraquat Dichloride – Request from Imperial Chemical Industries (ICI) Americas, Inc. (subject: classification of paraquat as an oncogen; submission of additional toxicological data). Health Effects Division, US Environmental Protection Agency, April 8th 1988. HED Records Center Series Reviews – File R051218, pp. 1-88. Disponible en: <https://archive.epa.gov/pesticides/chemicalsearch/chemical/foia/web/pdf/061601/061601-1988-04-08a.pdf>
- USEPA (2011). Approved Label, Para-SHOT 3.0. Registration Division, Office of Chemical Safety and Pollution Prevention, UNITED STATES ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY, Washington, D.C., Mayo 2011.
- USEPA (2011). paraquat Dichloride: Proposed Interim Mitigation Decision. US Environmental Protection Agency, OPP office. Washington DC, USA. <file:///C:/Users/DELL/Downloads/EPA-HQ-OPP-2011-0855-0031.pdf>
- USEPA (2012). Endocrine Disruptor Screening Program - Universe of Chemicals and General Validation Criteria. U.S. Environmental Protection Agency. November 2012. <https://www.epa.gov/endocrine-disruption/endocrine-disruptor-screening-program-edsp-universe-chemicals>
- USEPA (2013). Recognition and Management of Pesticide Poisonings, 6th edition. Capítulo 12: Parquat and Diquat. J.R.Roberts y J. Routt Reigart. Office of Pesticide Programs, U.S. Environmental Protection Agency. Disponible en: Https://www.epa.gov/sites/production/files/2015-01/documents/rmpp_6thed_final_lowresopt.pdf

- USEPA (2015). Hazard Categorization Criteria: <https://www.epa.gov/sites/production/files/2015-09/documents/ghscrriteria-summary.pdf>
- USEPA (2016). paraquat dichloride. Proposed Interim Mitigation Decision. March 2nd 2016. <file:///C:/Users/DELL/Downloads/EPA-HQ-OPP-2011-0855-0031.pdf>
- USEPA (2018). Federal Register, Rules and Regulations. 83 (No. 121), June 22, 2018 / Rules and Regulations.
- USEPA (2018). Recognition and management of poisonings by pesticides. Chapter 12, Paraquat and Diquat. 6th edition. Edicion actualizada por: J.R. Roberts y J. Routh Reigart, US Environmental Protection Agency. EEUU.
- USEPA (2019). Paraquat Dichloride: Draft Human Health Risk Assessment in Support of Registration Review. UNITED STATES ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY, OFFICE OF CHEMICAL SAFETY AND POLLUTION PREVENTION. Memorandum, June 26th 2019.
- USEPA (2019). paraquat Dichloride: Draft Human Health Risk Assessment in Support of Registration Review, June 26th 2019. file:///C:/Users/DELL/Downloads/EPA-HQ-OPP-2011-0855-0121_content.pdf
- USEPA (2008). https://www.epa.gov/pesticide-science-and-assessing-pesticide-risks/guidance-reporting-environmental-fate-and-transport#I_B_three
- USEPA, 1997, 2019; Documentos disponibles en:
1- https://www3.epa.gov/pesticides/chem_search/ppls/085678-00058-20191230.pdf; 2- <https://archive.epa.gov/pesticides/reregistration/web/pdf/0262red.pdf>
- USEPA. (1997). United States Environmental Protection Agency Reregistration Eligibility Decision (RED): Paraquat Dichloride. 11:61.
- USEPA.(2020). ECOTOX User Guide: ECOTOXicology Knowledgebase System. Version 5.3. United States Environmental Protection Agency Available: <http://www.epa.gov/ecotox/>
- USGS (2021). Estimated Annual Agricultural Pesticide Use Maps: Acetochlor. National Water-Quality Assessment (NAWQA) Project. United States Geological Survey. Revisión, Febrero 22, 2021. Disponible en: https://water.usgs.gov/nawqa/pnsp/usage/maps/show_map.php?year=2017&map=PARAQUAT&hilo=L&disp=Paraquat
- Veríssimo, G., Costa Moreira, J., Meyer, A., 2018. paraquat Contamination in Surface Waters of a Rural Stream in the Mountain Region in the State of Rio De Janeiro Southeastern Brazil. Journal of Environmental and Toxicological Studies, volume 2 (1).
- Viale Lopez, G. (2014). Revisión Bibliográfica: Intoxicaciones por paraquat. Medicina Legal de Costa Rica - Edición Virtual; 31 (2). Disponible en: http://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1409-00152014000200009&lng=en&tlng=es.
- Vinent AJA et al; J Agric Food Chem 31: 662-4 (1983)
- Vismara, C., Battista, V., Vailati, G., Bacchetta, R. 2000. Paraquat Induced Embryotoxicity on Xenopus laevis Development. Aquatic Toxicology 49 (3):171–179. doi:10.1016/s0166-445x(99)00080-6.
- Von Campenhausen, S., Bornschein B., Wick R., et al. (2005). Prevalence and incidence of Parkinson's disease in Europe. Eur. Neuropsychopharmacol. 15: 473–90
- Waggoner, J. K., Henneberger, P. K., Kullman, G. J., Umbach, D. M., Kamel, F., Beane Freeman, L. E., Alavanja, M. C. R., Sandler, D. P., & Hoppin, J. A. (2013). Pesticide use and fatal injury among farmers in the Agricultural Health Study. International Archives of Occupational and Environmental Health, 86(2), 177–187. <https://doi.org/10.1007/s00420-012-0752-x>
- Wang, A., Costello, S., Cockburn, M., Zhang, X., Bronstein, J., & Ritz, B. (2011). Parkinson's disease risk from ambient exposure to pesticides. European Journal of Epidemiology, 26(7), 547–555. <https://doi.org/10.1007/s10654-011-9574-5>
- Wang, X., Zhang, M., Ma, J., Zhang, Y., Hong, G., Sun, F., Lin, G., & Hu, L. (2015). Metabolic changes in paraquat poisoned patients and support vector machine model of discrimination. Biological and Pharmaceutical Bulletin, 38(3), 470–475. <https://doi.org/10.1248/bpb.b14-00781>.

- Wauchope RD et al; Rev Environ Contam Toxicol 123: 1-155 (1992)
Webb RMT et al; J Environ Qual 37: 1145-57 (2008)
- Wegman D, Crowe J, Hogstedt C, Jakobsson K, Wesseling C. Eds. Nefropatía Mesoamericana: informe del segundo taller internacional de investigación. 2015. Informe técnicos IRET, n° 36 ISBN 978-9968-924-35-1
- WHO (World Health Organization). Environ Health Criteria 39: paraquat and Diquat p.19 (1984). Geneva. Revisado 13 Noviembre 2020
- WHO/FAO [1971]. paraquat (AGP:1970/M/12/1). WHO/FOOD ADD/71.42 1970 Evaluations of some pesticide residues in foods [The monographs]. Joint Meeting of the FAO Working Party of Experts; WHO Expert Group on Pesticide Residues, Roma, Noviembre 9-16, 1970. Food and Agriculture Organization of the United Nations (FAO); World Health Organization, Rome, Italy. Disponible en: <http://www.inchem.org/documents/impr/jmpmono/v070pr19.htm>
- WHO/INCHEM (1984). Environmental Health Criteria, Report EHC #39. paraquat and Diquat. International Program on Chemical Safety, World Health Organization. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/37301/9241540994-eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
- WHO/INCHEM (2000). paraquat. International Programme on Chemical Safety (INCHEM), Poisons Information Monograph PIM399. Revisión temática original: C. Ashton & Leahy, N., Londres, UK, 1989. Disponible en: <http://www.inchem.org/documents/pims/chemical/pim399.htm>
- WHO/JMPR (1976). PARAQUAT. Joint Meeting of Pesticide Research, World Health Organization. <http://www.inchem.org/documents/impr/jmpmono/v076pr19.htm>
- Widdowson, P.S., M.J. Farnworth, y col. (1996). No changes in behaviour, nigro-striatal system neurochemistry or neuronal cell death following toxic multiple oral paraquat administration to rats. Human and Experimental Toxicology 15: 583-91.
- Wolansky, M.J.; Tornero-Velez, R. (2013). Critical consideration of the multiplicity of experimental and organismic determinants of pyrethroid neurotoxicity: A proof of concept. J. Toxicol. Environ. Health B Crit. Rev 16 (8): 453-90
- Woryi, J.T., Ugbomeh, A.P., Gabriel, U.U., Daka, E.R. 2020. Chronic Effects of Paraquat on Haematology of African Catfish (*Clarias gariepinus*). International Journal of Innovative Science, Engineering & Technology 7(3): 73-83.
- WSSA; Herbicide Handbook of the Weed Science Society of America, 6th ed. Champaign, IL: Weed Sci Soc Amer p. 202-4 (1989)
- WSSA, Weed Science Society of America. (2014). Herbicide Handbook. Tenth edition. Ed. Shaner, D.L. Lawrence, KS, USA, 513p.
- Wu, C.Y., Liu, J.K., Chen, S.S., Deng, X., Li, Q.F., 2013. "Isolation and Characterization of paraquat-Degrading Extracellular Humus-Reducing Bacteria from Vegetable Field." Advanced Materials Research 807–809: 1026–1030.
- Wunnappuk, K., Mohammed, F., Gawarammana, I., Liu, X., Verbeeck, R. K., Buckley, N. A., Roberts, M. S., & Musuamba, F. T. (2014). Prediction of paraquat exposure and toxicity in clinically ill poisoned patients: a model based approach. British Journal of Clinical Pharmacology, 78(4), 855–866. <https://doi.org/10.1111/bcp.12389>
- Xu, X., Cui, Z., & Wang, S. (2018). Joint toxicity on hepatic detoxication enzymes in goldfish (*Carassius auratus*) exposed to binary mixtures of lead and paraquat. Environ. Toxicol. Pharmacol. 62, 60–68.
- Y.L. Guo, B.Jr Wang, C-C Lee, J. Der Wang (1996). Prevalence of dermatoses and skin sensitization associated with use of pesticides in fruit farmers of southern Taiwan. Occupational and Environmental Medicine 53: 427-31.
- Ye, P., Lemley, A.T., 2008. "Adsorption Effect on the Degradation of Carbaryl, Mecoprop, and paraquat by Anodic Fenton Treatment in an SWy-2 Montmorillonite Clay Slurry." Journal of Agricultural and Food Chemistry 56 (21): 10200–10207.

