

Exposure to glyphosate-based herbicides and risk for asthma in an ecological study

Abstract

There is evidence of the link between occupational exposure to pesticides and asthma, but little about environmental exposure to pesticides and asthma. The objective was to correlate the prevalence of asthma of an agricultural town with high use of pesticides, especially glyphosate, with that of Argentine cities measured by ISAAC. An ecological study of the town of Monte Maíz was designed, with an environmental analysis to assess the burden of exposure to glyphosate and pesticides in general, and a cross-sectional study of asthma prevalence, using the ISAAC methodology. The chemical study found high concentrations of glyphosate in soil and volatile corn husks (3868 ppb followed by 338 ppb of endosulfan). The burden of environmental exposure to glyphosate was 81 kilos per person per year, when the national burden is six. The prevalence of asthma was higher than expected in children 6-7 and 13-14 years. The risk in children of 13 and 14 years of asthma with respect to those of three large cities in Argentina refers to an OR of 4.64 (CI: 3.26 - 6.60). The results highlight that there is a relationship between environmental and residential exposure to pesticides, glyphosate predominantly and high prevalence of asthma, while experimental studies support the biological plausibility of this association

Keywords: Asthma, environmental exposure, glyphosate, pesticides, environmental health

Introducción

Asma es la más frecuente enfermedad crónica infantil y el **Estudio Internacional sobre Asma y Enfermedades Alérgicas en Niños (ISAAC)** encontró que esta aumentado en Latinoamérica y que los factores ambientales son claves^{1,2,3}. Según el Reporte Global de Asma 2014 (GAR 2014), el 14% de los niños del mundo y el 8,6% de los adultos jóvenes experimentan asma; las regiones estudiadas de Argentina refieren prevalencia media, la que también predomina en casi toda América del Sur, salvo algunos lugares puntuales de Brasil y Paraguay donde se registró mayor prevalencia de asma³. La exposición a tóxicos ambientales explicaría el ascenso de las tasas globales de asma^{2,4}, mientras que investigaciones epidemiológicas están asociando exposición a plaguicidas con tasas crecientes de asma junto a ensayos experimentales en que algunos plaguicidas generan desequilibrios inmunológicos característicos del asma, componiendo fuertes evidencias del vínculo entre exposición ocupacional a pesticidas y asma, especialmente en agricultores, pero hay pocos informes sobre asma y exposición ambiental residencial a glifosato^{5,6}.

En Argentina el asma es un problema de salud que ocasiona más de 400 muertes y más de 15.000 hospitalizaciones por año⁷. En este país, como en otros de Suramérica, viene creciendo el consumo de plaguicidas que son principalmente utilizados en cultivos de semillas transgénicas que ocupan en Argentina una extensión de 25 millones de hectáreas. En 2013 Argentina aplicó 318.000 tn de plaguicidas, incluyendo 250.000 tn de glifosato^{8,9}, casi todos en la zona de cultivos transgénicos donde habitan 12 millones de personas. Concurrentemente, un cambio en el perfil de morbilidad y mortalidad de esta población es percibido por los médicos de esas regiones, junto con otras afecciones, las sibilancias y el asma son ahora frecuentemente detectadas¹⁰. Argentina y Brasil son los países que más

plaguicidas utilizan en el mundo por habitante y por año, generándose en Argentina una carga de exposición ambiental a plaguicidas de 7,9 kilos por habitante y por año (y de 6 kg para glifosato), constituyendo nuestras poblaciones agrícolas las ideales para explorar la asociación entre exposición a plaguicidas y daño a la salud.

Monte Maíz (Provincia de Córdoba), es una localidad que se encuentra en el corazón de la región agrícola argentina y existe preocupación entre sus habitantes por un aparente incremento de enfermedades que se percibían como poco frecuentes; un grupo de vecinos encabezados por su Intendente solicitan una evaluación del estado sanitario de esa población a un equipo de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad Nacional de Córdoba (UNC). En ese marco se realiza un estudio cuya hipótesis es que existe un aumento de prevalencia en cánceres, problemas reproductivos, endocrinos e inmunológicos y asma vinculado a una mayor carga de exposición a plaguicidas. El objetivo es analizar la exposición ambiental a plaguicidas como factor de riesgo para esas patologías (y determinar si algún plaguicida en particular es preponderante) y correlacionar factores ambientales para desarrollar hipótesis de causalidad. Los resultados de cáncer y trastornos reproductivos ya fueron publicados^{11,12}, los de asma conforman este artículo.

