EXPOSICIÓN A PESTICIDAS (ORGANOFOSFORADOS, PIRETROIDES Y GLIFOSATO) Y SU POSIBLE RELACIÓN COMO AGENTE CANCERÍGENO EN SERES HUMANOS: UNA REVISIÓN

HAROLD ANDRÉS RIVEROS CASTRO

DIRECTORA

JADITH MARISOL RAMOS RINCÓN

MSC. CIENCIAS QUÍMICAS. DR. EN SOSTENIBILIDAD

UNIVERSIDAD DISTRITAL FRANCISCO JOSÉ DE CALDAS

UNIVERSIDAD DISTRITAL FRANCISCO JOSÉ DE CALDAS

LICENCIATURA EN QUÍMICA

BOGOTÁ 2021

EXPOSICIÓN A PESTICIDAS (ORGANOFOSFORADOS, PIRETROIDES Y GLIFOSATO) Y SU POSIBLE RELACIÓN COMO AGENTE CANCERÍGENO EN SERES HUMANOS: UNA REVISIÓN

HAROLD ANDRÉS RIVEROS CASTRO

PROYECTO TRABAJO DE GRADO PARA OPTAR POR EL TÍTULO DE LICENCIADO EN QUÍMICA

DIRECTORA

JADITH MARISOL RAMOS RINCÓN

MSC. CIENCIAS QUÍMICAS. DR. EN SOSTENIBILIDAD

UNIVERSIDAD DISTRITAL FRANCISCO JOSÉ DE CALDAS

UNIVERSIDAD DISTRITAL FRANCISCO JOSÉ DE CALDAS

LICENCIATURA EN QUÍMICA

BOGOTÁ 2021

Agradecer a la Universidad Distrital Francisco José de Caldas, y a los profesores del Proyecto curricular de Licenciatura en Química, que durante este tiempo aportaron a mi formación académica y personal, también agradecer en particular a la profesora Marisol Ramos por la confianza y colaboración para poder desarrollar este trabajo de manera eficiente.

En el plano personal agradecer a mis padres por el apoyo y la paciencia durante estos años, así como a todas las personas que de una manera u otra aportaron a mi formación académica y crecimiento como persona

TABLA DE CONTENIDO

1 INTRODUCCIÓN 13

2 JUSTIFICACIÓN 15

3 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA 17

4 OBJETIVOS 19

4.1 OBJETIVO GENERAL 19

4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS 19

5 ANTECEDENTES 20

6 MARCO TEÓRICO 30

6.1 PESTICIDAS 31

6.1.1 CLASIFICACIÓN DE LOS PESTICIDAS 32

6.1.1.1 COMPOSICIÓN QUÍMICA. 32

6.1.1.1.1 PESTICIDAS ORGANOFOSFORADOS (PO´s). 33

6.1.1.1.1.1 ESTRUCTURA QUÍMICA. 34

6.1.1.1.1.2 MECANISMO DE ACCIÓN. 35

6.1.1.1.2 GLIFOSATO. 37

6.1.1.1.3 PIRETROIDES 38

6.1.1.1.3.1 ESTRUCTURA QUÍMICA. 38

6.1.1.1.3.2 MECANISMO DE ACCIÓN. 39

6.1.1.2 ACCIÓN ESPECIFICA. 40

6.1.1.2.1 HERBICIDAS. 41

6.1.1.2.2 INSECTICIDAS. 41
6.1.1.2.3 FUNGICIDAS. 42
6.1.1.3 TOXICIDAD. 42
6.1.2 IMPACTOS AMBIENTALES DEL USO DE PESTICIDAS 43
6.1.2.1 CONTAMINACIÓN DEL SUELO: 44
6.1.2.2 CONTAMINACIÓN DEL AGUA. 44
6.1.2.3 CONTAMINACIÓN DEL AIRE 45
6.1.3 EXPOSICIÓN Y EFECTOS EN LA SALUD HUMANA 45
6.2 BIOMARCADORES 48
6.3 CÁNCER 48
6.3.1 EPIGENÉTICA 50
6.3.2 DISRUPTORES ENDOCRINOS 50
6.3.3 ESTRÉS OXIDATIVO 50
6.4 CÁNCER Y PESTICIDAS 51
7 METODOLOGÍA 54
7.1 BÚSQUEDA DE ARTÍCULOS 54
7.2 SELECCIÓN DE ARTÍCULOS 55
7.2.1 CRITERIOS DE SELECCIÓN Y EXCLUSIÓN 55
7.2.2 CLASIFICACIÓN DE ARTÍCULOS. 55
7.2.3 ANÁLISIS. 56
8 RESULTADOS Y ANÁLISIS DE RESULTADOS 57

8.1 ANÁLISIS INFORMACIÓN GENERAL 57
8.1.1 TIPO DE ARTÍCULO 57
8.1.2 BASES DE DATOS 60
8.1.3 TIPO DE PESTICIDA 61
8.1.4 AÑO DE PUBLICACIÓN 62
8.1.5 REVISTA DE PUBLICACIÓN 64
8.1.6 ÓRGANO OBJETIVO 65
8.1.7 CAUSAS 66
8.1.8 UBICACIÓN GEOGRÁFICA 67
8.2 ANÁLISIS INFORMACION ESPECIFICA 69
8.2.1 TIPO DE PESTICIDA 71
8.2.1.1 ORGANOFOSFORADOS. 73
8.2.1.2 PIRETROIDES. 75
8.2.1.3 GLIFOSATO. 77
8.2.2 BIOMARCADORES 77
8.2.3 CAUSAS 82
8.2.3.1 DISRUPTORES ENDOCRINOS. 84
8.2.3.2 EPIGENÉTICA. 86
8.2.3.3 ESTRÉS OXIDATIVO. 88
8.2.4 ÓRGANO OBJETIVO 90
8.2.4.1 SISTEMA NERVIOSO 90
8.2.4.2 CABEZA Y CUELLO. 91

8.2.4.3 SENO. 92
8.2.4.4 PULMONES. 95
8.2.4.5 SISTEMA LINFOHEMATOPOYÉTICO. 95
8.2.4.6 HIGADO. 98
8.2.4.7 APARATO DIGESTIVO. 99
8.2.4.8 APARATO GENITAL MASCULINO. 100
8.2.5 POBLACIÓN 100
8.2.6 ESTUDIOS EN COLOMBIA 101
9 CONCLUSIONES 104
10 BIBLIOGRAFÍA 108

ABREVIATURAS

AChE	Acetilcolinesterasa
ADN	Ácido Desoxirribonucleico
AFP	alfa-fetoproteína
ARN	Ácido Ribonucleico
BChE	Butilcolinesterasa
CYP	Citocromo P450
EGFR	Receptor del factor del crecimiento epidérmico
ER	Receptor estrógeno
FAO	Organización de las Naciones Unidas para la Agricultura y la Alimentación
GSH	Glutatión reducido
GSSG	Glutatión disulfuro
GST	Glutatión Transferasa
IARC	Agencia Internacional de Investigación sobre el Cáncer
IMC	Índice de Masa Corporal
ISO	Organización Internacional de Normalización
IUPAC	Unión Internacional de Química Pura y Aplicada
MDA	Malondialdehído
OMS	Organización Mundial de la Salud
PON	Paraoxonasa
PO´s	Pesticidas organofosforados
PRISMA	Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses
SOD	Superóxido dismutasa

US EPA	Agencia de Protección Ambiental de los Estados Unidos

ÍNDICE DE S

Figura 1 *Clasificación de los pesticidas según su composición química* 32

Figura 2 *Estructura química de algunos pesticidas*..... 33

Figura 3 *Estructuras pesticidas organofosforados.* 34

Figura 4 *Nomenclatura y estructura de los principales pesticidas organofosforados* 35

Figura 5 *Función de la enzima acetilcolinesterasa en la degradación de la acetilcolina* 36

Figura 6 *Mecanismo de acción del pesticida Clorpirifos (activo) con la enzima acetilcolinesterasa.* 37

Figura 7 *Estructura del glifosato* 38

Figura 8 *Estructuras de las seis piretrinas naturales.* 39

Figura 9 *Estructura química con propiedades insecticida y no insecticida de algunos piretroides.* 40

Figura 10 *Herbicidas a base de glifosato vendidos en Colombia* 41

Figura 11 *Insecticidas en el mercado colombiano a base de piretroides sintéticos*..... 42

Figura 12 *Distribución de pesticidas en el ambiente*..... 44

Figura 13 *Ruta de exposición de un xenobiótico* 46

Figura 14 *Impacto de los pesticidas en la salud humana* 47

Figura 15 *Representación gráfica del crecimiento de un tumor* 49

Figura 16 *Clasificación de especias reactivas*..... 51

Figura 17 *Proceso de selección y análisis de los artículos.* 56

Figura 18 *Diagrama de búsqueda bibliográfica*..... 59

Figura 19 *Número de artículos seleccionados por bases de datos* 60

Figura 20 *Estudios seleccionados por tipo de pesticidas* 61

Figura 21 *Clasificación de artículos seleccionados según su año de publicación* 63

Figura 22 *Cantidad de artículos según su revista de publicación* 64

Figura 23 *Clasificación de artículos según el órgano objetivo* 66

Figura 24 *Clasificación de artículos según las causas de cáncer* 67

Figura 25 *Clasificación de artículos según el continente de publicación* 68

Figura 26 *Cantidad de artículos publicados en países del continente americano* 69

Figura 27 *Mecanismo de carcinogénesis ambiental* 72

Figura 28 *Proceso de carcinogénesis posterior a exposición a través del tiempo* 73

Figura 29 *Estructuras del paratión (inactivo) y paraoxón (activo)* 74

Figura 30 *Efectos moleculares causados por los piretroides* 76

Figura 31 *Estructura química de metabolitos de los pesticidas organofosforados, piretroides y glifosato* 78

Figura 32 *Esquema base molecular del cáncer* 82

Figura 33 *Mecanismo de acción de receptores de hormonas* 85

Figura 34 *Mecanismo de metilación del ADN* 87

Figura 35 *Metilación en sitios CpG en la cadena de ADN* 88

Figura 36 *Mecanismo de daño celular mediado por estrés oxidativo* 89

INDICE DE TABLAS

Tabla 1 *Artículos de revisión relacionados con el uso de pesticidas y desarrollo de cáncer.* 22

Tabla 2 *Clasificación de los pesticidas según su acción especifica.* 40

Tabla 3 *Clasificación de los pesticidas según su toxicidad expresado en DL50 para ratas* 43

Tabla 4 *Categorías de clasificación para agentes cancerígenos*. 52

Tabla 5 *Datos obtenidos en bases de datos entre enero de 2010 diciembre de 2020* 58

1 INTRODUCCIÓN

Los pesticidas se definen como sustancias o mezclas de sustancias las cuales son utilizadas para matar, repeler o controlar todo tipo de plaga (insectos, caracoles, roedores, hongos, bacterias y malezas), por lo anterior este término, tiene una definición muy amplia e incluye pesticidas agrícolas, productos fitosanitarios y pesticidas o biocidas no agrícolas. (Bolognesi & Merlo, 2019).

Desde la antigüedad el uso de diferentes sustancias encargadas de controlar diversas plagas ha sido de gran importancia en la agricultura a nivel mundial, debido al alto grado de afectación que sufren las cosechas por diversos organismos e incluso por la actividad competitiva de malas hierbas. El aumento en la producción agrícola ha generado un incremento en la demanda de pesticidas en todo el mundo.

Todos los pesticidas cuentan con características relacionadas con su toxicidad, persistencia, bioacumulación, capacidad de migración que los hacen benéficos en aspectos como los programas de salud y en la lucha contra enfermedades transmitidas por vectores o con huéspedes intermediarios o perjudiciales (Castrejón Godínez et al., 2014).

El uso adecuado permite alcanzar el objetivo para el cual fueron elaborados y su distribución en la dosis correcta hacia un objetivo definido, empleando los equipos y elementos de protección apropiados, dan resultados aceptables. (Organización de las Naciones Unidas para la Agricultura y la Alimentación [FAO], 2002). Sin embargo, el desconocimiento de los efectos adversos ha provocado un aumento en el uso inadecuado de estos agroquímicos por parte de la población, lo que genera implicaciones para los sistemas bióticos (animales y plantas), los sistemas abióticos (suelo, aire y agua) y riesgos para la salud pública. (del Puerto Rodríguez et al., 2014).

Los principales efectos causados por los pesticidas a la salud humana están relacionados con su estructura química y la afinidad de sus propiedades fisicoquímicas con los sistemas

biológicos, las dosis a las que los seres humanos están expuestos es uno de los factores que puede llevar a las poblaciones expuestas a presentar diversos problemas de salud. Estos problemas en la salud humana pueden presentarse en un corto o largo plazo según el tipo de exposición al que se encuentre la persona, ya que la absorción de estos se puede dar por diferentes vías como son la respiratoria, la oral y la dérmica.

Varias entidades internacionales como la Organización Mundial de la Salud (OMS/WHO en inglés), han clasificado las diferentes sustancias químicas, incluyendo los pesticidas teniendo en cuenta ciertas características como lo es su toxicidad, y muchas son las enfermedades las cuales tienen como etiología el uso de esta clase de compuestos, enfermedades como el Parkinson, afectaciones en la fertilidad de poblaciones expuestas y cáncer.

Este último aspecto ha tomado más fuerza en las últimas décadas a raíz de la clasificación de dichas sustancias como posibles agentes carcinógenos por la OMS, en asociación con otras agencias como Agencia Internacional de Investigación sobre el Cáncer (IARC) o la Agencia de Protección Ambiental de los Estados Unidos (US EPA). La asociación positiva entre el uso de estas sustancias y su posible efecto cancerígeno tiene como punto de partida la cantidad significativa de estudios epidemiológicos en poblaciones afectadas, o experimentos realizados en laboratorios, los cuales arrojan un aumento en la incidencia de formaciones tumorales de origen maligno dependiendo de diferentes variables como la dosis o nivel de exposición. (Bolognesi & Merlo, 2019).

En el presente trabajo se pretende realizar una revisión de diferentes investigaciones que se han hecho durante los últimos diez años (2010-2020) sobre la relación existente entre el uso de pesticidas organofosforados, piretroides y el herbicida glifosato con el desarrollo de cáncer a nivel mundial y nacional.

2 JUSTIFICACIÓN

En la actualidad, el uso de pesticidas sintéticos es cada vez más cuestionado por los múltiples efectos adversos que producen en la salud humana. Diferentes casos se han documentado e incluso llevado a instancias legales en las cuales las multinacionales productoras son obligadas a reparar las poblaciones afectadas y con esto buscar la disminución o prohibición en la producción y uso de estos productos químicos. La causa más común de dichos efectos se debe a la exposición ambientes rurales y urbanos a los pesticidas, debido a que este tipo de productos se aplican en diferentes áreas dependiendo de su función, el uso de herbicidas, insecticidas, fungicidas entre otros, hace que la exposición sea común en el campo para el mantenimiento y la producción en los cultivos, así como en las ciudades, donde se encuentran los consumidores finales de cientos de productos tratados con estas sustancias, y su uso para el control de diversas plagas presentes a nivel residencial. (Bolognesi & Merlo, 2019).

A nivel nacional una de las controversias más recurrentes es el uso de estas sustancias desde hace más de 35 años para la erradicación de cultivos ilícitos, específicamente la mata de coca, empleando diferentes tipos de pesticidas, como el glifosato. Muchas han sido las críticas en materia de salud pública y ambiental que han surgido alrededor de este tema, lo cual ha llevado a abarcarlo desde diversos campos como el político, económico, judicial, social entre otros.

En el país aparentemente existe una limitación con respecto a estudios analizados desde varios enfoques, como por ejemplo estudios epidemiológicos, como son los caso-control, soportados con evidencias internacionales en donde se podría evaluar el uso de pesticidas, específicamente los organofosforados, piretroides o el herbicida glifosato y el desarrollo de diferentes enfermedades incluyendo el cáncer en las poblaciones expuestas. Con respecto a las áreas de la química, bioquímica, biología molecular o derivados existe una cantidad variable y

posiblemente limitada de estudios en el territorio nacional que permitan analizar estos efectos a la salud humana y en particular la asociación positiva entre el uso de estas sustancias y el desarrollo de diferentes neoplasias malignas, a pesar de las diferentes evidencias existentes en reportes internacionales.

Este estudio de revisión, puede ser de gran utilidad ya que brinda un consolidado de diversos estudios en relación al uso de algunos pesticidas y su relación con manifestaciones oncológicas, para que en estudios posteriores se pueda corroborar de manera experimental los hallazgos mencionados en artículos de investigación a nivel mundial, y con esto se pueda dar un mayor soporte a las diferentes disputas originadas desde diversos campos que existe alrededor del tema en el país, dichos estudios pueden ser liderados por diferentes grupos de investigación del Proyecto Curricular de Licenciatura en Química.

3 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Los pesticidas organofosforados y piretroides están compuestos por estructuras químicas inestables, las cuales hacen que se hidrolicen fácilmente en medios alcalinos y tengan baja persistencia en el ambiente; estos productos tienen una gran cantidad de aplicaciones por lo que son muy utilizados a nivel mundial en diferentes áreas de la industria, así como en la agricultura con el fin de mejorar la calidad de los alimentos cultivados y para uso doméstico para la erradicación de plagas. Desde su descubrimiento, los pesticidas organofosforados se empezaron a producir industrialmente en grandes cantidades y en la actualidad su uso estimado es de varios miles de toneladas a nivel mundial, en la mayoría de los casos para garantizar la seguridad alimentaria.

Aunque los pesticidas son de gran utilidad en diferentes campos también presentan varios efectos adversos debido a su toxicidad en seres humanos y daño al medio ambiente. Como consecuencia de su amplia distribución cada vez han cobrado más importancia las intoxicaciones agudas por pesticidas lo que se ha convertido en la actualidad un notable problema de salud pública en muchos países. El nivel de toxicidad y los efectos que pueden causar pueden ser agudos (corto plazo) o crónicos (largo plazo) dependiendo de las vías y el tiempo de exposición de las personas a estos compuestos, llevando al desarrollo de algunos problemas de salud en la población, como lo son enfermedades crónicas como el cáncer, problemas reproductivos y problemas congénitos.

Generalmente las intoxicaciones agudas por pesticidas organofosforados son más frecuentes en el campo de la agricultura, donde estos productos tóxicos se usan de manera habitual, y en el ámbito doméstico debido al uso progresivo de pesticidas a base de piretroides, han provocado un aumento en los casos de intoxicación doméstica. Entre los factores que influyen en el aumento de esta problemática son el uso inadecuado e indiscriminado de estos compuestos, en

primer lugar, porque no se tiene en cuenta la dosis adecuada a pesar de que organizaciones internacionales como la FAO han realizado diversas guías para su correcto manejo, otro de los aspectos es el poco o nulo uso de elementos de protección personal, así como su venta y acceso fácil para la población, todo esto conlleva a que exista una mayor exposición y un aumento en el riesgo de toxicidad ocupacional y voluntaria.

Con base en lo anterior, surge el problema de esta investigación que tiene como fin comprender cómo los diferentes componentes de estas sustancias y la diversidad en sus mecanismos de acción tienen influencia en un posible desarrollo de diferentes neoplasias de origen maligno en poblaciones expuestas a estos grupos de pesticidas.

4 OBJETIVOS

4.1 OBJETIVO GENERAL

- Realizar una revisión sistemática de diferentes investigaciones, en las que se establece la relación entre la exposición a pesticidas (organofosforados, piretroides y glifosato) y su posible efecto cancerígeno en seres humanos a nivel mundial y nacional en un periodo de tiempo comprendido entre los años 2010 a 2020, utilizando la metodología PRISMA.

4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Recopilar información relacionada con investigaciones en las que se relacione el desarrollo de cáncer y la exposición a pesticidas (organofosforados, piretroides y glifosato) en diferentes bases de datos como: Science Direct, Springer Link, Pudmed, Oxford Academy Journal, entre los años 2010 y 2020.
- Realizar la clasificación de las diversas publicaciones seleccionadas con relación a las revistas, países, años de publicación, así como las posibles causas y tipos de cáncer que se podrían desarrollar a partir de dicha exposición.
- Identificar las principales razones por las cuales se relaciona la exposición a los pesticidas organofosforados, piretroides y al herbicida glifosato como posible factor etiológico en el desarrollo de cáncer en los seres humanos.

5 ANTECEDENTES

A lo largo de la historia la humanidad ha existido la necesidad de repeler las diversas plagas que han azotado los cultivos. En diferentes civilizaciones, desde la Antigua Grecia, pasando por el Imperio Chino o el Imperio Persa, se tienen registros del uso de diversas sustancias para controlar el crecimiento de plagas que afectaban los diversos cultivos. Entrando en la edad contemporánea a medida que fue aumentando la población, la dependencia a este tipo de sustancias cada vez fue mayor, pasando de los compuestos de origen natural, hasta llegar a los compuestos sintéticos como organoclorados, organofosforados, etc. (del Puerto Rodríguez et al., 2014).

El aumento en el uso de pesticidas trajo consigo ciertas preocupaciones sobre los efectos nocivos que pueden generar. Una de las primeras personas en hacerlo fue la bióloga marina Rachel Carson, quien a mediados del siglo XX publicó en la revista The New Yorker un artículo llamando la “La primavera silenciosa’’ y meses después un libro de igual nombre, en el cual advertía sobre los riesgos que causan estos agentes químicos en el medio ambiente.

En las últimas décadas, la regulación en la producción, distribución y manejo de los pesticidas ha incrementado significativamente. En materia medioambiental y epidemiológica han aumentado significativamente los estudios en donde se evalúan los aspectos negativos como son la contaminación y toxicidad relacionados al uso de estos compuestos.

Organizaciones internacionales, como la OMS, desde 1975 ha clasificado los pesticidas evaluando su toxicidad y peligrosidad. La FAO, han emitido una serie de Guías sobre Buenas Prácticas para la Aplicación de pesticidas (aplicación terrestre y aérea) las cuales fueron diseñadas para ayudar y orientar en campos como la producción de alimentos y en programas de salud pública (FAO, 2002).

En el año 2015 la IARC, junto con OMS, realizó una evaluación sobre la carcinogenicidad de algunos pesticidas como el malatión, paratión y el glifosato, todos estos organofosforados. Allí estos compuestos y algunos similares se clasificaron como posibles y probables agentes cancerígenos en seres humanos. (Guyton et al., 2015) Por esto mismo, varias naciones se han encaminado en reducir su uso y buscar alternativas menos perjudiciales. Además, en varios países se han presentado disputas legales, la mayoría de ellas relacionadas con el uso de estos compuestos y el desarrollo de enfermedades como el cáncer en personas que se vieron expuestas a los mismos.

En la última década, se ha visto un incremento significativo en el estudio o registro de estudios sobre la peligrosidad de esta clase de compuestos para los ecosistemas y efectos nocivos para los seres humanos, basados en estudios epidemiológicos (casos control y casos de cohorte) en poblaciones expuestas, estudios in vitro o mediante la evaluación y comparación de estudios realizados con anterioridad por otros autores.

En la tabla 1 se muestran una serie de estudios de revisión publicados durante los últimos 25 años en los cuales se abarcan estudios desde la década de los 80, en estos se evidencia la relación entre pesticidas, su toxicidad y el desarrollo de diversos tipos de cáncer en seres humanos.

Tabla 1 *Artículos de revisión relacionados con el uso de pesticidas y desarrollo de cáncer. Fuente: Autor*

Titulo	Publicación	Años	Resumen	Objetivos	Resultados	Análisis	Conclusiones
The Epidemiology of Pesticide Exposure and Cancer: A Review – (Jaga & Dharmani, 2005)	Reviews on Environmental Health 2005	1990-2003	El cáncer es una enfermedad con un amplio origen, desde aspectos genéticos, ambientales y de estilo de vida. La exposición a pesticidas es uno de esos factores ambientales importante asociado con el desarrollo de diferentes tipos de cáncer. Muchos han sido los estudios en donde se relaciona el uso de estas sustancias químicas y cáncer en humanos, aunque en los países en desarrollo, suelen ser los más afectados ante la poca	Realizar una revisión y análisis de estudios epidemiológicos en donde se relacione la exposición a pesticidas y el potencial que estos puedan tener para desarrollar de cáncer en seres humanos, se consideraron diferentes tipos de pesticidas asociados a diferentes tipos de cáncer.	Los estudios epidemiológicos sobre este tema se han llevado a cabo en mayor proporción en países desarrollados como EE. UU, europeos y algunos asiáticos, en comparación con países de Sur y Centro América. Dentro de este contexto, la mayoría de estas investigaciones son estudios de casos control en donde se compara el riesgo de desarrollar diferentes tipos de cáncer y exposiciones previas a estos compuestos químicos. El grupo poblacional que más riesgo presenta son los trabajadores agrícolas, ya que	A raíz de la clasificación de la IARC, de varios de estos compuestos como posibles agentes cancerígenos, existió la necesidad de analizar desde una perspectiva amplia como los pesticidas pueden ser un factor de desarrollo y progresión de esta enfermedad. La etiología del cáncer, con relación a la exposición tiene sus bases de acuerdo con los periodos de exposición, mientras más se esté expuesto el riesgo será mayor, intervalos de tiempo que superan	Los cambios a nivel celular que llevan al desarrollo de cáncer tienen un sin fin de factores determinantes para que esta enfermedad resulte afectado a la población Factores ambientales diferentes como la contaminación, humo del tabaco, radiación etc., aspectos sociodemográficos, como la raza, sexo, edad y aspectos genéticos, combinados con la exposición a estos compuestos químicos, pueden incrementar el riesgo de desarrollar algún tipo de cáncer a los cuales se asocian los pesticidas.

			investigación que se hace con respecto a esta problemática. Los trabajadores son el grupo con mayor riesgo de desarrollar cáncer después de la exposición a pesticidas, así mismo su descendencia también suele verse afectada por la constante exposición, ya sea exposición por parte del padre, o la madre quien se vea afectada. Por esto la exposición a pesticidas está relacionado con cáncer.		estos se manipulan y se exponen a varios tipos de pesticidas. Los trabajadores de plantas productoras encajan en este riesgo. Los niños también tienen un riesgo significativamente alto de exposición a través de sus padres. Las madres gestantes son ampliamente vulnerables al igual que los fetos.	los 20 años, así como la cantidad a la que se estuvo expuesto en dicho periodo. La regulación en países desarrollados hace que cada vez la exposición en estos sea menor a comparación de países en desarrollo en donde la venta y manipulación indiscriminada sea un factor determinante, así mismo el uso de pesticidas obsoletos hace que las complicaciones sean mayores para quienes los manipulan.	

Título	Publicación	Años	Resumen	Objetivos	Resultados	Análisis	Conclusiones
Cancer health effects of pesticides: systematic review (Bassil et al., 2007)	Canadian Family Physician 2007	1992-2003	Una de las cuestiones relacionadas con salud pública que más interés ha generado es la relación existente entre la exposición a pesticidas y el desarrollo de diversos tipos de canceres en las poblaciones expuestas. La cantidad de estudios que se han desarrollado sobre este tema aumenta con el paso de tiempo, así como restricciones ejecutadas desde varios campos, hacen que esta lucha sea abordada de manera amplia por parte diferentes actores.	Buscar y seleccionar artículos publicados entre 1992 y 2003 provenientes de bases de datos idóneas para la temática de cáncer en seres humanos y sus causas. La clasificación de estos artículos se hizo de acuerdo con las tasas de morbilidad y mortalidad producidas por diferentes tipos de cáncer en Canadá durante este periodo de tiempo, clasificando así una serie de tumores sólidos y buscando la relación existente entre estos y la exposición a pesticidas.	Se seleccionaron 104 estudios cuya clasificación se hizo por tipo de estudio y tipo de cáncer La mayoría de los estudios mostraron un vínculo positivo entre la exposición a pesticidas y la formación de diversos tumores sólidos. En tipos de cáncer como el de cerebro y cáncer de próstata, se encontró una asociación positiva en todos los estudios seleccionados para este tema. Con los canceres linfo-hematopoyeticos también se observó una cantidad importante de estudios, más de la mitad de los que fueron seleccionados	Muchos de los estudios analizados mostraron una relación positiva entre la exposición a diversos pesticidas y el desarrollo de varios tipos de cáncer, como leucemia, así como de próstata o riñón. La población infantil también es una de las más afectadas debido a los periodos de exposición como el prenatal, el postnatal, así como la exposición de los padres en el trabajo. Se presenta una amplia limitación ya que no es posible hacer ensayos controlados en poblaciones	Se observo una evidencia contundente para recomendar la reducción en el uso de estos compuestos en donde la población infantil y gestante es la que se puede ver más afectada por esto mismo. El uso de implementos de protección personas para el su uso, así como seguir adecuadamente las guías de uso puede reducir de manera significativa la exposición y todas las diversas implicaciones que se pueden derivar del uso inadecuado de pesticidas.

			La selección de estudios en donde se asoció de manera positiva la exposición y el desarrollo de diferentes tipos de tumores sólidos, y cáncer hematológico y linfático hace pensar que cada vez más es necesaria una regulación de esta clase de compuestos y más en poblaciones de alto riesgo como niños		mostraron un vínculo positivo. También se encontró una asociación entre el cáncer de riñón en los niños y la exposición de sus padres a los pesticidas en ambientes laborales.	expuestas, la mayoría de los datos obtenidos se hizo con base a estudios de casos control o casos de cohorte donde predominan varias variables que significan un aumento en el riesgo	

Titulo	Publicación	Años	Resumen	Objetivos	Resultados	Análisis	Conclusiones
Residential exposure to pesticides and childhood leukaemia: A systematic review and meta-analysis (Van Maele-Fabry et al., 2011)	Environment International 2011	1966-2009	Se realizó una revisión sistemática con el fin de analizar diversos estudios epidemiológicos que informaran acerca de la relación existente entre la exposición residencial a los pesticidas y la leucemia infantil. Se evaluó el aumento en el riesgo a desarrollar la enfermedad. Con base en los resultados obtenidos en el análisis de los diferentes estudios se determinó que el uso de pesticidas en el área doméstica es un factor potencial que puede llevar al desarrollo de	Realizar una revisión de estudios relacionados con la exposición doméstica a pesticidas y analizar su asociación con la leucemia infantil, además de evaluar el nivel de riesgo de manera cuantitativa.	Se revisaron 13 estudios de caso control publicados entre 1987 y 2009 que permitieron dar una estimación de riesgo relativo a la leucemia infantil, en donde hay una media de riesgo relativo de 1,74 con un intervalo de confianza del 95% con un rango de 1,37 a 2,21. También se observó que la exposición de las mujeres en estado de embarazo y posterior a este, está asociado positivamente con la leucemia infantil siendo el mayor riesgo de exposición la etapa de gestación.	En el análisis de estos estudios se planteó evaluar el nivel de riesgo relativo tanto en exposición residencial como al aire libre, se evaluaron aspectos como la exposición directa de los niños y la exposición de madres gestantes con el fin de comprobar en qué casos hay mayor nivel de riesgo a la leucemia para los niños. Para la identificación del riesgo relativo se realizaron análisis estadísticos teniendo en cuenta diferentes factores de exposición que pudieran estar asociados con la enfermedad, por lo tanto, se evaluó la exposición	La evaluación de los datos presentados en los diferentes estudios corroboró la suposición planteada inicialmente, si existe una asociación significativa de riesgo de exposición residencial a los pesticidas con la leucemia infantil, los datos indicaron que el principal nivel de riesgo está durante el embarazo, mientras que después del embarazo y la exposición al aire libre no presentan datos estadísticamente significativos relacionados con el riesgo de adquirir la enfermedad. Finalmente, se recomienda tomar acciones preventivas que permitan disminuir el uso de

			leucemia en los niños que se ven expuestos a este tipo de sustancias.			materna, de los padres y de los niños tanto a pesticidas de interior como a los pesticidas de exterior.	pesticidas en el hogar y en particular el uso de insecticidas en etapa de gestación.