“Paraquat”

- Yeates, G.W., Stout, J.D., Ross, D.J., Dutch, M.E., Thomas, R.F., 1976. Long-term effects of paraquat-diquat and additional weed control treatments on some physical, biological, and respiratory properties of a soil previously under grass. New Zeal. J. Agric. Res. 19, 51–61.
- Yoovathaworn K., Podprasart, V., Satayavivad, J. (2008). Bioaccumulation of paraquat following a single dose and multiple dose exposure in male Wistar rats. Abstracts of the 2nd Asian Pacific Regional ISSX (*International Society for the Study of Xenobiotics*) Meeting. May 11-13, 2008. Shanghai, China. Drug Metab. Rev. 40 (Suppl. 2): 1-226. doi: 10.1080/03602530802110389.
- Zahedi, F., Behpour, M., Ghoreishi, S.M., Khalilian, H., 2015. Photocatalytic degradation of paraquat herbicide in the presence TiO₂ nanostructure thin films under visible and sun light irradiation using continuous flow photoreactor. Sol Energy 120:287–295.
- Zauscher, F., Chalela, G., Kopytko, M., 2002. Biodegradation of two commercial herbicides (Gramoxone and Matancha) by the bacteria *Pseudomonas putida*. Electron. J. Biotechn. 5, 182–195.
- Zhou Q, Kan B, Jian X, Zhang W, huimin I, Zhang Z. 2013. paraquat poisoning by skin absorption: Two case reports and a literature review. Experimental and Therapeutic Medicine 6: 1504-1506.

11- ANEXO

11. ANEXO
11.1 Metodología de selección de trabajos científicos
Tabla A1: Principios activos de paraquat, país de origen y concentraciones expresadas como g/L
Tabla A2: Empresas que tienen registradas en Argentina, formulaciones comerciales de paraquat
Tabla A3: Efectos de paraquat en estudios de laboratorio
Tabla A4: Efectos de paraquat en comunidades acuáticas
Tabla A5: Efectos de paraquat en salud humana

11.1. Metodologías de selección de trabajos técnico-científicos sobre el herbicida paraquat a incluir en cada informe

Los integrantes de cada equipo de trabajo interactuaron durante el mes de Septiembre 2020 por medio de reuniones virtuales por subgrupos y en 4 oportunidades, por medio de teleconferencias virtuales donde estuvieron presentes la mayoría o la totalidad de los integrantes de los equipos.

Para establecer los criterios de aptitud en función de la pertinencia y rigurosidad científica de los documentos que serán utilizados para la elaboración del informe, primero se consideró en forma preliminar la disponibilidad y suficiencia de las fuentes de información privadas, oficiales, sectoriales o multilaterales nacionales e internacionales para cada aspecto toxicológico y ecotoxicológico a analizarse. Siguiendo las recomendaciones del solicitante de los informes (Ministerio de Ambiente) se priorizó el relevamiento y análisis de la información ambiental, ecotoxicológica y epidemiológica-sanitaria relativa al uso de estos herbicidas en Argentina, y en el caso que los datos disponibles para Argentina fueran insuficientes para elaborar conclusiones, se recurrirá a bases de datos regionales y/o internacionales.

Luego se acordó por consenso qué tipo de trabajos serán relevados, incluidos y examinados como evidencia técnica y/o científica válida, cuáles trabajos no serán relevados ni considerados y en qué casos se incluirían trabajos por vía de excepción, luego de acuerdo por unanimidad, consenso o mayoría simple, según sea el caso. Además, si alguno de los documentos resultara de categorización ambigua respecto a su calidad académica/científica por parte de los integrantes del

equipo, se someterá a discusión para definir su inclusión o exclusión dentro de cada equipo de trabajo.

En el caso de incluirse documentos técnicos y/o científicos que no cumplan con las condiciones de las categorías 1-2-3-4 (ver la descripción más abajo), la justificación de la pertinencia y utilidad para elaborar conclusiones y recomendaciones basadas en la evidencia científica será explícitamente establecida en el informe en la modalidad caso-por-caso.

Los mismos criterios de categorización de relevancia, pertinencia, validez y rigurosidad científica de los documentos encontrados y considerados serán aplicados para todos los aspectos revisados: caracterización de la sustancia (propiedades físico-químicas; estabilidad, movilidad y patrones de disipación en el ambiente aéreo, terrestre y acuático, según corresponda), metodologías de uso/aplicación, datos de monitoreos, usos permitidos y no permitidos, efectos sobre los seres vivos (salud humana y ambiental), estimación de la magnitud de la exposición, peligro y riesgo, status de los registros de uso en las Autoridades Regulatorias de Argentina y a nivel internacional.

- CATEGORÍAS ESTABLECIDAS a priori

Categoría C 1

- Publicaciones técnicas y científicas de revistas indexadas nacionales o internacionales; libros o capítulos de libros con proceso de aceptación de evaluación por pares. Este grupo de documentos incluirá: Comunicaciones Cortas, Artículos de Investigación Original, Relevamientos, Revisiones Temáticas, Resúmenes Extendidos de Presentaciones en Congresos Nacionales e Internacionales.
- Documentos oficiales – Comités de expertos de organismos públicos internacionales y sociedades científicas reconocidas de países de alta vigilancia ambiental y epidemiológica (principalmente EEUU, Canadá, Japón, UE, Reino Unido, Australia) oficiales, entes internacionales para los temas específicos a tratar (MINCYT, CONICET, CICPBA, Society of Environmental Toxicology and Chemistry, Society of Toxicology, Society for Risk Analysis, INTA, INTI, INA, Min. Ambiente, MINSAL, ANMAT, RSA-CONAL, WHO, PAHO, FAO/Codex, USEPA, OECD, EFSA, ECHA, entre otros).
- Informes elaborados por otros grupos académicos, científicos, agroeconómicos, multilaterales y ONGs (Asociación Toxicológica Argentina, Sociedad de Toxicología y Química Ambiental-ARG, Sociedad Iberoamericana de Salud Ambiental, International Institute of Life Sciences [ILSI Internacional], ILSI Argentina, Colegios de Agrónomos Provinciales, Oficinas de Gobierno Municipales, Provinciales o Regionales de las Áreas Salud, Ambiente, Economía-

Aduanas, Agricultura, Seguridad y Desarrollo Social, Cámaras y Corporaciones del sector privado, otros a considerar; cuando al menos la mitad de los firmantes pertenezcan a Instituciones técnico-científicas, Universidades Nacionales, etc.

A los efectos de la construcción de una base de datos (en el gestor bibliográfico on line Mendeley u otra afín) los documentos se subdividirán en:

1-A. (ARGENTINA): cuando la información de peligro, exposición y riesgo presente en el documento sea referente a nuestro país.

- 1-I. (INTERNACIONAL): cuando la información de peligro, exposición y riesgo sea referente a otros países.