Material y Métodos

Se diseñó un estudio ecológico que correlacione prevalencia de asma entre la población de un pueblo agrícola, donde se evalúa simultáneamente exposición residencial a plaguicidas, con la prevalencia de asma medida por ISAAC en ciudades argentinas con baja o nula exposición residencial a plaguicidas. Es un estudio compuesto por un análisis ambiental y

químico y un estudio transversal de prevalencias, éste último se concreta con una encuesta poblacional diseñada para georeferenciar cada registro utilizando los radios censales (R) del Instituto Nacional de Censos por los que divide el pueblo en conglomerados compensados demográficamente (mapa de la Figura 1). Registramos prevalencia de asma, la que definimos positivamente utilizando las preguntas validadas de ISAAC como presencia de sibilancias en el último año y/o utilización de aerosoles broncodilatadores, de manera que nuestros resultados fueran capaces de cotejarse con los de ISAAC como síntomas y tratamiento de asma, no definidos por diagnóstico médico de asma¹³.

El análisis ambiental revisó y georeferenció basureros, industrias, acopios de granos, depósitos de pesticidas en cada radio censal. Con la información de entrevistas a informantes claves (agronomos, agricultores y aplicadores de pesticidas) se determinó las tasas de aplicación de plaguicidas para calcular la carga de exposición. Con dosajes químicos realizados por el Centro de Investigaciones Ambientales de la Facultad de Cs. Exactas de la Universidad Nacional de La Plata se verificó esa exposición, midiendo los plaguicidas más utilizados en muestras de suelo y polvillo volátil de grano; el pretratamiento y el análisis de las muestras fueron efectuadas siguiendo la regulación internacional utilizando espectrometría de masa y cromatografía líquida^{14,15}.

El **área de estudio** fue Monte Maíz, pueblo localizado a los 33°12' latitud sur y 62°36' longitud oeste, localidad con 7788 habitantes¹⁶. La población de estudio fue **todo el pueblo** (no una muestra), se analizaron especialmente niños y niñas de 6 y 7 años y de 13 y 14 años (que constituyen los grupo de control global para asma) para poder considerar como **población de control** a esos mismos grupos etarios de tres grandes ciudades argentinas

(Buenos Aires, Rosario y Córdoba) que fue evaluada por ISAAC y también las prevalencias informadas por Sociedad Argentina de Pediatría y Ministerio de Salud de la Nación que utilizan su metodología.

En el **análisis estadístico** asma fue la variable dependiente y las independientes fueron sexo, edad, ocupación, tiempo de residencia en el pueblo, tabaquismo, nacimiento prematuro, radio de residencia dentro del pueblo y educación. Se generaron tasas de prevalencias de asma por grupos etarios. Para investigar la relación entre las variables se concretó un estudio de multivariantes utilizando el análisis de componentes principales. La asociación entre asma y las variables independientes se analizaron por correlación bivariada de Pearson y creamos tablas de contingencia para medir los niveles de riesgo en las correlaciones más significativas, ambas con intervalo de confianza de 95%. Se Utilizarn los programas INFOSTAT (UNC), SPSS y EPIDAT (PAHO). Y se construyeron mapas ambientales y de asma usando el programa Quantum GIS 2.4.

Las encuestas de salud fueron realizadas por estudiantes y profesores de la carrera de medicina de la UNC y el análisis ambiental lo llevaron adelante integrantes de la Escuela de Geografía – UNC; todos los equipos trabajaron simultaneamente y el trabajo de campo se concretó en octubre de 2014. Este estudio fue conducido en acuerdo a la Declaración de Helsinki y la Ley de la Provincia de Córdoba n° 9694 que regula la investigación en salud humana, aprobado por el Comité de Bioética específico establecido por esa ley (artículo 2) para estudios observacionales¹⁷. Los datos se obtuvieron mediante encuestas domiciliarias con entrevistas estructuradas realizadas a un informante por grupo de convivientes en una

misma vivienda, quien, previo consentimiento informado, aportó información de todos los habitantes del hogar.

Resultados

Estudio Epidemiológico

Se visitaron todos los domicilios del pueblo, no respondieron en 4,8% y algunos hogares estaban deshabitados al visitarlos, se recogió información de 4.959 personas (62% de la población), las características demográficas configuran la tabla 1.