Titulo	Publicación	Años	Resumen	Objetivos	Resultados	Análisis	Conclusiones
The association between non-Hodgkin lymphoma and organophosphate pesticides exposure: A meta-analysis (Hu et al., 2017)	Environmental Pollution 2017	1985 - 2017	Estudios epidemiológicos vinculan cada vez más el uso de pesticidas organofosforados, con el riesgo de Linfoma no Hodgkin en poblaciones expuestas. Por esto se realizó una búsqueda en bases de datos, de estudios comprendido entre los años 1985 y 2017, los cuales evidenciaran la exposición a pesticidas organofosforados (terbufos, malatión y diazinon) y el riesgo de cáncer en seres humanos. Se analizaron 10 estudios epidemiológicos	Realizar una búsqueda y posterior análisis de artículos publicados entre 1985 y 2017 en los cuales se relaciona el riesgo de diversos linfomas y la exposición a pesticidas organofosforados (Malatión, Diazinón, Terbufos) y en donde se analizaron los posibles efectos nocivos derivados de la exposición a los tres tipos de pesticidas que pueden desencadenar en el desarrollo de este tipo de cáncer	Se realizo una búsqueda, en bases de datos como PubMed y Web of cience y en donde se extrajeron 2377 artículos, (938 Pubmed - 1439 artículos web science), eliminado los duplicados e irrelevantes según los criterios de inclusión eligiendo 10 artículos, en donde 7 estudios se centraron en ambos sexos. así mismo se consideraron otros factores como el uso de pesticidas en diferentes ámbitos y los antecedentes familiares de cáncer.	Varios son los estudios que dan una relación estrecha entre el uso de estos pesticidas y la incidencia en el Linfoma no Hodgkin a través de efectos hormonales, genotóxicos, inmunotóxicos, los cuales inducen a la progresión del cáncer. Las diferencias entre estudios influyen en las apreciaciones de los autores, mientras los estudios de cohorte arrojan una menor incidencia, los estudios de caso control arrojan mayores relaciones ante ambos fenómenos analizados.	Al limitar los estudios a tres pesticidas, el diazinón, arrojó un riesgo estadísticamente mayor que sus similares con respecto al desarrollo de Linfoma no Hodgkin, así mismo se recomienda el desarrollo de estudios posteriores con mutras mayores para validar el estudio.

			(casos-control, casos de cohorte) En los casos de el malathion y terbufos, no se encontró una asociación significativa con el riesgo del Linfoma, para el caso del Diazinon indicó una asociación significativa con el riesgo de Linfoma no Hodgkin			También se observó una clara tendencia en el riesgo que padecen los hombres con respecto a las mujeres en los estudios analizados. No se pudo dejar de lado los antecedentes familiares y la susceptibilidad genética que tendrían las poblaciones analizadas en los estudios con respecto a la etiología de dicha enfermedad	

6 MARCO TEÓRICO

Analizando estudios realizados en los últimos 10 años, es de importancia abordar en el marco teórico del presente trabajo, temáticas como son, los tipos de pesticidas objetivo de estudio, algunas de sus consecuencias a nivel ambiental, así como las posibles consecuencias que se presentan a raíz de la exposición a los mismos y algunos de los posibles mecanismos que conllevan al desarrollo de diferentes tipos de cáncer en seres humanos, sin dejar de lado los aspectos químicos-bioquímicos que llevan a una explicación acertada sobre esta temática.

Según datos de la OMS, el cáncer es la segunda causa de muerte a nivel mundial, cuyos factores de riesgo son bastante amplios, desde aspectos genéticos hasta conductuales y dietéticos en algunos casos. El crecimiento descontrolado de células con el paso del tiempo conlleva a la formación de tumores malignos en diversas partes del cuerpo humano, esta clase de formaciones son un resultado de aspectos genéticos, así como de agentes externos, entre los que se destacan los físicos (radiación), químicos (humo del tabaco, arsénico) o biológicos (virus, bacterias). Se cuenta con una clasificación para dichos de agentes, estos se dividen en tres parámetros como son: agentes cancerígenos, probablemente cancerígenos y no cancerígenos. (WHO, n.d.-a).

La necesidad de repeler y controlar diversas plagas, llevo a crear y mejorar diferentes productos para dicho fin, conocidos como pesticidas. Desde mediados del siglo XX, se empezó a evaluar la peligrosidad que presentaban esta clase de compuestos de uso cotidiano, tanto en materia ambiental como en salud pública, desde ahí diversos han sido los hallazgos y las restricciones hacia este tipo de compuestos, o las diferentes luchas políticas, sociales, económicas que se han surgido alrededor de su uso y comercialización. Esto llevó al desarrollo de nuevas alternativas para disminuir la amplia gama de efectos nocivos que generan, sin que perdieran sus propiedades.

Pasando por compuestos prohibidos como los organoclorados, hasta carbamatos, organofosforados, piretroides, los cuales son los más empleados en la actualidad.

Muchas de estas sustancias, al ser consideradas como posibles agentes cancerígenos por la OMS y la amplia variedad de estudios realizados en los últimos años sobre los efectos nocivos que traen consigo su uso para los seres humanos, en especial, el desarrollo de cáncer, el cual será el principal enfoque de este trabajo, ha sido notorio. Estudios epidemiológicos y científicos han evaluado desde diferentes perspectivas como ciertos grupos poblaciones, estudios in vitro o in sillico.

6.1 PESTICIDAS

Para diferentes entidades como son la FAO y la OMS, los pesticidas son agentes químicos empleados para destruir, atraer, repeler, o combatir cualquier plaga incluidos, insectos, roedores, malezas, etc., en diferentes etapas como son la producción, almacenamiento, transporte, distribución y elaboración de alimentos o productos agrícolas (FAO & WHO, n.d.) Desde la perspectiva de la salud pública, estos compuestos son empleados para matar diversos agentes, que transportan y ayudan al desarrollo de enfermedades, como los mosquitos. Para el manejo de cultivos, son fundamentales ya que se encargan de matar las diferentes plagas que los afectan. (WHO, n.d.-b).

Al tener una amplia diversidad, los pesticidas suelen clasificarse de acuerdo con varios parámetros, los cuales son estipulados por diversas organizaciones como la Organización Internacional de Normalización (ISO), la que se encarga de asignar nombres distintivos a los pesticidas, los cuales facilitan su identificación. También se encuentra la OMS, entre otras (Colosio et al., 2016).

A grandes rasgos, estos se clasifican en tres propiedades fundamentales

- Según su composición química
- Según su acción especifica
- Según su toxicidad

6.1.1 CLASIFICACIÓN DE LOS PESTICIDAS

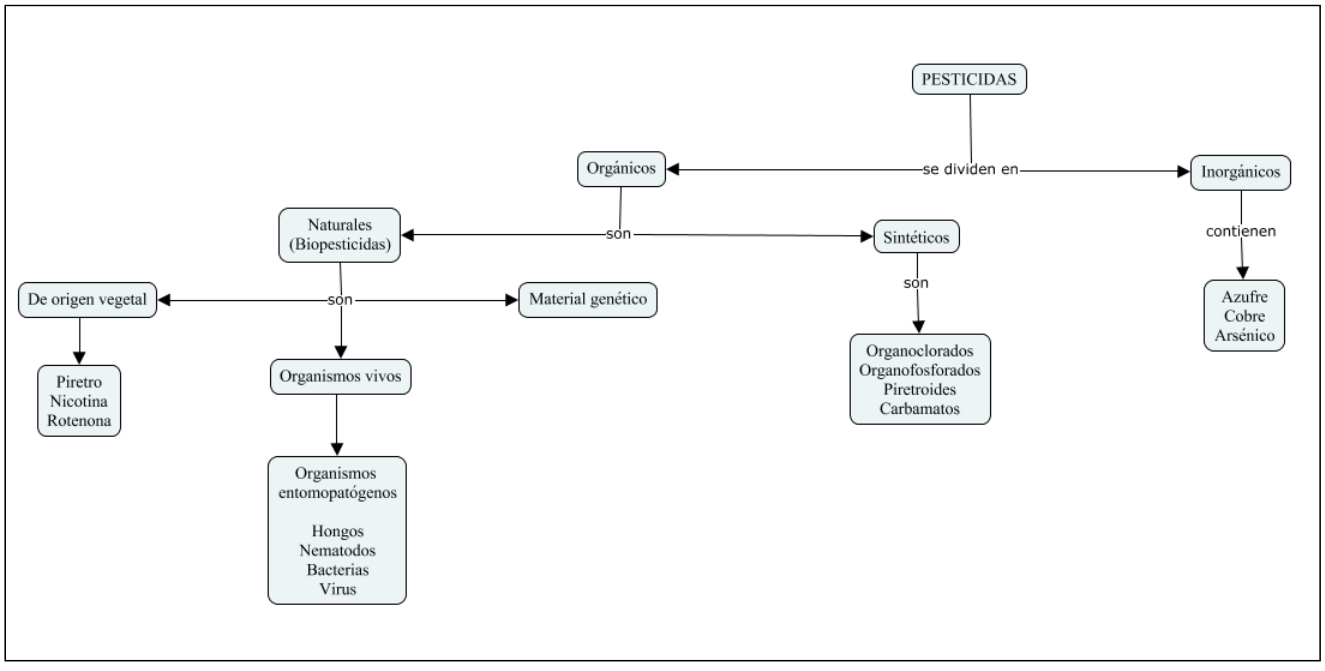
6.1.1.1 COMPOSICIÓN QUÍMICA.

Los pesticidas dentro de su composición poseen dos tipos de ingredientes los cuales les dan sus principales características, estos se dividen en: ingredientes activos e ingredientes inertes (EPA, n.d.).

- Ingrediente activo: Es el encargado de prevenir, repeler o mitigar la plaga objetivo
- Ingrediente inerte: Son los encargados del rendimiento del producto

De acuerdo con su composición química los pesticidas se pueden clasificar en dos grupos.

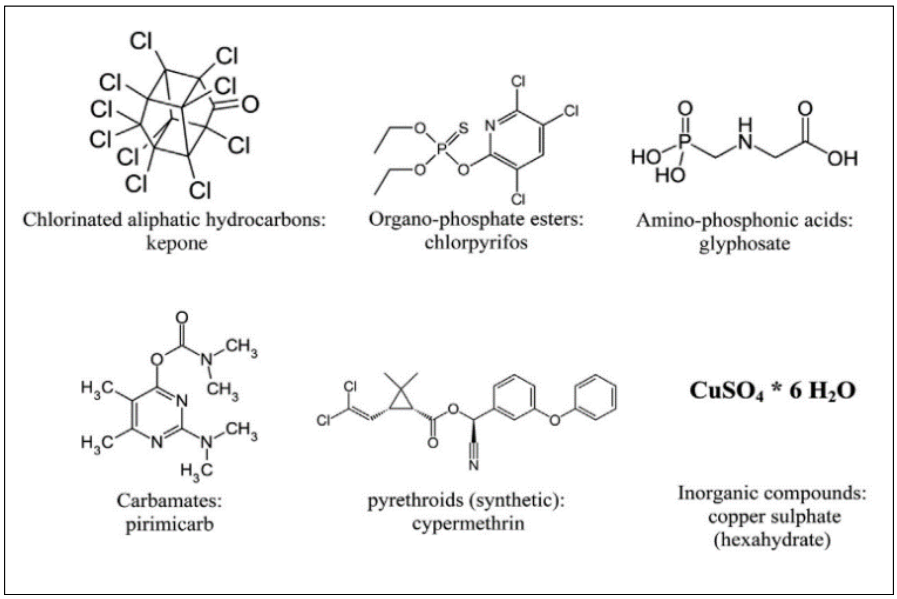
Figura 1 *Clasificación de los pesticidas según su composición química*



Nota: *Fuente: Autor*

Dentro de esta clasificación, se debe tener en cuenta la estructura química de dichos compuestos (Figura 2) los cuales les otorgan características particulares a los pesticidas. Estas estructuras poseen una nomenclatura particular, la cual es estipulada Unión Internacional de Química Pura y Aplicada (IUPAC) y de manera alternativa se encuentra la clasificación dada por la ISO. (Colosio et al., 2016).

Figura 2 *Estructura química de algunos pesticidas*



Nota. Tomado de (Colosio et al., 2016)

6.1.1.1.1 PESTICIDAS ORGANOFOSFORADOS (PO´s).

Son un amplio grupo de sustancias químicas, con gran número de aplicaciones y utilidades, sintetizados pasada la mitad del siglo XX, como una alternativa a los pesticidas organoclorados para el control de diversas plagas. Se caracterizan por su poca acumulación biológica y ambiental (Colosio et al., 2016) esta característica los convirtió en una mejor alternativa en comparación con sus antecesores. (Karasali & Maragou, 2015) Esta clase de compuestos, presentan una serie de inconvenientes debido a su extremada toxicidad para diferentes organismos incluidos los seres

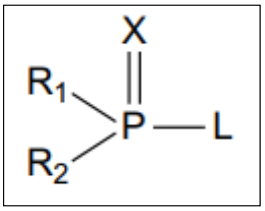
humanos, esto como consecuencia a su amplia distribución y aplicaciones. (Fernández A. et al., 2010)

Dentro de sus principales características, se encuentran una gran variedad de estructuras químicas, en donde predominan las provenientes de esteres de ácido fosfórico o ácido fosfónico. Así mismo, su particular mecanismo de acción en los organismos objetivo y no objetivo es la inhibición de la enzima acetilcolinesterasa, la cual cumple una función importante en la hidrolisis de ciertos neurotransmisores. al verse afectada la enzima produce sus efectos negativos causados por este agente nervioso.

6.1.1.1.1.1 ESTRUCTURA QUÍMICA.

Esta clase de pesticidas son esteres derivados del ácido fosfórico (H_3PO_4) o del ácido fosfónico (H_3PO_3), los átomos de fósforo están rodeados por 4 y 3 oxígenos respectivamente, y los hidrógenos son remplazados por restos orgánicos. Su estructura fundamental se pueda observar en la figura 3. (Chambers et al., 2010).

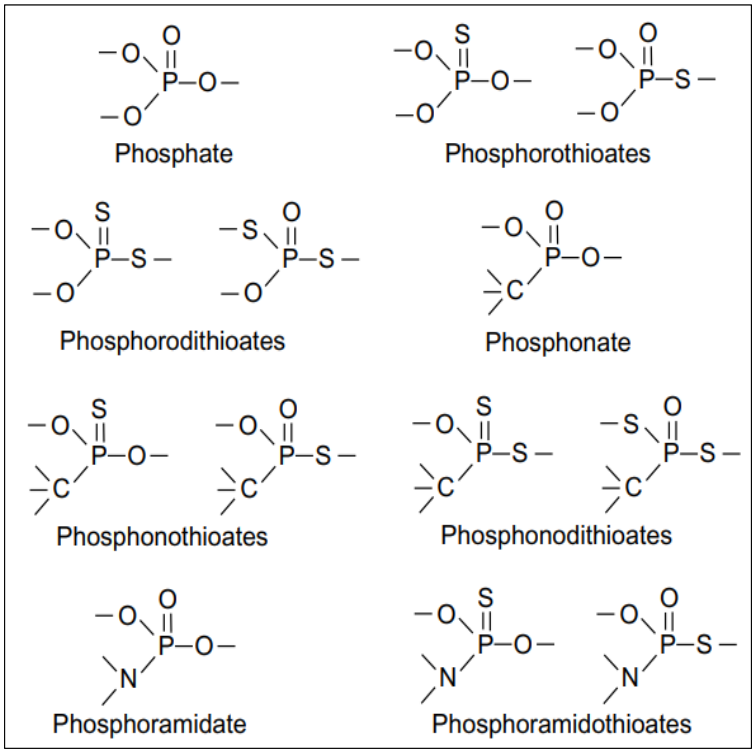
Figura 3 *Estructuras pesticidas organofosforados.*



Nota. La figura muestra la estructura general de los pesticidas organofosforados, donde **L:** Es el denominado grupo saliente, se desplaza cuando el ingrediente activo del pesticida fosforila la acetilcolinesterasa, este también es el grupo más susceptible a la hidrolisis. **R1-R2:** Son los grupos menos reactivos de la molécula, suele ser un grupo alcoxi (RO), alquilo (R), arilo (Ar), etc. **X:** Puede ser oxigeno (O) o azufre (S) Tomado de: (Chambers et al., 2010)

Muchos PO´s comunes, presentan diversas configuraciones en sus estructuras, donde no solo están presentes átomos de oxígeno, sino también se encuentran átomos de azufre o nitrógeno, presentes en dicha estructura (figura 4).

Figura 4 *Nomenclatura y estructura de los principales pesticidas organofosforados*

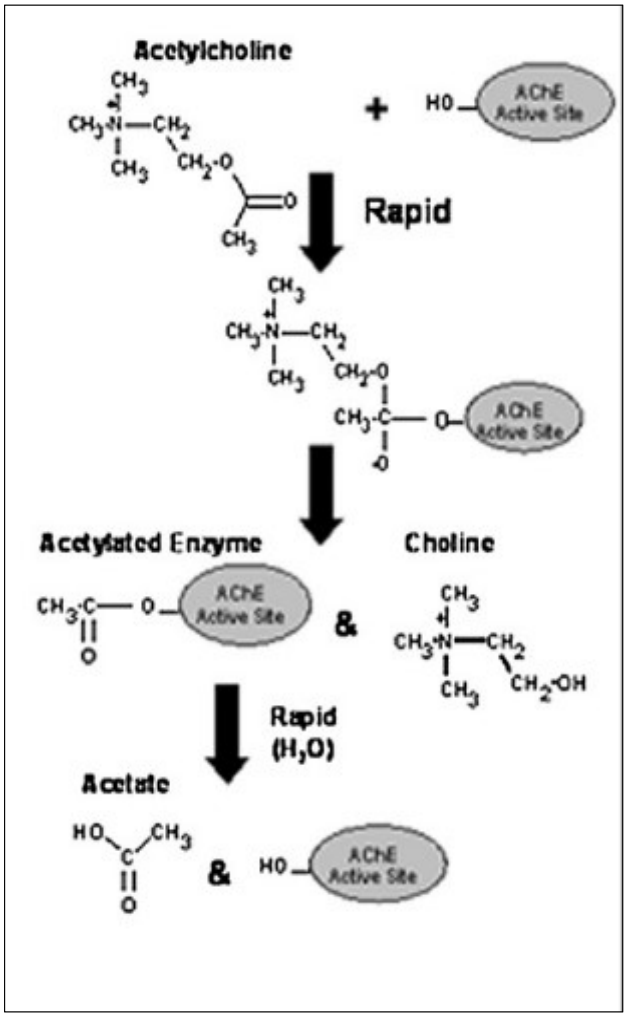


Nota. Tomado de: (Chambers et al., 2010)

6.1.1.1.1.2 MECANISMO DE ACCIÓN.

El principal mecanismo de acción de estas sustancias es la fosforilación y posterior inhibición de la enzima acetilcolinesterasa en el sistema nervioso central (Okoli et al., 2017). La función de esta enzima es la hidrolisis del neurotransmisor acetilcolina, (Kwong, 2002) para la formación de los compuestos inactivos colina y acetato (Figura 5)

Figura 5 *Función de la enzima acetilcolinesterasa en la degradación de la acetilcolina*



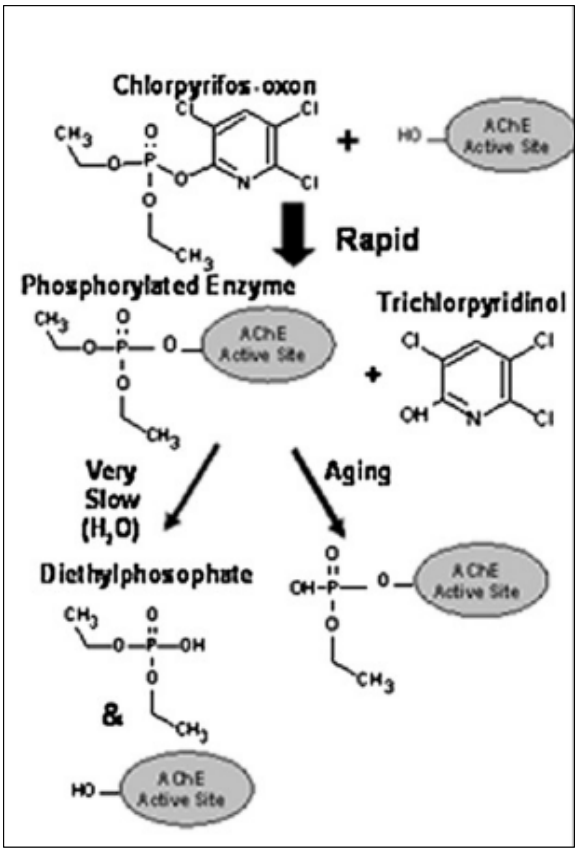
Nota. Tomado de: (Gupta et al., 2011)

La enzima, en su sitio activo tiene un grupo hidroxilo (OH) unido a un residuo de serina, el cual hidroliza el grupo saliente del pesticida (L, gráfica 3) un sitio activo en la enzima conduce a la formación de un intermediario, que hidroliza parcialmente el grupo X (= O; = S) del pesticida.(Okoli et al., 2017).

La enzima acetilcolinesterasa descompone el neurotransmisor acetilcolina, el cual es liberado en las uniones nerviosas y musculares, y permite que el músculo u órgano se relaje. Al inhibirse la acetilcolinesterasa produce una acumulación de dicho neurotransmisor el cual continúa

actuando para que los impulsos nerviosos se transmitan continuamente y las contracciones musculares no se detengan, causando daños en el sistema nervioso central.

Figura 6 *Mecanismo de acción del pesticida Clorpirifos (activo) con la enzima acetilcolinesterasa.*



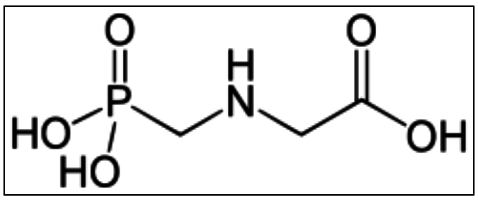
Nota. Tomado de: (Gupta et al., 2011)

6.1.1.1.2 GLIFOSATO.

Este compuesto derivado de ácido fosfónico, es un herbicida de amplio espectro, empleado para la eliminación de hierbas y arbustos y uno de los más usados a nivel mundial. Este compuesto tiene un mecanismo de acción particular, ya que inhibe el enzima ácido 5-enolpiruvil-shiquimato-3-fosfato sintetasa, la cual está presente en plantas y se encarga de la producción de ciertos aminoácidos en esta clase de organismos. (Sritana et al., 2018).

En Colombia, uno de los usos más particulares de este herbicida, es para la erradicación de cultivos ilícitos como son la coca y la amapola. Esto ha generado una serie de controversias a nivel nacional sobre el uso de este compuesto, ya que existen estudios donde se demuestran los riesgos que pueden tener en las poblaciones expuestas, así como la contaminación que puede generar.

Figura 7 *Estructura del glifosato*



Nota. Tomado de: https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/0/04/Glyphosate.svg

6.1.1.1.3 PIRETROIDES

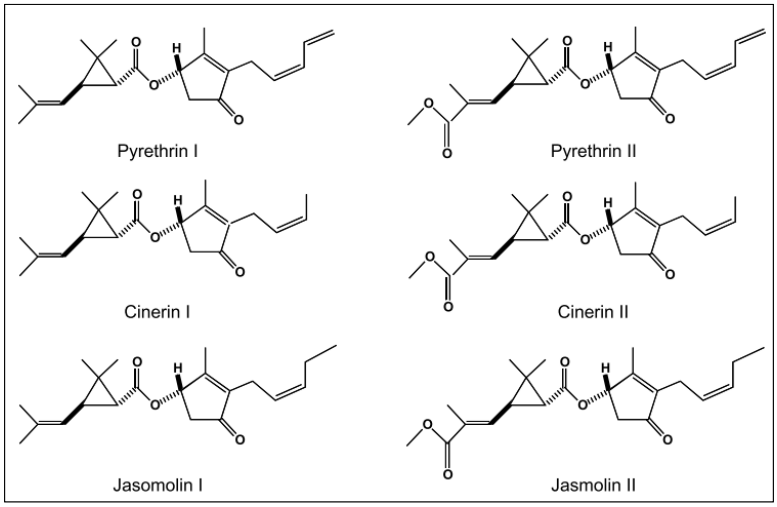
Comprenden uno de los grupos principales de insecticidas, empleados en todo el mundo para el control de plagas agrícolas y en entornos residenciales. (gráfica 11) (Kaneko, 2010) Fueron sintetizados en la década de los 70, como una alternativa ambiental y segura a los pesticidas organofosforados, esta clase de compuestos han sido diseñados en base a las estructuras de las piretrinas (Soderlund, 2010), una mezcla de componentes orgánicos que se encuentran de manera natural en las plantas del género *Chrysanthemums*, las características más relevantes de las piretrinas son su eficaz acción insecticida y repelente de insectos, las cuales se conocen aproximadamente desde el 1000 a.C. en la antigua China. (Ross, 2011).

6.1.1.1.3.1 ESTRUCTURA QUÍMICA.

Las piretrinas consisten en seis compuestos Figura 8 (Kaneko, 2010) cuyas características como su potente acción insecticida se ven disminuidas por su inestabilidad en la luz y el aire, lo que limitaba su efectividad (Soderlund, 2010) La modificación estructural de las piretrinas para la

síntesis de piretroides mejoró la estabilidad ambiental de estos compuestos y el margen de seguridad entre organismos no objetivo y objetivo. (Ross, 2011).

Figura 8 *Estructuras de las seis piretrinas naturales.*



Nota. Tomado de (Soderlund, 2010)

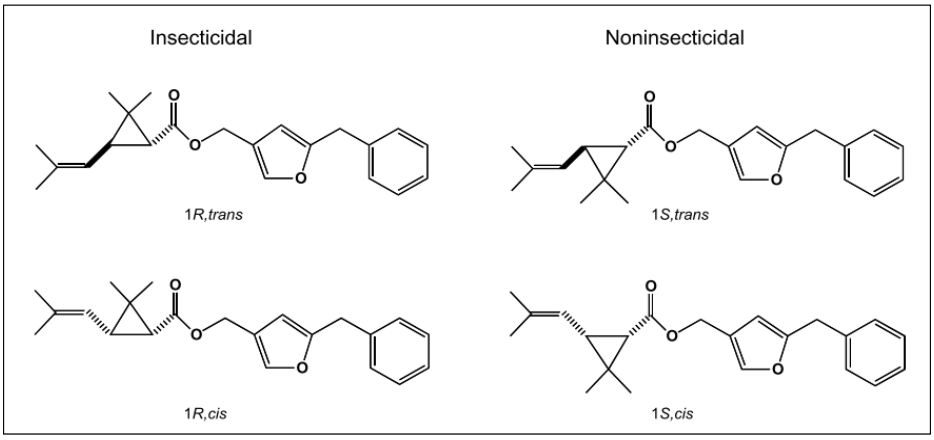
Los piretroides sintéticos, se caracterizan por conservar la misma efectividad que las piretrinas en su actividad insecticida, se agrupan en dos clases, piretroides de I generación y piretroides de II generación, donde la principal diferencia entre ambas generaciones está en su estructura química y los síntomas que producen en los organismos.(Ross, 2011).

6.1.1.1.3.2 MECANISMO DE ACCIÓN.

El mecanismo principal de los piretroides es en el sistema nervioso en los organismos objetivo, generando alteraciones en la transmisión de impulsos nerviosos, por modificación en los canales de sodio de las membranas nerviosas. (Soderlund, 2010).

Su toxicidad tiene una amplia relación con su estructura, ya que las propiedades insecticidas se basan en las propiedades físicas y la configuración tridimensional de la molécula. Al ser más de 6 estructuras las que caracterizan a los piretroides su isomería y la especificidad son las que le confieren su acción específica y la toxicidad respectiva. (Soderlund, 2010).

Figura 9 *Estructura química con propiedades insecticida y no insecticida de algunos piretroides.*



Nota. Tomado de (Soderlund, 2010)

6.1.1.2 ACCIÓN ESPECIFICA.

Los pesticidas, también se clasifican dependiendo su acción especifica o plaga control. Múltiples son los organismos objetivo de estos compuestos, lo que hace que dicha clasificación sea bastante extensa (tabla 2), las categorías más comunes, dentro de la gran variedad existente son los herbicidas, insecticidas y los funguicidas. (Karasali & Maragou, 2015), sus usos a nivel industrial, agrícola y residencial hacen que estas tres categorías predominen sobre el resto.

Tabla 2 *Clasificación de los pesticidas según su acción especifica.*

Acaricida	Disruptores de apareamiento	Reguladores de crecimiento vegetal
Activador de plantas	Funguicidas	Repelente de aves
Alguicida	Herbicidas	Repelente de insectos
Anti alimentarios	Insecticidas	Repelente de Mamíferos
Atrayente de insectos	Larvicidas	Repelentes
Atrayentes	Molusquicidas	Rodenticida
Avicidas	Nematicidas	Sinergistas
Bactericidas	Pesticidas varios	Virucidas
Defoliante	Protector Herbicida	
Desecantes	Quimioesterilizantes	

Nota. Tomado y traducido de (Colosio et al., 2016).