Categoría: C 2

Publicaciones técnicas y científicas de revistas sin proceso de evaluación por pares, pero que incluyan detalles metodológicos completos y no se presente evidencia de no validez o ambigüedad.

- Compilaciones de comunicaciones en congresos con resumen extendido (presentaciones orales y/o posters completos) que incluyan un grado avanzado de detalles metodológicos.
 - Tesis* de grado y post-grado. *Nota: generalmente se encuentran incluídas en una base de datos de acceso libre-público una vez que ha pasado un cierto tiempo para la publicación de los resultados principales.
 - Libros o capítulos de libros sin proceso de evaluación por pares (por invitación), siempre y cuando se justifique su relevancia, pertinencia y haya suficiente información para considerar su validez.
-
- 2-A. (ARGENTINA)
 - 2-I. (INTERNACIONAL)

Categoría: C 3

- Otras publicaciones, boletines no indizados y/o sin revisión por pares (revistas varias de organismos públicos y privados, Universidades Nacionales).

➤ Artículos de divulgación científica (tales como: Revistas Investigación y Ciencia; Drug Discovery Today; Waste Magazine; Revistas Ciencias de la Salud y Ciencia agraria y otras), cuando los contenidos del artículo queden respaldados por documentos de las Categorías C1-C2.

- 3-A. (ARGENTINA)
- 3-I. (INTERNACIONAL)

Categoría: C 4

➤ **Resúmenes breves de congresos nacionales y/o internacionales.** Estos documentos podrán pasar a la categoría **C3** más como excepción que como regla y sólo en el caso por el cual para ese tópico/tema no haya una masa crítica de documentos de grupos C1-C2-C3. En todos los casos, si llegara a incluirse información de documentos de clase C4 en la elaboración de conclusiones preliminares o finales, se explicitará y justificará su inclusión en función de su relevancia, pertinencia, utilidad y validez.

11.2. Relevamiento de trabajos técnico-científicos

En relación al objetivo del primer informe de avance sobre “Relevamiento y metodología de selección de trabajos técnico-científicos previos” se realizó una búsqueda de información sobre antecedentes bibliográficos en relación a las propiedades fisicoquímicas, los usos, el comportamiento ambiental, los efectos y el riesgo para el ambiente y la salud humana de los herbicidas paraquat.

De manera de sistematizar la información relevada, los trabajos encontrados fueron incluidos en la base de datos bibliográfica “Mendeley”, en adelante la “Base”. Dicha herramienta fue seleccionada dado que es gratuita, los documentos quedan almacenados en la nube y pueden ser gestionados tanto de forma “online” como a través de una aplicación de escritorio. La Base puede luego ser exportada a otros gestores bibliográficos si ello fuera necesario. El acceso a la base en línea se hace a través del link: <https://www.mendeley.com/> vía el grupo privado denominado “CONICET-GIAH-ATZ” y creado a tal fin. Para ello se debe solicitar la autorización correspondiente a un administrador que por el momento es un miembro del Grupo Ad-hoc. Finalizado el informe, la administración será transferida a un miembro del Ministerio quién podrá decidir si mantiene o cambia el nombre del grupo o si exporta la Base a otro sistema dando de baja el Grupo.

“Paraquat”

Los trabajos cargados en la Base se separaron en tres carpetas, uno para cada herbicida y se clasificaron utilizando los tipos de documentos que por defecto contempla la herramienta (ej. artículos de revistas científicas, libros, capítulos de libro, tesis, etc.). Además, se generaron subcarpetas las cuales a su vez se dividieron según se trate de estudios sobre características fisicoquímicas, distribución ambiental, efectos biológicos, salud humana, etc.

De acuerdo a los criterios de calidad/confiabilidad de la información explicados previamente, cada trabajo es clasificado como 1-A y 1-I, 2-A y 2-I, 3-A y 3-I, 4-A y 4-I a medida que se incorpora en la base de datos.

Hasta el momento, la base cuenta con 43 documentos cargados de paraquat. Esta base se podrá seguir alimentando durante la elaboración de los informes subsiguientes.

Los datos más relevantes publicados en aquellos trabajos realizados en regiones o especies locales de Argentina serán volcados en bases de datos temáticas (ej. comportamiento ambiental, concentraciones ambientales, efectos ecotoxicológicos, efectos salud humana, etc.) construidas en Excel cuyos esquemas se adjuntan.

11.3. Elaboración de tablas para el relevamiento de la información que se extrae de cada trabajo técnico-científico

Las Tablas A3, A4, A5 contemplarán las tablas que contendrán la información relacionada a datos puntuales sobre i) niveles de contaminantes (paraquat) en matrices ambientales, ii y iii) efectos sobre la biota en estudios de laboratorio y a campo, y iv) efectos en mamíferos extrapolables a humanos.

“Paraquat”

Tabla A1: Principios activos de paraquat, país de origen y concentraciones expresadas como g/L.

PRINCIPIO ACTIVO	EMPRESA REGISTRANTE	ORIGEN	CONCENTRACIÓN g/L
PARAQUAT	SYNGENTA AGRO S.A.	INGLATERRA	36,2
PARAQUAT	SYNGENTA AGRO S.A.	BRASIL	36,2
PARAQUAT	BIESTERFELD ARGENTINA S.A.	CHINA	42
PARAQUAT	DVA AGRO GMBH	CHINA	42
PARAQUAT DICLORURO	HELM ARGENTINA S.R.L.	CHINA	42
PARAQUAT DICLORURO	STOCKTON S.A.	CHINA	44,2
PARAQUAT DICLORURO	SYNTech RESEARCH S.R.L.	TAIWAN	45
PARAQUAT DICLORURO	ADAMA ARGENTINA S.A.	CHINA	44,5
PARAQUAT DICLORURO	RAINBOW AGROSCIENSES S.A.	CHINA	42
PARAQUAT DICLORURO	SHARDA CROPACHEM LIMITED EMP.EXT.	CHINA	42
PARAQUAT DICLORURO	RED SURCOS S.A.	CHINA	42
PARAQUAT DICLORURO	RED SURCOS S.A.	CHINA	43
PARAQUAT DICLORURO	GRUPO AGROS S.A.	CHINA	44,2
PARAQUAT DICLORURO	GENBRA ARGENTINA S.A.	CHINA	45
PARAQUAT DICLORURO	AAGROCO S.A.	CHINA	44,2
PARAQUAT DICLORURO	SINER S.A.	CHINA	42
PARAQUAT DICLORURO	AGRARIA 54 S.R.L.	CHINA	46,2
PARAQUAT DICLORURO	AGROCAC S.R.L.	CHINA	44,2
PARAQUAT DICLORURO	SIGMA AGRO S.A.	CHINA	45
PARAQUAT DICLORURO	EFEL S.A.S.	CHINA	45
PARAQUAT DICLORURO	ROTAM DE ARGENTINA AGROQUI S.R.L.	CHINA	44,2
PARAQUAT DICLORURO	PILARQUIM ARGENTINA S.R.L.	CHINA	45

"Paraquat"

Tabla A2: Presentación de formulaciones comerciales de PARAQUAT / paraquat Dicloruro. CT= categoría toxicológica. Los colores identifican las categorías toxicológicas de los compuestos, siendo amarilla CT= 2 y azul CT=3. EST= estado