La tasa de asma general de la población fue de 16,2%, entre ellos el 22% resultaron fumadores y el 4,3% refirió antecedentes de prematuridad neonatal. La prevalencia en el grupo de 18 a 40 años fue de 12,6%, mayor a la de todo el país considerando la Encuesta Nacional de Prevalencia de Asma 2015,¹⁸ con un OR: 2,32 (IC: 1,79 - 3,01). En niños de 13 y 14 años la prevalencia fue 39,9%, mientras que en los de 6-7 años alcanzó 52,4%. En tres grandes ciudades argentinas ISAAC detectó una prevalencia de asma y sibilancias del 12,5% entre 12.716 niños de 13-14 años,¹⁹ en Monte Maíz el mismo grupo de niños tuvo una prevalencia de 39,9%, el riesgo de asma refiere un OR de 4,64 (IC: 3,26 - 6,60).

El análisis de componentes principales vinculó positivamente asma con niño/as, en forma negativa con fumadores y no encontró asociación con ocupaciones. En Correlaciones Bivariadas de Pearson hubo relación espacial positiva con los habitantes de los Radios 16 y 17, pero no tuvo significación bilateral con personas con actividad agrícola directa (valor de significación: 0.295). La probabilidad de sufrir asma fue mayor, OR: 1,43 (IC: 1,18 - 1,72) para los vecinos que viven contiguos a los acopios y cerealeras del pueblo en dirección sur-

suroeste que son los R16 y R17, también las prevalencias en niños de 6-7 y de 13-14 años en esos sectores fueron de 53,3% y de 42,8% respectivamente, también las más altas entre todos los Radios del pueblo.

Análisis ambiental

La población de esta región se concentra en el pueblo que cuenta con agua potable de calidad, una red de cloacas adecuada; la basura sólida urbana es acumulada en un basural a cielo abierto ubicado a 800 metros del pueblo sin episodios de incendios ni combustión desde hace más de cinco años Y muestra un buen estándar de vida. Al sur del pueblo se encuentran dos fábricas de equipamiento agrícola que utilizan gas metano como combustible. Los bosques o pastizales en la periferia del pueblo fueron reemplazados por cultivos que comienzan junto a las viviendas, estos campos reciben aplicaciones sistemáticas de plaguicidas.

La zona de influencia agrícola de Monte Maíz comprende 65.000 ha, 45.000 con soja y 20.000 con maíz, como principales cultivos transgénicos de verano (en invierno se siembran 15.000 ha de trigo). Ingenieros agrónomos y aplicadores de plaguicidas entrevistados refieren que los cultivos de soja y maíz consumieron 10 kg de glifosato por ha y 5 kg del resto de los plaguicidas (atrazina, 2.4D, clorpirifós, endosulfán, cipermetrina y epoxiconazol) por año. Toda el área de influencia consume 975.000 kilos de plaguicidas de los cuales 650.000 kg son glifosato, considerando cultivos de soja y maíz (trigo utiliza menos plaguicidas), constituyendo una carga de exposición ambiental a plaguicidas en general de 121 kg por persona por año y de glifosato en particular de 81 kg por persona por año, que varía en forma individual según la actividad agrícola o no de las personas y por la

distribución espacial de los plaguicidas. La carga de exposición nacional a plaguicidas es de 7,9 kg y de glifosato es de 6 kg/persona/año, ver tabla 2.

En la villa hay enormes silos y acopios de granos que desprenden cascarilla o polvillo de soja y de maíz (ver ubicación en Figura 2), arrastrada hacia los R 16 y 17 por un viento con orientación predominante noreste a sudoeste.

Las pruebas químicas confirmaron la elevada exposición estimada, Glifosato y AMPA (su metabolito) fueron detectados en 100% de las muestras de suelo y de polvillo, sus concentraciones sobresalían en todas las matrices, en polvillo fueron de 505 y 607 ppb seguidos de clorpirifós (14 ppb) y epoxiconazol (2.3 ppb) como se puede observar en la tabla 3. Las muestras de la plaza del sitio n° 6 (ver mapa figura 2) contiene 68 veces más glifosato que el suelo de un campo de maíz del sitio n° 5. De la misma manera, el sitio de muestreo n° 8, suelo de la vereda peatonal de un depósito de plaguicidas, es donde se encuentran las más elevadas concentraciones de todos los plaguicidas, glifosato (3868 ppb) y AMPA (3192 ppb) superan por mucho a los demás: endosulfan II (338 ppb) y clorpirifós (242 ppb) como se puede observar en la tabla 3.