6.1.1.2.1 HERBICIDAS.

Son los pesticidas más usados a nivel mundial para el control de malezas, sus usos van desde el sector agrícola, hasta en sectores muy diferentes como industrias, carreteras, áreas recreativas, pastos, etc. Esta clase de compuestos presenta una amplia clasificación, ya que sus modos de acción en las plantas son diversos. Se clasifican en: (Bolognesi & Merlo, 2019).

- Herbicidas selectivos: matan la maleza sin dañar el cultivo
- Herbicidas no selectivos: matan toda la vegetación
- Agentes de contacto: matan las partes de la plata sobre la cual se aplicó el químico
- Agentes traslocados: Son absorbidos por la planta y circulan dentro de ella

Figura 10 *Herbicidas a base de glifosato vendidos en Colombia*



Nota. Tomado de Homecenter.com – Easy.com

6.1.1.2.2 INSECTICIDAS.

Son la segunda categoría de pesticidas más grande empleada a nivel mundial, se usan ampliamente para controlar vectores de insectos, los cuales son responsables de la transmisión de diferentes enfermedades a los seres humanos como la malaria (Morand & Lajaunie, 2018), también son empleados para controlar plagas de insectos que abundan en los cultivos. (Bolognesi & Merlo, 2019).

Figura 11 *Insecticidas en el mercado colombiano a base de piretroides sintéticos*





Nota. Tomado de Éxito.com – Jumbo.com

6.1.1.2.3 FUNGICIDAS.

Sustancias empleadas para matar, repeler, mitigar hongos o mohos perjudiciales para plantas y animales afectando sus rutas metabólicas (Bolognesi & Merlo, 2019).

Ayudan mitigando el impacto económico y las enfermedades generadas por esta clase de organismos en diversos cultivos. Generalmente se clasifican según su modo de acción, aunque también suelen estar clasificados según su composición química la cual es bastante diversa.

- Fungicidas protectores: Evitan la infección o la producción de esporas en las plantas. (Bolognesi & Merlo, 2019)
- Fungicidas curativos: Inhiben el desarrollo de enfermedades después de una infección. (Bolognesi & Merlo, 2019)

La composición química de estos compuestos es amplia, ya que se pueden encontrar compuestos inorgánicos (sales y óxidos) de elementos como cobre, estaño, zinc, azufre, mercurio, así como compuestos orgánicos como hidrocarburos, compuestos nitrogenados, carbamatos, etc.

6.1.1.3 TOXICIDAD.

Desde el año 1975, la OMS estableció una clasificación para diferentes sustancias orgánicas incluidos los pesticidas según su toxicidad, basados en el DL_{50} (dosis letal media) en

ratas (del Puerto Rodríguez et al., 2014). En el caso de los pesticidas se considera la exposición dérmica ya que es el mecanismo por el cual se tiene una mayor exposición. (Bolognesi & Merlo, 2019).

La toxicidad de un pesticida se evalúa teniendo en cuenta ciertos criterios como lo son, el daño irreversible causado por el ingrediente activo en órganos vitales, su volatilidad, su acumulación en organismos, su peligrosidad o capacidad alergénica. (Bolognesi & Merlo, 2019).

Tabla 3 *Clasificación de los pesticidas según su toxicidad expresado en DL50 para ratas*

		DL50 para ratas (mg/kg de peso corporal)	
		Oral	Dérmica
Ia	Extremadamente peligroso	<5	< 50
Ib	Altamente peligroso	5-50	50-200
II	Moderadamente peligroso	50-2000	200-2000
III	Ligeramente peligroso	Mas de 2000	Mas de 2000
IV	Poco probable que presente peligro agudo	5000 o mas	

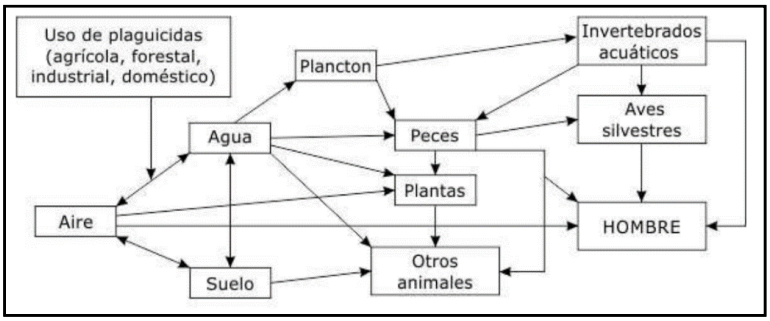
Nota: Tomado y traducido de: (International Program on Chemical Safety. et al., 2010)

6.1.2 IMPACTOS AMBIENTALES DEL USO DE PESTICIDAS

El uso generalizado de estos compuestos lleva a consecuencias adversas considerables para los organismos no objetivo y diversos medios, como el aire, el suelo o el agua. Las características de algunos pesticidas los hacen resistentes a la degradación y por consiguiente permanecen en el ambiente durante varios años. (Kim et al., 2017).

La aplicación reiterada de estos compuestos afecta la biodiversidad, así como la resistencia a los mismos por parte de las plagas. Además, las diferentes condiciones ambientales y los factores (físicos, químicos, biológicos) a los que están expuestos los pesticidas, permiten que se puedan dispersar con facilidad en el medio ambiente afectando a los organismos no objetivo. (Kim et al., 2017).

Figura 12 *Distribución de pesticidas en el ambiente*



Nota. Tomado de (del Puerto Rodríguez et al., 2014)

6.1.2.1 CONTAMINACIÓN DEL SUELO:

El suelo se define generalmente, como una parte fundamental de los ecosistemas terrestre, debido a la amplia cantidad de sustancias y elementos que contiene y que son de vital importancia para todos los organismos. (Silva Arroyave & Correa Restrepo, 2009).

Características de esos compuestos como su vida media, persistencia, toxicidad entre otras resultan ser nocivas para los suelos, hasta generar daños irreversibles. La degradación de estos compuestos se da de manera natural en procesos como la biodegradación, fotodegradación entre otros, se pueden llevar a cabo por factores como microorganismos, reacciones de oxido-reducción, hidrolisis, luz ultravioleta (UV), pH del suelo, etc. (Narváez Valderrama et al., 2012)

6.1.2.2 CONTAMINACIÓN DEL AGUA.

El agua es uno de los recursos más utilizados por la población mundial, su amplia diversidad y presencia en diversos tipos de ecosistemas, hace que el alcance de los pesticidas en los cuerpos de agua se dé desde sitios de contaminación difusa o contaminación puntual. Los diversos métodos de aplicación y dispersión de los pesticidas conducen a la contaminación de cuerpos de agua superficiales, y a su vez estos dentro del ambiente acuático se disipan por diferentes factores (pH, luz solar, material orgánico, diversos organismos). El transporte de

pesticidas se da generalmente aguas abajo, cerca de campos agrícolas, la escorrentía, etc. En el caso de aguas subterráneas, la presencia de los mismo se da por la lixiviación de dichos compuestos a través del suelo (Vryzas, 2018).

6.1.2.3 CONTAMINACIÓN DEL AIRE.

La contaminación del aire por parte de estos compuestos se da independientemente la forma de aplicación de estos, o en procesos posteriores. Al ser aplicados, los pesticidas pueden moverse distancias muy largas y pueden ocurrir de varias maneras. Se pueden transportar en el viento durante la aplicación, se pueden transportar en partículas pequeñas como el suelo o en objetos más grandes como las hojas que son atrapadas por el viento, y pueden volatilizarse de cualquier superficie a la que se apliquen (Gavrilescu, 2005).

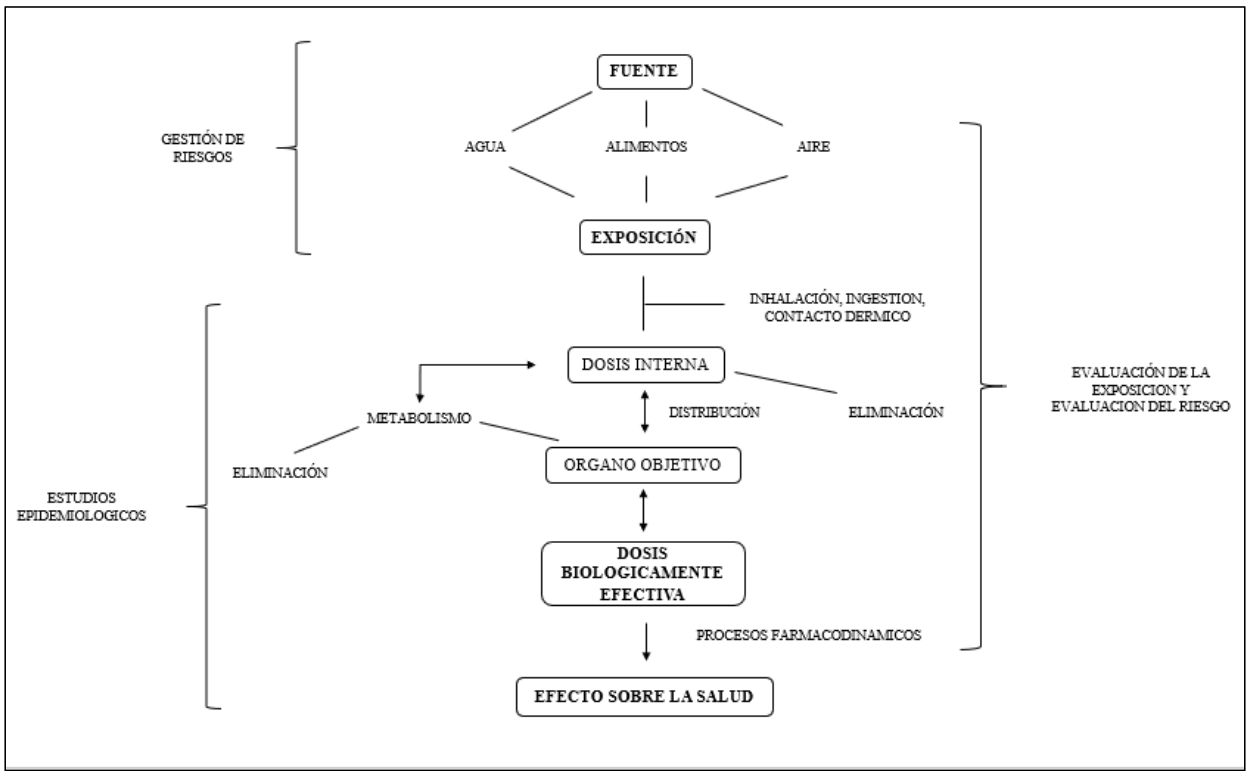
Estos efectos en las matrices ambientales tienen consecuencias negativas para la fauna que habita el lugar donde se usan, ya que, no solo resultan afectados los animales que se buscan repeler (insectos, roedores) también otros, como las abejas, cuya población se ha reducido considerablemente al estar expuestas a diferentes pesticidas. Al contaminarse los cuerpos de agua, la fauna marítima también resulta afectada. A demás anfibios, aves, mamíferos, generalmente de pastoreo o los mismos domésticos resultan por el uso indiscriminado de estos.

6.1.3 EXPOSICIÓN Y EFECTOS EN LA SALUD HUMANA

En la figura 13, se observa cómo se evalúa la exposición a determinadas sustancias, en este caso los pesticidas, por parte de los seres humanos. En primer lugar, tenemos la fuente, se pueden considerar muchos de los entornos en los que son empleados (agricultura, hogar, jardinería, etc) y los diversos destinos que puede tomar, por ejemplo, ríos, suelos, acumulación etc. Esta clase de xenobióticos ingresan al organismo por tres vías (vía oral, respiratoria y dérmica). Allí, pasa al torrente sanguíneo en donde pueden ocurrir diferentes situaciones, la eliminación a través de las

secreciones es uno de ellos, o bien ser metabolizado y ser eliminado o distribuirse en el cuerpo llegando a órganos específicos generando algún tipo de daño bien sea reversible o no. (Barr & Buckley, 2011).

Figura 13 *Ruta de exposición de un xenobiótico*



Nota. Adaptado y traducido de *Exposure–effect continuum*. de (Barr & Buckley, 2011)

Los riesgos para la salud humana se derivan de la exposición activa o pasiva a estos compuestos, pueden ir desde efectos simples como irritación de la piel o en ojos, hasta daños grandes como daños en el sistema reproductivo, el sistema nervioso, desarrollo de cáncer entre otros. (Collotta et al., 2013).

Las principales rutas de exposición humana son a través de la cadena alimentaria, el aire, el agua, el suelo, la flora y la fauna. Con el aumento en la producción y uso de estos compuestos,

desde la mitad del siglo pasado, varias entidades a nivel mundial buscan regular el manejo que se le dan a los pesticidas y así disminuir la exposición y los riegos que traen para los seres humanos.

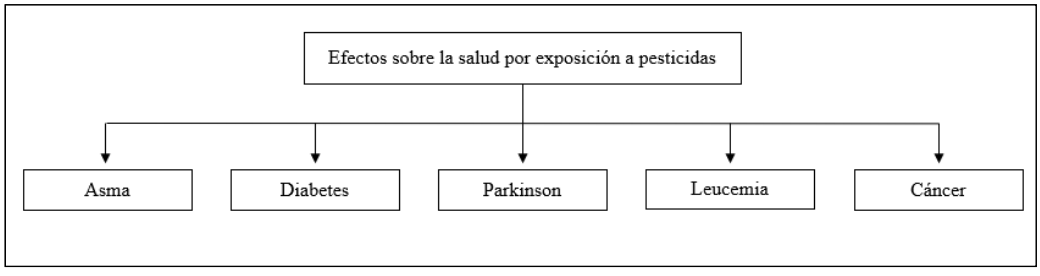
La exposición a los pesticidas y en general a tóxicos ambientales es difícil de determinar, ya que existen varias maneras en las que se puede dar, y se clasifican en tres categorías que son:

- Exposición intencional: Su disponibilidad hace que sea una de las herramientas más empleadas para el suicidio (Sabarwal et al., 2018).
- Exposición ocupacional: Ocurren en personas que esta relacionadas, con la producción, transporte, comercialización, aplicación. (Sabarwal et al., 2018).
- Exposición no ocupacional: El contacto se da por medio de residuos en frutas, verduras, granos, usos en pastos, carreteras, uso residencial, etc. (Sabarwal et al., 2018).

Existen varias formas en que los pesticidas entran al organismo, las más destacadas son: la vía dérmica, vías respiratorias, vías orales. A partir de esto se puede evaluar el nivel de toxicidad que presentan según su concentración y los periodos de exposición. (Kim et al., 2017).

En la última década, han aumentado los estudios que relacionan el uso de pesticidas con el desarrollo de varias enfermedades, entre los que se encuentra el cáncer, asma, Parkinson, Alzheimer entre otros, los cuales dependen del nivel de exposición y de los tensoactivos presentes en los pesticidas. (Kim et al., 2017).

Figura 14 *Impacto de los pesticidas en la salud humana*



Nota. Tomado y traducido de (Kim et al., 2017)

6.2 BIOMARCADORES

Enfermedades como el cáncer, la cual, tiene varios aspectos relevantes que conllevan al desarrollo y progresión de esta patología, hace que sea necesario determinar como la interacción y contacto con diversos factores, generalmente exógenos tienen consecuencias en la salud humana.

La identificación de biomarcadores se hace con el fin de medir la exposición que se tiene diferentes agentes ya sean químicos (ej. Pesticidas), biológicos (productos originados a partir del metabolismo) o físicos, esto con el objetivo de establecer la probabilidad con la que se podrían desarrollar diferentes patologías, así como también suelen ser empleadas para diagnosticar, tratar o analizar el desarrollo de determinada enfermedad. (Arango V, 2012)

Dentro de los procesos carcinogénicos, se encuentran los denominados marcadores tumorales. Estos pueden dividirse en dos que son: de exposición y de efecto, (Rey Henao et al., 2020) ambos útiles para la identificación y asociación entre un evento determinado y el cáncer, los cuales pueden ser metabolitos de diferentes sustancias a las cuales el sujeto estuvo expuesto con anterioridad, así como productos biológicos, es decir una serie de moléculas que se alteran o se manifiestan en condiciones precancerosas o cancerosas y poseen una amplia naturaleza, pueden ser ADN, ARN, proteínas, enzimas o procesos como la proliferación celular (Campuzano Maya, 2010).

6.3 CÁNCER

El cáncer, es una de las enfermedades que más muertes causa a nivel mundial, se caracteriza por un crecimiento desordenado de las células, producidas por una serie de alteraciones en el material genético. Las células cumplen un ciclo, el cual, cuando llega a su final conlleva a la muerte (apoptosis) de estas. Cuando esto no se produce se genera el crecimiento desordenado originando lo que se denomina un tumor. Los tumores tienen algunas particularidades, las cuales

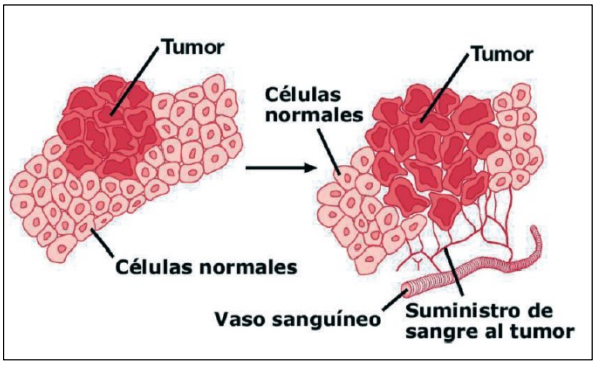
los hacen peligrosas, como crecimiento rápido, propagación en otros tejidos, recurrencia después de ser extirpados, la formación de nuevos vasos sanguíneos (angiogénesis) y por último conducen a la muerte si no son tratados a tiempo (de la Garza Salazar, Jaime G. Juárez Sánchez, 2014).

El cáncer se puede desarrollar por diversos factores como agentes carcinógenos (radiaciones), productos químicos, contaminación ambiental, procesos infecciosos, anormalidades genéticas que se generan en el proceso de replicación del ADN, así como aspectos que son evaluados desde campos de estudio como la epigenética, dentro de este, el más común es la metilación del ADN (de la Garza Salazar, Jaime G. Juárez Sánchez, 2014).

Las mutaciones en los genes son las que inducen al desarrollo de cáncer, los genes que más se ven afectados son:

- Oncogenes: Al ser genes mutados fomentan la división celular
- Genes supresores de tumores: Son los encargados de detener la división celular provocando la muerte celular. Cuando se genera la mutación, la célula crece sin control.
- Genes de reparación del ADN: Si la reparación del ADN es errónea, resulta en una mutación del genoma (de la Garza Salazar, Jaime G. Juárez Sánchez, 2014)

Figura 15 *Representación gráfica del crecimiento de un tumor*



Nota. Tomado de (de la Garza Salazar, Jaime G. Juárez Sánchez, 2014)

La influencia de los pesticidas en el desarrollo de cáncer se puede evaluar desde tres perspectivas las cuales son las más aceptados para asociar su etiológia: la epigenética, su función como disruptores endocrinos en los procesos de carcinogénesis y el estrés oxidativo.

6.3.1 EPIGENÉTICA

A diferencia de la genética, la cual se encarga de estudiar la secuencia del ADN, la epigenética es el estudio de todas las alteraciones de que ocurren en el ADN sin un cambio en la secuencia de este. Esta serie de cambios pueden ser provocados por factores ambientales, un ejemplo claro son los contaminantes orgánicos, como los pesticidas. Modificaciones en el epigenoma, como la metilación del ADN son uno de los factores que más se relaciona con el cáncer, Esta clase de cambios son producidos por algunos pesticidas, y pueden desencadenar en procesos de carcinogénesis (Collotta et al., 2013).

6.3.2 DISRUPTORES ENDOCRINOS

Catalogados en el año 2014 como descriptores endocrinos en la *Segunda Declaración de Endocrine Society sobre Químicos Disruptores Endocrinos,* (Gore et al., 2014) se relaciona a los pesticidas con diferentes modificaciones a nivel hormonal que pueden desencadenar en el desarrollo de cáncer en los seres humanos. La similitud estructural entre estos compuestos y algunas hormonas produce una serie de afectaciones que dan como el resultado el desarrollo de diversos tumores.

6.3.3 ESTRÉS OXIDATIVO

La formación excesiva de radicales libres de especies como superóxido (O_2^-) a raíz de varios procesos bioquímicos, y la incapacidad de ser controlados debidamente por sistemas celulares se conoce como estrés oxidativo, ciertos factores endógenos tienen la capacidad de alterar

este equilibrio dentro del organismo ocasionando una producción de estas especies (Shankar & Mehendale, 2014).

Esta clase de sustancias intermedias, son reactivas con diferentes biomoléculas, como lo son los lípidos, las proteínas y el ADN. Al presentarse altos niveles de radicales libres y la incapacidad de la célula para eliminarlos, se han relacionado con diversas enfermedades, que incluyen cáncer, enfermedad neurodegenerativa, enfermedad cardiovascular, diabetes y enfermedad gastrointestinal (Glasauer & Chandel, 2013).

Figura 16 *Clasificación de especias reactivas*

Clasificación	Radical libre	Abreviatura
Especies reactivas del oxígeno	Oxígeno singulete	$^1O_2$
	Ión superóxido	$O_2^{\cdot-}$
	Radical hidroxilo	$OH^{\cdot}$
	Peróxido de hidrógeno	H_2O_2
	Radicales alcoxi y peroxi	$RO^{\cdot}$ y $ROO^{\cdot}$
	Radical hidroperoxilo	$ROOH^{\cdot}$
Especies reactivas del nitrógeno	Óxido nítrico	$NO^{\cdot}$
	Dióxido nítrico	$NO_2^{\cdot}$
	Peroxinitrito	$ONOO^{-}$
Especies radicales del azufre	Radical tiilo	$RS^{\cdot}$
Especies reactivas del cloro	Ácido hipocloroso	HOCl

Nota. Tomado de (Fernández et al., 2009)

6.4 CÁNCER Y PESTICIDAS

La preocupación acerca de las múltiples patologías producidas por la fabricación, distribución y uso de estas sustancias químicas ha llevado a la comunidad científica, y expertos en salud pública a fijar su mirada hacia esta clase de patologías, una de esas el cáncer. Desde mitad del siglo pasado y hasta la actualidad ha existido un aumento exponencial con respecto a los estudios en los que relacionan a los pesticidas con el desarrollo de diversas neoplasias de carácter maligno ubicadas en diferente órganos y sistemas como como los ganglios linfáticos, sangre, ovarios, pulmón, colon, vejiga, recto, seno, etc.

La diversidad de componentes que forman los pesticidas de mayor uso comercial en la actualidad algunos de los cuales son mencionados con anterioridad, sumado a su alta toxicidad, persistencia en el ambiente, y el mal uso que se le da, hacen que los seres humanos estén en constante exposición a estos. Aunque es claro que hay ciertas condiciones para que sus efectos nocivos sean notorios, como la frecuencia y tiempo de exposición, concentraciones y cantidades, son factores determinantes para evaluar el daño que pueden llegar a producir estos xenobióticos en los seres humanos.

Varias agencias como la IARC en 2015, clasifico en el grupo 2A y 2B a algunos de los compuestos que se mencionaran en este trabajo como probablemente y posiblemente cancerígenos para los seres humanos (Guyton et al., 2015). Esto significa que pueden actuar como agentes carcinógenos, promotores de tumores o simplemente mutagénicos (George & Shukla, 2011).

Tabla 4 *Categorías de clasificación para agentes cancerígenos*.

Grupo 1	Cancerígeno para los seres humanos
Grupo 2A	Probablemente cancerígeno para los seres humanos
Grupo 2B	Posiblemente cancerígeno para los seres humanos
Grupo 3	No clasificable en cuanto a su carcinogenicidad en seres humanos.

Nota. Tomado y traducido de (https://monographs.iarc.fr/agents-classified-by-the-iarc/)

Estas conclusiones, se hacen basadas principalmente en estudios realizados en animales expuestos a diversas concentraciones y algunas evidencias en seres humanos, allí se evalúa su toxicidad, los estudios epidemiológicos (casos-control, casos de cohorte) son una de las fuentes más frecuentes para analizar esta característica, se realizan teniendo en cuenta las tasas de

morbilidad o mortalidad en poblaciones con usos y exposiciones frecuentes, y la evidencia de genotoxicidad in vitro (Colosio et al., 2016).

7 METODOLOGÍA

Esta revisión bibliográfica se realizó con base en la metodología y pautas dadas por Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement (Moher et al., 2009). El trabajo se desarrolló bajo tres parámetros fundamentales los cuales fueron:

- **BÚSQUEDA DE ARTÍCULOS:** Elección de bases de datos y criterios bajos los cuales se llevó acabo la búsqueda de artículos e investigaciones sobre la temática mencionada.
- **SELECCIÓN DE ARTÍCULOS:** Selección y clasificación de artículos bajo los criterios seleccionados por el autor.
- **ANÁLISIS:** El análisis de cada uno de los artículos seleccionados se realizó abarcando diversos criterios, así como la relación existente entre los pesticidas y el desarrollo de cáncer en seres humanos.

Estos tres parámetros se dividieron en varios aspectos basados en la pertinencia e importancia que tenían para el adecuado desarrollo del estudio. Estos se encuentran referenciados en la gráfica 17.

7.1 BÚSQUEDA DE ARTÍCULOS

Se seleccionaron algunas bases de datos como fuente principal de información dada la amplia variedad de artículos que se almacenan en estas de acuerdo con los criterios de búsqueda seleccionados. La búsqueda de estudios se llevó a cabo en las bases de datos: Science Direct, PubMed, Oxford Academy Journal y Springer Link se tuvo en cuenta estudios provenientes de otras bases de datos, así como de sitios especializados en cáncer los cuales se hubiesen publicado entre los años 2010 y 2020.

Las palabras claves empleadas para realizar la búsqueda fueron: ‘‘PESTICIDES’’, ‘‘ORGANOPHOSPHORUS’’, ‘‘PIRETROYDS’’, ‘‘GLYPHOSATE’’, para el resultado se

empleó la palabra ‘’CÁNCER’’ y para mayor especificidad la palabra ‘’HUMANS’’ estas palabras se combinaron con otras como: ‘’BIOMARKERS’’, ‘’HEALTH’’, ‘’INSECTICIDES’’ ‘’HERBICIDE’’ y ‘’TUMOR’’ con el fin de obtener una mayor precisión en la búsqueda.

7.2 SELECCIÓN DE ARTÍCULOS

7.2.1 CRITERIOS DE SELECCIÓN Y EXCLUSIÓN

Los estudios se consideraban legibles para esta revisión cuando cumplían los siguientes aspectos: (1) Exposición a pesticidas organofosforados, piretroides y herbicida glifosato (2) artículos de investigación (3) artículos de revisión. (4) Estudios in vitro o in sillico; (5) estudios epidemiológicos (casos control o de cohorte); (6) la relación existente los pesticidas seleccionados y cualquier tipo de cáncer.

Se excluyeron artículos diferentes a los mencionados con anterioridad (enciclopedias, resúmenes, capítulos de libros, noticias etc.), estudios exclusivos sobre otra clase de pesticidas (organoclorados, carbamatos), estudios publicados antes de enero de 2010 y posteriores a diciembre de 2020. Los estudios en animales también fueron excluidos de este trabajo, ya que la pertinencia de este es evaluar los efectos en seres humanos.

7.2.2 CLASIFICACIÓN DE ARTÍCULOS.

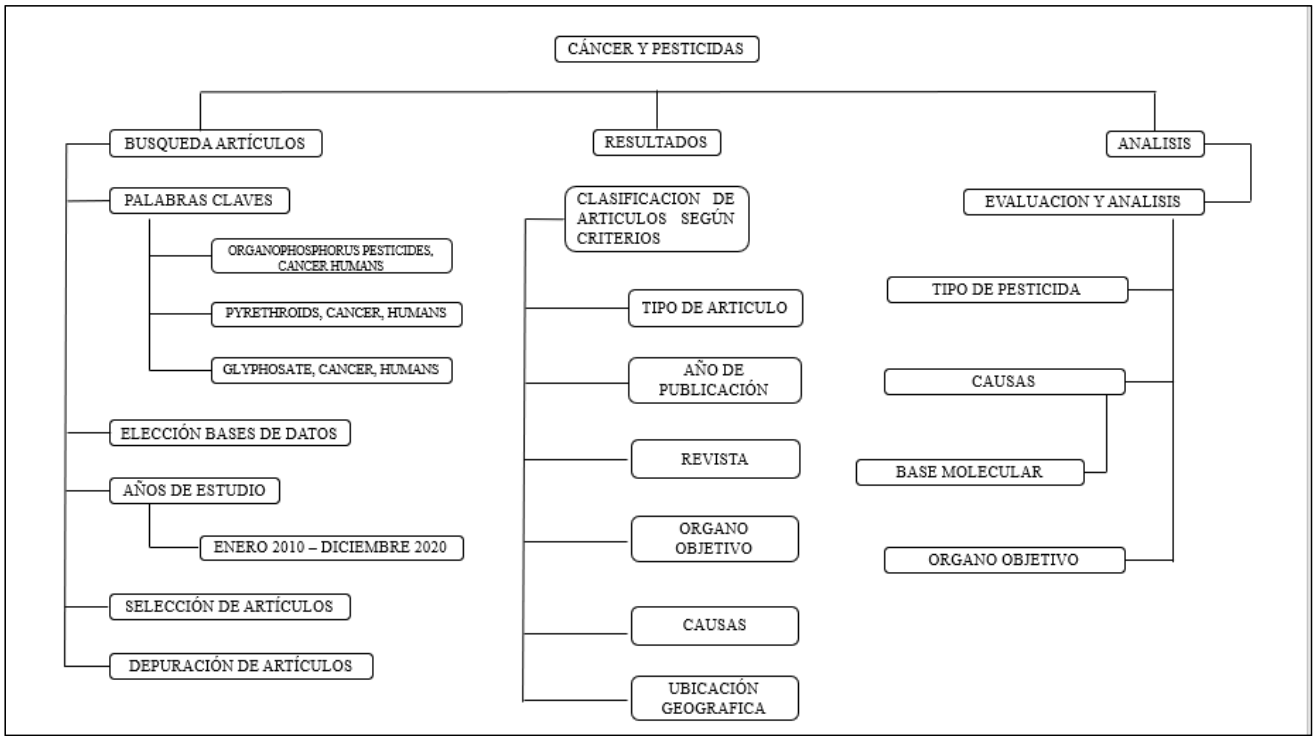
Los artículos seleccionados cumplían con una serie de características generales y específicas. Entre las generales se destacan las siguientes: Asociación positiva exposición a pesticidas - cáncer, artículos de investigación y artículos de revisión. Dentro de las características específicas se destaca una amplia variedad las cuales están relacionadas de manera lógica con el eje central de este trabajo, En primer lugar, el tipo de pesticida trabajado en el artículo seleccionado, y los tipos de cáncer asociados dentro de los mismos. Seguido a esto, los tipos de

estudio presentes, como son estudios epidemiológicos (casos-control, cohorte), y estudios experimentales (in vitro, in sillico).

