

Revisión

Exposición a plaguicidas en Chile y salud poblacional: urgencia para la toma de decisiones



Liliana Zúñiga-Venegas^{a,b}, Chiara Saracini^{a,b}, Flavia Pancetti^c, María Teresa Muñoz-Quezada^b, Boris Lucero^b, Claudia Foerster^d y Sandra Cortés^{e,f,g,*}

^a Centro de Investigación en Estudios Avanzados del Maule (CIEAM), Universidad Católica del Maule, Talca, Chile

^b Centro de Investigaciones en Neuropsicología y Neurociencias Cognitivas (CINPSI-Neurocog), Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Católica del Maule, Talca, Chile

^c Laboratorio de Neurotoxicología Ambiental, Facultad de Medicina, Universidad Católica del Norte, Coquimbo, Chile

^d Instituto de Ciencias Agronómicas y Veterinarias, Universidad de O'Higgins, San Fernando, Chile

^e Advanced Center for Chronic Diseases (ACCDiS), Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile

^f Centro de Desarrollo Urbano Sustentable (CEDEUS), Santiago, Chile

^g Departamento de Salud Pública, Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile

RESUMEN

Palabras clave:

Plaguicidas

Trabajadores agrícolas

Niños

Mujeres

Chile

En los últimos 25 años, Chile se ha consolidado como país agroexportador en la economía mundial. Posee una eficiente tasa de productividad basada en el desarrollo tecnológico de la agricultura, con vastas extensiones de monocultivos cuya productividad depende de la aplicación intensiva de plaguicidas, la cual se realiza con escasas regulaciones y fiscalizaciones, y se desconoce la magnitud del riesgo de exposición en la población y sus efectos en la salud a corto o largo plazo. Esta revisión sistemática recopila evidencia epidemiológica de varias regiones de Chile respecto a la exposición a plaguicidas y sus efectos en la salud poblacional. Del total de las publicaciones, el 50% se refieren a trabajadores agrícolas, el 25% a niños/as y el 25% a mujeres en edad fértil, y los efectos más observados son neurotóxicos (54%), genotóxicos (31%) y reproductivos (15%). La evidencia muestra que, en Chile, los niveles de exposición en población general y ocupacional son superiores a los encontrados en estudios internacionales. Es urgente proteger la salud tanto de la población ocupacional como de la general, en especial de los/las niños/as, a través de un mayor control en la venta y el uso de plaguicidas, con sistemas integrales de vigilancia en salud ambiental y acciones educativas en el contexto social y cultural de las comunidades rurales. Resulta prioritario potenciar la investigación sobre daños en salud y restringir legalmente de manera estricta el uso de plaguicidas peligrosos ya prohibidos en países desarrollados por su alto riesgo para la salud de las personas y el medio ambiente.

© 2020 SESPAS. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Pesticide exposure in Chile and population health: urgency for decision making

ABSTRACT

Keywords:

Pesticides

Agricultural workers

Children

Women

Chile

In the last 25 years, Chile has had an expanding role as an agro-export country in the global economy, with efficient rates of productivity in the region, based on the technological development of agriculture, with of large monocultures whose productivity depends on the intensive application of agrochemicals. This form of agriculture has also lacked efficient regulations and surveillance, so it is difficult to estimate the real magnitude of the exposed population and its effects on health in the short or long term. This systematic review compiles the epidemiological evidence generated from studies conducted in several regions of Chile regarding pesticide exposure and health effects. Of the total number of articles, 50% included agricultural workers, 25% children, and 25% women of childbearing age, with the greatest effects being the neurotoxic (54%), genotoxic (31%) and reproductive (15%). The evidence collected shows that in Chile the levels of exposure to pesticides in the general and occupational population are higher than international studies levels. It is urgent to protect the health of both the occupational and general population and especially children through a stricter control of the sale and use of pesticides, with comprehensive surveillance systems in environmental health and educational actions in the social and cultural context of rural communities. It is a priority to strengthen research with national relevance on health effects, and strictly restrict the use of pesticides already prohibited in developed countries due to their high level of risk to human and environmental health.

© 2020 SESPAS. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: scortesn@uc.cl (S. Cortés).

Introducción

Chile ha experimentado un explosivo desarrollo agrícola en los últimos 25 años¹, convirtiéndose en una potencia mundial de la agroindustria². Ubicado al sur de Latinoamérica (17°30' y 56°30' latitud sur), Chile posee diversidad de climas apropiados para la agricultura, que constituye la segunda actividad económica con uso intensivo de recursos naturales que más aporta al producto interior bruto nacional (3,1%), después de la minería (9,8%)^{3,4}.

Respecto del uso de fitosanitarios en la agroindustria chilena, el último registro de venta de plaguicidas indica que en el año 2012 se comercializaron cerca de 40 toneladas, de las que el 47% corresponden a fungicidas y bactericidas, el 21% a herbicidas, el 19% a insecticidas y el 13% restante a otros grupos químicos⁵. Dentro de los insecticidas, los más vendidos fueron los organofosforados (OP), los carbamatos (CB) y los piretroides (PI). Todos ellos afectan el sistema nervioso del organismo blanco. La inhibición de la acetilcolinesterasa eritrocitaria (AChE)⁶ es el mecanismo de acción de los OP y los CB, mientras que los PI producen una alteración de los canales de sodio en las neuronas⁷. Respecto a los fungicidas y herbicidas, estos también tienen un uso masivo, en especial el paraquat, el glifosato y el 2,4D, herbicidas restringidos o en vías de prohibición en varios países⁸⁻¹⁰, y clasificados los dos últimos como probables carcinógenos en humanos^{11,12}.

En Chile, las consecuencias de la exposición a plaguicidas en la salud han sido escasamente estudiadas. Si bien la sintomatología de las intoxicaciones agudas está bien caracterizada, la exposición prolongada a concentraciones subclínicas es una preocupación, pues se asocia a deterioro cognitivo, alteraciones reproductivas, cáncer, diabetes, alteraciones neuroconductuales y del neurodesarrollo, malformaciones congénitas y enfermedades cardiovasculares, respiratorias y neurodegenerativas, como el Parkinson y el Alzheimer, entre otras^{13,14}.

La regulación para la vigilancia de la exposición ocupacional a plaguicidas en Chile depende del Ministerio de Salud con el apoyo

del Instituto de Salud Pública. Parte de estas directrices están contenidas en el Reglamento sobre Condiciones Sanitarias y Ambientales Básicas en los Lugares de Trabajo (Decreto Supremo N.º 594)¹⁵, el cual establece como único biomarcador de exposición a plaguicidas OP/CB la inhibición de la actividad de las enzimas colinesterasa plasmática y eritrocítica (BuChE y AChE, respectivamente), y fija como límite de tolerancia biológica el 30% inmediatamente después de la fumigación, respecto al valor basal obtenido en el mismo individuo; valores mayores de inhibición indican riesgo para la salud del trabajador. Por otra parte, el Ministerio de Agricultura, a través del Servicio Agrícola y Ganadero¹⁶, regula materias relacionadas con la importación y la venta de plaguicidas de uso agrícola; el último registro al cual se puede acceder públicamente es el correspondiente al año 2012.