Discusión

En Monte Maíz la polución industrial es mínima, no hay combustión de residuos en el basural en los últimos 5 años, pero los depósitos de plaguicidas se multiplican adentro del pueblo (veintidós). Por lo menos, 975.000 kilos de plaguicidas se acumulan, manipulan y se movilizan desde el interior del pueblo para ser aplicados en los campos cercanos, por año y las concentraciones halladas en el interior del pueblo fueron varias veces más elevadas que en los campos cultivados (ver tabla 3), indicando que el pueblo es la base operacional de las

aplicaciones del área. Detectamos glifosato en el 100% de las muestras de cascarilla de granos y su concentración fue 20 veces más altas que otros plaguicidas. Siempre se encontró glifosato coexistiendo con otros plaguicidas revelando que su presencia no se debe a uso en jardinería. La contaminación con glifosato en particular y con plaguicidas en general es lo predominante en este ambiente, la carga de exposición residencial a glifosato es 13,5 veces mayor a la carga promedio de la población nacional y dentro del pueblo esta carga parece ser aún mayor en los radios 16 y 17 adonde cae la cascarilla de granos impregnada de glifosato llevada por el viento.

En GAR 2014 la prevalencia de asma mundial (18-45 años) es 8,6% ubicando a Argentina levemente por abajo³, pero Monte Maíz tiene más del doble en este grupo. ISAAC estima la carga mundial de asma en el mundo a través de encuestas auto-informadas de niños o de sus padres (idénticas a las utilizadas aquí)²⁰; en la ciudad de Córdoba, a 292 km de Monte Maíz, la prevalencia ISAAC fue de 13,6% para niños de 13-14 años¹⁸, la más reciente publicación de la Sociedad Argentina de Pediatría reconoce una prevalencia nacional de 16,4% en niños de 6-7 años y 10,9% en los de 13-14 años²¹, en los 307 niños relevados de Monte Maíz con una elevada exposición a glifosato, la prevalencia fue siempre tres veces mayor (52,4% y 39.9%), **ver Tabla 4.**

Variables de confusión como tabaquismo y prematurez no se vincularon al asma en ninguno de los recursos estadísticos aplicados, el tabaquismo estaba presente en 22% de los vecinos de Monte Maíz que utilizan broncodilatadores mientras alcanzaba al 75% en estudios de sibilantes de la ciudad de Buenos Aires²². En las personas vinculadas

directamente a la agricultura no surgió correlación con asma, los afectados fueron residenciales reflejando exposición ambiental no ocupacional.

La elevada prevalencia de asma en esta población con alta exposición a glifosato y otros plaguicidas es coincidente con el fuerte vínculo entre plaguicidas y asma^{23,23}, incluso del herbicida con asma en estudios muy recientes^{25,26}. La presencia de más pobladores afectados en los sectores R16 y R17, que reciben viento que arroja polvos de cascarilla cargada de glifosato procedente de los silos, sugiere un impacto tipo dosis de exposición-respuesta. Estos datos son congruentes con estudios locales que hallaron una prevalencia de sibilancias y rinitis de 49% entre vecinos que viven cerca de los silos²⁷.

Las causas del asma parecen ser una combinación de predisposición genética con infecciones y/o exposición ambiental a sustancias y partículas inhaladas⁴. Un estudio de cohorte en niños con exposición residencial a plaguicidas organofosforados comprobó que estos dañan la función pulmonar tanto o más que el humo de cigarrillo²⁸. En el Children's Health Study la exposición precoz a herbicidas aumentó el riesgo de asma 4.5 veces²⁹ y un reciente estudio ecológico de granjas orgánicas vs granjas convencionales (utilizan plaguicidas) encontró más sibilancias en niños de granjas convencionales³⁰.