7.2.3 ANÁLISIS.

El análisis se realizó partiendo de los posibles efectos adversos producidos por el uso de estos compuestos químicos, que de una manera u otra tengan como consecuencia final el desarrollo de diversas neoplasias malignas en seres humanos, indicando aquellos factores químicos/bioquímicos que posiblemente repercuten en este conjunto de enfermedades. Así mismo se tienen en cuenta otros aspectos claves evaluados por los diversos autores como la población, el género y la región donde fueron realizados dichos estudios.

Figura 17 *Proceso de selección y análisis de los artículos*.



Nota: *Fuente: Autor*

8 RESULTADOS Y ANÁLISIS DE RESULTADOS

8.1 ANÁLISIS INFORMACIÓN GENERAL

Acorde a los criterios mencionados, en las bases de datos seleccionadas, se observaron un total de 28823 publicaciones comprendidas entre enero de 2010 y diciembre de 2020. La búsqueda se realizó siguiendo los filtros característicos de cada base de datos, en donde se encontraron una variedad de resultados los cuales están plasmados en la tabla 5. A partir de estas cifras, se seleccionaron de manera inicial 73 artículos relacionados, después de realizar la respectiva revisión, selección y depuración de artículos siguiendo los lineamientos señalados en el numeral 7.2.1 se seleccionaron un total de 55 artículos, de los cuales 33 son artículos de investigación y 22 son artículos de revisión. Esto se observa en la Figura 18 con base en estos datos se inició con su respectiva clasificación teniendo en cuenta los siguientes aspectos:

- Tipo de artículo
- Bases de datos
- Tipo de pesticida
- Año de publicación
- Revista de publicación
- Ubicación geográfica
- Órgano objetivo
- Causas

8.1.1 TIPO DE ARTÍCULO

Durante la selección de estudios, se pudo observar que los tipos de artículos que predominaban en las bases de datos eran los artículos de investigación con un margen bastante

amplio con respecto a los de revisión, como se puede observar en Tabla 5 y los artículos que se emplearan para este trabajo, cuya cantidad se observa en la Figura 19.

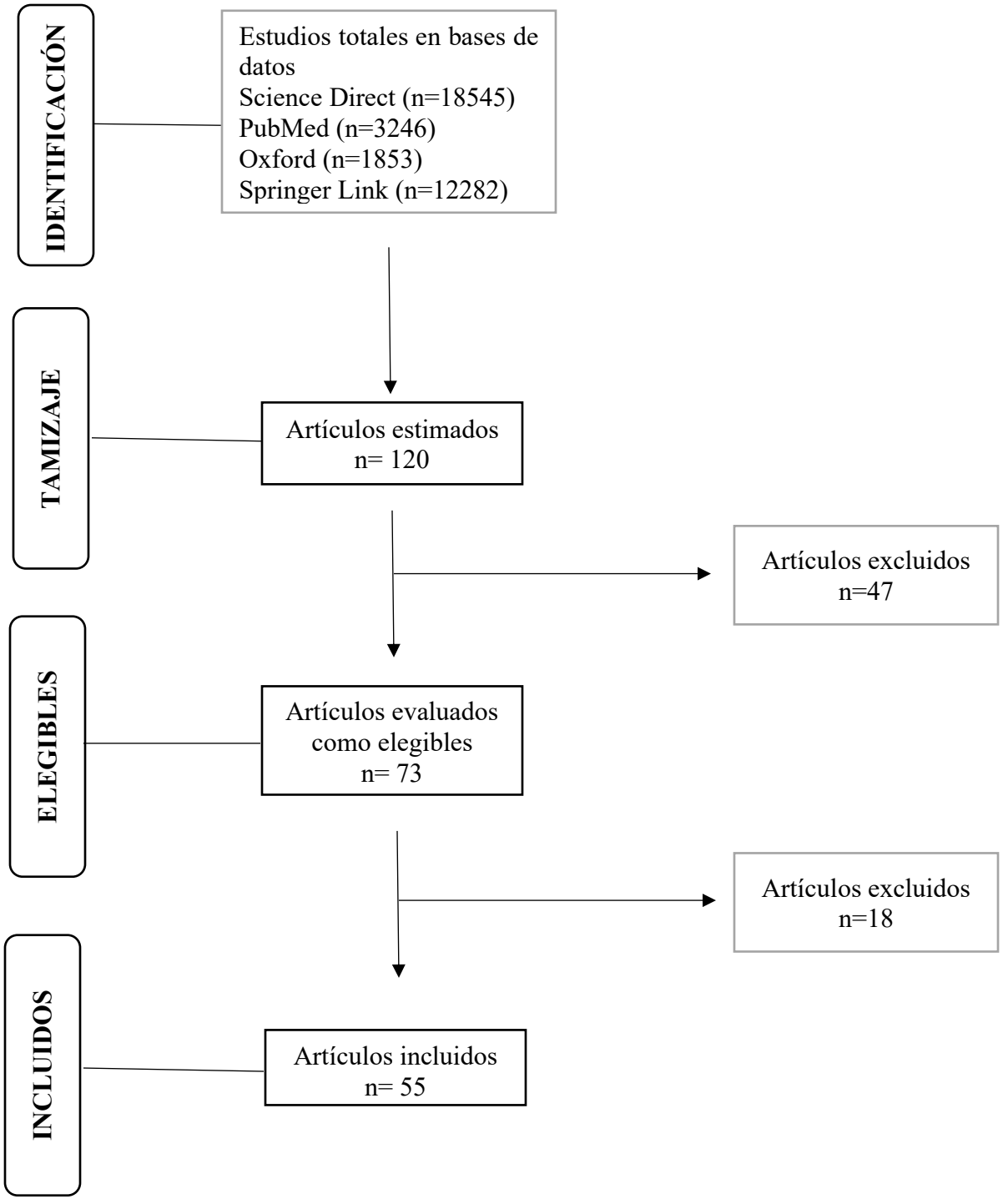
Tabla 5 *Datos obtenidos en bases de datos entre enero de 2010 diciembre de 2020*

	Science Direct		PubMed	
	Tipo de artículo	Cantidad	Tipo de articulo	Cantidad
Pesticides, cancer, humans	Total	18545	Total	3246
	Investigación	8756	Revisión**	504
	Revisión	3422		
Organophosphorus pesticides, cancer, humans	Total	1391	Total	55
	Investigación	493	Revisión**	12
	Revisión	335		
Glyphosate, cancer, humans	Total	1201	Total	126
	Investigación	466	Revisión**	23
	Revisión	245		
Pyrethroids, cancer, humans	Total	1368	Total	85
	Investigación	543	Revisión**	11
	Revisión	266		

	Oxford Academy Journal		Springer Link	
	Tipo de articulo	Cantidad	Tipo de articulo	Cantidad
Pesticides, cancer, humans	Total	1853	Total	12282
	Investigación	1462	Artículo	6545
	Revisión	209		
Organophosphorus pesticides, cancer, humans	Total	123	Total	726
	Investigación	96	Artículo	405
	Revisión	24		
Glyphosate, cancer, humans	Total	119	Total	809
	Investigación	86	Artículo	403
	Revisión	19		
Pyrethroids, cancer, humans	Total	185	Total	743
	Investigación	149	Artículo	418
	Revisión	18		

Nota **Metaanálisis, revisión, revisión sistemática

Figura 18 *Diagrama de búsqueda bibliográfica*

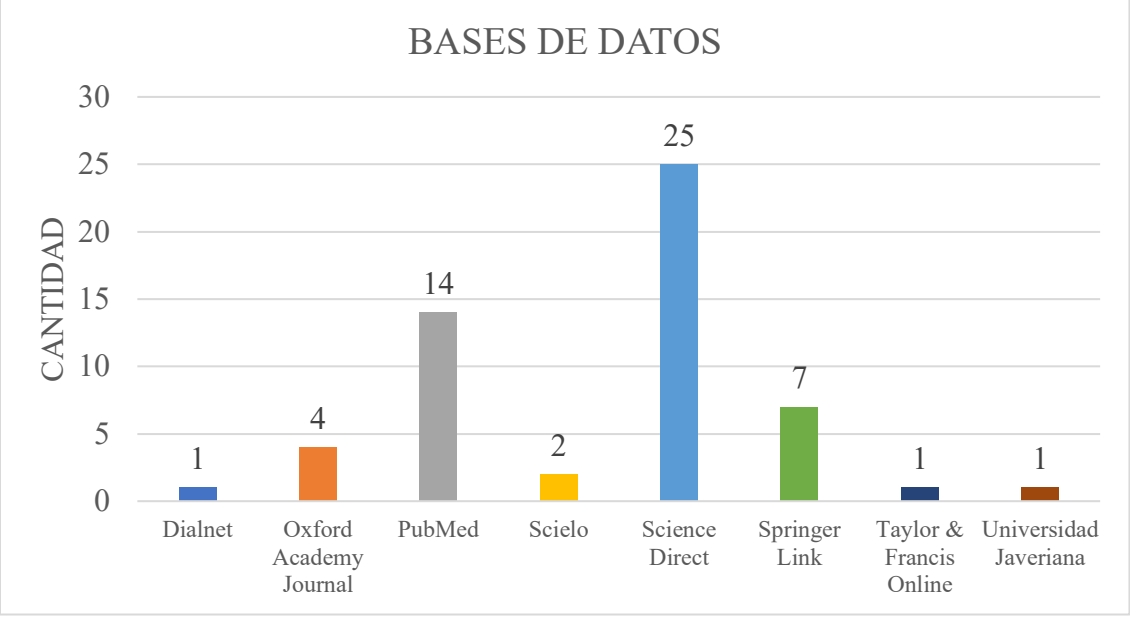


Nota. Fuente: Autor

8.1.2 BASES DE DATOS

Dentro de las 4 bases de datos seleccionadas para la recolección de artículos se encuentra principalmente Science Direct, perteneciente al gran grupo editorial Elsevier, lugar donde se almacenan más de 3500 revistas multidisciplinarias, de allí fue donde se tomaron la mayoría de los artículos seleccionados. PubMed, perteneciente a la Biblioteca Nacional de Medicina de Estados Unidos, aloja una cantidad significativa de artículos, cabe resaltar es empleada como un buscador bibliográfico, ya que muchos artículos de allí se encontraban en otras bases de datos, algunos de gran utilidad para el desarrollo de este trabajo. Oxford y Springer completaron el grupo de bases de datos seleccionadas. Dentro de la figura 19 se incluyeron las bases de datos Dialnet Scielo, Taylor y la Universidad Javeriana, ya que en estas se encontraron artículos importantes para el análisis de la temática, sin embargo, ninguna en búsqueda general aportaba una cantidad significativa de publicaciones.

Figura 19 *Número de artículos seleccionados por bases de datos*

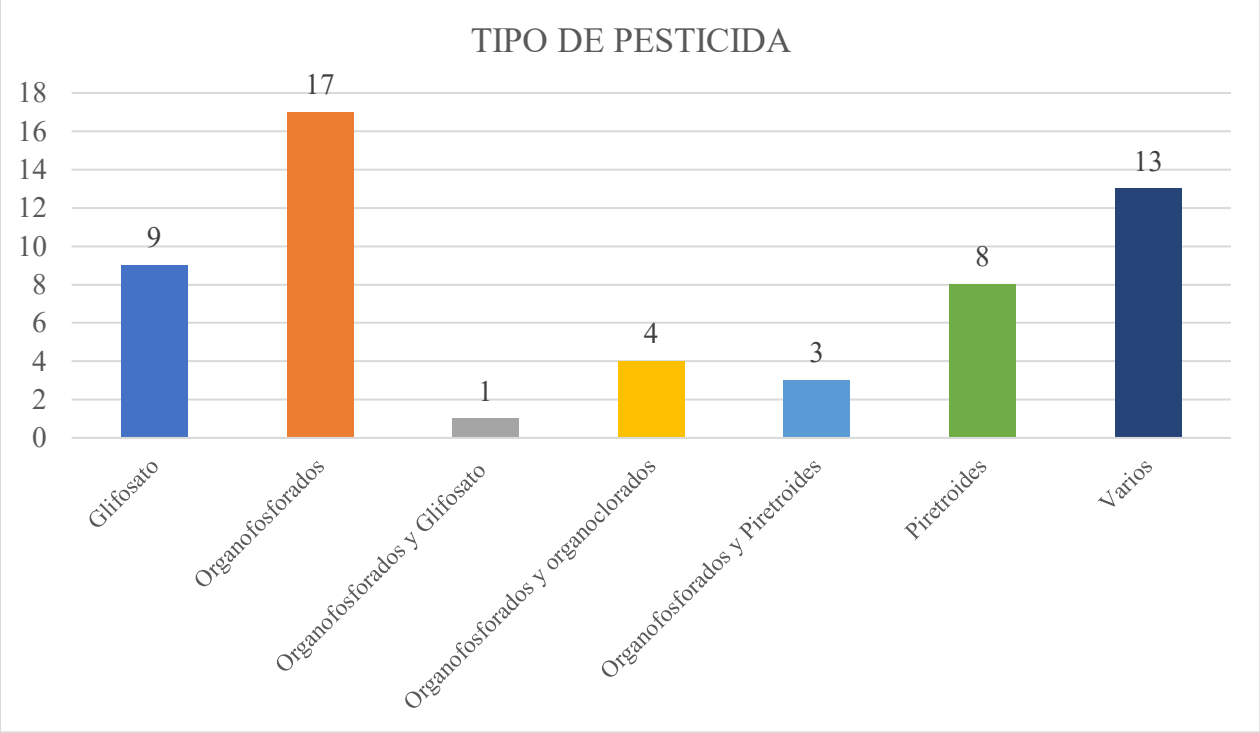


Nota. Fuente: Autor

8.1.3 TIPO DE PESTICIDA

La mayoría de los estudios encontrados están relacionados con los pesticidas organofosforados, sin tener en cuenta el herbicida glifosato cuya búsqueda se realizó de manera diferenciada a este grupo de pesticidas. Con respecto a este herbicida el tema es ampliamente controversial, si bien muchos artículos hacen una asociación positiva entre el uso de este y un riesgo de carcinogénesis, también se encuentran artículos que desmienten está clase de publicaciones, por esto mismo se seleccionaron algunos para evaluar dichos puntos de vista. La cantidad de artículos referentes al herbicida y los piretroides se encontraron de manera equitativa para este trabajo.

Figura 20 *Estudios seleccionados por tipo de pesticidas*



Nota. Fuente: Autor

Algunos artículos manejaban un pesticida de manera específica como por ejemplo el clorpirifos, malatión o paratión, organofosforados ampliamente usados. muy pocos artículos se

enfocaban en un grupo amplio de compuestos. En otros estudios se mencionaba más de un tipo de pesticida, por lo cual fue necesario identificar los que se acoplaban de mejor manera para el correcto desarrollo de este trabajo.

Al comprobarse una mayor cantidad de efectos adversos en organismos no objetivo por parte de los pesticidas organofosforados, en comparación con los piretroides, la cantidad de estudios existentes relacionados con el tema de cáncer mostró una pequeña diferencia ascendente en cuanto al número de artículos encontrados, esto se puede ver reflejado con mayor exactitud en la Tabla 5. Los amplios usos de los pesticidas organofosforados a nivel agrícola, doméstico además del tiempo durante el cual han sido usados puede influir en estas diferencias.

Por su parte los piretroides al tener un uso más común a nivel residencial y tener un mecanismo de acción más específico para la erradicación de plagas no afecta de la misma manera la salud humana, esto se debe a que el índice de exposición a sus compuestos es más reducido y al poseer un mecanismo de acción selectivo no tiende a afectar órganos del cuerpo humano de la manera en que lo hacen los pesticidas organofosforados. El nivel de toxicidad de ambos grupos es diferente, mientras los organofosforados tienen un mayor efecto tóxico en organismos no objetivo, los piretroides son más específicos en cuanto a su función de combatir plagas

8.1.4 AÑO DE PUBLICACIÓN

El intervalo que se manejó para este trabajo fue entre enero del año 2010 y el mes de diciembre del año 2020, una ventana de 10 años, en los cuales la mayoría de los estudios fueron publicados durante el último 4 años (2017-2020).

Si bien los riesgos sobre este aspecto se remontan hacia el siglo XX, y la clasificación como agentes cancerígenos es desde principios de los años 90, una variedad de regulaciones están vigentes desde principios de este siglo, como puede ser la Convención de Estocolmo sobre

contaminantes orgánicos persistentes, lo que se puede atribuir como un punto de quiebre para observar un aumento significativo en la cantidad de estudios en los últimos 5 puede ser la clasificación por parte de la IARC en el año 2015 de algunos pesticidas como posibles agentes cancerígenos.

Figura 21 *Clasificación de artículos seleccionados según su año de publicación*



Nota. Fuente: Autor

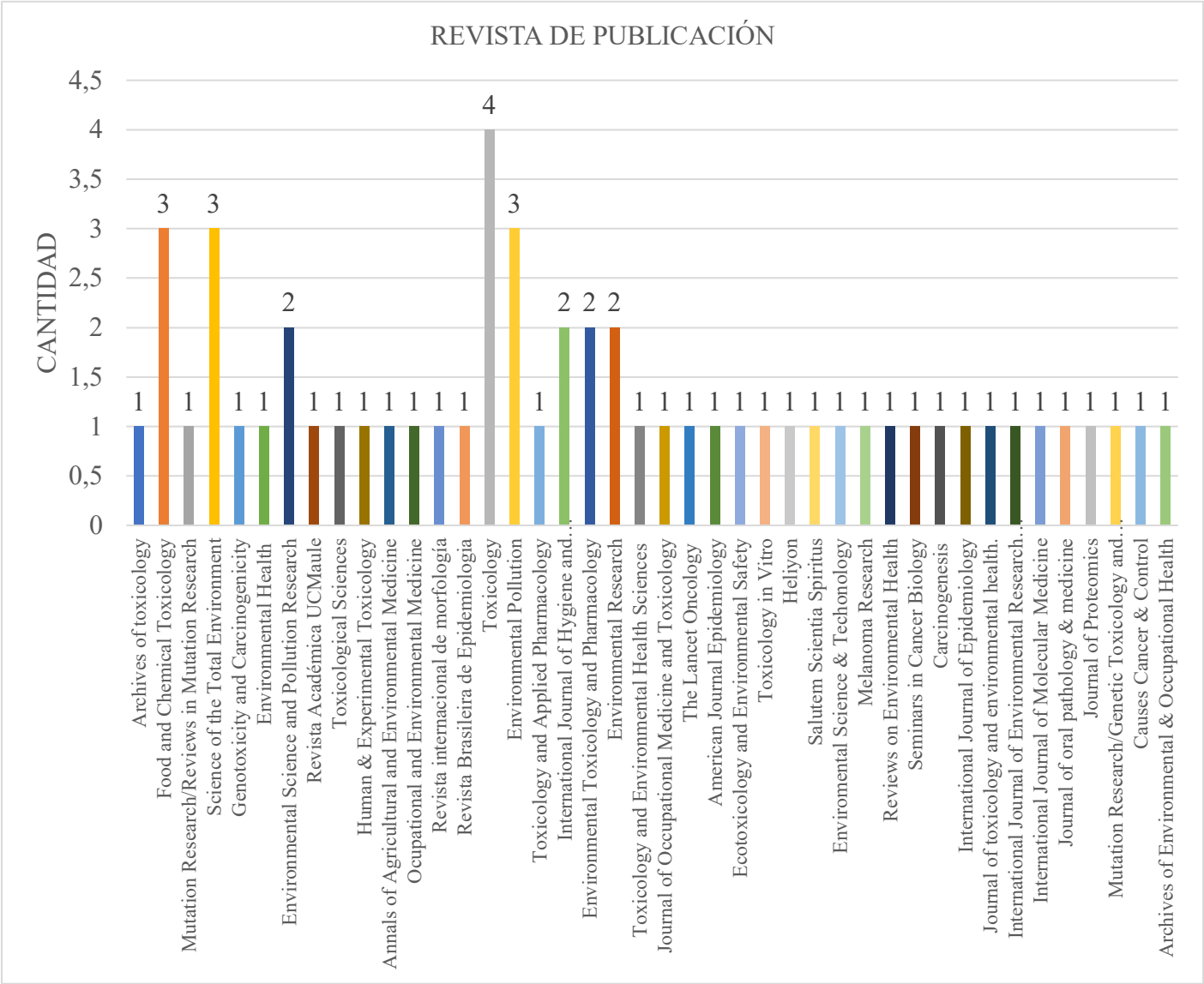
Una clasificación que elevo polémicas más allá de los aspectos de salud y ambientales por la inclusión del glifosato, herbicida comercializado por la multinacional Bayer (anteriormente por el grupo Monsanto) y un número importante de demandas asociadas a los posibles efectos cancerígenos y la prohibición reciente en países de la Unión Europea de este pesticida. Este conglomerado de situaciones, la comercialización de muchos pesticidas obsoletos en países

desarrollados a países en vía de desarrollo y efectos de salud asociados a otros pesticidas hace que cada vez se busque evaluar todos los riesgos derivados de la exposición a esta clase de compuestos.

8.1.5 REVISTA DE PUBLICACIÓN

Hay una gran variedad de revistas en las cuales fueron publicados estos artículos. Las revistas de carácter ambiental se destacaron por almacenar una cantidad significativa de artículos referentes al tema, las de toxicología entraron en segundo lugar y por último revistas sobre cáncer o medicina. Muy pocas revistas almacenaban varias publicaciones.

Figura 22 *Cantidad de artículos según su revista de publicación*



Nota: En la figura se observan las revistas en donde se encontraban publicados los artículos seleccionados y la cantidad que allí se encuentran. Fuente: Autor

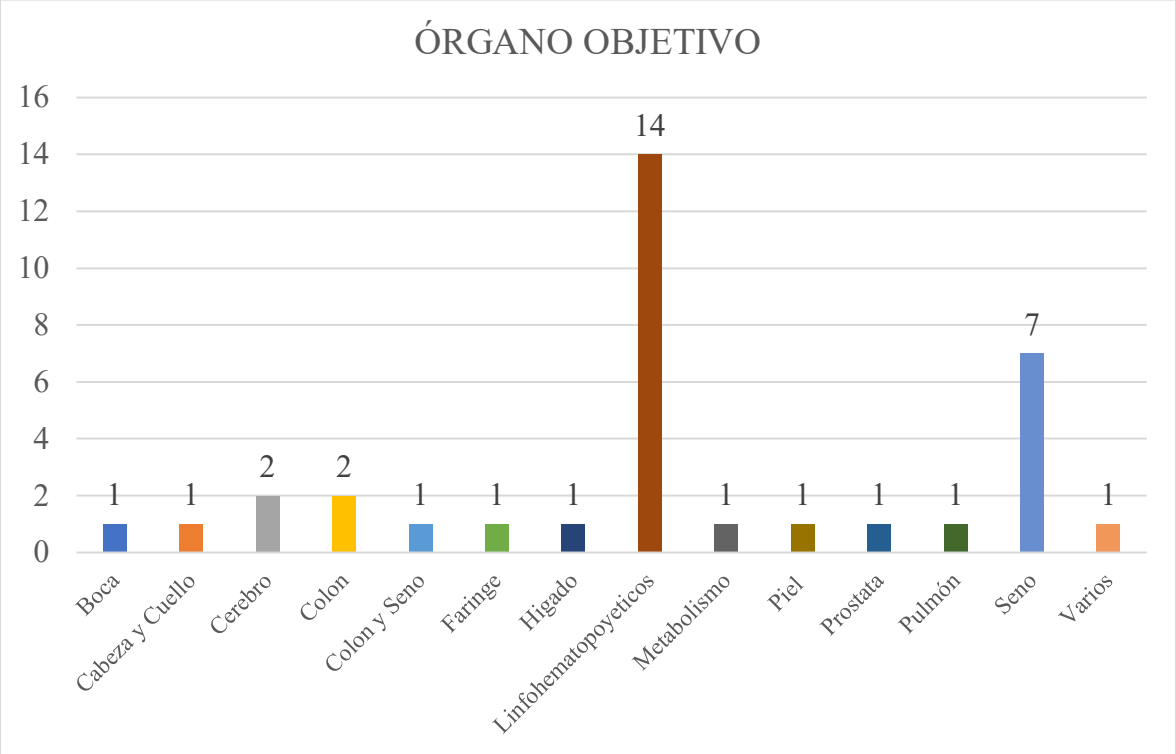
La preocupación a nivel ambiental sobre el uso de compuestos orgánicos persistentes, los efectos que pueden causar sobre el medio ambiente, la afectación de especies animales importantes como las abejas, el uso y aumento descontrolado hace que a nivel ambiental se realice un mayor número de investigaciones que ayuden a identificar los riesgos y así mismo buscar soluciones pertinentes y efectivos para disminuir estas consecuencias.

Si bien, el cáncer como enfermedad genera una amplia preocupación desde varios campos por sus diversas causas, el ambiental también entrar a evaluar todos los posibles efectos adversos que pueden derivar de la exposición ambiental. La toxicología por su parte puede analizar los posibles mecanismos que pueden llevar al desarrollo de estos efectos nocivos.

8.1.6 ÓRGANO OBJETIVO

La clasificación se realizó de acuerdo con el órgano objetivo en el cual se desarrolló esta enfermedad. En experimentos in vitro al emplearse líneas celulares o determinadas muestras, estas fueron relacionadas con su órgano de origen, los órganos o sistemas más comunes fue el sistema linfohematopoyético (leucocitos, linfocitos, ganglios linfáticos), así como el seno, en estos predominaron la cantidad de estudios y se encontraron asociaciones positivas. No todos los artículos mencionaban un órgano objetivo, por lo cual la cantidad expresada en la gráfica es menor en referencia a la cantidad de artículos seleccionados.

Figura 23 *Clasificación de artículos según el órgano objetivo*

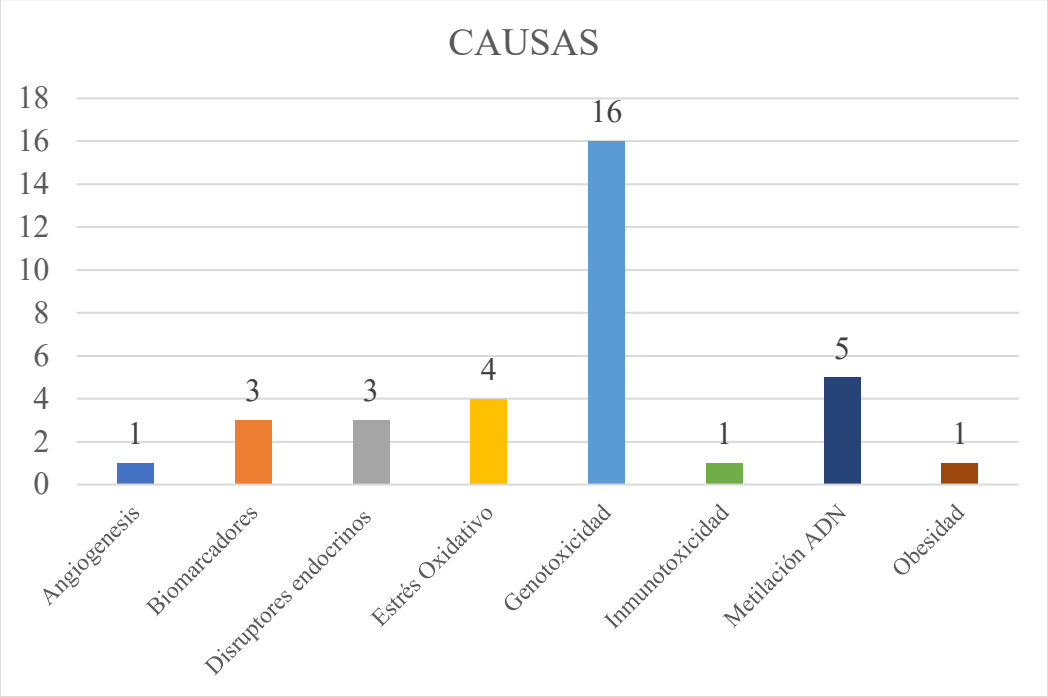


Nota. Fuente: Autor

8.1.7 CAUSAS

El cáncer al ser una enfermedad tan diversa y cuyo origen se puede dar en múltiples partes del cuerpo humano, tiene un sinfín de causas asociadas. Parámetros como la genotoxicidad, haciendo referencia a todo daño en el ADN, (expresión de proteínas, o genes marcadores tumorales) y todo lo que afecte la estabilidad del material genético, la metilación de ADN o estrés oxidativo se tomaron como posibles causas en la etiología de esta enfermedad. Al igual que en ítem anterior no todos los estudios mencionan una causa concreta que pudiera ser un factor determinante sobre esta enfermedad, por lo cual la cantidad de artículos presentes en la gráfica será menor a los analizados. Todas las causas aquí señaladas tienen un vínculo positivo con el posible desarrollo de cáncer

Figura 24 *Clasificación de artículos según las causas de cáncer*



Nota. Fuente: Autor

8.1.8 UBICACIÓN GEOGRÁFICA

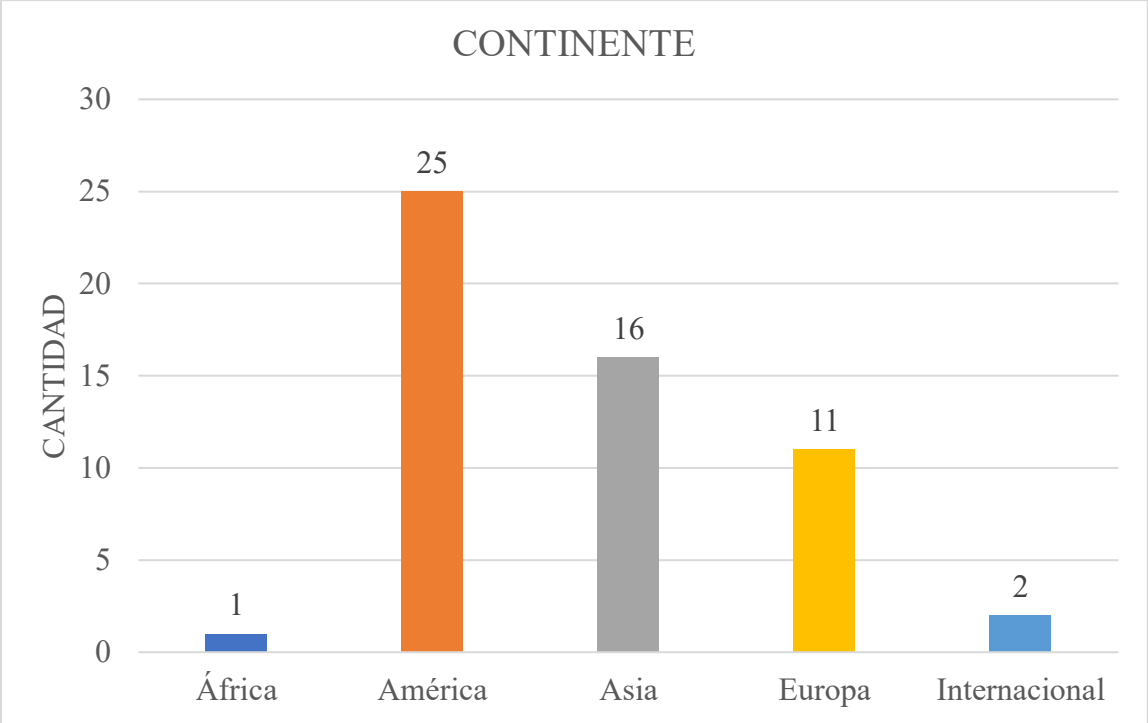
El continente americano, en específico Estados Unidos por su gran extensión territorial y su amplia y basta agricultura, abarcó una gran cantidad de estudios, seguido del continente asiático en donde países con gran densidad poblacional, territorial y su amplia agricultura, como China e India, también aportaron una cantidad significativa de artículos. Se debe destacar la amplia capacidad investigativa que presentan estos países, motivo por el cual se puede considerar un factor fundamental en gran cantidad de estudios encontrados pertenecientes a los mismos.