A pesar de estas y otras regulaciones, como el uso de elementos de protección personal¹⁷, se desconoce la magnitud de la exposición laboral y ambiental a agrotóxicos y su impacto en la salud de la población. Sumado a esto, existe preocupación por el uso de plaguicidas de alta peligrosidad con una insuficiente fiscalización, lo que ha llevado a un incremento de las investigaciones sobre el impacto en la salud asociado al uso de plaguicidas en Chile. En este contexto, en octubre de 2018 se conformó la RED de Investigadores en Plaguicidas (RIPlag), cuyo propósito es generar evidencia epidemiológica de calidad y articular esfuerzos para reducir la exposición a plaguicidas, especialmente promoviendo la prohibición del uso de los ya restringidos o prohibidos en mercados internacionales por la evidencia de los daños que producen en la salud y en el ecosistema^{18,19}.

El objetivo de esta revisión sistemática es recopilar y analizar la evidencia epidemiológica generada en Chile sobre los efectos del uso de plaguicidas en la salud. Se espera facilitar el acceso de esta información a la comunidad y a los organismos gubernamentales, y fomentar la discusión pública para establecer agendas de investigación y desarrollo de políticas públicas orientadas a proteger la salud y el medio ambiente acordes a la realidad chilena.

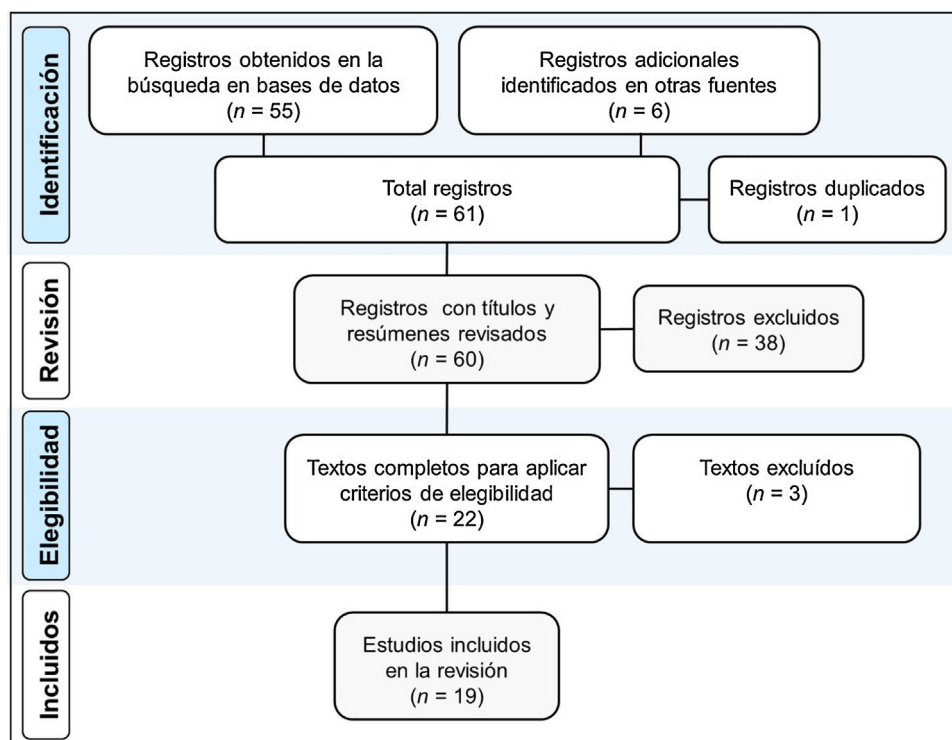


Figura 1. Diagrama de flujo PRISMA adaptado del proceso de revisión sistemática bibliográfica realizado y sus resultados²⁰.

Tabla 1
Evidencia de la exposición a plaguicidas en Chile y su asociación con daño en salud poblacional