Productos químicos de bajo peso molecular, como los herbicidas, pueden inducir asma ocupacional³¹. Según el modelo SAR (relaciones estructura-actividad) de Jarvis, el índice de riesgo del glifosato es de 0,6257, lo que evidentemente respalda su potencial peligrosidad en la inducción de síntomas asmáticos³². Los efectos experimentales de glifosato inhalatorio en ratas señalaban que causaba sibilancias, actividad ciliar reducida y secreción nasal espesa incluso a niveles bajos de exposición, según estudios de hace más de

20 años, antes de su actual utilización masiva^{33,34}. Más recientemente Kumar et al. demostraron que ratas expuestas a respirar muestras de aire ricas en glifosato (recogidas en granjas o de aire con glifosato agregado) aumentan el recuentos de eosinófilos y neutrófilos, la desgranulación de mastocitos y la producción de interleucinas en sus vías aéreas, confirmando el papel del glifosato en la patogénesis del asma³⁵. Existe plausibilidad biológica para explicar los hallazgos de este estudio como alta prevalencia de asma en una población expuesta ambientalmente a glifosato.

La debilidad del estudio es su diseño observacional y ecológico, insuficiente para hacer afirmaciones causales categóricas tampoco puede descartar la falacie ecológica y las prevalencias de la población de control son de 2003 (las ultimas evaluadas por ISAAC) y las de Monte Maíz de 2014, aunque ISAAC fase III no encontró diferencias significativas entre fase I y fase III realizados también 10 años despues³⁶. ISSAC mostró amplia variabilidad en las prevalencias globales y en Latinoamérica el rango estuvo entre 8,6 a 32,1% en niños de 6-7 años o entre 6,6 y 27% en los de 13-14 años¹⁹, pero en Monte Maíz llegó a 39,9% y 52,4% respectivamente. En Brasil el estudio ERICA detecto la prevalencia de asma más alta en la ciudad de San Pablo con 16.7% entre los adolescentes³⁶, mientras en Monte Maíz es de más de 50%; y con respecto a las ciudades argentinas, que tienen escasa o nula exposición a plaguicidas, estudiadas por ISAAC se encuentra una diferencia que expresa un riesgo más de 4 veces mayor (OR: 4,64 con IC de 3,26 - 6,60), lo que indica que se manifiesta algún factor ecológico más que una variabilidad natural de la población.

Conclusión

Los hallazgos sugieren un vínculo entre exposición ambiental a glifosato y en menor medida a otros plaguicidas con altas prevalencias de asma; este estudio poblacional-ambiental demuestra la concurrencia de asma y exposición ambiental a glifosato mientras estudios experimentales sostienen la plausibilidad de esta asociación. -

Agradecimientos

A la Secretaria de Extensión Universitaria de la UNC que hizo posible el viaje a Monte Maíz del equipo de 70 personas. A la Municipalidad de Monte Maíz, que hizo posible la estadia de todo el equipo durante 5 días mientras duró el trabajo de campo. A los profesores y estudiantes de Geografía y de Medicina de la UNC, a los profesores y estudiantes de Química de la Facultad de Ciencias Exactas de la Universidad Nacional de La Plata que llevaron adelante el trabajo de campo y de laboratorio en el área química.

Bibliography

- 1- J. Mallol, J. Crane, E. von Mutius, J. Odhiambo, U. Keil, A. Stewart. The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Phase Three: A global synthesis, *Allergologia et Immunopathologia*, Volume 41, Issue 2, 2013, Pages 73-85
- 2- Ellwood P, Asher MI, Billo NE, Bissell K, Chiang Ch, Ellwood EM, Et al. The Global Asthma Network rationale and methods for Phase I global surveillance: prevalence, severity, management and risk factors. *European Respiratory Journal* Jan 2017, 49 (1).
- 3- The Global Asthma Network. The Global Asthma Report 2014: Global Burden of Disease Due to Asthma.[consultado Feb 2019.] Disponible en:<http://www.globalasthmareport.org/2014/burden/burden.php>