En los países europeos, así como la parte central y sur del continente americano se encontraron pocos estudios de investigación referentes al tema dentro de las bases de datos

seleccionadas a pesar de poseer regiones con amplia producción agrícola. Para el continente africano fue poca o nula la información encontrada sobre el tema de investigación.

En los artículos de revisión, se encontraron estudios con amplia participación de países de diferentes regiones, por lo cual su clasificación se hizo en un solo grupo, del mismo modo que en los artículos de investigación, el país que más aporto estudios fue Estados Unidos y un pequeño aumento de países del continente europeo.

Figura 25 *Clasificación de artículos según el continente de publicación*

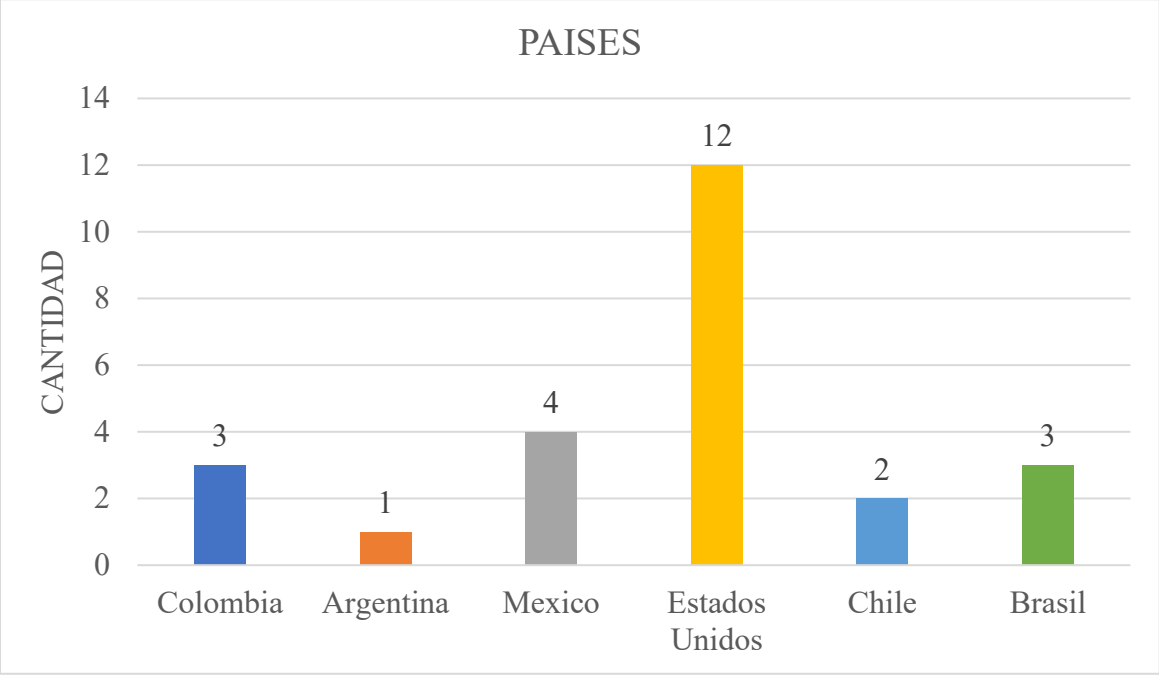


Nota. Fuente: Autor

Si bien los estudios seleccionados y realizados en Latinoamérica llegaron a 13, artículos de países como México, Brasil, Chile y Colombia se encontraron de manera frecuente (grafica 26), el hallazgo de algunos se hizo en bases de datos diferentes a las que se seleccionaron como principales y las cuales están reflejadas en la gráfica 19.

Al ser regiones con amplia actividad agrícola y biodiversidad, se tiene la capacidad realizar trabajos investigativos con respecto al tema. Se encontraron artículos ubicados temporalmente fuera del intervalo de tiempo seleccionado para este trabajo, por lo que fueron eliminados en la etapa de tamizaje. Algunos resultaron ser de utilidad y se empelaron a lo largo del trabajo para dar explicación a puntos relevantes.

Figura 26 *Cantidad de artículos publicados en países del continente americano*



Nota. Fuente: Autor

8.2 ANÁLISIS INFORMACION ESPECIFICA

Para dar cumplimiento al objetivo planteado de identificar la influencia que puede tener la exposición a este grupo de pesticidas con el proceso de carcinogénesis en seres humanos, se realiza el análisis de los artículos seleccionados. En primer lugar, se menciona el tipo de pesticida, señalando algunos de los efectos adversos que pueden ocasionar y que pueden ser relacionados con la etiología del cáncer. A continuación, se mencionan los biomarcadores identificados en

estudios seleccionados los cuales tienen una utilidad en el campo clínico para la detección o tratamiento de la enfermedad, así mismo son de utilidad para la identificación de exposición a estos compuestos. Posteriormente, se hace una descripción de algunos de los efectos adversos y los posibles mecanismos que pueden llevar al desarrollo de cáncer y, por último, se hace mención del órgano o parte del cuerpo afectada por esta clase de sustancias, así como un pequeño análisis sobre efectos en poblaciones estudiadas y los estudios en el país referentes a este tema.

Aún existe mucha controversia con respecto a este tema, mientras en experimentos in vitro, varios arrojan resultados que generan incertidumbre, estudios epidemiológicos tienden a relacionar de manera positiva la exposición a esta clase de compuestos y el desarrollo de diversas neoplasias de carácter maligno en las poblaciones afectadas.

En este trabajo se analizaron ambos tipos de estudios, experimentales (in vitro) en donde sus autores explican cuáles podrían ser las bases moleculares o los mecanismos y las consecuencias que trae el uso de pesticidas, entre los más destacados están:

- Estrés oxidativo,
- Alteración endocrina
- Análisis de mecanismos epigenéticos

Estos aspectos que se mencionaron en el numeral 8.2.3 según varios autores tienen una conexión lógica y positiva con el desarrollo de esta enfermedad. Los ensayos en esta clase de estudios se hacen mediante líneas celulares, generalmente se seleccionan líneas de tumores cancerígenos por su similitud con el tejido y tumor procedente, así como su inmortalidad lo cual les permiten ser cultivadas y tratadas, de ahí su importancia para determinar algunas características y cambios moleculares que presentan esta clase de tejidos.

Por su parte, estudios epidemiológicos, (casos control o cohorte) realizan un análisis y seguimiento a determinadas poblaciones en donde se presentan cierta cantidad de casos, donde por sus actividades y entorno, tengan una exposición constante y prolongada a esta clase de compuestos. Allí se busca un vínculo que explique las causas que llevaron al desarrollo de dichas enfermedades. En estos estudios, el principal mecanismo mediante el cual se puede determinar la exposición a pesticidas en poblaciones estudiadas es la detección de metabolitos o también son viables las actividades de las enzimas que participan en la degradación de estos componentes en el cuerpo humano.

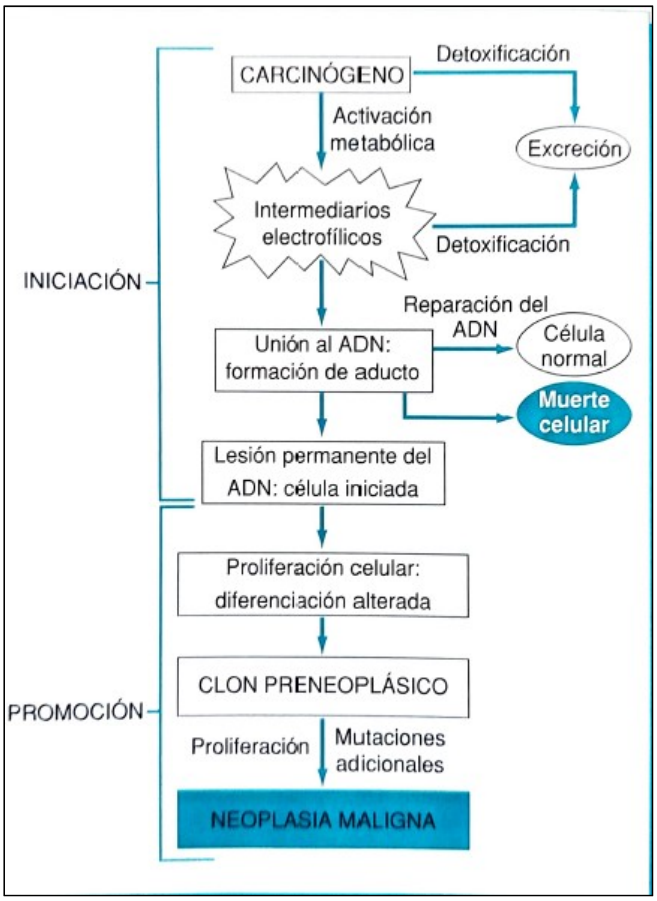
8.2.1 TIPO DE PESTICIDA

Estos compuestos han sido relacionados con múltiples efectos adversos para la salud, muchos de estos pueden desencadenar en la formación de tumores malignos, por esto se hace una mención generalizada de algunos de estos efectos lo cuales pueden tener como finalidad la formación de algunos tumores que se mencionan en el numeral 8.2.4

Al ser sustancias de diversa composición empleadas hace décadas de manera indiscriminada, su persistencia en el ambiente, y los tensoactivos que componen dichas sustancias hacen que estos xenobióticos en sus diferentes composiciones sean catalogados como agentes cancerígenos para diferentes organismos y probables para los seres humanos. Los procesos cancerígenos derivados de aspectos ambientales, como la exposición a sustancias químicas como lo son este grupo de pesticidas, se lleva a cabo en dos pasos (Kumar et al., 2010) (iniciación y promoción) o en tres como lo expresa (Klaunig & Wang, 2018) (iniciación, promoción y progresión). En el paso llamado iniciación la célula objetivo está expuesta a una cantidad necesaria de un agente cancerígeno, haciendo que esta sea capaz de mutar, ocasionando un daño irreversible. Esta célula denominada iniciada sigue su proceso de proliferación replicando los daños

ocasionados en el paso anterior, entrando en la fase llamada promoción donde se generan clones de dicha célula llamados clones preneoplásicos (Kumar et al., 2010) por último, se lleva a cabo una serie de cambios o mutaciones que llevan a la célula a cambiar al estado neoplásico llevando así al desarrollo de tumores malignos. (Klaunig & Wang, 2018).

Figura 27 *Mecanismo de carcinogénesis ambiental*

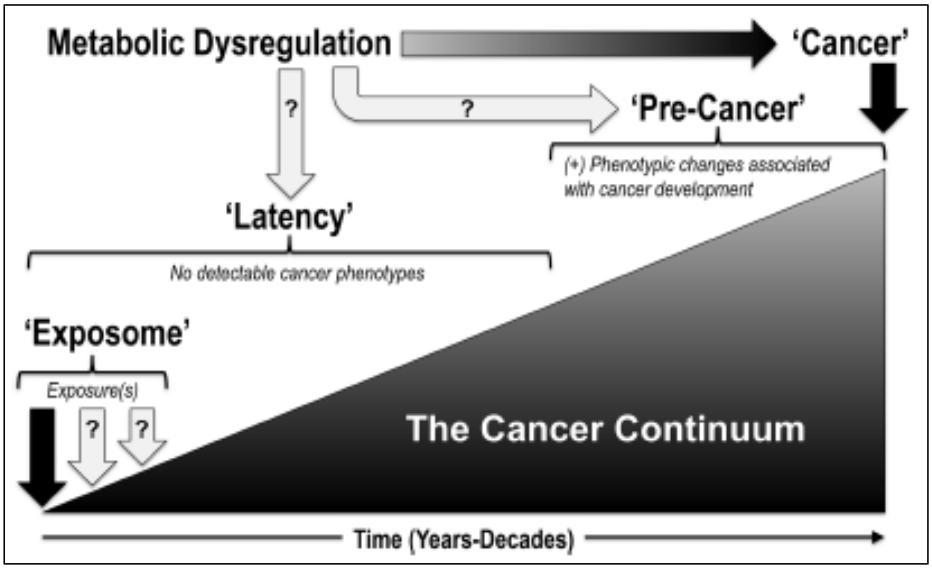


Nota: Fuente (Kumar et al., 2010 p. 310)

La latencia existente entre la exposición a pesticidas y el desarrollo de cáncer, puede ser una de las causas por las cuales estos agentes resultan ser bastante tóxicos, la identificación poca o nula de marcadores o efectos adversos durante las fases iniciales de la exposición pueden llevar a una identificación y asociación tardía entre ambas circunstancias (Brooks Robey et al., 2015).

Varios estudios epidemiológicos, muestran tiempos de exposición mayores a 3 años (Kaur et al., 2018) (Ratna et al., 2020) 30 años (Salazar-Flores et al., 2020) o superiores (Jones et al., 2015).

Figura 28 *Proceso de carcinogénesis posterior a exposición a través del tiempo*



Nota: Fuente (Brooks Robey et al., 2015).

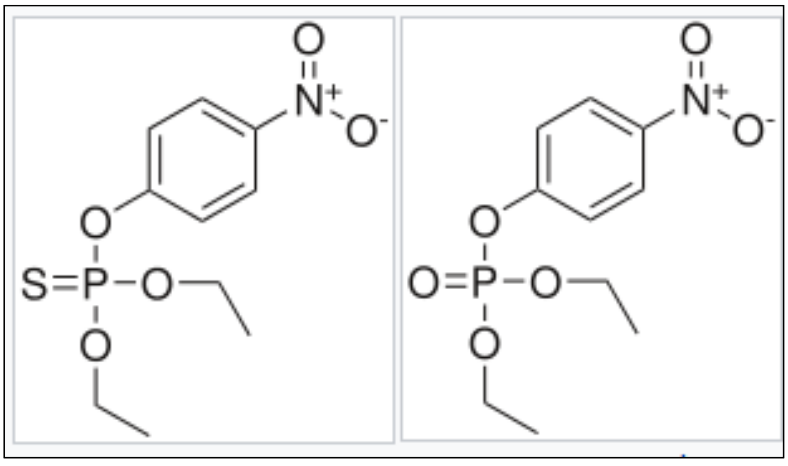
La exposición se puede dar de diversas maneras, una de las más frecuentes es la ocupacional, en la cual los trabajadores agrícolas y aplicadores son los más destacados, en ese grupo podemos incluir a aquellos que trabajan en la fabricación y transporte de estos. Así mismo las familias de estos grupos se encuentran expuestos de manera involuntaria, los residuos en la ropa, cabello, botas, piel hacen que también se encuentren en constante contacto. La cercanía con tierras tratadas con pesticidas, persistencia en alimentos tratados y el uso residencial son otras formas de exposición involuntaria. (Abbasi-Jorjandi et al., 2020).

8.2.1.1 ORGANOFOSFORADOS.

Los amplios usos que tienen esta clase de compuestos incluyendo la fabricación de pesticidas hace que sean relacionados con múltiples patologías, compuestos de este tipo ampliamente utilizados para el control de plagas fueron clasificados por la IARC como probables

agentes cancerígenos (malatión, diazinón) y otro más clasificado como posible agente cancerígeno (paratión) (Guyton et al., 2015). Los efectos adversos se pueden asociar a características como la liposolubilidad de muchos organofosforados y su fácil absorción por mucosas y la piel (Humphrey et al., 2019). En el metabolismo de dichos xenobióticos participan dos enzimas que según lo expresado por (Saad-Hussein et al., 2019) son el citocromo P450 (CYP) hepático que activa los pesticidas, principalmente los PO´s, hasta el oxón intermedio (figura 29) y la familia de genes y proteínas de la glutatión S-transferasa (GST) enzimas cumplen la función desintoxicación de pesticidas. Los pesticidas organofosforados alteran la defensa antioxidante y los lípidos de las membranas celulares, lo que resulta en la proteólisis (degradación de proteínas) y la fragmentación del ADN (Salazar-Flores et al., 2020). También son asociados a la formación de especies reactivas de oxígeno donde el CYP que es una enzima monooxigenasa metaboliza estos químicos, catalizando la oxidación mediante la adición de un átomo de oxígeno a su sustrato mediante una vía de transporte de electrones (Sabarwal et al., 2018).

Figura 29 *Estructuras del paratión (inactivo) y paraoxón (activo)*



Nota. Estructura del pesticida organofosforado paratión, el cual en su estructura presenta un átomo de azufre, este después de ser activado por CYP es reemplazado por un oxígeno. Esta estructura ya puede ser metabolizada por el organismo. (Fuente https://es.wikipedia.org/wiki/Ox%C3%B3n)

Lo anterior sirve para contemplar una idea plasmada acerca de los procesos carcinogénicos ambientales, los organofosforados pueden denominarse agentes de acción indirecta, los cuales necesitan una activación previa (que en este caso sería el oxón) para producir efectos tóxicos. Los genes que codifican estas enzimas presentan varios polimorfos, que pueden ser evaluados para identificar el riesgo de cáncer del individuo. (Kumar et al., 2010)

La información recopilada una cantidad significativa de autores los cuales asocian cierta clase de PO´s a diversos tipos de cáncer, por ejemplo (Alavanja & Bonner, 2012) en una revisión de estudios epidemiológicos entre los años 1990 a 2010 encontró el vínculo existente entre la exposición ocupacional a varios pesticidas entre los que se destacan el clorpirifos, diazinón, y paratión a cáncer de pulmón, melanoma, cáncer colorrectal y leucemia. En Chile (Quezada et al., 2017) realizo una revisión de estudios publicados en América Latina con respecto al uso de PO´s y cáncer, encontrando así 11 artículos, en su mayoría del país austral donde nuevamente los pesticidas clorpirifos, malatión y paratión estaban asociados mayormente a cáncer de seno en mujeres expuestas.

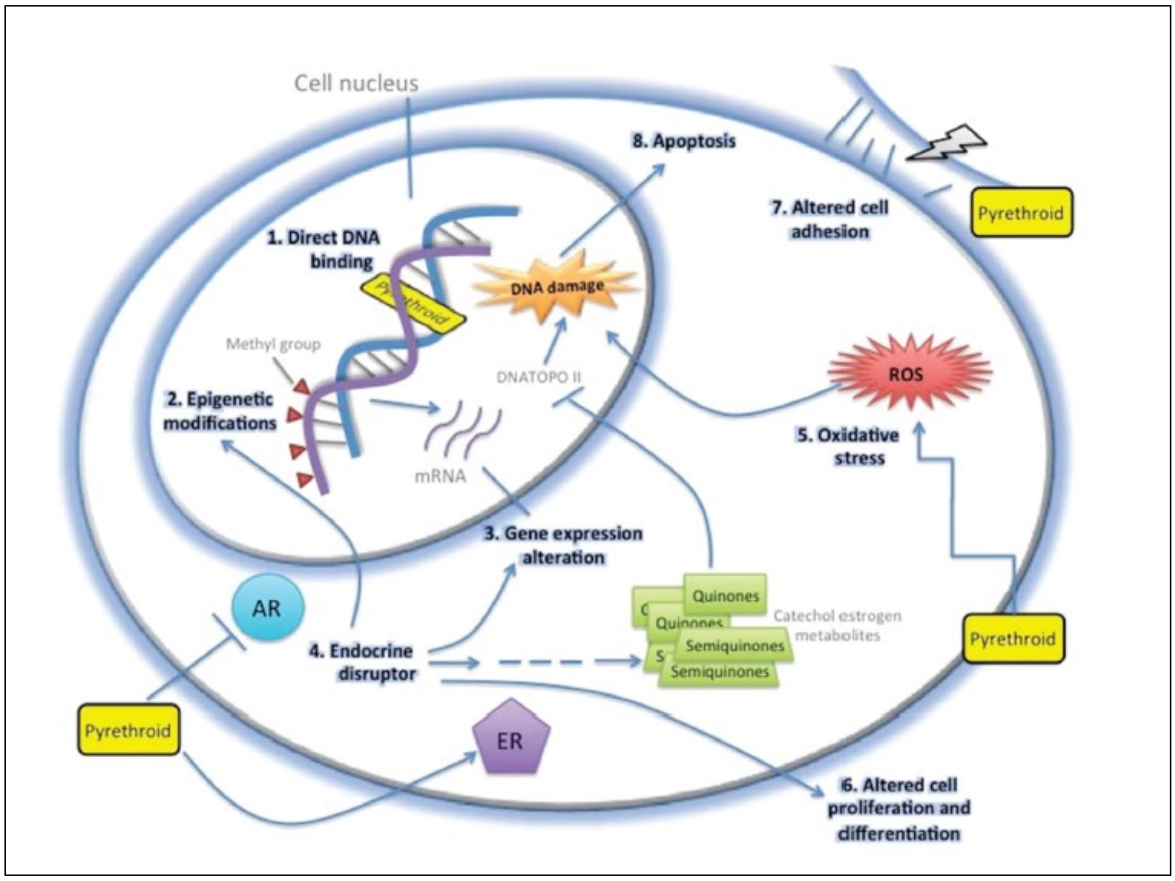
8.2.1.2 PIRETROIDES.

Otro grupo de insecticidas cuyo uso va en aumento como remplazo de los PO´s, también se ha visto involucrado en procesos de carcinogénesis, En algunas revisiones se pudo observar cómo los piretroides pueden estar asociados a cáncer linfo-hematopoyéticos en adultos y niños. Si bien los mecanismos de cómo se da el proceso carcinogénico en poblaciones no es tan claro, se

evalúan posibles procesos como la proliferación celular, modificaciones epigenéticas, estrés oxidativo o disrupción endocrina. (M. D. P. Navarrete-Meneses & Pérez-Vera, 2019).

Lo anterior puede relacionarse con el estudio de (Rodgers et al., 2018) donde afirma que la exposición a los piretroides provoca una serie de efectos a nivel endocrino en los que se incluyen las afectaciones de la actividad estrogénica en líneas celulares de cáncer de seno.

Figura 30 *Efectos moleculares causados por los piretroides*



Nota. La figura muestra una serie de efectos a nivel celular que pueden vincularse a la exposición de pesticidas piretroides. 1. Unión al ADN. 2. Metilación del ADN. 3. Alterar la expresión génica. 4.Disrupción endocrina, 5. Producir ROS. 6. Alterar la proliferación y diferenciación celular. 7. Altere la adhesión celular. 8. Inducir la apoptosis. Tomado de (M. D. P. Navarrete-Meneses & Pérez-Vera, 2019)

8.2.1.3 GLIFOSATO.

El herbicida más usado y vendido a nivel mundial cuya controversia va más allá del tema ambiental, al ser clasificado como probable agente cancerígeno para seres humanos en 2015 por la IARC (Guyton et al., 2015), y muchos estudios experimentales (Thongprakaisang et al., 2013) o de revisión (Hu et al., 2017; Zhang et al., 2019) lo asocien como un posible factor etiológico, existen otras publicaciones encargadas de desmentir dicha información (Tarazona et al., 2017) quien al revisar datos epidemiológicos evaluados por la Unión Europea en los cuales no se encontró un potencial carcinogénico para los seres humanos. Los principales fundamentos se basan en su mecanismo de acción encargado de inhibir vías exclusivas en plantas, pero durante los últimos años el aumento en el uso de este herbicida a nivel mundial, la persistencia en cuerpos de agua, aire, sus metabolitos persistentes en las plantaciones de soja y la frecuencia de los humanos a estar expuestos a este, hace que se evalúen los riesgos para la salud que puede acarrear este pesticida, más exactamente en su marca comercial Roundup (Myers et al., 2016) mientras que en los humanos este es bastante incierto, si bien se le atribuye como un xenoestrógeno el cual afecta los factores de trascripción, en especial el receptor de estrógeno alfa (ERα) en cáncer de seno.

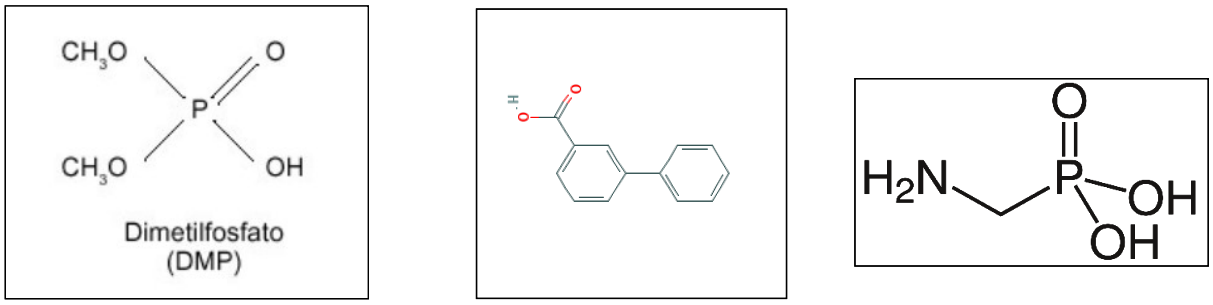
8.2.2 BIOMARCADORES

Para evaluar todos los efectos tóxicos asociados a pesticidas, se debe determinar la presencia de esta clase de sustancias por medio de biomarcadores que están presentes el cuerpo humano y que son de suma importancia para analizar la progresión de algún proceso biológico que se esté llevando a cabo en las poblaciones derivado de la exposición.

Como se menciona en el numeral 6.2 Existen dos clases de biomarcadores los cuales está asociados con procesos cancerígenos. En primer lugar, los biomarcadores de exposición son los que determinan la presencia de estos compuestos dentro del organismo a través de algunos

metabolitos que son producto de los procesos metabólicos de estas sustancias en el cuerpo humano. Por ejemplo, la exposición a piretroides se mide por metabolitos extraídos en la orina como ácido 3-fenoxibenzoico, con los organofosforados uno de los biomarcadores (Dutta et al., 2019) o el dimetilfosfato (Obiols Quinto, 1999). El ácido aminometilfosfonico es el principal metabolito del glifosato, se obtiene en mayor frecuencia en la orina, aunque también persiste en alimentos a base de cereales (Sritana et al., 2018)

Figura 31 *Estructura química de metabolitos de los pesticidas organofosforados, piretroides y glifosato*



A B C

Nota: (A) Dimetil fosfato, metabolito de pesticidas organofosforados Fuente (Obiols Quinto, 1999). (B) ácido 3–fenoxibenzoico, metabolito de pesticidas piretroides. Fuente (https://pubchem.ncbi.nlm. nih.gov/compound/Biphenyl-3-carboxylic-acid. (C) Acido aminometilfosfonico, metabolito del herbicida glifosato. Fuente: (https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/b/ba/Aminomethylphosphonic_acid.svg).