| Población (n), localidad | Intervención/exposición | Comparación/control (n) | Efecto y método (objetivo) | Resultados | Diseño | Calificación | Ref. |
|--|--|--|--|--|--------------|-----------------|------|
| Trabajadores agrícolas expuestos a CH ₃ Br (15), Región Metropolitana | Niveles de CH ₃ Br en sangre y orina | Trabajadores no expuestos (10), pareados por edad, sexo y condiciones de trabajo | Daño neurológico y psiquiátrico: NCTB, función periférica, test de Nottingham, test de Titmus | Solo en trabajadores expuestos se observó un incremento en el umbral de la evaluación vibratoria y disminución de la evaluación dinámométrica de la función periférica, y un incremento en el puntaje de autopercepción negativa en la prueba de Nottingham | Longitudinal | Intermedia/baja | 23 |
| Trabajadores agrícolas expuestos a plaguicidas OP (93), Región del Maule | Cuestionario de exposición ocupacional | Trabajadores no agrícolas no expuestos (84) | Desempeño neuropsicológico (WAIS-IV, figura compleja de Rey, test de Benton, MMSE) y motor | Disminución del rendimiento en la escala de inteligencia de Wechsler en comprensión verbal ($\beta = -3,2$, $p = 0,034$), velocidad de procesamiento ($\beta = -4,4$, $p = 0,036$), escala total ($\beta = -4$, $p = 0,016$) y sensibilidad discriminativa ($\beta = 1$, $p = 0,009$) en trabajadores agrícolas | Transversal | Intermedia | 25 |
| Trabajadores agrícolas expuestos a plaguicidas OP (114), Región del Maule | Cuestionario de salud ocupacional y uso doméstico de plaguicidas | Trabajadores no agrícolas no expuestos (93) | Cuestionario de estado general de salud (enfermedades crónicas, síntomas de intoxicación, hospitalizaciones) | El estado de salud fue similar excepto en intoxicaciones por plaguicidas, que fueron más frecuentes en trabajadores agrícolas ($p < 0,0001$). Asociaciones entre intoxicaciones por plaguicidas y trabajo agrícola (OR = 2,9, IC95%: 1,2-6,9). Dentro del grupo de expuestos, los aplicadores de plaguicidas presentaron mayor riesgo de ansiedad (OR = 17,1; IC95%: 2,6-110,4) que los no aplicadores | Transversal | Intermedia/baja | 26 |
| Trabajadores agrícolas expuestos a plaguicidas OP (55), Región del Maule | Cuestionario de exposición ocupacional | Trabajadores no agrícolas no expuestos (58) | Polineuropatía periférica: umbral palestésico por método <i>on-off</i> | El grupo de trabajadores agrícolas expuestos a OP presentó mayor riesgo de polineuropatía periférica (OR = 3,6, IC95%: 1,2-10,5) que el grupo de trabajadores no expuesto | Trasversal | Intermedia/baja | 27 |
| Trabajadores agrícolas expuestos a plaguicidas OP (32), trabajadores no agrícolas con residencia en zona agrícola (32), Región de Coquimbo | Cuestionario de exposición ocupacional | Trabajadores de zona no agrícola (38) | Desempeño cognitivo: MMSE, WAIS-R, ROCF, Stroop, d2, FAB, test Barcelona | El grupo de trabajadores agrícolas tuvo menor desempeño en función ejecutiva (FAB OR = 44,9, IC95%: 5,6-359,7; Barcelona animales OR = 5,7, IC95%: 1,3-25,6; Barcelona letra P OR = 16,7, IC95%: 4,3-64,6), memoria (<i>Digit span Fwd</i> OR = 4,9, IC95%: 1,6-14,9) y atención (<i>Digit span Bwd</i> OR = 7,4, IC95%: 2,4-22,4) respecto al grupo control. El grupo ambientalmente expuesto también mostró menor desempeño que el grupo no expuesto | Transversal | Intermedia | 28 |
| Escolares de establecimientos municipales con programa de integración escolar (783), Región del Maule | Distancia de escuelas a predios agrícolas | NA | Discapacidad intelectual: registros de matrículas de escuelas municipales | La mayor proporción de niños/as con discapacidad intelectual se observó en las escuelas rurales de nivel socioeconómico bajo ($\beta = 1,2$, $p < 0,001$) y cercanas a predios agrícolas que utilizan plaguicidas ($\beta = 0,6$, $p = 0,004$) | Ecológico | Intermedia/baja | 29 |
| Escolares de escuelas rurales (25), Región del Maule | Metabolitos DAP en orina | NA | Desempeño cognitivo: test de inteligencia WISC-III | Los escolares presentaron un coeficiente intelectual inferior al promedio esperado para su edad (>90). Asociación inversa entre velocidad de procesamiento y DMTP ($r_s = -0,44$, $p = 0,014$) | Transversal | Intermedia | 30 |
| Trabajadores agrícolas aplicadores de plaguicidas (22), Región del Biobío | Cuestionario de exposición ocupacional | Trabajadores sin antecedentes de exposición ocupacional a plaguicidas | Daño citogenético: frecuencia de micronúcleos en linfocitos de sangre periférica (BNMN, MNL, BN, CBPI) | Los niveles de daño genético en linfocitos de sangre periférica fueron similares en ambos grupos ($p > 0,05$) | Transversal | Intermedia | 31 |
| Mujeres trabajadoras agrícolas de temporada (64), Región del Biobío | Cuestionario de exposición ocupacional | Mujeres trabajadoras sin antecedentes de exposición ocupacional a plaguicidas (30) | Daño citogenético: frecuencia de micronúcleos en linfocitos de sangre periférica (BNMN, MNL y CBPI) | La frecuencia de BNMN y de MNL fue 3,7 y 3,9 veces mayor, respectivamente, en el grupo de mujeres trabajadoras agrícolas que en el de trabajadoras no agrícolas ($p < 0,01$). Se observó una disminución en el CBPI en las mujeres expuestas ($p = 0,005$) | Transversal | Intermedia | 32 |

Tabla 1
(continuación)

| Población (n), localidad | Intervención/exposición | Comparación/control (n) | Efecto y método (objetivo) | Resultados | Diseño | Calificación | Ref. |
|--|---|--|--|--|-------------|-----------------|------|
| Mujeres trabajadoras agrícolas de temporada (87), Región del Biobío | Cuestionario de exposición ocupacional | Mujeres trabajadoras sin antecedentes de exposición ocupacional a plaguicidas (54) | Daño citogenético: micronúcleos e intercambio de cromátidas hermanas en linfocitos de sangre periférica | La frecuencia de BNMN, MNL e intercambio de cromátidas hermanas fue 3,6, 3,9 y 1,7 veces mayor, respectivamente, en el grupo de mujeres trabajadoras agrícolas que en el de trabajadoras no agrícolas ($p < 0,001$). Se observó mayor riesgo de problemas de fertilidad (OR = 1,2, IC95%: 1,9-3,0), complicaciones en el embarazo (OR = 1,02, IC95%: 2,3-2,4), abortos espontáneos (OR = 1,6, IC95%: 1,5-3,7) y malformaciones congénitas (OR = 5,8, IC95%: 1,4-47,0) en el grupo de mujeres expuestas que en el grupo de no expuestas | Transversal | Intermedia | 33 |
| Mujeres con cáncer de mama expuestas a malatión por aspersión aérea (33), Región de Arica y Parinacota | Cuestionario de exposición residencial | Casos de cáncer de mama en mujeres no expuestas (25), Región de Tarapacá | Cáncer de mama y riesgo de metástasis: Hospital Dr. Juan Noe Crevani de Arica y Hospital Ernesto Torres de Iquique | Mayor tasa de mortalidad por cáncer de mama en Arica, ciudad sometida a fumigaciones aéreas de malatión, que en la ciudad control, Iquique ($p < 0,05$). Las pacientes de Arica con altas tasas de exposición (85% con 24 eventos de aspersión) presentaron mayor riesgo de cáncer (OR = 5,7, $p < 0,02$). En Arica hubo mayor número de metástasis que en Iquique ($p < 0,05$) | Transversal | Intermedia | 34 |
| Recién nacidos (453), Región de O'Higgins | Cuestionario de exposición ocupacional parental | NA | Malformaciones congénitas: Hospital Regional del Rancagua | El 27,65% de los casos de malformaciones congénitas tenían antecedentes de trabajo agrícola de los padres, frente al 14,91% de los padres del grupo control ($p < 0,001$). El 19,1% de los casos tenía residencia rural cercana a predios agrícolas, frente al 11,9% del grupo control ($p = 0,004$) | Transversal | Intermedia/baja | 35 |
| Casos de aborto espontáneo (79), Región de Valparaíso | Cuestionario de exposición ocupacional materna | NA | Abortos espontáneos: Hospital San Francisco de Llay Llay | La incidencia de abortos espontáneos en el hospital de Llay-Llay fue 8,5 veces (IC95%: 6,7-10,7) mayor que la tasa nacional. El trabajo agrícola es más prevalente en el grupo de madres que sufrieron abortos espontáneos que en las mujeres mayores de 15 años de la ciudad ($p < 0,001$) | Transversal | Intermedia/baja | 36 |

BN: células binucleadas; BNMN: células binucleadas con micronúcleos; CBPI: índice de proliferación con bloqueo de la citocinesis; CH_3Br : bromuro de metilo; DAP: dialquilfosfatos; DMTP: dimetiltiliofosfato; FAB: Batería de Evaluación Frontal; IC95%: intervalo de confianza del 95%; MMSE: Mini Examen del Estado Mental; MNL: micronúcleos totales; NA: no aplica; NCTB: batería de pruebas del centro neuroconductual; OP: plaguicidas organofosforados; OR: *odds ratio*; ROCF: prueba de la figura compleja de Rey Osterrieth; WAIS: escala de inteligencia de Wechsler para adultos; WISC: escala de inteligencia de Wechsler para niños.