Empresa	Marca Comercial	Ingrediente Activo	CT	Conc.	Est	Unidad
UPL ARGENTINA S.A.	DEFOLEX	PARAQUAT	II	27,6	SL	Lt
SYNGENTA AGRO S.A.	GRAMOXONE SUPER	PARAQUAT	II	20	SL	Kg
DISTRICAMPO S.R.L.	DISTRQUAT	PARAQUAT	II	27,6	SL	Lt
HELM ARGENTINA S.A.	BARON	PARAQUAT	II	27,6	SL	Lt
STOCKTON S.A.	PARAQUAT STOCKTON	PARAQUAT	II	27,6	SL	Lt
HELM ARGENTINA S.A.	HEROQUAT 27,6	PARAQUAT	II	27,6	SL	Lt
SYNTECH RESEAU S.R.L.	PARAQUAT SINON	PARAQUAT	II	27,6	SL	Lt
NUFARM S.A.	PARAQUAT NUFARM	PARAQUAT	II	27,6	SL	Lt
SYNGENTA AGRO S.A.	HERBOXONE	PARAQUAT	II	27,6	SL	Lt
ARANAMI S.A.	ARAQUAT	PARAQUAT	II	27,6	SL	Lt
ADAMA ARGENTINA S.A.	ADAMA SECAFOL ESSENTIAL	PARAQUAT	II	27,6	SL	Lt
RAINBOW AGROSCIENSES S.A.	RAINQUAT	PARAQUAT	II	27,6	SL	Lt
FALCROP S.A.	FALQUAT	PARAQUAT	II	27,6	SL	Lt
AGM ARGENTINA S.A.	PARAQUAT AGM	PARAQUAT	II	27,6	SL	Lt
PHILAGRO S.A.	PARAQUAT PHILAGRO	PARAQUAT	II	27,6	SL	Lt
NUFARM S.A.	NUFARM PARAQUAT	PARAQUAT	II	27,6	SL	Lt
AGROEMPRESA COOPERATIVA S.A.	PARAQUAT KEMSURE	PARAQUAT	II	27,6	SL	Lt
FARM CHEMICALS ARGENTINA S.R.L.	PARAQUAT FARM CHEMICALS	PARAQUAT	II	27,6	SL	Lt
RED SURCOS S.A.	FOGO SF	PARAQUAT	II	27,6	SL	Lt
GLEBA S.A.	PARAGLEX	PARAQUAT	II	27,6	SL	Lt
RED SURCOS S.A.	FOGO SURCOS	PARAQUAT	II	27,6	SL	Lt
SHARDA CROP CARE LIMITED SUC. EMPRESA S.L.	PARAQUAT SHARDA	PARAQUAT	II	27,6	SL	Lt
RED SURCOS S.A.	FOGO 27,6 SL	PARAQUAT	II	27,6	SL	Lt
NUTRIEN AG SOLUTI ARGENTINA S.A.	KEMAZON	PARAQUAT	II	27,6	SL	Lt
CROPMAX S.A.	CROPMAX PARAQUAT	PARAQUAT	II	27,6	SL	Lt
SINER S.A.	KUAT	PARAQUAT	II	27,6	SL	Lt
INSUMOS AGROQUIMICOS S.A.	PARAQUAT INSUAGR	PARAQUAT	II	27,6	SL	Lt
FORMULAGRO S.R.L.	PARAQUAT FORMULAGRO	PARAQUAT	II	27,6	SL	Lt
GRUPO AGROS S.A.	PARAQUAT II AGROS	PARAQUAT	II	27,6	SL	Lt
AGROEMPRESA COOPERATIVA S.A.	DESECANTE KEMSURE	PARAQUAT	II	27,6	SL	Lt
AGROEMPRESA COOPERATIVA S.A.	PARACUAT KEMSURE	PARAQUAT	II	27,6	SL	Lt
BORCHES Y CIA S.A.	PARAQUAT MAX	PARAQUAT	II	27,6	SL	Lt

"Paraquat"

ARECO SEMILLAS S	PARAQUAT 27,6 AS	PARAQUAT	II	27,6	SL	Lt
MOLINO CAÑU S.A.C.I.F.I.A.	GREEN PARAQUAT 21%	PARAQUAT	II	27,6	SL	Lt
HUAGRO S.A.	PARAQUAT HUAGRO	PARAQUAT	III	27,6	SL	Lt
ATANOR S.C.A.	FIREBALL	PARAQUAT	II	27,6	SL	Lt
SINER S.A.	PARAQUAT 27,6 SINE	PARAQUAT	II	27,6	SL	Lt
ASOCIACION COOPERATIVAS ARGENTINAS COOP	DOGO 27,6 SL	PARAQUAT	II	27,6	SL	Lt
AAGROCO S.A.	AGRIQUAT	PARAQUAT	II	27,6	SL	Lt
AGM ARGENTINA S.	LIGERO	PARAQUAT	III	27,6	SL	Lt
TECNOMYL S.A.	TECNOQUAT	PARAQUAT	III	27,6	SL	Lt
RURALCO SOLUCIONES S.A.	PARAQUAT 27,6 SIGMA	PARAQUAT	II	27,6	SL	Lt
TECNOMYL S.A.	QUATERNION	PARAQUAT	III	27,6	SL	Lt
TECNOMYL S.A.	YPF PARAQUAT HD	PARAQUAT	III	27,6	SL	Lt
CHEMOTECNICA S.A.	WEEDOWT SL	PARAQUAT	II	27,6	SL	Lt
FORMULAGRO S.R.L.	BLOWOUT	PARAQUAT	II	27,6	SL	Lt
AGROCAC S.R.L.	FUEGO	PARAQUAT	III	27,6	SL	Lt
RURALCO SOLUCIONES S.A.	PARAQUAT RURALCO	PARAQUAT	III	27,6	SL	Lt
BIESTERFELD ARGENTINA S.A.	PARAQUAT BIESTERF	PARAQUAT	II	20	SL	Lt
SYNGENTA AGRO S	CERILLO	PARAQUAT DIURON	II	20+10	SC	Lt
RAINBOW AGROSCIENSES S.A.	RAINQUAT PLUS	PARAQUAT DIURON	II	27,6+10	SC	Lt
RAINBOW AGROSCIENSES S.A.	COMQUAT	PARAQUAT DIURON	II	27,6+10	SC	Lt
LDC ARGENTINA S.A.	PARAQUAT PROTECT	PARAQUAT DICLORURO	II	27,6	SL	Lt
GENBRA ARGENTINA S.A.	TECNOQUAT I	PARAQUAT DICLORURO	III	27,6	SL	Lt
GAVIGLIO COMER S.A.	LENA	PARAQUAT DICLORURO	III	27,6	SL	Lt
ESEL S.A.S.	SINOQUAT	PARAQUAT DICLORURO	II	27,6	SL	Lt
TECNOMYL S.A.	QUATERNION	PARAQUAT DICLORURO	III	27,6	SL	Lt
SURCROPS S.R.L.	PARAQUAT SURCR 27,6	PARAQUAT DICLORURO	II	27,6	SL	Lt
YPF S.A.	YPF PARAQUAT HF	PARAQUAT DICLORURO	II	27,6	SL	Lt
LOS GRANOS AGROPECUARIA S.A.	PARAQUAT 27,6% LG	PARAQUAT DICLORURO	II	27,6	SL	Lt
AGROFINA S.A.	PARAQUAT AGROFINA	PARAQUAT DICLORURO	II	27,6	SL	Lt
COFCO INTERNACIONAL ARGENTINA S.A.	PARAQUAT ZAMBA	PARAQUAT DICLORURO	II	27,6	SL	Lt
AGROINSUMOS B S.A.	DELTAQUAT	PARAQUAT DICLORURO	II	27,6	SL	Lt

"Paraquat"

LANTHER QUIMICA S.A.	PARAQUAT LANTHER	PARAQUAT DICLORURO	III	27,6	SL	Lt
INSUMOS AGROQUIMICOS S.A.	PARAQUAT VELOCE	PARAQUAT DICLORURO	III	27,6	SL	Lt
SHARDA CROP LIMITED SUC. EMP.E	SHARDA QUAT	PARAQUAT DICLORURO	II	27,6	SL	Lt
SHARDA CROP LIMITED SUC. EMP.E	FIRE	PARAQUAT DICLORURO	II	27,6	SL	Lt
FORMULAGRO S.R.L.	ANTORCHA	PARAQUAT DICLORURO	II	27,6	SL	Lt
SIPCAM ARGENTINA S.R.L.	PARAQUAT SUMAGRO	PARAQUAT DICLORURO	II	27,6	SL	Lt
LANTHER QUIMICA S.A.	VOLCANO	PARAQUAT DICLORURO	II	27,6	SL	Lt
PHILAGRO S.A.	LANCASTER 27,6	PARAQUAT DICLORURO	III	27,6	SL	Lt
NUFARM S.A.	NUFARM PARAQUAT RS	PARAQUAT DICLORURO	III	27,6	SL	Lt
AGROEMPRESA COOP S.A.	PARAQUAT II KEMSUF	PARAQUAT DICLORURO	III	27,6/20	SL	Lt
DVA AGRO GMBH	YUNCO	PARAQUAT DICLORURO	III	27,6	SL	Lt
ENRIQUE M. CASAL S.A.	PARAQUAT 27,6 ARN	PARAQUAT DICLORURO	III	27,6	SL	Lt
AGRICULTORES FEDERADOS ARGENTINOS S.C.L.	EFIMAX PARAQUAT 27,6	PARAQUAT DICLORURO	II	27,6	SL	Lt
AGROINSUMOS B.S.A.	PARAQUAT DELTA AGRO	PARAQUAT DICLORURO	III	27,6/20	SL	Lt
INSUMOS AGROQUIMICOS S.A.	PARAQUAT 27,6 VELC	PARAQUAT DICLORURO	II	27,6	SL	Lt
CAMPO CROP S.A.	CAMPOQUAT	PARAQUAT DICLORURO	II	27,6	SL	Lt
RURALCO SOLUCIONES S.A.	PARAQUAT RURALCO	PARAQUAT DICLORURO	III	27,6	SL	Lt
AGROINSUMOS B.S.A.	PARAQUAT 27,6 DE AGRO	PARAQUAT DICLORURO	II	27,6	SL	Lt
PILARQUIM ARGENTINA S.R.L.	PILARXONE	PARAQUAT DICLORURO	II	27,6	SL	Lt
WECAN AGRO S.A.	MACRO PRO PARAQUAT 27,6% SL	PARAQUAT DICLORURO	II	27,6	SL	Lt
RAINBOW AGROSCIENSES S.A.	SUPERQUAT	PARAQUAT DICLORURO	II	27,6	SG	Kg
SYNGENTA AGRO S.A.	ODERIS	PARAQUAT DICLORURO	II	27,6	SL	Lt
DVA AGRO GMBH	FIREBALL SL	PARAQUAT DICLORURO	III	27,6	SL	Lt
ROTAM DE ARGENTINA AGROQUIMICA S.R.L.	IGUAL 20 SL	PARAQUAT DICLORURO	II	27,6	SL	Lt
SIGMA AGRO S.A.	PARAQUAT XIAN	PARAQUAT DICLORURO	III	27,6	SL	Lt
RAINBOW AGROSCIENSES S.A.	DALONG	PARAQUAT DICLORURO DIURON	II	27,6	SC	Lt
GENBRA ARGENTINA S.A.	TECNOQUAT PLUD	PARAQUAT DICLORURO DIURON	II	27,6+10	SC	Lt