- 4- World Health Organization. Media Centre: Bronchial asthma. Fact sheet N°206. 31 August 2017. [consultado Feb 2019.] Disponible en:<https://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs206/en/>
- 5- Ye M, Beach J, Martin JW, Senthilselvan A. Occupational pesticide exposures and respiratory health. *Int J Environ Res Public Health*. 2013;10(12):6442-71.
- 6- Crinnion WJ. Do environmental toxicants contribute to allergy and asthma? *Altern Med Rev*. 2012 Mar;17(1):6-18.
- 7- Comité Nacional de Neumonología; Comité Nacional de Alergia; Comité Nacional de Medicina Interna; et al. Guía de diagnóstico y tratamiento: asma bronquial en niños \geq 6 años. Actualización 2016. Resumen ejecutivo. *Arch Argent Pediatr* 2016;114(6):595-6.
- 8- Lopez G. (2010). La Agricultura Argentina al 2020, Fundación producir conservando. [consultado Feb 2019.] Disponible en:<https://www.ucema.edu.ar/conferencias/download/2010/20.08.pdf>
- 9- REDUAS. 2013. The use of toxic agrochemicals in Argentina is continuously increasing; Analysis of data from the pesticide market in Argentina. [consultado Feb 2019.] Disponible en:<http://www.reduas.com.ar/the-use-of-toxic-agrochemicals-in-argentina-is-continuously-increasing/>
- 10- Avila-Vazquez M, Nota C. (2010) Report from the 1st NATIONAL MEETING OF PHYSICIANS IN THE CROP-SPRAYED TOWNS. Faculty of Medical Sciences, National University of Cordoba. [consultado Feb 2019.] Disponible

en:<http://www.reduas.com.ar/wp-content/uploads/downloads/2011/10/INGLES-Report-from-the-1st-National-Meeting-Of-Physicians-In-The-Crop-Sprayed-Towns.pdf>

11- Avila-Vazquez, M., Maturano, E., Etchegoyen, A., Difilippo, F.S. and Maclean, B. (2017) Association between Cancer and Environmental Exposure to Glyphosate. *International Journal of Clinical Medicine*, 8, 73-85. doi: 10.4236/ijcm.2017.82007.

12- Avila-Vazquez, M. ,Difilippo, F. , Lean, B. , Maturano, E. and Etchegoyen, A. (2018) Environmental Exposure to Glyphosate and Reproductive Health Impacts in Agricultural Population of Argentina. *Journal of Environmental Protection*, 9, 241-253. doi: 10.4236/jep.2018.93016.

13- Asher MI, Keil U, Anderson HR, Beasley R, Crane J, Martinez F, et al. International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC): rationale and methods. *Eur Respir J*. 1995 Mar;8(3):483-91.

14- Scribner, E.A., Battaglin, W.A., Gilliom, R.J. and Meyer, M.T. Concentrations of Glyphosate, Its Degradation Product, Aminomethylphosphonic Acid, and Glufosinate in Ground- and Surface-Water, Rainfall, and Soil Samples Collected in the United States, 2001-06: US Geological Survey. *Scientific Investigations Report 2007-5122*, 111 p.

15- American Public Health Association (APHA) (2012) American Water Works Association (AWWA) & Water Environment Federation (WEF). *Standard Methods for the Examination of Water & Wastewater*, 22nd Edition

16- Municipalidad de Monte Maíz (2015) Información General. [consultado Feb 2016.] Disponible en:<http://www.montemaiz.gob.ar/index.php?pageid=68>

- 17- Ley 9694 (2009) Provincia de Córdoba. Sistema de Evaluación, Registro y Fiscalización de las Investigaciones en Salud. [consultado Feb 2019.] Disponible en:https://www.unrc.edu.ar/unrc/coedi/docs/salud/sal_coeis_ley9694.pdf
- 18-Arias SJ, Neffen H, Bossio JC, Calabrese CA, Videla AJ, Armando GA, Et al. Prevalence and Features of Asthma in Young Adults in Urban Areas of Argentina. Arch Bronconeumol. 2018 Mar;54(3):134-139. doi: 10.1016/j.arbres.2017.08.021. Epub 2017 Nov 3.
- 19- Mallol J, Solé D, Baeza-Bacab M, Aguirre-Camposano V, Soto-Quiros M, Baena-Cagnani C, and Grupo latinoamericano ISAAC. Regional Variation in Asthma Symptom Prevalence in Latin American Children. J asma Agosto 2010; 47 (6): 644-50.
- 20- Innes Asher M, Montefort S, Björkstén B, Lai CKW, Strachan DP, Weiland SK, et al., and the ISAAC Phase Three Study Group. Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and eczema in childhood: ISAAC Phases One and Three repeat multicountry cross-sectional surveys. Lancet 2006; 368: 733–43
- 21- Giubergia V, Ramirez Farías MJ, Pérez V, et al. Asma grave en pediatría: resultados de la implementación de un protocolo especial de atención. Arch Argent Pediatr 2018;116(2):105-111
- 22- Yáñez A, Neffen H, Reyes MS, Martínez VA, Maspero IE, Prevalencia de asma en adultos en la ciudad de Buenos Aires y Gran Buenos Aires. Fundación CIDEA, Centro de Estudio nueva mayoría. AAIC 2002; 33 (supl 1): 529