Método

Se realizó una búsqueda de publicaciones científicas en las bases de datos PubMed y SciELO de acuerdo con los criterios PRISMA²⁰. Se utilizaron los términos MeSH *plaguicidas + exposición humana + Chile*, en español e inglés. Los criterios de inclusión fueron: a) estudios epidemiológicos descriptivos o analíticos de exposición ocupacional o ambiental a plaguicidas; b) mediciones de biomarcadores de exposición, efecto o susceptibilidad en población chilena; c) estudios que identificaron vías o predictores de exposición a plaguicidas. No se establecieron límites de año de publicación y se consideraron hasta septiembre de 2019. Se excluyeron estudios experimentales o ambientales, revisiones, casos clínicos, reportes de series de casos y documentos de tipo regulatorio o económicos.

Durante el proceso de selección (fig. 1)²¹ cada artículo fue revisado por dos expertos de manera independiente, que no participaron de la búsqueda. Se identificaron 61 artículos, de ellos, 19 cumplieron los criterios de inclusión. El contenido de los estudios se organizó según la evidencia de efectos en la salud

asociados a la exposición (tabla 1) y la estimación de la exposición o la susceptibilidad a los plaguicidas sin determinación de efectos. Estos últimos se comentan solo en el cuerpo del artículo. Los estudios resumidos en la tabla 1 se caracterizaron según ítems PICO (Paciente/participante, Intervención, Comparación y *Outcomes*/resultados), detallando el diseño del estudio, el tamaño de la muestra, la evaluación de la exposición, la medición del efecto y el control de factores de confusión. Cada artículo fue evaluado respecto a su calidad siguiendo criterios ya validados²², y se valoró cada uno de los ítems PICO.

Resultados

Los 19 estudios chilenos incluidos en esta revisión fueron realizados en siete regiones del país (fig. 2), en su mayoría por universidades (68%) o en colaboración con hospitales (16%), o con estos y con entidades gubernamentales como el Ministerio de Salud y el Servicio Agrícola y Ganadero (16%). Los principales grupos poblacionales estudiados fueron trabajadores agrícolas (50%),

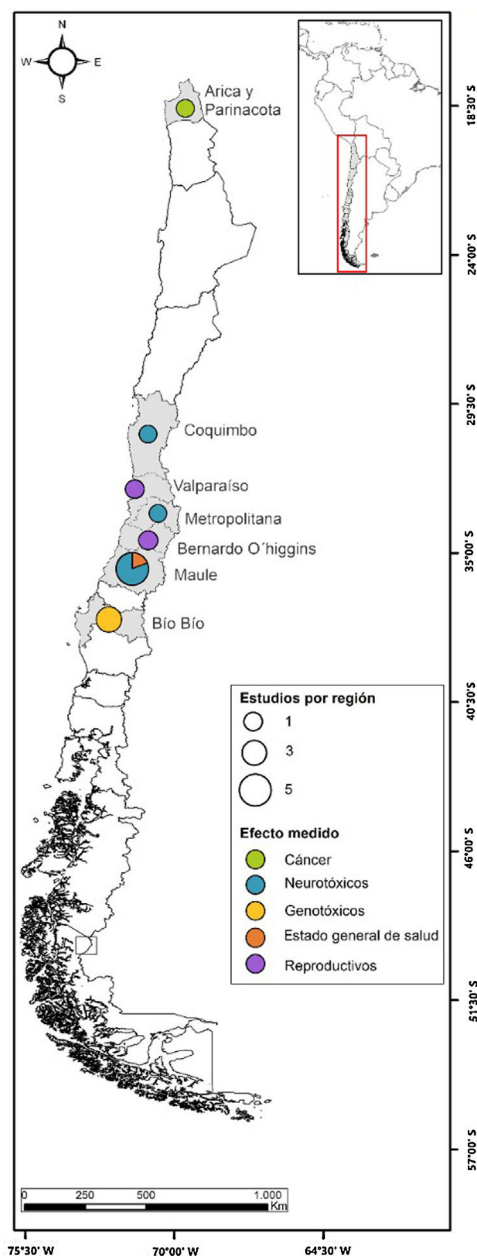


Figura 2. Distribución geográfica de las áreas con investigación epidemiológica en Chile.

niños/as (25%) y mujeres en edad fértil (25%), y los efectos más reportados fueron los neurotóxicos (54%), los genotóxicos (31%) y los reproductivos (15%). En la mayoría de los estudios se usó un diseño epidemiológico transversal (85%), con estimación de la exposición a través de cuestionarios (83%). Solo en tres estudios (17%) se cuantificó la concentración de plaguicidas o de sus metabolitos en sangre u orina. Los plaguicidas más estudiados fueron los OP (53%), mientras que en el resto de los estudios no se especificó el tipo de plaguicida o se trataba de exposición a mezclas de estos. Según criterios de calidad, el 54% mostró una calidad intermedia/baja, mientras que el 46% mostró una calidad intermedia.

Evidencia del impacto en la salud (tabla 1)

1) Efectos neurotóxicos

El primer estudio que investigó el daño en la salud por exposición a plaguicidas en Chile evaluó los efectos neuropsiquiátricos

de la exposición a bromuro de metilo (CH_3Br) en trabajadores de empresas exportadoras de frutas y semillas de una zona rural de Santiago²³. Se halló un aumento de la concentración de CH_3Br en sangre, de 13,3 mg/dl antes de fumigar a 30 mg/dl después de hacerlo. Este aumento se acompañó de mayor frecuencia de insomnio, dolores de cabeza, parestesias, cambios de humor, pérdida de la memoria y disminución de la concentración, en comparación con un grupo control. Este estudio fue pionero en establecer los daños neurotóxicos por exposición a CH_3Br en trabajadores agrícolas chilenos, dos décadas antes de su prohibición²⁴.

En la región del Maule²⁵ se evaluó el rendimiento neuropsicológico y motor de trabajadores agrícolas, que mostraron un menor desempeño en comprensión verbal, sensibilidad discriminativa y velocidad de procesamiento, en comparación con trabajadores no expuestos. Posteriormente se estudió la asociación entre la exposición a OP y el estado de salud de los trabajadores. El principal problema de salud resultó ser la intoxicación aguda por exposición a OP, en particular a clorpirifós²⁶. En la misma región se reportó una mayor prevalencia de polineuropatía periférica en manipuladores de plaguicidas OP, comparados con un grupo no expuesto²⁷. En un estudio transversal realizado en los valles Elqui y Limarí, Región de Coquimbo, se observó deterioro de las funciones cognitivas en trabajadores agrícolas y en habitantes de zonas rurales agrícolas, en comparación con un grupo no expuesto. Las áreas cognitivas afectadas fueron las funciones ejecutivas, la fluencia verbal y la memoria visual y auditiva²⁸.