“Paraquat”

ASOCIACION COOPERATIVAS ARGENTINAS COOP	DOGO ACA 27,6 SL	PARAQUAT DICLORURO EQUIVALENTE ACIDO	III	27,6/20	SL	Lt
TECNOMYL S.A.	TRENCH	PARAQUAT DICLORURO EQUIVALENTE ACIDO	III	27,6/20	SL	Lt
ADAMA ARGENTINA	GRAMOXONE	PARAQUAT DICLORURO EQUIVALENTE PARAQUAT	II	27,6/20	SL	Lt
ADAMA ARGENTINA	PARAQUAT 27,6 SL	PARAQUAT DICLORURO EQUIVALENTE PARAQUAT	II	27,6/20	SL	Lt
CHEMOTECNICA S.A.	GALGOQUAT	PARAQUAT DICLORURO EQUIVALENTE PARAQUAT	III	27,6/20	SL	Lt
SIGMA AGRO S.A.	PARAQUAT SIGMA	PARAQUAT DICLORURO EQUIVALENTE PARAQUAT	III	27,6/20	SL	Lt
NUTRIEN AG SOLUT ARGENTINA S.A.	KEMAZON II	PARAQUAT EQUIVALENTE PARAQUAT	III	27,6/20	SL	Lt

TABLA 3. Efectos de paraquat en la biota.xlsx

ID	Principio activo	Pureza o formulación	Especie o comunidad estudiada	Grupo taxonómico	Edad o estadio de desarrollo	Tipo de ensayo	Renovación de la solución	Duración del ensayo (días)	nominal o real	Tipo de efecto	Bioindicadores/Biomarcadores	Puntos finales (NOEC, LOEC, EC, IC, LC)	Resultado	Rango de exposición (ppm)	Referencia	Grupo
1	paraquat		<i>Bryconamericus iheringii</i>	peces	adultos	<i>in vivo</i>	semiestático	2	nominal	mortalidad	sobrevida	CL50	24,17	10- 80	Di Marzio et. al. 1993	1-A
2	paraquat		<i>Bryconamericus iheringii</i>	peces	adultos	<i>in vivo</i>	semiestático	4	nominal	mortalidad	sobrevida	CL50	20,21	10- 80	Di Marzio et. al. 1993	1-A
3	paraquat	Osaquat ® (27,6%)	<i>Cnesterodon decemmaculatus</i>	peces	alevines	<i>in vivo</i>	semiestático	2	nominal	mortalidad	sobrevida	CL50	17,07	5,6-24	Di Marzio y Tortorelli, 1994	1-A
4	paraquat	Osaquat ® (27,6%)	<i>Cnesterodon decemmaculatus</i>	peces	alevines	<i>in vivo</i>	semiestático	4	nominal	mortalidad	sobrevida	CL50	9,41	5,6-24	Di Marzio y Tortorelli, 1994	1-A
5	paraquat	Osaquat ® (27,6%)	<i>Cnesterodon decemmaculatus</i>	peces	adultos - Machos	<i>in vivo</i>	semiestático	4	nominal	mortalidad	sobrevida	CL50	67,4	32,4-250	Di Marzio et. al. 1998	1-A
6	paraquat	Osaquat ® (27,6%)	<i>Cnesterodon decemmaculatus</i>	peces	adultos - Hembras	<i>in vivo</i>	semiestático	4	nominal	mortalidad	sobrevida	CL50	52,5	32,4-250	Di Marzio et. al. 1998	1-A
7	paraquat	Osaquat ® (27,6%)	<i>Plecostomus commersoni</i>	peces	alevines	<i>in vivo</i>	semiestático	2	nominal	mortalidad	sobrevida	CL50	5,2	0,6-20	Tortorelli et al 1990	1-A
8	paraquat	Osaquat ® (27,6%)	<i>Plecostomus commersoni</i>	peces	alevines	<i>in vivo</i>	semiestático	2,5	nominal	mortalidad	sobrevida	CL50	5,2	0,6-20	Tortorelli et al 1990	1-A
9	paraquat	Osaquat ® (27,6%)	<i>Cnesterodon decemmaculatus</i>	peces	alevines	<i>in vivo</i>	semiestático	2	nominal	subcelular	enzimático	actividad colinesterasa (aumento)	5,6	5,6-24	Di Marzio y Tortorelli, 1994	1-A
10	paraquat	Osaquat ® (27,6%)	<i>Cnesterodon decemmaculatus</i>	peces	alevines	<i>in vivo</i>	semiestático	4	nominal	subcelular	enzimático	actividad colinesterasa (aumento)	5,6	5,6-24	Di Marzio y Tortorelli, 1994	1-A
11	paraquat		<i>Bryconamericus iheringii</i>	peces	adultos	<i>in vivo</i>	semiestático	60	nominal	subcelular	enzimático	actividad colinesterasa (aumento)	-	5- 15	Di Marzio et. al. 1993	1-A
12	paraquat	Osaquat ® (27,6%)	<i>Cnesterodon decemmaculatus</i>	peces	adultos	<i>in vivo</i>	semiestático	2	nominal	subcelular	enzimático	actividad colinesterasa (aumento)	-	32,4-250	Di Marzio et. al. 1998	1-A
13	paraquat	Osaquat ® (27,6%)	<i>Cnesterodon decemmaculatus</i>	peces	adultos	<i>in vivo</i>	semiestático	4	nominal	subcelular	enzimático	actividad colinesterasa (aumento)	-	32,4-250	Di Marzio et. al. 1998	1-A