En segundo lugar, encontramos los biomarcadores de efecto los cuales se determinan a través de la interacción que pueden tener con diversas estructuras, por ejemplo la actividad de algunas enzimas importantes para el metabolismo de esta clase de sustancias, como CYP 450, el GST (Kapka-Skrzypczak et al., 2011), así como la enzima colinesterasa, enzima objetivo de los PO´s en organismos vivos (Kaur et al., 2018). Especificando cada caso, para las enzimas

colinesterasas (Dutta et al., 2019) evaluó la actividad de la acetilcolinesterasa (AChE) y la butirilcolinesterasa (BChE) en muestras de sangre en aplicadores de una región de Bengala, India observando una disminución en ambas enzimas a raíz de la exposición a pesticidas organofosforados, ambos sucesos son relacionados con estrés oxidativo. En el caso de la amplia familia de GST entre las que se destacan alfa, mu, omega, pi, tetha y su función es conjugar el glutatión (GSH) con una variedad de compuestos que contienen centros electrofílicos. Esta conjugación neutraliza los centros electrófilos de los compuestos endógenos y exógenos convirtiéndolos en formas hidrosolubles menos tóxicas.(Saad-Hussein et al., 2019). Las alteraciones pueden darse en alguna de las diferentes clases y desencadenar en múltiples efectos. (Anjitha et al., 2020) en un estudio con linfocitos humanos, donde el malatión se asoció como agente carcinogénico al regular diferentes genes, que están relacionados con diferentes tipos de cáncer. por ejemplo, el gen GSTP1 (clase pi) quien codifica esta misma clase de proteínas presentó una regulación negativa, este tipo actividad fue observada en pacientes con cáncer de próstata. Siguiendo por esta misma senda, evaluando los polimorfismos presentes en el gen GSTM1 (clase mu) que es otro de los genes de la familia de GST, cuando está presente de manera combinada la exposición a pesticidas y el genotipo nulo (deleción) de GSTM1, se dificulta la capacidad de desintoxicar ciertos xenobióticos que pueden llevar a procesos carcinogénicos. Esto fue observado por (Fortes et al., 2016) un estudio de caso control donde evaluó los riesgos de exposición a pesticidas en el cual predomino el uso de piretroides (permetrina y deltametrina) en interiores con un mayor riesgo de padecer melanoma cutáneo en 325 individuos en la región de Lacio, Italia que presentaron exposiciones dos o más veces al año durante y durante un periodo superior a diez años. Este mismo genotipo nulo fue observado por (Ratna et al., 2020) en 78 agricultores en la región de Java, Indonesia expuestos a pesticidas organofosforados y piretroides, de igual manera se puede

asociar esta condición con la exposición a pesticidas y la incidencia que puede tener en el desarrollo de cáncer. La formación de aductos en el ADN también es característica de los efectos nocivos originados por pesticidas y se menciona en el numeral 8.2.3.3

Otras enzimas útiles para analizar los daños a nivel celular inducidos por pesticidas son las paraoxonas (PON), en específico (PON1), encargadas de metabolizar los metabolitos de pesticidas organofosforados y realizar actividades como antioxidante, (Kokouva et al., 2013) observó una disminución vinculada a niveles altos de estrés oxidativo y a su vez fue empleada como marcador tumoral en diferentes tipos de cáncer linfohematopoyéticos, (Abolhassani et al., 2019) en un estudio de caso control identificó una disminución en la actividad antioxidante de esta enzima, la cual puede tener incidencia en cáncer colorrectal por los altos niveles de estrés oxidativo en pacientes expuestos a pesticidas organofosforados y organoclorados, aspecto también corroborado por (Ratna et al., 2020) donde también observó una disminución en la actividad de esta enzima.

Existen otra clase de estructuras biológicas, que también se emplean como marcadores de exposición o también encajan dentro de los denominados marcadores tumorales. Estos son una serie de cambios que se presentan antes o durante el desarrollo de esta y en algunos casos son característicos de determinado tipo de tumores. Estos suelen ser medidos mediante la identificación de enzimas y hormonas por medio de análisis en sangre, desde el aspecto clínico, suelen ser importantes para la detección o tratamiento de esta enfermedad. (Kumar et al, 2010)

Ante la poca información que se tiene sobre los mecanismos moleculares exactos por los cuales los pesticidas pueden causar sus efectos tóxicos incluidos los procesos carcinogénicos (Benitez-Trinidad et al., 2018) dentro de los marcadores tumorales se reconocen las denominadas anomalías nucleares (ej.: micronúcleos) o procesos como la proliferación celular para demostrar

la genotoxicidad de diversos agentes químicos los cuales pueden desencadenar en procesos de mutagénesis y posterior carcinogénesis,

Dentro de los 55 estudios seleccionados, algunos con un enfoque experimental (in vitro) y otros epidemiológicos (casos control o cohorte) evaluaron la genotoxicidad de diversos pesticidas encontrando así algunos marcadores los cuales se han identificado previamente en pacientes con diversos tipos de cáncer.

El análisis de anomalías nucleares como los micronúcleos es uno de los biomarcadores mediante el cual se logra determinar el daño en el ADN y suelen ser observadas comúnmente en el cáncer (Fenech et al., 2011), Los micronúcleos tiene su origen en roturas cromosómicas por lesiones del ADN no reparadas o mal reparadas en la telofase durante el proceso de la mitosis (Dhillon et al., 2011). Una de las características más comunes en algunos de los estudios seleccionados es la aparición de dichas alteraciones nucleares en las células tratadas con estos pesticidas, un ejemplo claro es el estudio elaborado por (Santovito et al., 2018) quien empleando linfocitos periféricos humanos y a bajas concentraciones de glifosato (0,500, 0,100, 0,050, 0,025 y 0,0125 µg/mL) observó un incremento de aberraciones cromosómicas y micronúcleos en todas las concentraciones tratadas determinando así un potencial clastogénico de este herbicida a concentraciones cercanas a la ingesta diaria permitida. De igual manera (Kašuba et al., 2017) a concentraciones similares, observó mediante un ensayo de micronúcleos empleando una línea celular HepG2 la aparición de estas anomalías nucleares a concentraciones de 0.5 µg/mL y 2,91 µg/mL El vínculo entre los micronúcleos y varios tipos de cáncer se puede corroborar con una revisión de (Bonassi et al., 2011) donde se confirmó la presencia de micronúcleos en varios tipos de cáncer como seno, pulmón y gastrointestinales. Una revisión hecha por (Rey Henao et al., 2020)

también identifica la aparición de micronúcleos en diversos estudios como indicador de procesos genotóxicos y citotóxicos en poblaciones expuestas a pesticidas organofosforados y piretroides.

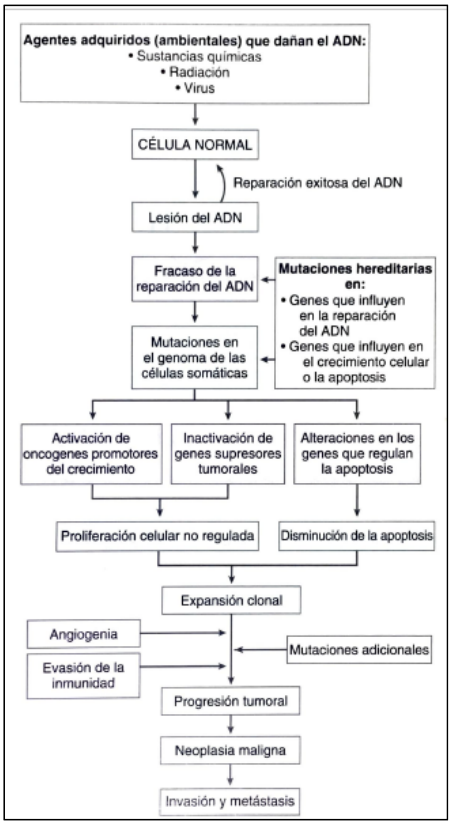
8.2.3 CAUSAS

El cáncer, es una enfermedad cuya causa se remite a una amplia variedad de trastornos que como lo afirman (Kumar et al, 2010)

> ´´tienen como fin la alteración en la regulación del crecimiento celular. Factores genéticos, dietéticos, o ambientales, que pueden desencadenar en la patogenia de cáncer. Este último aspecto es el que presenta una mayor incidencia en canceres esporádicos, en comparación con los genéticos.'' (p 260)

Estas y otras variables hacen que esta enfermedad tenga una comprensión y un manejo poco específico.

Figura 32 *Esquema base molecular del cáncer*



Nota: Fuente (Kumar et al, 2010)

Generalmente esto parte de una alteración en el material genético el cual no es reparado de manera adecuada, de ahí en adelante suceden una clase de procesos los cuales desencadenan dicha enfermedad, la misma que también se caracteriza por una serie de cambios que no solo están presentes al inicio, sino también se presentan durante la progresión de esta. La figura 32 refleja como es el proceso de desarrollo de cáncer, en este caso las alteraciones son inducidas por factores externos que llevan a un daño en el material genético y en estructuras o genes encargados de mantener la estabilidad y viabilidad de este. Toda esta cascada de afectaciones tiene como resultado final la formación de tumores malignos.

Las alteraciones producidas por los pesticidas también tendrían efectos en el sistema inmunitario (inmunotoxicidad) además de tener influencia en procesos cancerígenos, según una revisión realizada por (Gangemi et al., 2016) el sistema inmunitario dentro de sus respuestas habituales como la detección, destrucción de ‘’invasores’’ y efectos inflamatorios puede influir en la progresión del cáncer; este sistema maneja una serie de células como las NK, encargadas de la destrucción de células infectadas y cancerígenas. Al verse afectada su actividad por la exposición a pesticidas, las actividades como la detección y eliminación de dicha célula afectada se verá disminuida promoviendo así el desarrollo de tumores. La tumorigenesis también estaría relacionada con procesos inflamatorios crónicos regulados por este sistema.

Esta serie de acontecimientos fueron descritos por (Gangemi et al., 2016) de la siguiente manera:

> “Este doble papel del sistema inmunitario en la inhibición o facilitación del crecimiento tumoral se conoce como inmunoedición del cáncer y consta de tres fases: eliminación (vigilancia inmunitaria del cáncer), equilibrio (con la inmunidad controlando la expansión

del tumor) y escape (las células tumorales se diferencian reduciendo su inmunogenicidad o induciendo mecanismos inmunosupresores, lo que conduce al crecimiento del tumor).”

En este trabajo se mencionan tres mecanismos particulares que podrían tener incidencia en el daño al material genético y todas sus estructuras relacionadas que se ven constantemente reflejadas en los estudios seleccionados, en primer lugar, se encuentra su papel como disruptores endocrinos, donde la alteración de hormonas endógenas hace que se originen o sean un factor determinante para asociarlo con diversos tumores. La epigenética, evaluada desde mecanismos como la metilación del ADN y por último el estrés oxidativo, la relación de enzimas antioxidantes y las alteraciones que pueden causar las especies reactivas a nivel celular.

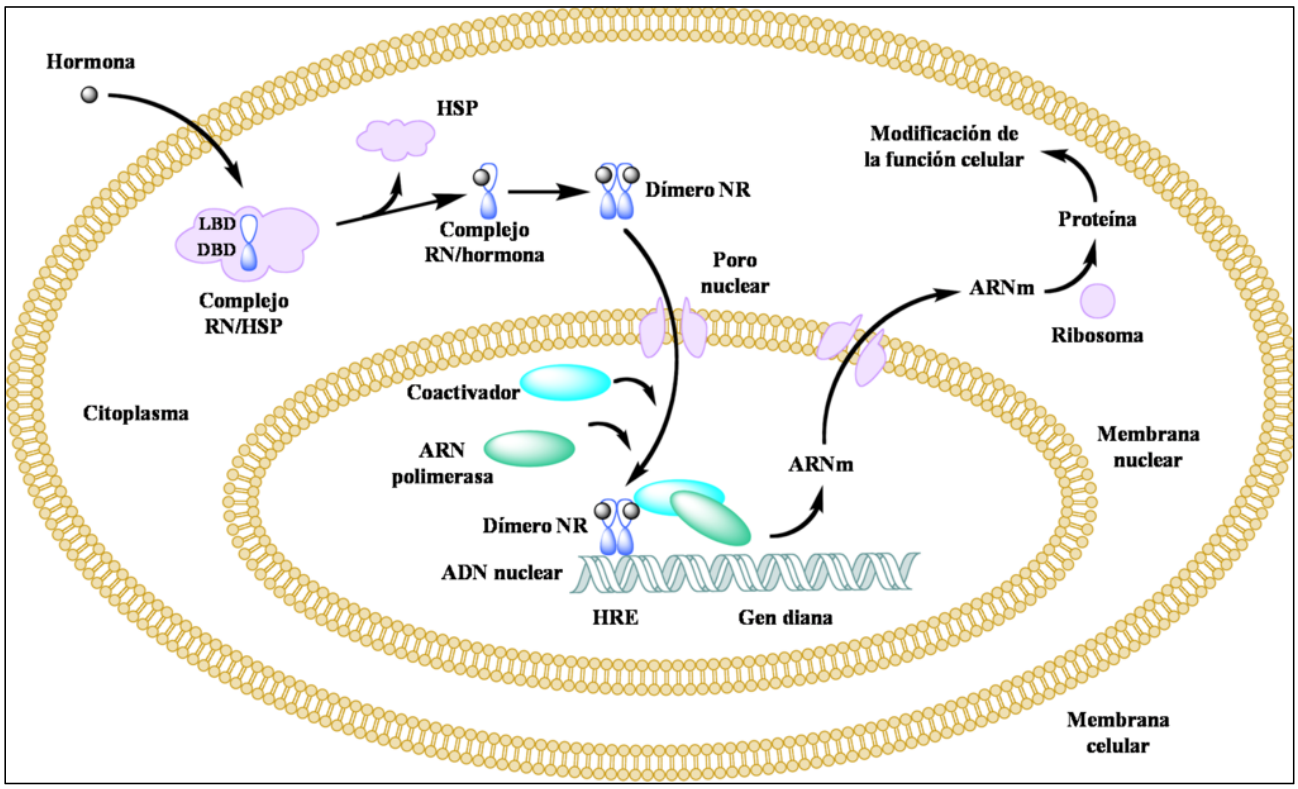
8.2.3.1 DISRUPTORES ENDOCRINOS.

La disrupción endocrina es una de las características identificadas de estos compuestos orgánicos. Los organismos poseen una serie de hormonas las cuales son segregadas por una glándula en específico y en el momento adecuado, los pesticidas pueden alterar la actividad, la liberación o llegar a imitar dichas hormonas lo que desencadena en varios trastornos y tener influencia en el desarrollo y progresión del cáncer. La interferencia con la señalización hormonal, en donde se ven involucrados los receptores nucleares, los cuales tiene un papel fundamental en procesos de transcripción de algunos genes involucrados en procesos cancerígenos. (Sabarwal et al., 2018).

En la figura 33 se observa el mecanismo normal mediante el cual las hormonas esteroideas interactúan con los ya mencionados receptores nucleares, activándolos con el fin de sintetizar determinadas proteínas. Las alteraciones que pueden presentar estos receptores inducidos por estos xenoestrogenos conllevan a varios efectos adversos (La Merrill et al., 2020). Como se menciona en el numeral 9.4.3 con respecto al cáncer de seno hormono-independiente, este podría ser uno de

los mecanismos más comunes por los cuales estos compuestos orgánicos ejercen sus efectos proliferativos y pueden desencadenar en lesiones malignas.

Figura 33 *Mecanismo de acción de receptores de hormonas*



Nota. El grafico representa el mecanismo mediante el cual las hormonas interaccionan con los receptores nucleares para así dar inicio al proceso de transcripción: fuente (https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/b/b4/Acci%C3%B3n_de_receptores_nucleares_I.png)

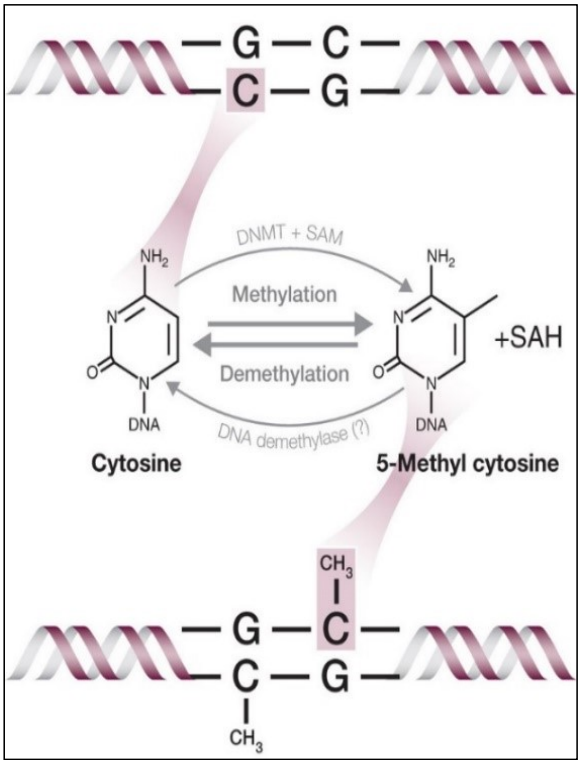
Se sabe que en mujeres uno de los factores de riesgo que aumenta la posibilidad de padecer cáncer de seno es la constante exposición a los estrógenos, ya que estas hormonas tienen la capacidad de aumentar la división celular; los PO´s, dentro de los que se incluye el glifosato, han demostrado tener capacidad para simular el estrógeno, (Calaf et al., 2009) una exposición prolongada e indiscriminada a esta clase de sustancias puede aumentar el riesgo de una neoplasia

maligna. Un estudio in vitro realizado por (Farhadi et al., 2015) podría corroborar esta afirmación, al medir la interacción existente entre el clorpirifos y tres hormonas sexuales de manera libre (estrona, 17 β-estradiol y dietilestilbestrol), allí se observó una disminución en los niveles de las hormonas estrona y 17 β-estradiol en presencia del pesticida, esto podría dar una luz de cómo esta clase de sustancias interactúan con las hormonas e influyen en el desarrollo de cáncer de seno. Estudios in silico demostraron cómo puede darse la unión de pesticidas catalogados como disruptores endocrinos, con proteínas relacionadas con el cáncer de seno como lo es el ERα, en este estudio computacional, piretroides como biferitrina, fenvalerato, permetrina, demostraron una gran afinidad por el receptor alfa a través del sitio de unión de dicha proteína. (Montes-Grajales & Olivero-Verbel, 2020).

8.2.3.2 EPIGENÉTICA.

La limitación de los estudios epidemiológicos hace que los estudios epigenéticos sean un mecanismo que permite estudiar de mejor manera todas las consecuencias derivadas de la exposición a factores ambientales, ya que desde la epigenética se podrían mostrar resultados en la salud causados por estas exposiciones. (Furlong et al., 2020) La metilación del ADN es una modificación en la cual se agrega un grupo metilo (CH_3) en la posición 5 del anillo de citosina, este quizás es uno de los mecanismos epigenéticos que más se evalúan al momento de analizar las mutaciones presentes en el cáncer, esta metilación no altera la secuencia del ADN, pero si tiene un papel en silenciamiento de genes, que impiden la correcta expresión de estos, este aspecto es evaluado como un marcador tumoral para la identificación de esta enfermedad. (Ratna et al., 2020)

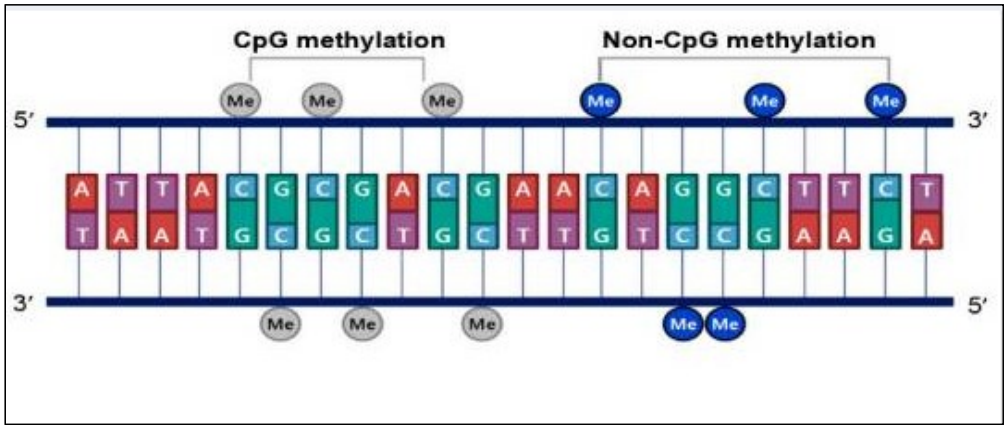
Figura 34 *Mecanismo de metilación del ADN*



Nota. Tomado de (http://www.bioquicknews.com/node/748)

Los sitios CpG (5’-C-fosfato-G-3´), son una de las regiones del ADN que más importancia tienen para el estudio de aspectos epigenéticos como la metilación, la adición de grupos metilo al anillo de citosina puede ser un factor determinante para el silenciamiento de ciertos genes, (Jang et al., 2017) esto puede traer diversas consecuencias, en lo que nos compete el silenciamiento de genes supresores de tumores puede desencadenar en procesos cancerígenos. Así mismo la presencia de estos sitios en regiones promotoras de estos genes y su metilación evita el proceso de transcripción celular fundamental para la codificación de proteínas esenciales para la inhibición de la proliferación celular. (Melo et al., 2014).

Figura 35 *Metilación en sitios CpG en la cadena de ADN*



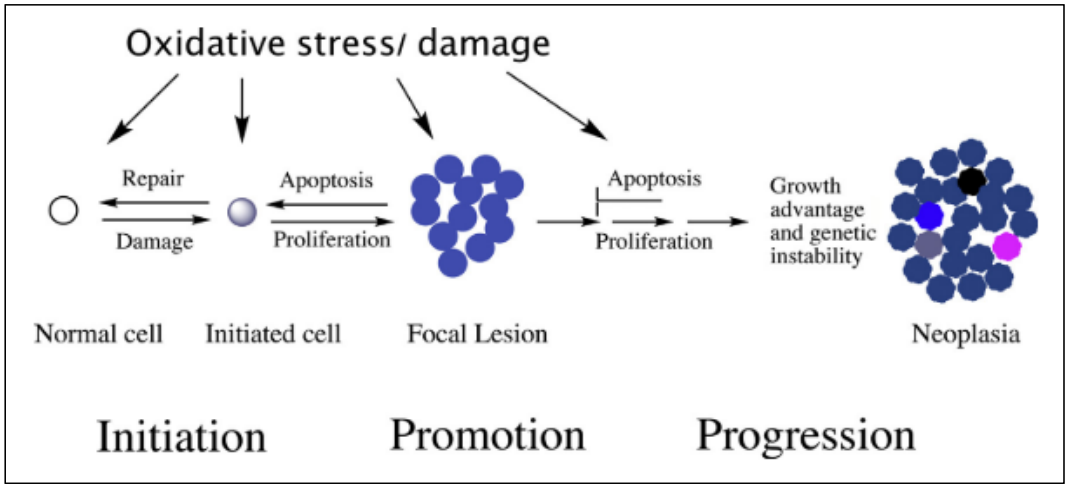
Nota. Tomado de (Jang et al., 2017)

(Furlong et al., 2020) realizando un estudio del epigenoma in vitro evaluó los riesgos de metilación en estos sitios posterior a exposición a piretroides, encontrando asociaciones positivas entre estos acontecimientos y varios tipos de cáncer. El LINE-1 es una secuencia de ADN, la cual puede cambiar su posición dentro del genoma y puede interferir en la creación o reversión de mutaciones. La metilación de esta secuencia observado en aplicadores expuestos a pesticidas como clorpirifos o deltametrina, puede ser empleado como un marcador en la identificación de enfermedades como el cáncer (Benitez-Trinidad et al., 2018).

8.2.3.3 ESTRÉS OXIDATIVO.

La formación excesiva de especies reactivas y la imposibilidad de los sistemas para degradarlos se convierte en un factor para la progresión de diversas enfermedades entre las que está incluida el cáncer a través del daño ocasionado en estructuras como el ADN en donde una errónea reparación puede desencadenar en una serie de procesos tumorales. así mismo la interacción con otras estructuras como genes supresores de tumores como el p53 también puede llevar a mutaciones que tengan como resultado final el desarrollo de cáncer.(Mena et al., 2009).

Figura 36 *Mecanismo de daño celular mediado por estrés oxidativo*



Nota: Fuente: (Klaunig & Wang, 2018)

Determinar los niveles de enzimas antioxidantes como el superóxido dismutasa (SOD), catalasa, GSH entre otras, sirven de evidencia para determinar la presencia de estrés oxidativo en poblaciones afectadas. Analizando el daño producido por pesticidas entre los que se encuentran clorpirifos, diclorvos, metilparatión, (Kaur et al., 2018) en un estudio de caso control, encontró una disminución en los niveles de enzimas antioxidantes (SOD, catalasa, GSH, glutarredoxina, así como niveles del marcador de estrés oxidativo (peroxidación lipídica) en muestras de sangre extraída de un grupo poblacional en unas de las regiones agrícolas y con un alto número de casos de cáncer en la India, que se encontraban expuestos a los pesticidas mencionados con anterioridad en comparación con un grupo no expuesto. Empleando células mononucleares de sangre periférica y la línea celular A549 de cáncer de pulmón, se observó un aumento en la cantidad de especies reactivas de oxígeno en medio intracelular a concentraciones de 10 µg/mL de pesticidas como diclorvos y clorpirifos. Por su parte (Salazar-Flores et al., 2020) en un estudio de caso control determinó los niveles de glutatión disulfuro (GSSG) y GSH en un grupo de aplicadores en Jalisco,

México observando una disminución en la actividad de ambas especies derivados de la exposición crónica a organofosforados.

Los niveles elevados de radicales libres llevan a la peroxidación lipídica, en esta se ven afectados los lípidos que forman la membrana celular, uno de los productos de este proceso a malondialdehído (MDA) otro marcador de estrés oxidativo, y el cual es un agente mutagénico y cancerígeno que interactúa con el ADN formando aductos (Marnett, 1999). Altos niveles de MDA fueron observados por (Abolhassani et al., 2019) en un estudio de caso control en poblaciones expuestas a pesticidas organofosforados y organoclorados donde los niveles de estrés oxidativo en la población expuesta tienen una alta incidencia con cáncer colorrectal, también el aumento de MDA fue observado por (Salazar-Flores et al., 2020) relacionando así el aumento este compuesto con la peroxidación lipídica en aplicadores con exposiciones prolongadas.

8.2.4 ÓRGANO OBJETIVO

Algunos estudios mostraron la relación existente entre la exposición y el desarrollo de cáncer en órganos específicos mediante estudios de líneas celulares o estudios epidemiológicos, por esto mismo se mencionan los que podrían ser los tipos de cáncer que están asociados a los tipos de pesticida acá tratados.

8.2.4.1 SISTEMA NERVIOSO.

La exposición a pesticidas piretroides ha sido vinculada con la formación de tumores cerebrales en población infantil, como se menciona en un estudio epidemiológico de cohorte retrospectivo en China se analizó el riesgo que presenta la población infantil la exposición a estos compuestos y la aparición de esta clase de tumores. Para esto el autor realizo la identificación de metabolitos de este grupo de pesticidas en pacientes con cáncer cerebral con edades entre los 0-14 años. La aparición de los metabolitos ácido 3-fenoxibenzoico y el ácido trans-3-(2,2-diclorovinil)-

2,2-dimetilciclopropano carboxílico en muestras las muestras de orina tomadas a los pacientes, esto puede ser un factor que aumente el riesgo de padecer tumores cerebrales en la población infantiles (Chen et al., 2016)

8.2.4.2 CABEZA Y CUELLO.

En la región de la cabeza y el cuello la mayoría de las lesiones malignas se originan en la cavidad bucal y con una tasa de supervivencia de aproximadamente 50 %. Aspectos como el alcohol y el cigarrillo aumentan la probabilidad de desarrollar esta patología, en cuanto a la base molecular de este tipo de lesiones se debe a un proceso de múltiples fases donde la activación de oncogenes y la desactivación de genes supresores de tumores como por ejemplo mutaciones en genes como el p16 y p53 infieren en el desarrollo y progresión de celular malignas. (Kumar et al., 2010)

La asociación entre pesticidas y cáncer en esta parte del cuerpo ha sido evaluada de manera significativa, como se evidencias en una revisión (Brasil et al., 2018) en donde señala el riesgo de poblaciones expuestas a diversos tipos de pesticidas a desarrollar neoplasias malignas en esta área del cuerpo, ya sea en boca, tiroides, labios entre otros. De manera involuntaria u ocupacional, una de las vías por las que los seres humanos están expuestos a pesticidas es la inhalación, la cavidad nasal y bucal pueden verse afectadas por este suceso es donde (Koller et al., 2012) empleando una línea celular epitelial de boca humana (TR146) como medio para determinar la genotoxicidad del del glifosato y su marca comercial Roundup. Se determinaron roturas de cadena sencilla y doble cadena, así como la aparición de sitios apurinicos y efectos proliferativos en esta línea celular. El Roundup, mostró mayores efectos genotóxicos que el glifosato puro, se observaron aumentos en los niveles de lactato deshidrogenasa, así como la aparición de brotes nucleares (micronúcleos) los

cuales son indicios de inestabilidad en el ADN, todos estos empleados como marcadores tumorales.

El cáncer de células escamosas de cabeza y cuello, ubicado en faringe y laringe, también tiene su asociación con exposición a ometoato, (Huo et al., 2019) observando proliferación celular inducida por este pesticida a diversas concentraciones en experimentos in vitro empleando la línea celular FaDu (células de carcinoma escamoso de faringe humano) evaluó los posibles efectos que llevan a la formación de esta neoplasia a través de un complejo que involucra tres proteínas: proteínas kinasa B (akt) , la glucógeno sintasa kinasa β (GSK-3β) y la ciclina D1. La ciclina D1 es una de las proteínas encargadas de la regulación en el paso de la fase G1 a la S en el ciclo celular. La sobre expresión de esta proteína está ligada a varios tipos de cáncer, incluyendo el de células escamosas de cabeza y cuello. La sobre expresión de esta proteína se dio por la activación de la AKT en este proceso la cual se encargó de inhibir proteína GSK-3β, esta enzima en condiciones normales es la encargada de degradar las proteínas de la ciclina. Esta cadena de eventos llevo a la sobre expresión de ciclina D1 en este experimento aumentando la proliferación celular en dichas células. (Huo et al., 2019)

8.2.4.3 SENO.

Esta neoplasia es el segundo tipo de cáncer más común en el mundo, el más frecuente y común además de ser la enfermedad de mayor mortalidad en mujeres a nivel mundial. (Ministerio de Salud y Proteccion Social e Instituto Nacional de Cancerologia, 2012)

Como lo mencionan (Kumar et al., 2010) este tipo de cáncer posee varios factores de riesgo que hacen que sea predominante en determinadas poblaciones, entre ellos se destacan la edad, entre mayor edad el riesgo de desarrollar esta neoplasia es más probable, especialmente cuando se encuentran en un rango de 75 – 80 años, otro de los factores que sobresalen es la etnia/raza, las

mujeres blancas no hispanas poseen mayor riesgo a desarrollar cáncer y las mujeres hispanas mayor mortalidad debido a factores sociales como el poco acceso a los servicios de salud que permiten detectar un problema a tiempo, entre otras de las causas que resaltan los autores están, la edad del primer parto, obesidad, la actividad física, exposición a estrógenos, aspectos medioambientales y la capacidad de genes supresores de tumores para reparar daños en células afectadas, La combinación de algunos de estos factores hace que se presente una mayor incidencia en el desarrollo de esta enfermedad.

Desde el punto de vista etiológico este cáncer se divide en dos grupos, en primer lugar, están los esporádicos, estos suelen desarrollarse sin ningún tipo de antecedente familiar y los hereditarios, en donde se destacan los antecedentes familiares, así como la herencia de genes con alta tendencia a la mutación como lo son, el BRCA1 y BRCA2 (Kumar et al., 2010).