La exposición de niños/as que residen en zonas agrícolas de Chile es de especial preocupación. Se demostró que quienes asisten a escuelas cercanas a predios donde se aplican agroquímicos muestran mayor discapacidad intelectual²⁹. Un estudio posterior confirmó la exposición a plaguicidas OP en escolares rurales mediante la medición de metabolitos dialquilfosfatos (DAP) en orina. Una mayor concentración del metabolito dimetiltiofosfato se asoció con una menor velocidad de procesamiento en los/las niños/as y un coeficiente intelectual más bajo que el esperado para su edad³⁰.

2) Efectos genotóxicos y carcinógenos

El riesgo genotóxico es de relevancia debido a que se asocia a eventos carcinógenos y teratógenos^{13,14}. El primer estudio realizado en Chile estimó el daño genético en linfocitos de 22 aplicadores de plaguicidas de la región del Bío Bío. Este estudio no demostró asociación entre riesgo genotóxico y exposición laboral a plaguicidas³¹. Sin embargo, en mujeres temporeras de la misma zona que realizaban labores de raleo, poda, cosecha y empaque de frutas, sin ningún tipo de protección personal, se estableció un daño genético en linfocitos 3,7 veces mayor en comparación con un grupo control³². Se reportaron resultados similares en mujeres temporeras expuestas³³ que presentaron casi cuatro veces más daño genético que los aplicadores evaluados en el estudio anterior³¹.

Respecto al potencial carcinógeno de algunos plaguicidas, se comparó la información de todas las mujeres diagnosticadas de cáncer de mama entre 1995 y 2005 en la ciudad de Arica (área geográfica que recibió aplicaciones aéreas masivas de malatión en 1980) con la de las mujeres diagnosticadas durante el mismo periodo en la ciudad de Iquique³⁴. A pesar de las limitaciones de este estudio, concluye que las mujeres ariqueñas presentaron 5,7 veces más probabilidad de padecer cáncer de mama. Además, un 31% de las mujeres ariqueñas tuvieron metástasis, frente al 16% de las iquiqueñas.

3) Efectos reproductivos

Un estudio publicado en el año 2000 estableció una incidencia de malformaciones congénitas de 41,24/1000 recién nacidos vivos en el Hospital de Rancagua, en la Región de O'Higgins. Esta es una

Tabla 2
Recomendaciones para los diferentes niveles de acción en salud pública

| Nivel de acción | Recomendaciones |
|--------------------------------|--|
| Comunitario | Realización de capacitaciones, intervenciones educativas en organizaciones rurales, elaboración de programas y protocolos de seguridad frente a los eventos de aplicación de plaguicidas en los distintos niveles de la comunidad rural. Educación comunitaria para notificar la aplicación indebida de plaguicidas. Promover el uso de plaguicidas orgánicos, sobre todo en el ámbito doméstico. |
| Educativo | Evaluar la percepción de riesgo de las comunidades expuestas a plaguicidas como insumo para establecer programas educativos. Programas educativos para escuelas y liceos de áreas rurales sobre el uso de plaguicidas, mecanismos de acción, uso de elementos de protección personal, promoción de la higiene de frutas y verduras, riesgos para la salud por uso inadecuado de plaguicidas, promoción del uso de plaguicidas orgánicos. Programas de capacitación con protocolos para profesores y familias de comunidades educativas en áreas rurales y semirurales, junto a otras estrategias de educación ambiental incluyendo el riesgo de la exposición a plaguicidas y los efectos en la salud. |
| Academia | Potenciar la creación de laboratorios acreditados para análisis de biomarcadores de exposición, efecto y susceptibilidad asociados a plaguicidas, como parte de la vigilancia integral en salud pública en la población general y ocupacional, e integración en redes colaborativas internacionales. Disponer de fondos concursables para la investigación enfocada a la evaluación de la exposición a plaguicidas y sus efectos en la salud, en comunidades rurales y en población general urbana. Fortalecer transferencias tecnológicas vinculadas a intervenciones ambientales o comunitarias para reducir la exposición a plaguicidas. |
| Autoridad sanitaria y agrícola | Fortalecer los sistemas de vigilancia activa de exposición a plaguicidas en el país anclados en la autoridad sanitaria. Aumentar la fiscalización y el control de ventas de plaguicidas a personas mayores de edad y con autorización para su aplicación. Incorporar a la vigilancia la medición del estado de salud y de biomarcadores en trabajadores agrícolas y aplicadores. Prohibir el uso de plaguicidas con contundente evidencia internacional de sus efectos dañinos para la salud, aplicando el principio precautorio (como se realiza en Europa). |

Véanse materiales elaborados en: <http://www.vrip.ucm.cl/biblioteca.investigacion/>

zona eminentemente agrícola, y se determinó que el 28% de los casos tenía padres con antecedentes de trabajo agrícola, mientras que con padres no agrícolas solo se reportó un 15% de casos de malformaciones³⁵. En otro estudio publicado en 2005 se comparó la incidencia de abortos espontáneos durante el año 1996 en el Hospital de Llay-Llay (Región de Valparaíso), que ascendió a 81,02/1000 recién nacidos vivos, con la del resto país, que fue de 9,5/1000 recién nacidos vivos. Este estudio determinó que las madres que desempeñaban labores agrícolas presentaban un mayor riesgo de abortos espontáneos³⁶.

Otro estudio reveló un riesgo significativo de malformaciones en hijos/as de mujeres temporeras, el cual fue casi seis veces mayor que en el grupo control³³.

Estimación de la exposición o de la susceptibilidad a los plaguicidas

En un estudio realizado en la Región de Coquimbo con un grupo de trabajadores agrícolas se observó que, durante la época de fumigación, tanto la AChE como la BuChE se inhiben por encima del límite de tolerancia biológica en un 25% y un 15%, respectivamente. En una muestra de personas de la población general rural, estos valores fueron del 23% para AChE y el 30% para BuChE, lo que indica que la población general igualmente está expuesta de forma aguda a los plaguicidas³⁷. En esta población también se estudió la distribución alélica del polimorfismo Q192R (rs662) de la enzima paraoxonasa 1 que hidroliza las formas tóxicas de ciertos OP, con diferencias en la eficiencia catalítica, confiriendo susceptibilidad a los efectos de la exposición a OP^{38,39}. El 60% de la muestra estudiada resultó ser portadora del alelo ineficiente (192Q) para la metabolización de clorpirifós, que es el OP más vendido en Chile^{5,40}.

Un estudio sobre 190 escolares de la provincia de Talca (Región del Maule) demostró la exposición a través de la cuantificación de metabolitos de OP en orina, y se observó que el principal predictor fue la presencia de residuos de clorpirifós y fosmet en las frutas de la merienda⁴¹. También se midió la presencia de plaguicidas en el suelo de las escuelas, el agua y los vegetales que consumían los

escolares⁴². La mayor cantidad de residuos de plaguicidas se encontró en las frutas y las hortalizas que consumían los niños/as, siendo el clorpirifós, la difenilamina, el pirimetanil y el tiabendazol los más frecuentes. En algunos vegetales se encontraron residuos de plaguicidas OP considerados peligrosos, como azinfos metil y dimetoato.