TABLA 3. Efectos de paraquat en la biota.xlsx

14	paraquat	Osaquat ® (27,6%)	<i>Plecostomus commersoni</i>	peces	alevines	<i>in vivo</i>	semiestático	2,5	nominal	individuo	alteraciones morfológicas	largo/ancho cuerpo	5	0,6-20	Tortorelli et al 1990	1-A
15	paraquat	Osaquat ® (27,6%)	<i>Plecostomus commersoni</i>	peces	alevines	<i>in vivo</i>	semiestático	2,5	nominal	individuo	fisiológico	ventilación opercular	0,6	0,6-20	Tortorelli et al 1990	1-A
16	paraquat	Osaquat ® (27,6%)	<i>Plecostomus commersoni</i>	peces	alevines	<i>in vivo</i>	semiestático	2,5	nominal	individuo	fisiológico	contracción cardíaca	1,3	0,6-20	Tortorelli et al 1990	1-A
17	paraquat	Gramoxone Super (27,6%)	<i>Scinax nasica</i>	anfibios	larvas	<i>in vivo</i>	semiestático	4	nominal	mortalidad	sobrevida	CL50	21,99	6,48-50	Lajmanovich et al 1998	1-A
18	paraquat	Gramoxone Super (27,6%)	<i>Scinax nasica</i>	anfibios	larvas	<i>in vivo</i>	semiestático	4	nominal	órgano	alteraciones morfológicas	morfología branquial	6,48	6,48-18	Lajmanovich et al 1998	1-A
19	paraquat	Pestanal ®	<i>Chaunus arenarium</i>	anfibios	embriones	<i>in vitro</i>		4	nominal	embriones	alteraciones morfológicas	desarrollo embrionario	25	2,5-1825	Mussi et al 2010	1-A
20	paraquat	Pestanal ®	<i>Chaunus arenarium</i>	anfibios	embriones	<i>in vitro</i>		4	nominal	subcelular	enzimático	actividad peroxidasa	-	2,5-1826	Mussi et al 2010	1-A
21	paraquat	Pestanal ®	<i>Chaunus arenarium</i>	anfibios	embriones	<i>in vitro</i>		4	nominal	subcelular	enzimático	actividad catalasa	-	2,5-1827	Mussi et al 2010	1-A
22	paraquat	Pestanal ®	<i>Chaunus arenarium</i>	anfibios	embriones	<i>in vitro</i>		4	nominal	subcelular	enzimático	actividad superóxido dismutasa (aumento)	25	2,5-1828	Mussi et al 2010	1-A
23	paraquat	Pestanal ®	<i>Chaunus arenarium</i>	anfibios	embriones	<i>in vitro</i>		4	nominal	subcelular	ADN	condensación de la cromatina	128	2,5-1828	Mussi et al 2010	1-A
24	paraquat	Osaquat ® (27,6%)	<i>Daphnia Magna</i>	crustacea cladocera	<24hs	<i>in vivo</i>	estatico	1	nominal	inmovilidad	EC50		22.29	0,1 - 1,5	Alberti et al., 1994	2.A
25	paraquat	Osaquat ® (27,6%)	<i>Daphnia Magna</i>	crustacea cladocera	<24hs	<i>in vivo</i>	estatico	2	nominal	inmovilidad	EC50		6.24	0,1 - 1,5	Alberti et al., 1994	2.A
26	paraquat	Osaquat ® (27,6%)	<i>Daphnia Spinulata</i>	crustacea cladocera	<24hs	<i>in vivo</i>	estatico	1	nominal	inmovilidad	EC50		8.81	0,1 - 1,5	Alberti et al., 1994	2.A
27	paraquat	Osaquat ® (27,6%)	<i>Daphnia Spinulata</i>	crustacea cladocera	<24hs	<i>in vivo</i>	estatico	2	nominal	inmovilidad	EC50		2.57	0,1 - 1,5	Alberti et al., 1994	2.A

TABLA 3. Efectos de paraquat en la biota.xlsx

28	paraquat	Osaquat ® (27,6%)	<i>Daphnia Magna</i>	crustacea cladocera	<24hs	<i>in vivo</i>	estatico	1	nominal	inmovilidad	EC50	16.47	2-24,7	Alberdi et al. 1996	1.A
29	paraquat	Osaquat ® (27,6%)	<i>Daphnia Magna</i>	crustacea cladocera	<24hs	<i>in vivo</i>	estatico	2	nominal	inmovilidad	EC50	4.55	2-24,7	Alberdi et al. 1996	1.A
30	paraquat	Osaquat ® (27,6%)	<i>Daphnia Spinulata</i>	crustacea cladocera	<24hs	<i>in vivo</i>	estatico	1	nominal	inmovilidad	EC50	9.91	2-24,7	Alberdi et al. 1996	1.A
31	paraquat	Osaquat ® (27,6%)	<i>Daphnia Spinulata</i>	crustacea cladocera	<24hs	<i>in vivo</i>	estatico	2	nominal	inmovilidad	EC50	2.57	2-24,7	Alberdi et al. 1996	1.A
32	paraquat	Osaquat ® (27,6%)	<i>Hyalella Curvispina</i>	crustacea anfipodo		<i>in vivo</i>	estatico	1	nominal	mortalidad	CL50	5.98		DiMarzio et al., 1994	2-A
33	paraquat	Formulado comercial 27,6% Paraquat Dicloruro	<i>Lumbriculus variegatus</i>	Oligoqueto acuatico		<i>in vivo</i>	estatico 25oC	2	nominal	mortalidad	CL50	50		Della Penna 2004	2-A
34	paraquat	Formulado comercial 27,6% Paraquat Dicloruro	<i>Lumbriculus variegatus</i>	Oligoqueto acuatico		<i>in vivo</i>	estatico 25oC	3	nominal	mortalidad	CL50	29.7		Della Penna 2004	2-A
35	paraquat	Formulado comercial 27,6% Paraquat Dicloruro	<i>Lumbriculus variegatus</i>	Oligoqueto acuatico		<i>in vivo</i>	estatico 25oC	4	nominal	mortalidad	CL50	10		Della Penna 2004	2-A
36	paraquat	Formulado comercial 27,6% Paraquat Dicloruro	<i>Lumbriculus variegatus</i>	Oligoqueto acuatico		<i>in vivo</i>	estatico 25oC y arena	3	nominal	mortalidad	CL50	48.5		Della Penna 2004	2-A
37	paraquat	Formulado comercial 27,6% Paraquat Dicloruro	<i>Lumbriculus variegatus</i>	Oligoqueto acuatico		<i>in vivo</i>	estatico 25oC y arena	4	nominal	mortalidad	CL50	30		Della Penna 2004	2-A
38	paraquat	Formulado comercial 27,6% Paraquat Dicloruro	<i>Lumbriculus variegatus</i>	Oligoqueto acuatico		<i>in vivo</i>	estatico 20oC	2	nominal	mortalidad	CL50	17.5		Della Penna 2004	2-A
39	paraquat	Formulado comercial 27,6% Paraquat Dicloruro	<i>Lumbriculus variegatus</i>	Oligoqueto acuatico		<i>in vivo</i>	estatico 20oC	4	nominal	mortalidad	CL50	35.2		Della Penna 2004	2-A
40	paraquat	Formulado comercial 27,6% Paraquat Dicloruro	<i>Lumbriculus variegatus</i>	Oligoqueto acuatico		<i>in vivo</i>	estatico 20oC	7	nominal	mortalidad	CL50	11		Della Penna 2004	2-A
41	paraquat	Paraquat Puro	<i>Lumbriculus variegatus</i>	Oligoqueto acuatico		<i>in vivo</i>	estatico 20oC	2	nominal	mortalidad	CL50	32.4		Della Penna 2004	2-A

TABLA 3. Efectos de paraquat en la biota.xlsx

42	paraquat	Paraquat Puro	<i>Lumbriculus variegatus</i>	Oligoqueto acuatico	<i>in vivo</i>	estatico 20oC	4	nominal	mortalidad	CL50	62.5	Della Penna 2004	2-A	
43	paraquat	Paraquat Puro	<i>Lumbriculus variegatus</i>	Oligoqueto acuatico	<i>in vivo</i>	estatico 20oC	7	nominal	mortalidad	CL50	20.5	Della Penna 2004	2-A	
44	paraquat	Formulado comercial 27,6% Paraquat Dicloruro	<i>Biomphalaria Glabrata Pigmentado</i>	Molusco Gastropodo	<i>in vivo</i>	estatico 25oC	4	nominal	mortalidad	CL50	8.8	Della Penna 2004	2-A	
45	paraquat	Formulado comercial 27,6% Paraquat Dicloruro	<i>Biomphalaria Glabrata no-pigmentado</i>	Molusco Gastropodo	<i>in vivo</i>	estatico 25oC	4	nominal	mortalidad	CL50	2	Della Penna 2004	2-A	
46	Paraquat dicloruro		<i>Caenorhabditis elegans</i>	nematoda	<i>in vivo</i>	estatico	4	nominal	Estres oxidativo	Especies reactivas de oxigeno y ..	Aumento	500	Clavijo Lara, 2017	2-A
47	paraquat	Osaquat ® (27,6%)	<i>Scenedesmus acutus SAG276-3A</i>	algae	<i>in vivo</i>	estatico	1	nominal	inhibición del crecimiento	EC50	1.95	0.01 - 0.8	Saenz et al.,1993	1-A
48	paraquat	Osaquat ® (27,6%)	<i>Scenedesmus acutus SAG276-3A</i>	algae	<i>in vivo</i>	estatico	2	nominal	inhibición del crecimiento	EC50	0.43	0.01 - 0.8	Saenz et al.,1993	1-A
49	paraquat	Osaquat ® (27,6%)	<i>Scenedesmus acutus SAG276-3A</i>	algae	<i>in vivo</i>	estatico	3	nominal	inhibición del crecimiento	EC50	0.058	0.01 - 0.8	Saenz et al.,1993	1-A
50	paraquat	Osaquat ® (27,6%)	<i>Scenedesmus acutus SAG276-3A</i>	algae	<i>in vivo</i>	estatico	4	nominal	inhibición del crecimiento	EC50	0.047	0.01 - 0.8	Saenz et al.,1993	1-A
51	paraquat	Osaquat ® (27,6%)	<i>Scenedesmus quadricauda (cepa autoctona Rio Lujan)</i>	algae	<i>in vivo</i>	estatico	4	nominal	inhibición del crecimiento	EC50	0.32		Saenz et al.,1994	2-A
52	paraquat	Osaquat ® (27,6%)	<i>Scenedesmus quadricauda CAP271/21 (cepa estandar)</i>	algae	<i>in vivo</i>	estatico	4	nominal	inhibición del crecimiento	EC50	1.3	0.1-3.2	Saenz et al., 1997	1-A
53	paraquat	Osaquat ® (27,6%)	<i>Scenedesmus quadricauda CAP271/21 (cepa estandar)</i>	algae	<i>in vivo</i>	estatico	4	nominal	inhibición del crecimiento	NOEC	0.4	0.1-3.3	Saenz et al., 1997	1-A
54	paraquat	Osaquat ® (27,6%)	<i>Scenedesmus quadricauda CAP271/21 (cepa estandar)</i>	algae	<i>in vivo</i>	estatico	4	nominal	inhibición del crecimiento	LOEC	0.8	0.1-3.4	Saenz et al., 1997	1-A
55	paraquat	Osaquat ® (27,6%)	<i>Scenedesmus quadricauda (cepa autoctona Rio Lujan)</i>	algae	<i>in vivo</i>	estatico	4	nominal	inhibición del crecimiento	EC50	0.22	0.05-1.6	Saenz et al., 1997	1-A