Los marcadores tumorales son importantes para la identificación y posterior tratamiento de la enfermedad, entre estos se destacan los receptores de estrógeno (ER) que son proteínas a las cuales se unen hormonas y tienen un papel fundamental en los factores de transcripción. Los cánceres que presentan una sobre expresión de estos receptores se denominan ER positivos, entre estos se destaca el receptor de estrógeno alfa (ERα) el cual está asociado con esta neoplasia. (Henry et al., 2020)

Estudios in vitro han señalado una estrecha relación entre la exposición al glifosato (como componente puro) y su marca comercial (Roundup) y el desarrollo del cáncer de seno. Así mismo el uso de líneas celulares T47D dependientes de hormonas y MDA-MB231 independiente de hormonas. Autores como (Thongprakaisang et al., 2013) muestran que el glifosato puro en concentraciones de 10^{-12} hasta 10^{-6} M puede comportarse como disruptor endocrino en líneas de cáncer celular hormono-independiente induciendo a la proliferación celular. En estos casos el

glifosato puede comportarse como un xenoestrógeno, este activa el factor de transcripción ERα el cual se puede unir y activar los elementos de respuesta a estrógeno, que son cadenas de ADN unidas a un promotor encargado de la transcripción del material genético.

Las mezclas de uno o a más compuestos puede actuar de manera sinérgica y causar efectos más notorios. La cadena alimentaria también tendría influencia en estos procesos de proliferación celular, el glifosato al emplearse en cierta clase de cultivos tiende a penetrar y ser persistente durante periodos de tiempo más amplios. Un ejemplo de esto es su uso en los cultivos de soja, cultivo genéticamente modificado para resistir este pesticida, esta planta posee un fitoestrógeno llamado genisteína, el cual tiene comportamientos similares a los estrógenos humanos, estos indujeron a una proliferación celular en líneas de cáncer humanas a concentraciones bajas. El efecto aditivo del glifosato y la genisteína en mujeres posmenopáusicas puede inducir el crecimiento de células cancerosas. (Thongprakaisang et al., 2013).

Los pesticidas organofosforados, también son relacionados con este tipo de neoplasia, en un estudio de cohorte retrospectivo se asoció el diagnóstico de cáncer de seno en mujeres entre los años 1995 y 2005, así como las tasas de cáncer metastásico y mortalidad por dicha patología en mujeres expuestas a malatión asperjado la región de Arica, Chile en los años 70 y 80 (Cabello et al., 2013). Según (Sun et al., 2020) mujeres no fumadoras y con índices altos de exposición a organofosforados pueden tener un mayor riesgo de padecer este tipo de cáncer, que las mujeres fumadoras expuestas, debido al papel del disruptor endocrino característico de este grupo de pesticidas. Esta asociación se hizo a partir de la medición de un metabolito como el dimetiltiofosfato en muestras de orina.

Uno de los aspectos comunes en todo proceso cancerígeno es la angiogénesis, la cual consiste en la formación de vasos sanguíneos a partir de unos existentes. (Zárate et al., 2020) en la formación de nuevos vasos sanguíneos en estos modelos al ser expuestos a clorpirifos.

8.2.4.4 PULMONES**.**

La mayoría de las neoplasias originadas en los pulmones, cerca del 90% pueden originarse en este órgano y ser de origen maligno, el porcentaje restante se puede originar en los bronquios y otros sitios. Los factores ambientales tienen una alta incidencia en el daño al material genético que conllevaría a la trasformación maligna de células epiteliales dentro de estos, el tabaquismo es quizás uno de los aspectos que más asociaciones positivas tiene con esta enfermedad, los riesgos industriales como el asbesto, la radiación ionizante y la contaminación ambiental. (Kumar et al., 2010)

Los pesticidas también podrían encajar dentro de dichos factores como lo intento demostrar (Jones et al., 2015) un estudio epidemiológico de cohorte prospectivo, realizado con aplicadores de Carolina del Norte y Iowa, donde vinculó de manera positiva la exposición al pesticida diazinón con el desarrollo de cáncer de pulmón en aplicadores y pobladores de esta región quienes presentan un riesgo significativamente mayor como consecuencia de su ocupación.

8.2.4.5 SISTEMA LINFOHEMATOPOYÉTICO.

Este sistema se encuentra dividido en dos clases de tejidos como los son los mieloides, los cuales comprenden la medula ósea y todo lo que de allí se deriva y los tejidos linfoides de los que se derivan los ganglios linfáticos. Dentro de este sistema encontramos un grupo de células llamadas leucocitos, encargadas de la respuesta inmunitaria del cuerpo. Las neoplasias malignas aquí mencionadas provienen de una serie de trastornos ocasionados en estas células. y se dividen en

tres grandes grupos dentro de los cuales nos interesa uno en específico que va enfocado a las neoplasias linfoides (Kumar et al., 2010)

Las neoplasias linfoides son un conjunto de enfermedades en el que se deben tener en cuenta dos términos que son leucemia linfocítica, que hace referencia a trastornos que afectan la medula ósea y la sangre periférica, y linfoma empleado para proliferaciones que surgen como masas delimitadas. (Kumar et al., 2010)

Diferentes revisiones han logrado corroborar las observaciones y análisis realizados por diferentes autores sobre la relación existen entre estos compuestos y canceres linfohematopoyeticos, en este caso (Schinasi & Leon, 2014) analizo 44 estudios en los cuales se relacionada de manera positiva la exposición a un amplio grupo de pesticidas entre los que se destacan algunos PO´s y el glifosarto con el desarrollo de Linfoma no Hodgkin en poblaciones expuestas. Por otro lado en estudios in vitro realizados en células mononucleares de sangre periférica (Kwiatkowska et al., 2017), menciona dos factores importantes que se pueden relacionar con cáncer en este tipo de células, en primer lugar, lesiones en el ADN expuestas a concentraciones de 0,5 a 10 mM de glifosato, estos daños que pueden desencadenar en inestabilidad genética y crecimiento tumoral. El siguiente factor es la hipermetilación en genes como el P53 (TP53) y el P16 (CDKN2A) a concentraciones altas (0,25 y 0,5 mM), estos genes codifican a proteínas supresoras de tumores. Las metilaciones en estos genes y su regulación negativa hacen que inhiba su actividad antitumoral, esto puede desencadenar en mutaciones que conlleven al desarrollo de tumores cancerígenos. Empleando este mismo tipo de células (M. P. Navarrete-Meneses et al., 2017) demostró que la permetrina y el malatión indujeron a un daño (rotura) en el gen KMT2A, la reparación de esta clase de daños puede llevar a un proceso oncogénico, la mayoría de estos están

presentes en leucemias. También se destaca la exposición ambiental, así como una exposición in útero a la permetrina en el desarrollo la leucemia infantil.

En países como China, donde la producción de piretroides es de aproximadamente 3000 toneladas anuales, y los niños una de las poblaciones más sensibles a estos compuestos, en un estudio de cohorte retrospectivo (Ding et al., 2012) evaluó la relación entre la cantidad de metabolitos presentes en el organismo de pacientes con edades entre los 0 y 14 años diagnosticados con leucemia linfoide aguda, la detección de piretroides se hace por medio de metabolitos excretados por la orina, donde se encuentran compuestos como el ácido 3-fenoxibenzoico, cis-3 (2,2-diclorovinil) -2,2-dimetilciclopropano carboxílico y el ácido trans-3- (2,2-diclorovinil) -2,2-dimetilciclopropano carboxílico. Estos tres metabolitos fueron asociados con la permetrina y la cipermetrina. Con lo anterior se observa un mayor riesgo de leucemia linfoide aguda y la exposición a piretroides. (Park et al., 2020) en un estudio similar, evaluó el riesgo de exposición prenatal con un mayor riesgo de desarrollar leucemia linfoide aguda en menores, realizando estudios a pacientes menores de 6 años diagnosticados con dicha enfermedad en poblaciones rurales expuestas a varios pesticidas como el fosmet.

Otros estudios epidemiológicos como el de (Leon et al., 2019), en donde entidades de países de Francia, Noruega y Estados Unidos, evaluaron la exposición a diversos grupos de pesticidas y su relación con canceres linfohematológicos en una población significativa de trabajadores agrícolas. De nuestro interés el insecticida terbufos se asoció positivamente con linfoma no Hodgkin, el glifosato y el piretroide detalmetrina se vincularon con dos tipos de linfoma No Hodgkin como lo son el Linfoma difuso de células B grandes y linfoma linfocitico pequeño respectivamente, la detalmetrina también se asoció con leucemia linfocítica crónica.

8.2.4.6 HIGADO.

Los tumores que suelen originarse en el hígado pueden ser primarios o metastásicos, en los que se destacan los hepatoblastoma, el cual es el cáncer más común en la infancia, y el carcinoma hepatocelular, el más común a nivel mundial. La etiología de este ultimo tipo de cáncer es variada, que va desde la hepatitis B, pasando por el alcoholismo, contaminantes alimentarios, y factores de base como la edad, el sexo, la genética, así como la exposición a múltiples agentes químicos y hormonales. (Kumar et al., 2010)

El papel del hígado es de suma importancia para metabolizar aquellos agentes exógenos que ingresan al organismo, es por esto por lo que para evaluar los efectos que pueden tener, se realizan estudios in vitro la línea celular HepG2, una línea celular de cáncer hepático cuyas características son similares a las células hepáticas, esto las hace idóneas para esta clase de estudios, donde se busca identificar los daños que producen estos xenobióticos aquí descritos. La proliferación celular es el proceso previo al desarrollo de diversas neoplasias y es uno de los factores determinantes a evaluar en esta clase de experimentos. Autores como (Kašuba et al., 2017) cuyos experimentos con glifosato, demuestran que a concentraciones bajas aumenta la proliferación celular en esta línea en un corto periodo de tiempo (4 y 24 h). Se ha demostrado que el glifosato induce desequilibrio y estrés oxidativo, aumentando el nivel de ROS implicado en la elevación de iones calcio que a su vez son un elemento crucial en la progresión de la proliferación celular inducida por glifosato. Estudios demuestran que el glifosato promueve la proliferación mediante la modulación de los niveles de Ca2 +. La disminución del calcio con el tratamiento con glifosato suprimió la activación de las caspasas y la relación Bax / Bcl-2 y, por lo tanto, posiblemente previno la apoptosis.

Por su parte (Saad-Hussein et al., 2019) evaluó en su estudio de caso control la actividad de una serie de biomarcadores algunos mencionados con anterioridad y otros nuevos en poblaciones rurales y urbanas expuestas en contraste sus controles no expuestos. Allí observo que todos estos indicadores como el P53 se presentaban de manera elevada en la población expuesta, este suceso puede desencadenar en formación de neoplasias de origen maligno, otros biomarcadores que presentaron lecturas elevadas en las poblaciones expuestas fueron la alfa-fetoproteina (AFP) y la alfa-L-fucosidasa, ambas enzimas son empeladas como marcadores tumorales para la detección temprana de cáncer hepático. Y por último la enzima BuChE uno de los objetivos de los pesticidas organofosforados y que allí presento niveles bajos indicado exposición a esta clase de sustancias.

8.2.4.7 APARATO DIGESTIVO.

El tipo de cáncer más común que afecta el aparato digestivo, específicamente el colon es el adenocarcinoma cuya morbilidad y mortalidad es bastante amplia, la incidencia de este tipo de cáncer esta sobre las 6 o 7 década de la vida. Los factores alimentarios están estrechamente relacionados con una alta probabilidad en el desarrollo de adenocarcinoma colorrectal, esto relacionado con la baja ingesta de fibra y una dieta rica en grasas. Uno de los mecanismos particulares en la patogenia de este tumor es la metilación y posterior silenciamiento genético. (Kumar et al., 2010)

Existe una asociación positiva entre un índice de masa corporal (IMC) elevado y el uso de pesticidas como malatión (organofosforado) y permetrina (piretroide) y el desarrollo de cáncer de colon en un grupo de agricultores (hombres) en Estados Unidos, esto se ve influenciado por su capacidad lipofílica como sus antecesores los organoclorados (Andreotti et al., 2010)

Usando la línea celular H508 (adenocarcinoma de colon) (Suriyo et al., 2015) determinó la capacidad proliferativa que tiene el clorpirifos a concentraciones entre 1-50 μM en este experimento, planteando como posible marcador la sobreexpresión del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) característico en poblaciones afectadas por cáncer colorrectal.

8.2.4.8 APARATO GENITAL MASCULINO.

El adenocarcinoma de próstata es el tipo de cáncer más común en hombres, generalmente en la población mayor de 50 años. Los factores que más influyen en el desarrollo de este tumor son los factores hereditarios, así como factores ambientales y conductuales, donde la dieta, en este caso el elevado consumo de grasas tiende a ser relacionado positivamente con este tipo de cáncer, las concentraciones hormonales, en este caso los andrógenos también suelen asociarse a el desarrollo y progresión tumoral. Por último, se han observado aspectos epigenéticos en este tipo de cáncer, como la hipermetilación del gen GSTP1 (clase pi) y la regulación negativa de la misma proteína cuya función es la prevenir el daño que pueden ocasionar diferentes agentes carcinógenos. (Kumar et al., 2010).

El riesgo de cáncer de próstata también se ve incrementado en una población de aplicadores fumadores, los cuales estuvieron expuestos a pesticidas organofosforados, debido al papel de disruptor endocrino característico de este grupo de pesticidas. Esta asociación se hizo a partir de la medición de un metabolito como el dimetiltiofosfato en muestras de orina. (Sun et al., 2020)

8.2.5 POBLACIÓN

Como se mencionó al inicio de esta sección los estudios epidemiológicos ya sean de caso-controles o de cohorte, se realizan con el fin de evaluar la incidencia que tiene el uso de pesticidas en el desarrollo de cáncer, en poblaciones expuestas, algunos de los mencionados señalan riesgos de diversos tipos de cáncer para aplicadores.

Una de las características detalladas en este trabajo es la vulnerabilidad de la población infantil ante estos compuestos y los riesgos de canceres agresivos en dicha población como la leucemia linfoide. En una revisión analizando aspectos sociales de un país altamente industrializado y agrícola como China, en donde para suplir las necesidades alimentarias de su elevada población hace que produzcan en masa diferentes alimentos que van en paralelo con la producción y uso de pesticidas en estos ambientes. La población infantil se ve más afectada que los adultos por la incapacidad de sus sistemas de desintoxicar de manera adecuada todos estos componentes que entran a sus organismos, así mismo sucede en las mujeres gestantes, el feto suele verse más afectado que la madre (Ding & Bao, 2014). Estos aspectos sociales corroboran lo presentando en dos estudios de cohorte retrospectivo (Ding et al., 2012) (Park et al., 2020) mencionados con anterioridad en el numeral 8.2.4.5 y también realizados en China, donde se analizó la cantidad de metabolitos de pesticidas piretroides y uno organofosforado en pacientes menores de 15 años diagnosticados con leucemia linfoide aguda.

8.2.6 ESTUDIOS EN COLOMBIA

En un país ubicado en un sitio estratégico, con una amplia biodiversidad y una cantidad variada de actividades, donde el uso de pesticidas es común en múltiples campos entre los que se destacan la floricultura, la agricultura, la ganadería y actividades de erradicación de los cultivos ilícitos, así como el control de plagas importantes en el campo de la salud pública como los mosquitos portadores de la malaria, zika, chikunguya y dengue.

Centrándonos en lo observado e investigado dentro de las bases de datos seleccionadas no se presentan estudios al menos de manera experimental y hasta la fecha que traten de manera concreta y específica la relación existente entre el uso de pesticidas y su relación con el cáncer en seres humanos dentro del periodo de tiempo seleccionado para este trabajo, el que más se acerca a

esta idea es el estudio in silico realizado (Montes-Grajales & Olivero-Verbel, 2020) donde mostro el papel de varios pesticidas como disruptores endocrinos y la posible interacción que tiene con hormonas esteroides relacionadas con el cáncer de seno.

Lo anterior no quiere decir que en el país no existan estudios donde se evalúen los riesgos que presentan estas sustancias en poblaciones expuestas, en los hallazgos el precedente más antiguo es de (Hoyos et al., 1996) en donde monitoreó a 30 trabajadores expuestos a organofosforados y carbamatos en el departamento del Cauca en busca de alteraciones citotóxicas como aberraciones cromosómicas en muestras de linfocitos. Evaluando el mismo aspecto, citotoxicidad (Varona et al., 2003) evaluó alteraciones como los micronúcleos o biomarcadores como la AChE y en 31 mujeres expuestas a PO´s y carbamatos en la ciudad de Bogotá. (Bolognesi et al., 2009) analizo la citotoxicidad mediante alteraciones nucleares en poblaciones expuestas a glifosato y otros compuestos en los departamentos de Boyacá, Magdalena, Valle del Cauca y Nariño. (Rojas Hurtado, 2010) mediante un estudio epidemiológico en el departamento de Cesar, determino la tendencia que podrían tener la exposición a pesticidas obsoletos en el desarrollo de diversos tumores de carácter maligno en vejiga, riñón, pulmón, hígado y colon. Retomando los análisis de citotoxicidad (Ruiz-Guzmán et al., 2017) determino la presencia de anomalías nucleares en linfocitos de sangre periférica en población infantil expuesta al pesticida atrazina en el departamento de Córdoba, una revisión realizada por (Rey Henao et al., 2020) la cual busco determinar la relación existente entre la exposición ocupacional a PO´s y PRT y el daño genotóxico y citotóxico mediante ensayos de micronúcleos. Por ultimo (Varona-Uribe et al., 2016) por medio del ensayo cometa determino daños en ADN en 223 trabajadores en cultivos de arroz en la región departamento del Tolima debido a exposición de diversos pesticidas.

Un estudio que si bien no va por la senda científica tuvo una importancia trascendental en el marco jurídico y ambiental del país. Como bien se conoce el glifosato es el herbicida que se ha manejado para la erradicación de cultivos ilícitos durante varias décadas, con el trato de paz firmado hacia el año 2016, la aspersión aérea con este herbicida fue depurada por el gobierno de turno, durante el actual gobierno se quiso retomar esta práctica, es allí donde un estudio elaborado por el docente Oscar A. Alfonso de la Universidad del Externado publica un estudio *Glifosato Ineficacia estructural y probabilidad de daño a la salud debido a su uso en la aspersión aérea de los cultivos del arbusto de coca, Colombia 1998-2017".* Acá abordando aspectos desde el marco legal, ambiental, y en salud menciona la asociación existente entre este herbicida y efectos adversos en la salud incluyendo el Linfoma no Hodgkin, (Alfonso, 2019) Es por esto, que la Corte Suprema de Justicia puso en suspensión la práctica de aspersión aérea.

9 CONCLUSIONES

Mediante la selección de las bases de datos se recopiló una amplia cantidad de investigaciones referentes a la exposición a pesticidas organofosforados, piretroides y al glifosato y una cantidad determinada de efectos tóxicos que pueden desencadenar en múltiples patologías, dentro de las que se destacan la formación de neoplasias de origen maligno. A diciembre del año 2020 el número de artículos encontrados en las bases de datos consultadas en los que se relaciona la influencia de los plaguicidas con el desarrollo de cáncer fue de 35926, la mayoría alojadas dentro de Science Direct, estas publicaciones de una manera u otra intentan demostrar la relación que tiene la exposición a pesticidas y el desarrollo de cáncer. Dentro de esta cantidad se debe aclarar que no sólo se hace referencia a los pesticidas seleccionados para este trabajo si no a los demás grupos orgánicos que se emplean para repeler plagas, como los carbamatos o los obsoletos organoclorados, también que no todos los estudios son hechos en seres humanos, por lo que da a entender que los múltiples actores del ecosistema se ven afectados por el uso indiscriminado durante décadas de estos compuestos.

La clasificación de ciertos pesticidas como posibles o probables agentes cancerígenos data desde principios de los años 90, desde esa época se han realizado investigaciones para determinar la relación que puede existir entre ambos sucesos. En el año 2015, la IARC clasifico algunos PO´s como posibles agentes cancerígenos, este pudo ser el punto de inflexión para que se aumentara la investigación referente al tema. En el año 2020 se observa un aumento en las publicaciones con respecto a los efectos nocivos generados por estas sustancias y su posible relación con la etiología de esta enfermedad, es de resaltar que dichas investigaciones pueden tener orígenes mucho antes pero su fecha de publicación se dio hasta este año. Otro de los factores que puede influir en este

aumento de estudios puede ser las prohibiciones y limitaciones en diferentes países para el uso y/o producción de estas sustancias.

La cantidad de estudios referentes a los pesticidas organofosforados puede deberse a varias causas, en primer lugar, son los reemplazantes de los organoclorados, su uso amplio desde hace varias décadas, no solo son empleados como insecticidas sino también como herbicidas, el uso en cantidades alarmantes en países en vía de desarrollo o con amplias actividades agrícolas así como la poca selectividad de estas sustancias, hace que las investigaciones se encaminen más hacia este tipo de sustancias. Algunos están clasificados como posibles agentes cancerígenos y números estudios ha demostrado esta condición por diferentes mecanismos. Por otro lado, lo piretroides hasta la fecha no han sido clasificados por agencias como la IARC como agentes cancerígenos, aunque en experimentos o revisiones como las aquí mostradas se muestra la incidencia que puede tener el desarrollo de esta enfermedad especialmente en población infantil.

El mayor número de estudios reportados en las bases de datos son del continente americano, 12 artículos corresponden a Estados Unidos, una amplia agricultura y entidades que se encargan de vigilar y controlar el uso de estas sustancias hacen que se realicen constantes monitoreo a las poblaciones expuestas. En Latinoamérica se encontraron algunos estudios de países como México con 4 artículos, Colombia y Brasil reportan 3 estudios cada uno y finalmente Chile y Argentina de los que se encuentran 2 y 1 artículo, respectivamente.

Si bien el cáncer es una enfermedad de interés general, y se busca evaluar las causas desde varias perspectivas, el almacenamiento de este tipo de investigaciones en revistas científicas, especialmente ambientales, promueve la búsqueda de factores de esta índole que afectan más a la población, así como soluciones eficientes para contrarrestar el desarrollo de diversa clase de

tumores malignos. La revista Toxicology almaceno la mayoría de los artículos (4) lo cual busca comprender el metabolismo y toda la toxicocinética de estos compuestos dentro del organismo

La causa predominante en el desarrollo de cáncer en los estudios analizados fue la genotoxicidad debido a que se mencionaron una cantidad importante de alteraciones al material genético y todas las estructuras que se encargan de la estabilidad de este, por ejemplo, silenciamiento de algunos genes como el gen supresor de tumores p53, que codifica la proteína de igual nombre, estas estructuras evitan procesos de daño celular irreversibles, roturas de cadenas, genotipos nulos.

Evaluando de manera general toda la información recopilada y plasmada en este trabajo se pueden detallar varios aspectos que resultan ser útiles para comprender esta temática. En primer lugar, la falta de conocimiento acerca de los mecanismos exactos mediante los cuales estas sustancias puedan llevar a procesos carcinogénicos en seres humanos expuestos a pesticidas organofosforados, piretroides y glifosato. Todos los autores evaluaron diferentes mecanismos que pueden dar respuesta esta incógnita, la metilación del ADN, el estrés oxidativo, biomarcadores fueron algunos de los posibles aspectos que pueden ser relacionados con el desarrollo de cáncer, por esto, todos mencionan la necesidad de ampliar dichos estudios con el fin de obtener mejores respuestas sobre este proceso además la imposibilidad de realizar estudios controlados in vivo dificulta saber a ciencia cierta las consecuencias finales de la exposición a pesticida. Por su parte los estudios epidemiológicos no generan la certeza suficiente para confirmar esta relación, ya que las fuentes de algunos en su mayoría están basadas en encuestas realizadas a poblaciones estudiadas y no a resultados demostrados de manera experimental, aunque en casos como los estudios de cohorte se observa un mayor sustento, determinando metabolitos característicos de esta

clase de compuestos en poblaciones ya diagnosticadas con algún tipo de cáncer para realizar dicha asociación.

Existe una amplia variedad de neoplasias malignas asociadas a estas sustancias, pero dentro de este estudio las más comunes fueron las relacionadas con el sistema linfohematopoyetico, enfermedades como leucemias o linfomas son las más comunes en las poblaciones expuestas. El cáncer de seno ocupo un segundo lugar, lo cual da un nivel de preocupación mayor, ya que esta es una enfermedad con altos niveles de diagnóstico y mortalidad en mujeres a nivel mundial.

El uso desmedido de esta clase de compuestos hace que se relacione constantemente con diversas complicaciones para la salud humana, entre esos el cáncer a través varios mecanismos como es la producción de especies reactivas de oxígeno, las cuales ocasionan daños en la estructura del ADN, así como la alteración endocrina la cual suele estar relacionada con errores en la transcripción de genes fundamentales para evitar la formación y promoción de tumores malignos.

La población infantil no está exenta de todos los efectos nocivos que trae la exposición a pesticidas, el déficit en su metabolismo para degradar estas sustancias, así como la constante exposición durante diversas etapas de su desarrollo desde el feto hasta edades infantiles y más allá, aumentan el riesgo de desarrollas neoplasias malignas en especial leucemias.

En el país se ha desarrollado una amplia variedad de estudios que pueden resultar útiles para reflexionar dicha incidencia, generalmente estudios que evalúan la citotoxicidad de estas sustancias, sin que se trate de manera específica este tema, por lo cual es necesario realizar una búsqueda más exhaustiva para conocer si de manera experimental hay algún estudio que demuestre dicha condición ante un tema con distintos enfoques y tan importante para el país por el uso que se le da a estas sustancias y todos los campos que abarcaría un estudio de tal magnitud en el país.

10 BIBLIOGRAFÍA

Abbasi-Jorjandi, M., Asadikaram, G., Abolhassani, M., Fallah, H., Abdollahdokht, D., Salimi, F., Faramarz, S., & Pournamdari, M. (2020). Pesticide exposure and related health problems among family members of farmworkers in southeast Iran. A case-control study. *Environmental Pollution*, *267*, 115424. https://doi.org/10.1016/j.envpol.2020.115424

Abolhassani, M., Asadikaram, G., Paydar, P., Fallah, H., Aghaee-Afshar, M., Moazed, V., Akbari, H., Moghaddam, S. D., & Moradi, A. (2019). Organochlorine and organophosphorous pesticides may induce colorectal cancer; A case-control study. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, *178*(April), 168–177. https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2019.04.030

Alavanja, M. C. R., & Bonner, M. R. (2012). Occupational pesticide exposures and cancer risk: a review. *Journal of Toxicology and Environmental Health. Part B, Critical Reviews*, *15*(4), 238–263. https://doi.org/10.1080/10937404.2012.632358

Alfonso, O. (2019). *Glifosato. Ineficacia estructural y probabilidad de daño a la salud debido a su uso en la aspersión aérea de los cultivos del arbusto de coca, Colombia 1998-2017*. https://doi.org/10.13140/RG.2.2.31746.32965

Andreotti, G., Hou, L., Beane Freeman, L. E., Mahajan, R., Koutros, S., Coble, J., Lubin, J., Blair, A., Hoppin, J. A., & Alavanja, M. (2010). Body mass index, agricultural pesticide use, and cancer incidence in the Agricultural Health Study cohort. *Cancer Causes and Control*, *21*(11), 1759–1775. https://doi.org/10.1007/s10552-010-9603-9

Anjitha, R., Antony, A., Shilpa, O., Anupama, K. P., Mallikarjunaiah, S., & Gurushankara, H. P. (2020). Malathion induced cancer-linked gene expression in human lymphocytes. *Environmental Research*, *182*(January), 109131. https://doi.org/10.1016/j.envres.2020.109131

Arango V, S. S. (2012). Biomarcadores para la evaluación de riesgo en la salud humana. *Revista Facultad Nacional de Salud Pública*, *30*(1), 75–82. http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0120-386X2012000100009&lng=en&nrm=iso&tlng=es

Barr, D. B., & Buckley, B. (2011). Assessing Human Exposure to Environmental Toxicants. *Encyclopedia of Environmental Health*, 204–212. https://doi.org/10.1016/B978-0-444-52272-6.00115-X

Bassil, K. L., Vakil, C., Sanborn, M., Cole, D. C., Kaur, J. S., & Kerr, K. J. (2007). Cancer health effects of pesticides: Systematic review. *Canadian Family Physician*, *53*(10), 1705–1711.

Benitez-Trinidad, A. B., Medina-Díaz, I. M., Bernal-Hernández, Y. Y., Barrón-Vivanco, B. S., González-Arias, C. A., Herrera-Moreno, J. F., Alvarado-Cruz, I., Quintanilla-Vega, B., & Rojas-García, A. E. (2018). Relationship between LINE-1 methylation pattern and pesticide exposure in urban sprayers. *Food and Chemical Toxicology*, *113*(January), 125–133. https://doi.org/10.1016/j.fct.2018.01.035

Bolognesi, C., Carrasquilla, G., Volpi, S., Solomon, K. R., & Marshall, E. J. P. (2009). Biomonitoring of genotoxic risk in agricultural workers from five colombian regions: association to occupational exposure to glyphosate. *Journal of Toxicology and Environmental Health. Part A*, *72*(15–16), 986–997. https://doi.org/10.1080/15287390902929741

Bolognesi, C., & Merlo, F. D. (2019). Pesticides: Human health effects. In *Encyclopedia of Environmental Health* (pp. 118–132). Elsevier. https://doi.org/10.1016/B978-0-12-409548-9.11818-4

Bonassi, S., El-Zein, R., Bolognesi, C., & Fenech, M. (2011). Micronuclei frequency in peripheral blood lymphocytes and cancer risk: Evidence from human studies. *Mutagenesis*, *26*(1), 93–

100. https://doi.org/10.1093/mutage/geq075

Brasil, V. L. M., Ramos Pinto, M. B., Bonan, R. F., Kowalski, L. P., & da Cruz Perez, D. E. (2018). Pesticides as risk factors for head and neck cancer: A review. *Journal of Oral Pathology & Medicine : Official Publication of the International Association of Oral Pathologists and the American Academy of Oral Pathology*, *47*(7), 641–651. https://doi.org/10.1111/jop.12701

Brooks Robey, R., Weisz, J., Kuemmerle, N., Salzberg, A. C., Berg, A., Brown, D. G., Kubik, L., Palorini, R., Al-Mulla, F., Al-Temaimi, R., Colacci, A., Mondello, C., Raju, J., Woodrick, J., Ivana Scovassi, A., Singh, N., Vaccari, M., Roy, R., Forte, S., … Ryan, E. P. (2015). Metabolic reprogramming and dysregulated metabolism: Cause, consequence and/or enabler of environmental carcinogenesis? *Carcinogenesis*, *36*, S203–S231. https://doi.org/10.1093/carcin/bgv037

Cabello, G., Valenzuela-Estrada, M., Siques, P., Brito, J., Parra, E., Valdivia, U., Lavin, C., Manríquez, A., & Ortega, A. (2013). Relation of Breast Cancer and Malathion Aerial Spraying in Arica, Chile. *International Journal of Morphology*, *31*(2), 640–645. https://doi.org/10.4067/s0717-95022013000200048

Calaf, G. M., Echiburu-Chau, C., & Roy, D. (2009). Organophosphorous pesticides and estrogen induce transformation of breast cells affecting p53 and c-Ha-ras genes. *International Journal of Oncology*, *35*(5), 1061–1068. https://doi.org/10.3892/ijo_00000421

Campuzano Maya, G. (2010). Utilidad clínica de los marcadores tumorales. In *La clínica y el laboratorio* (Vol. 16). Editora Médica Colombiana S.