Para el ámbito ocupacional se ha desarrollado y validado un cuestionario con el fin de evaluar la exposición a plaguicidas OP en trabajadores agrícolas⁴³, el cual ha demostrado su utilidad para el tamizaje y para establecer situaciones de riesgo en esta población. Por otro lado, se ha evaluado una intervención educativa en la población general para aumentar la percepción del riesgo de la exposición a plaguicidas⁴⁴. La intervención educativa resultó exitosa, dado que mejoró la percepción de riesgo, pero los niveles de metabolitos de clorpirifós, diazinón y paratión (este último prohibido en Chile desde el año 2000) en la orina de los niños/as no disminuyeron significativamente, lo que sugiere que el problema ambiental supera la conducta de autocuidado de las personas. Los niveles de DAP encontrados en esta población fueron más bajos que los reportados anteriormente⁴¹, pero muy por encima de los encontrados en escolares de los Estados Unidos y en otros estudios similares^{45,46}.

Discusión

Los estudios incluidos en esta revisión confirman el riesgo para la salud de la exposición a plaguicidas en el ámbito laboral y en la población general, incluyendo mujeres embarazadas y niños/as. Se determinó un bajo desempeño cognitivo en trabajadores y escolares, y alteraciones del sistema nervioso periférico en trabajadores. Los estudios mostraron mayor daño genético, riesgo de presentar cáncer de mama y riesgo reproductivo en mujeres expuestas. Estos efectos son similares a los reportados en estudios internacionales⁴⁷.

Los niveles de exposición encontrados tanto en población infantil, a través de la cuantificación de DAP en orina, como en trabajadores y población general rural, a través de la inhibición

de las colinesterasas, están por encima de lo observado en otros países^{45,46,48–51}. Si bien es la población ocupacional la que se considera de riesgo, los estudios demuestran que la población general también se encuentra ambientalmente expuesta, con inhibiciones significativas de AChE y BuChE durante la época de fumigación, y a través del consumo de frutas y vegetales con residuos de plaguicidas en población tanto urbana como rural^{28,37,40,41}.

Los/las niños/as son especialmente vulnerables dado que su sistema nervioso está aún en formación. Las concentraciones de metabolitos DAP encontrados en la orina de escolares chilenos^{40,43} son superiores a las reportadas en estudios realizados en cohortes de personas adultas y niños/as hispanos/as en los Estados Unidos, a quienes se ha detectado déficit de atención⁵² y bajo desempeño neuroconductual⁵³, y en estudios en Brasil⁵⁴ y China⁵⁵ que las han asociado con leucemia.

En esta revisión solo se han encontrado tres estudios en los que se midió la presencia de plaguicidas o de sus metabolitos en las personas^{23,30,41}. Esto se debe a que, en la actualidad, en Chile y en Latinoamérica no existen laboratorios acreditados capaces de analizar plaguicidas en muestras biológicas, y es necesario enviarlas a laboratorios de los Estados Unidos o de Europa, lo cual implica costos muy elevados; además, la mayoría de los estudios de exposición a plaguicidas se hayan centrado en plaguicidas inhibidores de la acetilcolinesterasas (OP/CB)^{37,40,44}.

Por otro lado, se demuestra⁴⁴ la predominancia del problema ambiental por sobre la conducta de las personas, y la presencia de plaguicidas prohibidos hace casi dos décadas por su alta peligrosidad para la salud, en niños/as de escuelas rurales. Cortes et al.⁵⁶ reafirman este problema ambiental al hallar niveles detectables de plaguicidas en el aire de la comuna de Molina, Región del Maule. A pesar del predominio de estudios transversales y con muestras pequeñas, lo que determina que su calidad sea intermedia, es esperable que se genere nueva evidencia a partir de la cohorte MAUCO⁵⁷, en la que se han incluido cerca de 4000 trabajadores agrícolas. Sin duda, la evidencia que aportan los estudios revisados plantean la urgencia de tomar medidas de mayor alcance para el control del riesgo de exposición y de amortiguación de la deriva de las fumigaciones hacia poblaciones aledañas, mediante el fortalecimiento de las regulaciones vigentes y de los sistemas de vigilancia integral en las personas y su entorno. Esta y otras recomendaciones en diferentes ámbitos de acción han podido extraerse del análisis de los estudios evaluados (tabla 2).

Por último, es necesario que las universidades y la Academia fortalezcan la investigación interdisciplinaria y transdisciplinaria para aumentar la evidencia científica sobre los diversos efectos en la salud de los plaguicidas, como insumo para la mejora de las políticas públicas. Es de central importancia mejorar la cobertura y la eficacia de los sistemas de atención primaria y de vigilancia integral en salud pública con una revisión y una actualización de sus protocolos, que incluya a la población general, abriendo espacios de discusión para una comunidad más consciente y empoderada respecto a la salud ambiental y el riesgo asociado al uso de plaguicidas.

Conclusión

Si bien el desarrollo de la agroindustria ha posicionado a Chile como una potencia agroalimentaria internacional, la evidencia hasta ahora generada demuestra unos niveles preocupantes de exposición a plaguicidas en niños/as, población general y trabajadores, con efectos en el funcionamiento cognitivo, el sistema nervioso, reproductivos, genotóxicos y carcinógenos. Se evidencian dificultades en el control y la fiscalización del uso de plaguicidas en Chile, lo que limita la efectividad de las medidas, y por lo tanto es urgente tomar decisiones para proteger la salud de la población, principalmente de la rural, mediante el desarrollo de políticas públicas

basadas en evidencia local para el control, la venta y el uso de plaguicidas, junto con intervenciones educativas sobre seguridad. Es prioritario el fortalecimiento de los sistemas de vigilancia integrales de salud pública, con énfasis en los daños ya establecidos. Se espera, además, que Chile amplíe su listado de plaguicidas prohibidos o de uso restringido de acuerdo con las regulaciones internacionales, como las propuestas por la Unión Europea o la Agencia de Protección Ambiental de los Estados Unidos.

Editor responsable del artículo

Carlos Álvarez Dardet.

Contribuciones de autoría

Todas las personas firmantes cumplen los criterios de atribución de autoría propuestos por el International Committee of Medical Journal Editors. Todos/as contribuyeron sustancialmente en la concepción y el diseño, la adquisición de datos o su análisis, la redacción del artículo o la revisión crítica de su contenido intelectual, y aprobaron la versión final para ser publicada. Todos/as se hacen responsables de todos los aspectos del trabajo y garantizan su precisión e integridad.