TABLA 3. Efectos de paraquat en la biota.xlsx

56	paraquat	Osaquat ® (27,6%)	<i>Scenedesmus quadricauda</i> (cepa autoctona Rio Lujan)	algae		<i>in vivo</i>	estatico	4	nominal	inhibición del crecimiento	NOEC		0.05	0.05-1.7	Saenz et al., 1997	1-A
57	paraquat	Osaquat ® (27,6%)	<i>Scenedesmus quadricauda</i> (cepa autoctona Rio Lujan)	algae		<i>in vivo</i>	estatico	4	nominal	inhibición del crecimiento	LOEC		0.1	0.05-1.8	Saenz et al., 1997	1-A
58	paraquat	Osaquat ® (27,6%)	<i>Chlorella vulgaris</i>	algae		<i>in vivo</i>	estatico	4	nominal	inhibición del crecimiento	EC50		0.14	0.1-3.2	Saenz et al., 1997	1-A
59	paraquat	Osaquat ® (27,6%)	<i>Chlorella vulgaris</i>	algae		<i>in vivo</i>	estatico	4	nominal	inhibición del crecimiento	NOEC		0.02	0.1-3.2	Saenz et al., 1997	1-A
60	paraquat	Osaquat ® (27,6%)	<i>Chlorella vulgaris</i>	algae		<i>in vivo</i>	estatico	4	nominal	inhibición del crecimiento	LOEC		0.05	0.1-3.2	Saenz et al., 1997	1-A
61	paraquat	Osaquat ® (27,6%)	<i>Selenastrum capricornutum CHL1</i>	algae		<i>in vivo</i>	estatico	4	nominal	inhibición del crecimiento	EC50		0.67	0.1-3.2	Saenz et al., 1997	1-A
62	paraquat	Osaquat ® (27,6%)	<i>Selenastrum capricornutum CHL1</i>	algae		<i>in vivo</i>	estatico	4	nominal	inhibición del crecimiento	NOEC		0.1	0.1-3.2	Saenz et al., 2002	1-A
63	paraquat	Osaquat ® (27,6%)	<i>Selenastrum capricornutum CHL1</i>	algae		<i>in vivo</i>	estatico	4	nominal	inhibición del crecimiento	LOEC		0.2	0.1-3.2	Saenz et al., 2003	1-A
64	paraquat	Formulado Nufarm	<i>Spartina densiflora</i>	macrofita		<i>in vivo</i>	estatico	2h	nominal	daño oxidativo	NOEC		1000	10, 100 y 1000	Lukaszewicz et al., 2010	4-A

Tabla 4. Efectos sobre comunidades acuáticas

ID	Principio activo	Pureza o formulación	Especie o comunidad estudiada	Grupo taxonómico	Edad o estadio de desarrollo	Tipo de ensayo	Renovación de la solución	Duración del ensayo (días)	nominal o real	Tipo de efecto	Bioindicadores /Biomarcadores	Puntos finales (NOEC, LOEC, EC, IC, LC)	Resultado	Rango de exposición (ppm)	Referencia	Grupo
1	paraquat	Formulado comercial 27,6% Paraquat Dicloruro	zooplancton	40 taxa de Rotifera, Copepoda, Cladocera y testacea		<i>in vivo</i>	estático	35	nominal	densidad de organismos	LOEC		0.1	3 pulsos de 0,1, 0,2, 0,4 y 0,8 (1 cada 8 días)	Gnagneten 2002	1A
2	paraquat	Gramoxone 27.6%	zooplancton y zoobenthos	Zooplancton: 40 taxa de Rotifera, Copepoda, Cladocera y Testacea. Zoobenthos: 10 taxa de hirudinea, mollusca, oligochaeta		<i>in vivo</i>	estático	60	nominal	abundancia y biomasa de organismos	LOEC		0.1	3 pulsos de 0,1, 0,2, 0,4 y 0,8 (1 cada 8 días) + un cuarto pulso de doble concentración	Gnagneten y Marchese, 2003	2a

Referencia completa	Categoría RSA*	Tipo de publicación / documento	Fuente	OBJETIVO	Población
1 Altamirano J.E.; Franco R.; Bovi Mitre	C1-I	Publicación técnica	Revista	Objetivo	trabajadores
2 Arbeláez M.P., Henao S. (2004)	C1-I	Documentos	Organiza	Esta	-
3 Baharuddin, M. R. B., Sahid, I. B., Noor,	C1-I	Publicación técnica	Journal	The aim of	Registered
4 Berry, C., La Vecchia, C., Nicoreta P. (20	C1-I	review	Cell	This review	-
5 Butinof, M., Fernandez, R. A., Stimolo, I	C1-I	Publicación técnica	Caderno	El objetivo	Aplicadores
6 Butinof, M., Fernández, R. A., Lerda,	C1-I	Publicación técnica	Gac	El objetivo de	Aplicadores
7 Cha, E. S., Lee, Y. K., Moon, E. K., Kim,	C1-I	Publicación técnica	Occup	to investigate	full-time
8 Díaz-Criollo, S., Palma, M., Monroy-	C1-I	Publicación técnica	Industria	it was	volunteer
9 Duan, Y. Y., & Wang, Z. (2016). To	C1-I	Publicación técnica	Int J Artif	The incidence	Children
10 Elenga, N., Merlin, C., Le Guern, R.,	C1-I	Publicación técnica	Medicine	to analyze all	From the 1st
11 Feng, M. X., Li, Y. N., Ruan, W. S., & Lu,	C1-I	Publicación técnica	Scientific	We explored	Patients with
12 Franchini, G.; Butinof, M.; Blanco, M.; N	C1-I	Publicación técnica	Acta	The aim of	The GBCC is
13 Furlong, M., Tanner, C.M., Goldman,	C1-I	Publicación técnica	Environ	Pesticides	The Farming
14 Gao, Y., Guo, S., Wang, Y., Yu, S.,	C1-I	Publicación técnica	Human	to	who
15 García S. (2016). La vigilancia de las	C1-I	review	Acta	En esta	-
17 Goldner, W. S., Sandler, D. P., Yu, F.,	C1-I	Publicación técnica	America	Given the	Pesticide
18 Gunantilake, S., Seneff, S. & Orlando, L.	C1-I	review	Int. J.	Here, we	-
19 Henneberger, P. K., Liang, X., London,	C1-I	Publicación técnica	Int Arch	We	AHS
20 Hernández, J., Contreras Zúñiga, E., &	C1-I	Publicación técnica	Acta	descripción	Paciente
21 Hossain, F., Ali, O., D'Souza, U. J. A., &	C1-I	Publicación técnica	J Occup	A cross-	male farmers
22 Jones, B.C., Huang, X. Mailman, R.B.,	C1-I	review	J	to review the	-
23 Kamel, F., Goldman, S. M., Umbach, D.	C1-I	Publicación técnica	Parkinson	we used	The Farming
24 Kim, J., Ko, Y., & Lee, W. J. (2013).	C1-I	Publicación técnica	Occup	to explore	a nationwide
25 Konthonbut, P., Kongtip, P.,	C1-I	Publicación técnica	Int. J.	To date, this	Pregnant
26 Koureas, M., Rachiotis, G., Tsakalof, A.,	C1-I	Publicación técnica	Int. J.	to identify	the study
27 Lebov, J.F., Engel, L.S., Richardson, D.,	C1-I	Publicación técnica	Occup	We	the AHS
28 Liou, H.H., Tsai, M.C., Chen, C.J., Jeng,	C1-I	Publicación técnica	Neurolog	the	One
30 Mena, C.: Bettini, M.; Cerda, P.;	C1-I	Publicación técnica	Rev Méd	Analizar los	Se revisaron
31 Morano A., Jimenez-Jimenez F.J., Molin	C1-I	Publicación técnica	ACTA	We	We studied
32 Oghabian Z., Williams J., Mohajeri M., N	C1-I	Publicación técnica	Journal	The aim of	PQ-poisoned
33 Organización Panamericana de la Salud	C3-I	Documentos	OMS	identificar	-
35 Ramos-Gutierrez, R.Y., Real-Ornelas,	C1-I	Publicación técnica	Acta	El objetivo de	Caso clínico
36 Song, Y., Li, C., Luo, F., & Tao, Y.	C1-I	Publicación técnica	Journal	This study	Children with
37 Tang, Y., Hu, L., Hong, G., Zhong, D.,	C1-I	Publicación técnica	Toxicolo	we compared	All patients
38 Trakulsrichai, S., Krongvorakul, J.,	C3-I	Letter to the Editor	Asia	Here, we	CASE 1: A 7-
39 Trakulsrichai, S., Paisanrodjanarat, B.,	C1-I	Publicación técnica	CLINICAL	This study	a 5-year
41 Vaccari, C., El Dib, R., Gomaa, H., Lopes,	C1-I	Publicación técnica	Journal	This	-
42 Viale Lopez, G. (2014). Revisión Bibliogr	C1-I	Publicación técnica	Medicina	descripción	-
43 Waggoner, J. K., Henneberger, P. K.,	C1-I	Publicación técnica	Int Arch	Our	The AHS is a
44 Wang, A., Costello, S., Cockburn, M.,	C1-I	Publicación técnica	Eur J	For the first	PD cases
45 Wang, X., Zhang, M., Ma, J., Zhang, Y.,	C1-I	Publicación técnica	Biol.	In this study,	There were
46 Wegman D, Crowe J, Hogstedt C, Jakob:	C2-I	Documentos	Nefropat	En el primer	documentos
47 Wunnapuk, K., Mohammed, F.,	C1-I	Publicación técnica	British	The aims of	The subjects