Castrejón Godínez, M. L., Sánchez Salinas, E., & Ortiz Hernández, M. L. (2014). Plaguicidas: generalidades, usos e impactos sobre el ambiente y la salud. In *Universidad Autónoma del Estado de Morelos* (Issue September 2016).

https://www.researchgate.net/publication/307633848_PLAGUICIDAS_GENERALIDADES_USOS_E_IMPACTOS_SOBRE_EL_AMBIENTE_Y_LA_SALUD

Chambers, H. W., Meek, E. C., & Chambers, J. E. (2010). Chemistry of Organophosphorus Insecticides. In *Hayes' Handbook of Pesticide Toxicology* (pp. 1395–1398). Elsevier Inc. https://doi.org/10.1016/B978-0-12-374367-1.00064-1

Chen, S., Gu, S., Wang, Y., Yao, Y., Wang, G., Jin, Y., & Wu, Y. (2016). Exposure to pyrethroid pesticides and the risk of childhood brain tumors in East China. *Environmental Pollution*, *218*, 1128–1134. https://doi.org/10.1016/j.envpol.2016.08.066

Collotta, M., Bertazzi, P. A., & Bollati, V. (2013). Epigenetics and pesticides. *Toxicology*, *307*, 35–41. https://doi.org/10.1016/j.tox.2013.01.017

Colosio, C., Rubino, F. M., & Moretto, A. (2016). Pesticides. In *International Encyclopedia of Public Health* (pp. 454–462). Elsevier Inc. https://doi.org/10.1016/B978-0-12-803678-5.00329-5

de la Garza Salazar, Jaime G. Juárez Sánchez, P. (2014). *El Cáncer* (Primera Ed). Universidad Autónoma de Nuevo León. www.uanl.mx/publicaciones

del Puerto Rodríguez, A. M., Tamayo Suárez, S., & Estrada Palacio, D. E. (2014). Efectos de los plaguicidas sobre el ambiente y la salud Effects of pesticides on health and the environment. *Revista Cubana de Higiene y Epidemiología*, *52*(3), 372–387. http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1561-30032014000300010

Dhillon, V. S., Thomas, P., Iarmarcovai, G., Kirsch-Volders, M., Bonassi, S., & Fenech, M. (2011). Genetic polymorphisms of genes involved in DNA repair and metabolism influence micronucleus frequencies in human peripheral blood lymphocytes. *Mutagenesis*, *26*(1), 33–42. https://doi.org/10.1093/mutage/geq076

Ding, G., & Bao, Y. (2014). Revisiting pesticide exposure and children's health: Focus on China. *Science of the Total Environment*, *472*, 289–295. https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2013.11.067

Ding, G., Shi, R., Gao, Y., Zhang, Y., Kamijima, M., Sakai, K., Wang, G., Feng, C., & Tian, Y. (2012). Pyrethroid pesticide exposure and risk of childhood acute lymphocytic leukemia in Shanghai. *Environmental Science and Technology*, *46*(24), 13480–13487. https://doi.org/10.1021/es303362a

Dutta, T., Nayak, C., & Bhattacharjee, S. (2019). Acetylcholinesterase, Butyrylcholinesterase and Glutathione S-Transferase Enzyme Activities and Their Correlation with Genotypic Variations Based on GST M1 and GST T1 Loci in Long Term-Pesticide-Exposed Tea Garden Workers of Sub-Himalayan West Bengal. *Toxicology and Environmental Health Sciences*, *11*(1), 63–72. https://doi.org/10.1007/s13530-019-0389-1

EPA. (n.d.). *Basic Information about Pesticide Ingredients | Ingredients Used in Pesticide Products | US EPA*. Retrieved May 29, 2020, from https://www.epa.gov/ingredients-used-pesticide-products/basic-information-about-pesticide-ingredients

FAO, & WHO. (n.d.). *Glosario | CODEXALIMENTARIUS FAO-OMS*. Retrieved May 29, 2020, from http://www.fao.org/fao-who-codexalimentarius/codex-texts/dbs/pestres/glossary/en/

Farhadi, K., Tahmasebi, R., Biparva, P., & Maleki, R. (2015). In vitro study of the binding between chlorpyrfos and sex hormones using headspace solid-phase microextraction combined with high-performance liquid chromatography. *Human and Experimental Toxicology*, *34*(8), 819–827. https://doi.org/10.1177/0960327114559990

Fenech, M., Kirsch-Volders, M., Natarajan, A. T., Surralles, J., Crott, J. W., Parry, J., Norppa, H., Eastmond, D. A., Tucker, J. D., & Thomas, P. (2011). Molecular mechanisms of

micronucleus, nucleoplasmic bridge and nuclear bud formation in mammalian and human cells. *Mutagenesis*, *26*(1), 125–132. https://doi.org/10.1093/mutage/geq052

Fernández A., D. G., Mancipe G., L. C., & Fernández A., D. C. (2010). INTOXICACIÓN POR ORGANOFOSFORADOS. *Revista Med*, *18*(1), 84–92. http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0121-52562010000100009&lng=en&nrm=iso&tlng=es

Fernández, J., Da Silva-Grigoletto, M., & Túnez-Fiñana, I. (2009). Estrés oxidativo inducido por el ejercicio. *Revista Andaluza de Medicina Del Deporte*, *2*(1), 19–34. http://www.elsevier.es/es-revista-revista-andaluza-medicina-del-deporte-284-articulo-estres-oxidativo-inducido-por-el-13134195

Fortes, C., Mastroeni, S., Bottà, G., Boffetta, P., Antonelli, G., & Venanzetti, F. (2016). Glutathione S-transferase M1 null genotype, household pesticides exposure and cutaneous melanoma. *Melanoma Research*, *26*(6). https://journals.lww.com/melanomaresearch/Fulltext/2016/12000/Glutathione_S_transferase_M1_null_genotype,.11.aspx

Furlong, M. A., Paul, K. C., Yan, Q., Chuang, Y. H., Cockburn, M. G., Bronstein, J. M., Horvath, S., & Ritz, B. (2020). An epigenome-wide association study of ambient pyrethroid pesticide exposures in California's central valley. *International Journal of Hygiene and Environmental Health*, *229*(November 2019), 113569. https://doi.org/10.1016/j.ijheh.2020.113569

Gangemi, S., Gofita, E., Costa, C., Teodoro, M., Briguglio, G., Nikitovic, D., Tzanakakis, G., Tsatsakis, A. M., Wilks, M. F., Spandidos, D. A., & Fenga, C. (2016). Occupational and environmental exposure to pesticides and cytokine pathways in chronic diseases (Review). *International Journal of Molecular Medicine*, *38*(4), 1012–1020.

https://doi.org/10.3892/ijmm.2016.2728

Gavrilescu, M. (2005). Fate of pesticides in the environment and its bioremediation. In *Engineering in Life Sciences* (Vol. 5, Issue 6, pp. 497–526). Wiley-VCH Verlag. https://doi.org/10.1002/elsc.200520098

George, J., & Shukla, Y. (2011). Pesticides and cancer: Insights into toxicoproteomic-based findings. *Journal of Proteomics*, *74*(12), 2713–2722. https://doi.org/10.1016/j.jprot.2011.09.024

Glasauer, A., & Chandel, N. S. (2013). ROS. *Current Biology*, *23*(3), R100–R102. https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.cub.2012.12.011

Gore, A. C., Crews, D., Doan, L., Merrill, M., Patisaul, H., & Zota, A. (2014). INTRODUCTION TO ENDOCRINE DISRUPTING CHEMICALS (EDCs). *Endocrine Reviews*, *December*, 1–76.

Gupta, R. C., Malik, J. K., & Milatovic, D. (2011). Organophosphate and Carbamate Pesticides. In *Reproductive and Developmental Toxicology* (pp. 471–486). Elsevier Inc. https://doi.org/10.1016/B978-0-12-382032-7.10037-2

Guyton, K. Z., Loomis, D., Grosse, Y., El Ghissassi, F., Benbrahim-Tallaa, L., Guha, N., Scoccianti, C., Mattock, H., Straif, K., & International Agency for Research on Cancer Monograph Working Group, IARC, Lyon, France. (2015). Carcinogenicity of tetrachlorvinphos, parathion, malathion, diazinon, and glyphosate. *The Lancet. Oncology*, *16*(5), 490–491. https://doi.org/10.1016/S1470-2045(15)70134-8

Henry, N. L., Shah, P. D., Haider, I., Freer, P. E., Jagsi, R., & Sabel, M. S. (2020). Cancer of the Breast. In *Abeloff's Clinical Oncology* (pp. 1560-1603.e12). Elsevier. https://doi.org/10.1016/B978-0-323-47674-4.00088-8

Hoyos, L. S., Carvajal, S., Solano, L., Rodriguez, J., Orozco, L., López, Y., & Au, W. W. (1996). Cytogenetic Monitoring of Farmers exposed to pesticides in Colombia. *Environmental Health Perspectives*, *104 Suppl*(Suppl 3), 535–538. https://doi.org/10.1289/ehp.96104s3535

Hu, L., Luo, D., Zhou, T., Tao, Y., Feng, J., & Mei, S. (2017). The association between non-Hodgkin lymphoma and organophosphate pesticides exposure: A meta-analysis. *Environmental Pollution*, *231*, 319–328. https://doi.org/10.1016/j.envpol.2017.08.028

Humphrey, K. M., Pandey, S., Martin, J., Hagoel, T., Grand'Maison, A., & Ohm, J. E. (2019). Establishing a role for environmental toxicant exposure induced epigenetic remodeling in malignant transformation. *Seminars in Cancer Biology*, *57*, 86–94. https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2018.11.002

Huo, D., Jiang, S., Qin, Z., Feng, Y., Yang, R., Lv, L., & Li, Y. (2019). Omethoate induces pharyngeal cancer cell proliferation and G1/S cell cycle progression by activation of Akt/GSK-3β/cyclin D1 signaling pathway. *Toxicology*, *427*(1), 152298. https://doi.org/10.1016/j.tox.2019.152298

International Program on Chemical Safety., Inter-Organization Programme for the Sound Management of Chemicals., & World Health Organization. (2010). *WHO recommended classification of pesticides by hazard and guidelines to classification 2009.* World Health Organization.

Jaga, K., & Dharmani, C. (2005). The epidemiology of pesticide exposure and cancer: A review. *Reviews on Environmental Health*, *20*(1), 15–38. https://doi.org/10.1515/REVEH.2005.20.1.15

Jang, H. S., Shin, W. J., Lee, J. E., & Do, J. T. (2017). CpG and non-CpG methylation in epigenetic gene regulation and brain function. *Genes*, *8*(6), 2–20. https://doi.org/10.3390/genes8060148

Jones, R. R., Barone-Adesi, F., Koutros, S., Lerro, C. C., Blair, A., Lubin, J., Heltshe, S. L., Hoppin, J. A., Alavanja, M. C. R., & Beane Freeman, L. E. (2015). Incidence of solid tumours among pesticide applicators exposed to the organophosphate insecticide diazinon in the Agricultural Health Study: An updated analysis. *Occupational and Environmental Medicine*, *72*(7), 496–503. https://doi.org/10.1136/oemed-2014-102728

Kaneko, H. (2010). Pyrethroid Chemistry and Metabolism. In *Hayes' Handbook of Pesticide Toxicology* (pp. 1635–1663). Elsevier Inc. https://doi.org/10.1016/B978-0-12-374367-1.00076-8

Kapka-Skrzypczak, L., Cyranka, M., Skrzypczak, M., & Kruszewski, M. (2011). Biomonitoring and biomarkers of organophosphate pesticides exposure – state of the art. *Annals of Agricultural and Environmental Medicine*, *18*(2), 294–303. http://www.aaem.pl/Biomonitoring-and-biomarkers-of-organophosphate-pesticides-exposure-state-of-the,71703,0,2.html

Karasali, H., & Maragou, N. (2015). Pesticides and Herbicides: Types of Pesticide. In *Encyclopedia of Food and Health* (pp. 319–325). Elsevier Inc. https://doi.org/10.1016/B978-0-12-384947-2.00535-3

Kašuba, V., Milić, M., Rozgaj, R., Kopjar, N., Mladinić, M., Žunec, S., Vrdoljak, A. L., Pavičić, I., Čermak, A. M. M., Pizent, A., Lovaković, B. T., & Želježić, D. (2017). Effects of low doses of glyphosate on DNA damage, cell proliferation and oxidative stress in the HepG2 cell line. *Environmental Science and Pollution Research*, *24*(23), 19267–19281. https://doi.org/10.1007/s11356-017-9438-y

Kaur, G., Dogra, N., & Singh, S. (2018). Health risk assessment of occupationally pesticide-exposed population of cancer prone area of punjab. *Toxicological Sciences*, *165*(1), 157–169.

https://doi.org/10.1093/toxsci/kfy140

Kim, K. H., Kabir, E., & Jahan, S. A. (2017). Exposure to pesticides and the associated human health effects. In *Science of the Total Environment* (Vol. 575, pp. 525–535). Elsevier B.V. https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2016.09.009

Klaunig, J. E., & Wang, Z. (2018). Oxidative stress in carcinogenesis. *Current Opinion in Toxicology*, *7*, 116–121. https://doi.org/10.1016/j.cotox.2017.11.014

Kokouva, M., Koureas, M., Dardiotis, E., Almpanidou, P., Kalogeraki, A., Kyriakou, D., Hadjigeorgiou, G. M., & Hadjichristodoulou, C. (2013). Relationship between the paraoxonase 1 (PON1) M55L and Q192R polymorphisms and lymphohaematopoietic cancers in a Greek agricultural population. *Toxicology*, *307*, 12–16. https://doi.org/10.1016/j.tox.2012.07.003

Koller, V. J., Fürhacker, M., Nersesyan, A., Mišík, M., Eisenbauer, M., & Knasmueller, S. (2012). Cytotoxic and DNA-damaging properties of glyphosate and Roundup in human-derived buccal epithelial cells. *Archives of Toxicology*, *86*(5), 805–813. https://doi.org/10.1007/s00204-012-0804-8

Kumar, V., Abbas, A. K., Fausto, N., & Aster, J. C. (2010). *Robbins y Cotran. Patología estructural y funcional* (Octava ed.). Barcelona, España: Elsevier Health Sciences Spain

Kwiatkowska, M., Reszka, E., Woźniak, K., Jabłońska, E., Michałowicz, J., & Bukowska, B. (2017). DNA damage and methylation induced by glyphosate in human peripheral blood mononuclear cells (in vitro study). *Food and Chemical Toxicology*, *105*, 93–98. https://doi.org/10.1016/j.fct.2017.03.051

Kwong, T. C. (2002). Organophosphate pesticides: biochemistry and clinical toxicology. *Therapeutic Drug Monitoring*, *24*(1), 144–149. https://doi.org/10.1097/00007691-200202000-00022

La Merrill, M. A., Vandenberg, L. N., Smith, M. T., Goodson, W., Browne, P., Patisaul, H. B., Guyton, K. Z., Kortenkamp, A., Cogliano, V. J., Woodruff, T. J., Rieswijk, L., Sone, H., Korach, K. S., Gore, A. C., Zeise, L., & Zoeller, R. T. (2020). Consensus on the key characteristics of endocrine-disrupting chemicals as a basis for hazard identification. *Nature Reviews Endocrinology*, *16*(1), 45–57. https://doi.org/10.1038/s41574-019-0273-8

Leon, M. E., Schinasi, L. H., Lebailly, P., Beane Freeman, L. E., Nordby, K. C., Ferro, G., Monnereau, A., Brouwer, M., Tual, S., Baldi, I., Kjaerheim, K., Hofmann, J. N., Kristensen, P., Koutros, S., Straif, K., Kromhout, H., & Schüz, J. (2019). Pesticide use and risk of non-Hodgkin lymphoid malignancies in agricultural cohorts from France, Norway and the USA: A pooled analysis from the AGRICOH consortium. *International Journal of Epidemiology*, *48*(5), 1519–1535. https://doi.org/10.1093/ije/dyz017

Marnett, L. J. (1999). Lipid peroxidation - DNA damage by malondialdehyde. *Mutation Research - Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis*, *424*(1–2), 83–95. https://doi.org/10.1016/S0027-5107(99)00010-X

Melo, A., Artigas, C. G., Fritz, C., Díaz, P., Muñoz, S., Brebi, P., & Roa, J. C. (2014). Hipermetilación del Gen Supresor de Tumores p53 en Pacientes Pediátricos con Leucemia Linfoblástica Aguda. *International Journal of Morphology*, *32*(4), 1243–1247. https://doi.org/10.4067/s0717-95022014000400019

Mena, S., Ortega, A., & Estrela, J. M. (2009). Oxidative stress in environmental-induced carcinogenesis. *Mutation Research - Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis*, *674*(1–2), 36–44. https://doi.org/10.1016/j.mrgentox.2008.09.017

Ministerio de Salud y Proteccion Social e Instituto Nacional de Cancerologia. (2012). *Hechos & Acciones*.

Moher, D., Liberati, A., Tetzlaff, J., & Altman, D. G. (2009). Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *Journal of Clinical Epidemiology*, *62*(10), 1006–1012. https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2009.06.005

Montes-Grajales, D., & Olivero-Verbel, J. (2020). Structure-based Identification of Endocrine Disrupting Pesticides Targeting Breast Cancer Proteins. *Toxicology*, *439*(April), 152459. https://doi.org/10.1016/j.tox.2020.152459

Morand, S., & Lajaunie, C. (2018). Biodiversity Response. In *Biodiversity and Health* (pp. 83–102). Elsevier. https://doi.org/10.1016/b978-1-78548-115-4.50006-8

Myers, J. P., Antoniou, M. N., Blumberg, B., Carroll, L., Colborn, T., Everett, L. G., Hansen, M., Landrigan, P. J., Lanphear, B. P., Mesnage, R., Vandenberg, L. N., Vom Saal, F. S., Welshons, W. V., & Benbrook, C. M. (2016). Concerns over use of glyphosate-based herbicides and risks associated with exposures: A consensus statement. *Environmental Health: A Global Access Science Source*, *15*(1), 1–13. https://doi.org/10.1186/s12940-016-0117-0

Narváez Valderrama, J. F., Palacio Baena, J. A., & Molina Pérez, F. J. (2012). Persistencia de plaguicidas en el ambiente y su ecotoxicidad: Una revisión de los procesos de degradación natural. *Gestión y Ambiente*, *15*(3), 27–37.

Navarrete-Meneses, M. D. P., & Pérez-Vera, P. (2019). Pyrethroid pesticide exposure and hematological cancer: epidemiological, biological and molecular evidence. *Reviews on Environmental Health*, *34*(2), 197–210. https://doi.org/10.1515/reveh-2018-0070

Navarrete-Meneses, M. P., Salas-Labadía, C., Sanabrais-Jiménez, M., Santana-Hernández, J., Serrano-Cuevas, A., Juárez-Velázquez, R., Olaya-Vargas, A., & Pérez-Vera, P. (2017). Exposure to the insecticides permethrin and malathion induces leukemia and lymphoma-

associated gene aberrations in vitro. In *Toxicology in Vitro* (Vol. 44). Elsevier Ltd. https://doi.org/10.1016/j.tiv.2017.06.013

Obiols Quinto, J. (1999). *NTP 512: Plaguicidas organofosforados (I): aspectos generales y toxicocinética Pesticides organophosphorés (I): aspectes généraux et toxicocinetique Organophosphate Pesticides (I): General aspects and toxicokinetics Redactor*.

Okoli, U. A., Nubila, N. I., & Okafor, M. T. (2017). Organophosphorous Pesticide: An Environmental Pollutant Perspective. *Journal of Chemical and Pharmaceutical Research*, *9*, 126–130. http://www.jocpr.com/articles/organophosphorous-pesticide-an-environmental-pollutant-perspective.pdf

Organización de las Naciones Unidas para la Agricultura y la Alimentación. (2002). *Guías sobre buenas prácticas para la aplicación terrestre de plaguicidas*. Organización de las Naciones Unidas para la Agricultura y la Alimentación. http://www.fao.org/3/Y2767S/Y2767S00.htm

Park, A. S., Ritz, B., Yu, F., Cockburn, M., & Heck, J. E. (2020). Prenatal pesticide exposure and childhood leukemia – A California statewide case-control study. *International Journal of Hygiene and Environmental Health*, *226*(January), 113486. https://doi.org/10.1016/j.ijheh.2020.113486

Quezada, M. M., Mondaca, B. L., Álamos, V. I., Muñoz, M., Irribarra, C. A., & Lucero, N. (2017). Plaguicidas organofosforados y cáncer en Latinoamérica: Evidencia para una discusión bioética. *UCMaule*, *0*(53 SE-Estudios). https://doi.org/https://doi.org/10.29035/ucmaule.53.93

Ratna, M. G., Nugrahaningsih, D. A. A., Sholikhah, E. N., Dwianingsih, E. K., & Malueka, R. G. (2020). The association between PON1 and GSTM1 genetic variation with methylation of p16 gene promoter among Javanese farmers exposed to pesticides at Magelang Regency,

Central Java, Indonesia. *Heliyon*, *6*(5), e03993. https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2020.e03993

Rey Henao, L., Vargas Rivera, J., Escudero, E., &, & Londoño Velasco, E. (2020). Efecto genotóxico de la exposición ocupacional a insecticidas organofosforados y piretroides, evaluado por la prueba de micronúcleos: Revisión de la literatura. *Salutem Scientia Spiritus*, *6*(1), 40–48. https://revistas.javerianacali.edu.co/index.php/salutemscientiaspiritus/article/view/2095

Rodgers, K. M., Udesky, J. O., Rudel, R. A., & Brody, J. G. (2018). Environmental chemicals and breast cancer: An updated review of epidemiological literature informed by biological mechanisms. *Environmental Research*, *160*(August 2017), 152–182. https://doi.org/10.1016/j.envres.2017.08.045

Rojas Hurtado, M. P. (2010). Incidencia y tendencia de seis cánceres en poblaciones expuestas ambientalmente a plaguicidas en desuso en el departamento del Cesar (Colombia). *Revista Colombiana de Cancerología*, *14*(2 SE-Artículos de investigación/originales), 88–101. https://www.revistacancercol.org/index.php/cancer/article/view/462

Ross, M. K. (2011). Pyrethroids. In J. O. B. T.-E. of E. H. Nriagu (Ed.), *Encyclopedia of Environmental Health* (pp. 702–708). Elsevier. https://doi.org/https://doi.org/10.1016/B978-0-444-52272-6.00608-5

Ruiz-Guzmán, J. A., Gómez-Corrales, P., Cruz-Esquivel, Á., & Marrugo-Negrete, J. L. (2017). Cytogenetic damage in peripheral blood lymphocytes of children exposed to pesticides in agricultural areas of the department of Cordoba, Colombia. *Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis*, *824*, 25–31. https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.mrgentox.2017.10.002

Saad-Hussein, A., Beshir, S., Taha, M. M., Shahy, E. M., Shaheen, W., Abdel-Shafy, E. A., & Thabet, E. (2019). Early prediction of liver carcinogenicity due to occupational exposure to pesticides. *Mutation Research - Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis*, *838*(December 2018), 46–53. https://doi.org/10.1016/j.mrgentox.2018.12.004

Sabarwal, A., Kumar, K., & Singh, R. P. (2018). Hazardous effects of chemical pesticides on human health–Cancer and other associated disorders. In *Environmental Toxicology and Pharmacology* (Vol. 63, pp. 103–114). Elsevier B.V. https://doi.org/10.1016/j.etap.2018.08.018

Salazar-Flores, J., Pacheco-Moisés, F. P., Ortiz, G. G., Torres-Jasso, J. H., Romero-Rentería, O., Briones-Torres, A. L., & Torres-Sánchez, E. D. (2020). Occupational exposure to organophosphorus and carbamates in farmers in La Cienega, Jalisco, Mexico: oxidative stress and membrane fluidity markers. *Journal of Occupational Medicine and Toxicology*, *15*(1), 32. https://doi.org/10.1186/s12995-020-00283-y

Santovito, A., Ruberto, S., Gendusa, C., & Cervella, P. (2018). In vitro evaluation of genomic damage induced by glyphosate on human lymphocytes. *Environmental Science and Pollution Research*, *25*(34), 34693–34700. https://doi.org/10.1007/s11356-018-3417-9

Schinasi, L., & Leon, M. E. (2014). Non-Hodgkin lymphoma and occupational exposure to agricultural pesticide chemical groups and active ingredients: a systematic review and meta-analysis. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, *11*(4), 4449–4527. https://doi.org/10.3390/ijerph110404449

Shankar, K., & Mehendale, H. M. (2014). Oxidative Stress. In *Encyclopedia of Toxicology: Third Edition* (Third Edit, Vol. 3). Elsevier. https://doi.org/10.1016/B978-0-12-386454-3.00345-6

Silva Arroyave, S. M., & Correa Restrepo, F. J. (2009). ANÁLISIS DE LA CONTAMINACIÓN

DEL SUELO: REVISIÓN DE LA NORMATIVA Y POSIBILIDADES DE REGULACIÓN ECONÓMICA. *Semestre Económico*, *12*(23), 13–34. https://revistas.udem.edu.co/index.php/economico/article/view/1156120-63462009000100002&lng=en&nrm=iso&tlng=

Soderlund, D. M. (2010). Toxicology and Mode of Action of Pyrethroid Insecticides. In *Hayes' Handbook of Pesticide Toxicology* (pp. 1665–1686). Elsevier Inc. https://doi.org/10.1016/B978-0-12-374367-1.00077-X

Sritana, N., Suriyo, T., Kanitwithayanun, J., Songvasin, B. H., Thiantanawat, A., & Satayavivad, J. (2018). Glyphosate induces growth of estrogen receptor alpha positive cholangiocarcinoma cells via non-genomic estrogen receptor/ERK1/2 signaling pathway. *Food and Chemical Toxicology*, *118*, 595–607. https://doi.org/10.1016/j.fct.2018.06.014

Sun, H., Sun, M. L., & Barr, D. B. (2020). Exposure to organophosphorus insecticides and increased risks of health and cancer in US women. *Environmental Toxicology and Pharmacology*, *80*(August), 103474. https://doi.org/10.1016/j.etap.2020.103474

Suriyo, T., Tachachartvanich, P., Visitnonthachai, D., Watcharasit, P., & Satayavivad, J. (2015). Chlorpyrifos promotes colorectal adenocarcinoma H508 cell growth through the activation of EGFR/ERK1/2 signaling pathway but not cholinergic pathway. *Toxicology*, *338*, 117–129. https://doi.org/10.1016/j.tox.2015.10.009

Tarazona, J. V., Court-Marques, D., Tiramani, M., Reich, H., Pfeil, R., Istace, F., & Crivellente, F. (2017). Glyphosate toxicity and carcinogenicity: a review of the scientific basis of the European Union assessment and its differences with IARC. *Archives of Toxicology*, *91*(8), 2723–2743. https://doi.org/10.1007/s00204-017-1962-5

Thongprakaisang, S., Thiantanawat, A., Rangkadilok, N., Suriyo, T., & Satayavivad, J. (2013).

Glyphosate induces human breast cancer cells growth via estrogen receptors. *Food and Chemical Toxicology*, *59*, 129–136. https://doi.org/10.1016/j.fct.2013.05.057

Van Maele-Fabry, G., Lantin, A. C., Hoet, P., & Lison, D. (2011). Residential exposure to pesticides and childhood leukaemia: A systematic review and meta-analysis. *Environment International*, *37*(1), 280–291. https://doi.org/10.1016/j.envint.2010.08.016

Varona-Uribe, M. E., Torres-Rey, C. H., Díaz-Criollo, S., Palma-Parra, R. M., Narváez, D. M., Carmona, S. P., Briceño, L., & Idrovo, A. J. (2016). Exposure to pesticide mixtures and DNA damage among rice field workers. *Archives of Environmental & Occupational Health*, *71*(1), 3–9. https://doi.org/10.1080/19338244.2014.910489

Varona, M., Cárdenas, O., Crane, C., Rocha, S., Cuervo, G., & Vargas, J. (2003). Alteraciones citogenéticas en trabajadoras con riesgo ocupacional de exposición a plaguicidas en cultivos de flores en Bogotá. *Biomédica*, *23*(2 SE-Artículos originales), 141–152. https://doi.org/10.7705/biomedica.v23i2.1206

Vryzas, Z. (2018). Pesticide fate in soil-sediment-water environment in relation to contamination preventing actions. *Current Opinion in Environmental Science & Health*, *4*, 5–9. https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.coesh.2018.03.001

WHO. (n.d.-a). *Cáncer*. Retrieved September 25, 2020, from https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/cancer

WHO. (n.d.-b). *WHO | Pesticides*. Retrieved May 30, 2020, from https://www.who.int/topics/pesticides/en/

Zárate, L. V., Pontillo, C. A., Español, A., Miret, N. V., Chiappini, F., Cocca, C., Álvarez, L., de Pisarev, D. K., Sales, M. E., & Randi, A. S. (2020). Angiogenesis signaling in breast cancer models is induced by hexachlorobenzene and chlorpyrifos, pesticide ligands of the aryl

hydrocarbon receptor. *Toxicology and Applied Pharmacology*, *401*(January), 115093. https://doi.org/10.1016/j.taap.2020.115093

Zhang, L., Rana, I., Shaffer, R. M., Taioli, E., & Sheppard, L. (2019). Exposure to glyphosate-based herbicides and risk for non-Hodgkin lymphoma: A meta-analysis and supporting evidence. *Mutation Research - Reviews in Mutation Research*, *781*, 186–206. https://doi.org/10.1016/j.mrrev.2019.02.001