Agradecimientos

A la Srta. Cinthya Leiva por la elaboración del mapa. Agradecimientos especiales a la Red de Investigadores en Plaguicidas (RIPlag), a la Cohorte MAUCO; FONDAP ACCDiS 15130011; FONDECYT 11150784; Proyecto SUSESO 53/2016; FONDEF D09I1057.

Financiación

CONICYT – Fondo para la Formación de Redes de Investigación, del Programa de Cooperación Internacional (REDES N.º 180078), 2018–2020.

Conflicto de intereses

Ninguno.

Bibliografía

- ODEPA. Oficina de Estudios y Políticas Agrarias. Agricultura chilena. Reflexiones y desafíos al 2030. 2017:298 (Consultado el 14/6/2019). Disponible en: <https://www.odepa.gob.cl/wp-content/uploads/2018/01/ReflexDesaf.2030-1.pdf>.
- FEDEFruta. Federación de Productores de Frutas de Chile. Chile se presenta con éxito en nueva versión de "Fruit Logística". 2015. (Consultado el 15/11/2018). Disponible en: <http://fedefruta.cl/chile-se-presenta-con-exito-en-nueva-version-de-fruit-logistica-2015/>.
- Banco Mundial. Banco de datos. Indicadores de desarrollo mundial. 2019 (Consultado el 28/19/2019). Disponible en: <https://databank.worldbank.org/reports.aspx?source=2&country=CHL>.
- COCHILCO. Comisión Chilena del Cobre. Producto interno bruto por clase de actividad económica, a precios corrientes. Ministerio de Minería. Gobierno de Chile. 2018. (Consultado 28/19/2019). Disponible en: <http://www.cochilco.cl:4040/boletin-web/pages/tabla13/buscar.jsf>.
- SAG. Servicio Agrícola y Ganadero. Informe de venta de plaguicidas de uso agrícola en Chile. División Protección Agrícola y Forestal. Sección Inocuidad. Ministerio de Agricultura. Gobierno de Chile. 2012:113. (Consultado el 28/3/2019). Disponible en: http://www.sag.cl/sites/default/files/declaracion_de_venta_de_plaguicidas_ano.2012.pdf.
- Lionetto MG, Caricato R, Calisi A, et al. Acetylcholinesterase as a biomarker in environmental and occupational medicine: new insights and future perspectives. *Biomed Res Int.* 2013;2013:321213.
- Saillenfait AM, Ndiaye D, Sabaté JP. Pyrethroids: exposure and health effects – an update. *Int J Hyg Environ Health.* 2015;218:281–92.
- UTZ. List of banned pesticides and pesticides watchlist. Holanda. 2015:18. (Consultado el 24/11/2019). Disponible en: https://utz.org/wp-content/uploads/2015/12/EN-UTZ-List-of-Banned-PesticidesWatchlist_v1.0.2015.pdf.