Tamaño de la muestra	Diseño del estudio	Plaguicidas evaluados	Metodología evaluación exposición	Efecto evaluado / metodologías	Genotoxicidad / daño	Neurotoxicidad	Teratogenicidad y
casos: 399	transversal	organofosfor	El modelo	a través de	-	-	-
-	-	-	-	-	-	-	-
exposed group:	caso control	2,4-D and PQ	Personal air	By an initial	-	-	-
-	-	PQ	-	Parkinson's	-	The	-
Casos: 880	transversal	49 pesticidas	El	Se analizaron	-	-	-
99 sujetos de los aplicadores:	transversal -	50 pesticidas	se valoró el	muestras de	las	-	-
217	caso control	PQ	The interview	Data for this	-	-	-
146	transversal	Given that	Urine	Information	-	-	-
62	transversal	PQ	Details	On	-	-	-
171	caso control	PQ	patients with	We collected	-	-	-
101	transversal	numerosos	The semi-	with medical	-	-	-
casos: 69	caso control -	31 pesticidas	For the	A semi-	-	-	-
n= 130	caso control	PQ	The complete	Information	-	Overall, in	-
-	-	-	Baseline data	Hemoperfusi	-	-	-
16,529	cohorte -	50 pesticidas	In phase I,	In addition to	-	-	-
-	-	-	-	Chronic	-	-	-
926	cohorte	36 pesticidas	we created a	All	-	-	-
1	reporte de	PQ	consumo	Se le realizó	-	-	-
152	transversal -	Pq,	Personal	All semen	-	-	-
-	-	-	-	Sporadic	-	The NIEHS	-
89 cases and 1895	cohorte transversal -	paraquat and numerosos.	Occupational Subjects	Exposures	-	As	-
79	longitudinal	Paraquat	If you are	The main	-	-	-
Casos: 80	caso control	chlorpyriphos	a detailed	Their 28th	-	-	-
Expuestos:	cohorte -	50 pesticidas	In the	Sociodemogr	-	-	-
casos: 120	caso control	numerosos	Information	We identified	-	-	-
Un total de casos: 74	cohorte	numerosos	La	Age at the	-	In the	-
casos: 126	caso control	numerosos	A	Los	-	-	-
-	transversal	PQ	patients with	evolución	-	Rural	-
2	reporte de	numerosos	ingesta	La Oficina del	-	-	-
110	transversal	PQ	ingreso a	control	-	-	-
96 PQ-poisoned	caso control	PQ y	Acute	Immediately	-	-	-
2	reporte de	PQ	When PQ- or	When PQ- or	-	-	-
36	transversal	PQ	CASE 1: The	CASE 1: Both	-	-	-
-	review	PQ	The diagnosis	The data of	-	-	-
-	-	PQ	-	Parkinson's	-	In	-
51,035	caso control -	50 pesticidas	The	Deaths were	-	-	-
Casos: 362	caso control	maneb,	Employing	For all study	-	When	-
Casos: 15	caso control	PQ	The plasma	The plasma	-	-	-
16	review	numerosos	-	Enfermedad	-	-	-
78	transversal	PQ	Paraquat	Demographic	-	-	-

Resultados					Clasificación de peligrosidad según sistema GHS	Clasificación regulatoria de efectos en la salud humana según la OSHA (USA)
Cáncer	Disrupción endrómica	Salud Reproducti	Daño Renal o	**Clasifica ción según		
-	-	-	Manifesta	2	H301: Tóxico si se	-
-	-	-	Al igual	0	H301: Tóxico si se	-
-	-	-	No	5	H311: Tóxico en	HE10 – Efectos respiratorios
-	-	-	-	0	-	HE7 – Trastornos de Sistema
-	-	-	El estudio	4	H315: Causa	Irritación de piel - clase 2
-	-	-	se	6	H372: Causa daños	HE10 – Efectos respiratorios
-	-	-	The risks	4	H335: Puede causar	HE10 – Efectos respiratorios
-	-	-	The	8	H335: Puede causar	HE10 – Efectos respiratorios
-	-	-	A total of	3	H301: Tóxico si se	-
-	-	-	Sixty-two	3	H301: Tóxico si se	HE10 – Efectos respiratorios
-	-	-	53	7	H301: Tóxico si se	HE10 – Efectos respiratorios
-	-	-	This	4	-	-
-	-	-	-	6	-	HE7 – Trastornos de Sistema
-	-	-	a total of	6	H301: Tóxico si se	-
-	-	-	En el año	0	H301: Tóxico si se	-
-	Using	-	-	6	H372: Causa daños	-
-	-	-	A global	0	H372: Causa daños	-
-	-	-	A total of	6	H335: Puede causar	HE10 – Efectos respiratorios
-	-	-	Se	3	H301: Tóxico si se	-
-	-	Sperm	-	5	H372: Causa daños	HE5 – Reproducción -
-	-	-	-	0	-	HE7 – Trastornos de Sistema
-	-	-	-	6	-	HE7 – Trastornos de Sistema
-	-	-	Chronic	5	-	-
-	-	During	-	8	H372: Causa daños	HE5 – Reproducción -
-	-	-	Multinom	8	H335: Puede causar	HE10 – Efectos respiratorios
-	-	-	More	6	H372: Causa daños	-
-	-	-	-	4	-	HE7 – Trastornos de Sistema
-	-	-	La	6	H301: Tóxico si se	-
-	-	-	-	4	-	HE7 – Trastornos de Sistema
-	-	-	61	4	H301: Tóxico si se	-
-	-	-	Se	0	H301: Tóxico si se	-
-	-	-	CASO 1:	0	H301: Tóxico si se	-
-	-	-	In	5	H301: Tóxico si se	-
-	-	-	The PQ-	6	H372: Causa daños	-
-	-	CASE 1:	They and	0	H372: Causa daños	HE5 – Reproducción -
-	-	Obstetric	All cases	5	H301: Tóxico si se	HE5 – Reproducción -
-	-	-	-	0	-	HE7 – Trastornos de Sistema
-	-	-	Al ser un	0	H301: Tóxico si se	HE10 – Efectos respiratorios
-	-	-	Among	6	-	-
-	-	-	-	4	-	HE7 – Trastornos de Sistema
-	-	-	The	6	H372: Causa daños	-
-	-	-	Los	0	H372: Causa daños	-
-	-	-	They	6	-	-

**Comentarios /
Observaciones**

The Farming and

AHS cohort

AHS cohort

tiene más
AHS cohort

Agricultural Health

p <0.05 para 19 de
the most important

la figura 1 es Clinical

AHS cohort