- 23- Hernández AF, Parrón T, Alarcón R. Pesticides and asthma. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2011 Apr;11(2):90-6
- 24- Sanborn M. Bassil K. Vakil C. Kerr K. Systematic Review of Pesticide Health Effects. Department of Family Medicine, McMaster University. Ontario College of Family Physicians. 2012. [consultado Feb 2019.] Disponible en:<https://ocfp.on.ca/docs/pesticides-paper/2012-systematic-review-of-pesticide.pdf>
- 25- Patel O, Syamlal G, Henneberger PK, Alarcon WA, Mazurek JM. Pesticide use, allergic rhinitis, and asthma among US farm operators. *J Agromedicine*. 2018;23(4):327-335.
- 26- Hoppin JA, Umbach DM, Long S, et al. Pesticides are Associated with Allergic and Non-Allergic Wheeze among Male Farmers. *Environ Health Perspect*. 2016;125(4):535-543.
- 27- Lerda D. Bardaji M. Demarchi V. Villa O. Contaminación del aire por silos, su incidencia sobre la salud, una problemática regional. *Arch Alergia Inmunol Clin* 2001; 32:2:52-56. [consultado Feb 2019.] Disponible en: <http://www.ingenieroambiental.com/newinformes/contaminaciondelairealergia.pdf>
- 28- Raanan R, Balmes JR, Harley KG, Gunier RB, Magzamen S, Bradman A, Et al. Decreased lung function in 7-year-old children with early-life organophosphate exposure. *Thorax*. 2016 Feb;71(2):148-53. doi: 10.1136/thoraxjnl-2014-206622. Epub 2015 Dec 3.

- 29- Salam MT, Li YF, Langholz B, Gilliland FD; Children's Health Study. Early-life environmental risk factors for asthma: findings from the Children's Health Study. *Environ Health Perspect.* 2004 May;112(6):760-5.
- 30- Kudagammana ST, Mohotti K. Environmental exposure to agrochemicals and allergic diseases in preschool children in high grown tea plantations of Sri Lanka. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2018 Dec 4;14:84. doi: 10.1186/s13223-018-0308-z.
- 31- Henneberger PK, Liang X, London SJ, Umbach DM, Sandler DP, Hoppin JA. Exacerbation of symptoms in agricultural pesticide applicators with asthma. *Int. Arch. Occup. Environ. Health.* 2014;87:423–432.
- 32- Jarvis J, Seed MJ, Elton R, Sawyer L, Agius R. Relationship between chemical structure and the occupational asthma hazard of low molecular weight organic compounds. *Occup Environ Med.* 2005;62:243–250
- 33- US EPA. Office of Pesticides and Toxic Substances. Memo from William Dykstra, Toxicology Branch, to Robert Taylor, Registration Division. 1982
- 34- Martinez TT, Long WC, Hiller R. Comparison of the toxicology of the herbicide roundup by oral and pulmonary routes of exposure. *Proc. West Pharmacol. Soc.* 1990;33:193–197.
- 35- Kumar S, Khodoun M, Kettleson EM, McKnight C, Reponen T, Grinshpun SA, et al. glyphosate-rich air samples induce IL-33, TSLP and generate IL-13 dependent airway inflammation. *Toxicology.* 2014 Nov 5;325:42-51. doi: 10.1016/j.tox.2014.08.008. Epub 2014 Aug 27

36- Chong-Neto HJ, Rosário NA, Solé D, Latin American ISAAC Group. Asthma and rhinitis in South America: how different they are from other parts of the world. *Allergy Asthma Immunol Res* 2012; 4(2):62-67.

37- Kuschnir FC, Gurgel RQ, Solé D, Costa E, Felix MM, de Oliveira CL, et al. ERICA: prevalence of asthma in Brazilian adolescents. *Rev Saude Publica*. 2016 Feb;50 Suppl 1:13s. doi: 10.1590/S01518-8787.2016050006682. Epub 2016 Feb 23.