9. Vizcay G. Glifosato: 17 países han prohibido o restringido el uso de este herbicida carcinógeno. ALAI. 2019. (Consultado el 24/11/2019). Disponible en: <https://www.alainet.org/es/articulo/200160>.
10. Agence France-Presse. Germany to ban use of glyphosate weedkiller by end of 2023. Chemical is blamed for death of insects and suspected to cause cancer in humans. The Guardian. 2019. Disponible en: <https://www.theguardian.com/environment/2019/sep/04/germany-ban-glyphosate-weedkiller-by-2023>.
11. IARC. International Agency for Research on Cancer. Some organophosphate insecticides and herbicides. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. 2017;112:464. Disponible en: <https://publications.iarc.fr/549>.
12. Loomis D, Guyton K, Grosse Y, et al. International Agency for Research on Cancer Monograph Working Group. IARC, Lyon, France. Carcinogenicity of lindane DDT, and 2,4-dichlorophenoxyacetic acid. *Lancet Oncol.* 2015;16:891–2.
13. Mostafalou S, Abdollahi M. Pesticides and human chronic diseases: evidences, mechanisms, and perspectives. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2013;268:157–77.
14. Mostafalou S, Abdollahi M. Pesticides: an update of human exposure and toxicity. *Arch Toxicol.* 2017;91:549–99.
15. MINSAL. Ministerio de Salud. Reglamento sobre condiciones sanitarias y ambientales básicas en los lugares de trabajo. Decreto Supremo número 594 del Ministerio de Salud de Chile. 1999 (Consultado el 17/3/2019.) Disponible en: <https://www.leychile.cl/Navegar?idNorma=167766>.
16. Pancetti F, Ramírez M, Castillo C. Epidemiological studies of anticholinesterase pesticides poisoning in Chile. En: Satoh T, Gupta RC, editores. Hoboken, NJ: John Wiley & Sons; 2011. p. 357–63.
17. MINSAL. Ministerio de Salud. Normas sanitarias para el uso de plaguicidas y vigilancia de trabajadores expuestos. 2015. (Consultado el 17/3/2019). Disponible en: <http://web.minsal.cl/wpcontent/uploads/2015/11/Compendio-de-Normas-Sanitarias-para-Uso-y-Vigilancia-detrabajadores-expuestos-a-Plaguicidas.pdf>.
18. Brühl CA, Zaller JG. Biodiversity decline as a consequence of an inappropriate environmental risk assessment of pesticides. *Front Environ Sci.* 2019;7:177.
19. Srivastava AK, Kesavachandran C, editores. Health effects of pesticides. London: CRC Press; 2019. p. 182.
20. Moher D, Shamseer L, Clarke M, et al. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015 statement. *Syst Rev.* 2015;4:1.
21. Urrutia G, Bonfill X. The PRISMA statement: a step in the improvement of the publications of the Revista Española de Salud Pública. *Rev Esp Salud Publica.* 2013;87:99–102.
22. Muñoz-Quezada MT, Lucero BA, Iglesias VP, et al. Chronic exposure to organophosphate (OP) pesticides and neuropsychological functioning in farmworkers: a review. *Int J Occup Environ Health.* 2016;22:68–79.
23. Acuña MC, Díaz V, Tapia R, et al. Assessment of neurotoxic effects of methyl bromide in exposed workers. *Rev Med Chil.* 1997;125:36–42.
24. MINAGRI. Ministerio de Agricultura. Cancela, prohíbe y restringe la fabricación, importación, exportación, distribución, venta, tenencia y aplicación de plaguicidas a base de bromuro de metilo con contenido inferior al 100% p/p. Resolución 6129 exenta del Ministerio de Agricultura, Servicio Agrícola y Ganadero. Gobierno de Chile. 2017. (Consultado el 3/11/2019). Disponible en: <https://www.leychile.cl/Navegar?idNorma=1109523>.
25. Muñoz-Quezada MT, Lucero B, Iglesias V, et al. Organophosphate pesticides and neuropsychological and motor effects in the Maule Region, Chile. *Gac Sanit.* 2016;30:227–31.
26. Muñoz-Quezada MT, Lucero B, Iglesias V, et al. Exposure to organophosphate (OP) pesticides and health conditions in agricultural and non-agricultural workers from Maule, Chile. *Int J Environ Health Res.* 2017;27:82–93.
27. Grillo Pizarro A, Achú Peralta E, Muñoz-Quezada MT, et al. Exposure to organophosphate pesticides and peripheral polyneuropathy in workers from Maule Region, Chile. *Rev Esp Salud Pública.* 2018;92:e201803006.
28. Corral SA, de Angel V, Salas N, et al. Cognitive impairment in agricultural workers and nearby residents exposed to pesticides in the Coquimbo Region of Chile. *Neurotoxicol Teratol.* 2017;62:13–9.
29. Muñoz MT. Uso de plaguicidas y discapacidad intelectual en estudiantes de escuelas municipales, Provincia de Talca, Chile. *Revista Facultad Nacional de Salud Pública.* 2010;28:29–35.
30. Muñoz MT, Iglesias V, Lucero BA. Exposición a organofosforados y desempeño cognitivo en escolares rurales chilenos: un estudio exploratorio. *Revista Facultad Nacional de Salud Pública.* 2011;29:256–63.
31. Venegas W, Zapata I, Carbonell E, et al. Micronuclei analysis in lymphocytes of pesticide sprayers from Concepción, Chile. *Teratog Carcinog Mutagen.* 1998;18:123–9.
32. Márquez C, Villalobos C, Poblete S, et al. Cytogenetic damage in female Chilean agricultural workers exposed to mixtures of pesticides. *Environ Mol Mutagen.* 2005;45:1–7.
33. Zúñiga L, Márquez C, Duk S. Estudio citogenético y reproductivo en mujeres temporeras expuestas a pesticidas de la VIII Región de Chile. *Revista Theoria.* 2007;16:77–87.
34. Cabello G, Valenzuela-Estrada M, Siques P, et al. Relation of breast cancer and malathion aerial spraying in Arica, Chile. *Int J Morphol.* 2013;31:640–5.
35. Rojas A, Ojeda ME, Barraza X. Congenital malformations and pesticide exposure. *Rev Med Chil.* 2000;128:399–404.
36. Contreras-Levicoy J, Astorga E, Castro R, et al. Abortos espontáneos en Hospital de Llay-Llay y su relación con labores agrícolas de la madre. *Rev Chil Salud Pública.* 2005;9:7–11.
37. Ramírez-Santana M, Farías-Gómez C, Zúñiga-Venegas L, et al. Biomonitoring of blood cholinesterases and acylpeptide hydrolase activities in rural inhabitants exposed to pesticides in the Coquimbo Region of Chile. *PLoS One.* 2018;13:e0196084.
38. Furlong CE, Suzuki SM, Stevens RC, et al. Human PON1, a biomarker of risk of disease and exposure. *Chemico-Biological Interactions.* 2010;187:355–61.
39. Richter RJ, Jarvik GP, Furlong CE, et al. Paraoxonase 1 status as a risk factor for disease or exposure. *Adv Exp Med Biol.* 2010;660:29–35.
40. Zúñiga-Venegas L, Aquea G, Taborda M, et al. Determination of the genotype and phenotype of serum paraoxonase 1 (PON1) status in a group of agricultural and nonagricultural workers in the Coquimbo Region Chile. *J Toxicol Environ Health A.* 2015;78:357–68.
41. Muñoz-Quezada MT, Iglesias V, Lucero B, et al. Predictors of exposure to organophosphate pesticides in schoolchildren in the Province of Talca, Chile. *Environ Int.* 2012;15:28–36.
42. Muñoz-Quezada MT, Lucero B, Iglesias V, et al. Exposure pathways to pesticides in schoolchildren in the Province of Talca, Chile. *Gac Sanit.* 2014;28:190–5.
43. Muñoz-Quezada MT, Lucero B, Bradman A, et al. Reliability and factorial validity of a questionnaire to assess organophosphate pesticide exposure to agricultural workers in Maule, Chile. *Int J Environ Health Res.* 2019;29:45–59.
44. Muñoz-Quezada MT, Lucero B, Bradman A, et al. An educational intervention on the risk perception of pesticides exposure and organophosphate metabolites urinary concentrations in rural school children in Maule Region, Chile. *Environ Res.* 2019;176:108554.
45. Bouchard M, Bellinger D, Wright R, et al. Attention-deficit/hyperactivity disorder and urinary metabolites of organophosphate pesticides. *Pediatrics.* 2010;125:e1270.
46. Marks A, Harley K, Bradman A, et al. Organophosphate pesticide exposure and attention in young Mexican-American children: the CHAMACOS study. *Environ Health Perspect.* 2010;118:1768–74.
47. Muñoz-Quezada MT, Lucero BA, Iglesias VP, et al. Chronic exposure to organophosphate (OP) pesticides and neuropsychological functioning in farmworkers: a review. *Int J Occup Environ Health.* 2016;22:68–79.
48. Bouchard MF, Chevrier J, Harley KG, et al. Prenatal exposure to organophosphate pesticides and IQ in 7-year-old children. *Environ Health Perspect.* 2011;119:1189–95.
49. Centers for Disease Control and Prevention. Fourth national report on human exposure to environmental chemicals. Department of Health and Human Services. 2009. (Consultado 21/3/2019). Disponible en: <http://www.cdc.gov/exposurereport/pdf/FourthReport.pdf>.
50. Chen S, Gu S, Wang Y, et al. Exposure to pyrethroid pesticides and the risk of childhood acute leukemia in East China. *Environmental Pollution.* 2016;218:1128–34.
51. Zhang Y, Gao Y, Shi R, et al. Household pesticide exposure and the risk of childhood acute leukemia in Shanghai, China. *Environ Sci Pollut Res.* 2015;22:11755–63.
52. Bouchard MF, Bellinger DC, Wright RO, et al. Attention-deficit/hyperactivity disorder and urinary metabolites of organophosphate pesticides. *Pediatrics.* 2010;125:1270–7.
53. Bouchard MF, Chevrier J, Harley K, et al. Prenatal exposure to organophosphates pesticides and IQ in 7-year-old children. *Environ Health Perspect.* 2011;119:1189–95.
54. Ferreira JD, Couto AC, Pombó-De-Oliveira MDS, et al. In utero pesticide exposure and leukemia in Brazilian children <2 years of age. *Environ Health Perspect.* 2013;121:269–75.
55. Mei Y. Occupational exposure to pesticides towards the danger of childhood leukemia in China. *Biomed Res.* 2018;29:9–14.
56. Cortes S, Pozo K, Llanos Y, et al. First measurement of human exposure to current use pesticides (CUPS) in the atmosphere of central Chile: the case study of Mauco cohort. *Atmospheric Pollution Research.* 2020;11:776–84.
57. Ferreccio C, Roa JC, Bambs C, et al. Study protocol for the Maule Cohort (MAUCO) of chronic diseases. Chile 2014–2024. *BMC Public Health.* 2016;16:122.