



UNIVERSIDAD PERUANA  
**CAYETANO HEREDIA**

LINFOMA NO HODGKIN EN  
TRABAJADORES AGRÍCOLAS  
EXPUESTOS A PESTICIDAS

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN PARA  
OPTAR EL GRADO DE MAESTRO EN  
MEDICINA OCUPACIONAL Y DEL MEDIO  
AMBIENTE

HANS MARLITT VALDIVIEZO BONIFAZ

LIMA – PERÚ

2025



**ASESOR**

MG. ANGIE KIMBERLY BORJAS FELIX

**CO ASESOR**

MG. MARIA DEL CARMEN GASTAÑAGA RUIZ

**JURADO DE TRABAJO DE INVESTIGACIÓN**

MG. ISELLE LYNN SABASTIZAGAL VELA

PRESIDENTE

MG. JESÚS ARTURO SANTIANI ACOSTA

VOCAL

MG. RAUL ASTETE CORNEJO

SECRETARIO (A)

### **DEDICATORIA.**

A mi padres, quienes me enseñaron que los sueños con  
esfuerzo y dedicación siempre se cumplen.

A mi esposa, por ser esa piedra angular en mi vida.

A mis hijas, porque con sus besos y abrazos,  
me reconfortaban cuando más las necesitaba

### **AGRADECIMIENTOS.**

A mi familia por su apoyo

### **FUENTES DE FINANCIAMIENTO.**

Trabajo de investigación Autofinanciado

## DECLARACIÓN DE ORIGINALIDAD

Los egresados:

N°	APELLIDOS Y NOMBRES
1.	VALDIVIEZO BONIFAZ HANS MARLITT

*(Agregar filas adicionales si hay más autores)*

Pertenecientes al programa de la **MAESTRÍA EN MEDICINA OCUPACIONAL Y DEL MEDIO AMBIENTE**, autores del trabajo titulado: **LINFOMA NO HODGKIN EN TRABAJADORES AGRÍCOLAS EXPUESTOS A PESTICIDAS**, el cual ha sido elaborado, sustentado y aprobado, según corresponda, para optar por el grado de **MAESTRO EN MEDICINA OCUPACIONAL Y DEL MEDIO AMBIENTE** bajo la modalidad de **TRABAJO DE INVESTIGACIÓN**.

En calidad de docentes asesores de la Universidad Peruana Cayetano Heredia:

N°	APELLIDOS Y NOMBRES DEL DOCENTE	FACULTAD	NIVEL DE ASESORÍA
1.	BORJAS FELIX ANGIE KIMBERLY	FAMED	ASESOR
2.	GASTAÑAGA RUIZ MARIA DEL CARMEN	FAMED	CO ASESOR

Declaramos que el contenido del presente documento es original y que las citas y referencias a otros autores cumplen con las normas académicas establecidas. En ese sentido, hacemos constar que:

- El documento presenta un porcentaje de similitud de **6%**, según el reporte emitido por el software **Turnitin®** (identificador de entrega: **2947771879**; fecha de entrega: **29-04-2026**).
- Tras una revisión detallada del reporte y del contenido del trabajo en cuestión, no se han identificado indicios de plagio.
- Se certifica que el documento respeta los principios de integridad académica y cumple con los requisitos institucionales de originalidad.

Lugar y fecha: **Lima, 29 de abril de 2026**



Firma del asesor  
N° DNI: 42738630  
ORCID: 0000-0002-7208-558X



Firma del Co-asesor  
N° DNI: 07782548  
ORCID: 0009-0009-7621-0745

## ÍNDICE

RESUMEN

ABSTRACT

I.	INTRODUCCIÓN .....	1
1.1.1.1.	Planteamiento del Problema.....	4
1.1.1.2.	Justificación y relevancia de la investigación cualitativa .....	4
1.1.1.3.	Objetivos .....	6
1.1.1.4.	Metodología .....	6
II.	DESARROLLO DE LOS TRABAJO .....	9
2.1.	CAPITULO I: Características de los principales tipos de pesticidas usados en la industria agrícola.....	9
2.1.1.	Las vías de exposición ocupacional, .....	14
2.1.2.	Epidemiología de la exposición .....	16
2.1.3.	Factores asociados a las condiciones laborales y sociales .....	20
2.1.3.1.	Frecuencia de exposición a pesticidas en trabajadores agrícolas..	22
2.1.3.2.	Principales tipos de pesticidas utilizados en el Perú .....	26
2.2.	CAPITULO II: Aspectos epidemiológicos de la exposición a pesticidas en trabajadores agrícolas y riesgo de linfoma no Hodgkin.....	30
2.2.1.	De la toxicología a la causalidad epidemiológica.....	31
2.2.2.	Fisiopatológicos del linfoma no Hodgkin asociado a la exposición a pesticidas	

2.2.2.1.	Genotoxicidad directa .....	33
2.2.2.2.	Estrés oxidativo y daño celular .....	34
2.2.2.3.	Inmunotoxicidad y pérdida de la vigilancia inmunológica .....	35
2.2.2.4.	Disrupción endocrina y alteraciones epigenéticas .....	35
2.2.2.5.	Variabilidad genética y susceptibilidad individual .....	36
2.2.2.6.	Sinergia entre multiexposición y condiciones laborales .....	37
2.2.2.7.	Síntesis fisiopatológica integradora .....	37
2.2.3.	Mecanismos biológicos plausibles .....	38
2.2.3.1.	Multiexposición, susceptibilidad y subtipos de LNH .....	39
2.2.4.	Consideraciones de metodología epidemiológica .....	40
2.2.4.1.	Diseños y clasificación de exposición .....	40
2.2.4.2.	Métricas de exposición e intensidad .....	41
2.2.5.	Epidemiología global: magnitud del problema y evidencia principal....	45
2.2.5.1.	Carga mundial de LNH .....	45
2.2.5.2.	Cohortes y metaanálisis clave .....	46
2.2.5.3.	Europa: estudios ocupacionales y marco regulatorio.....	47
2.2.5.4.	América del Norte .....	47
2.2.5.5.	América Latina y Sudamérica.....	48
2.2.5.6.	Perú .....	49
2.2.6.	Patrones de uso, vías de exposición y biomonitoreo.....	49
2.2.7.	Síntesis crítica comparativa.....	50

2.2.8. Métricas epidemiológicas ampliadas: frecuencia, distribución, determinantes, gravedad y tendencias .....	51
2.2.8.1. Frecuencia .....	51
2.2.8.2. Distribución.....	52
2.2.8.3. Determinantes .....	53
2.2.8.4. Modificadores y confusión.....	54
2.2.9. Gravedad .....	54
2.2.10. Tendencias.....	55
2.2.11. Marco normativo vigente en el Perú sobre el uso de pesticidas y protección de la salud ocupacional.....	56
2.2.11.1. Normativa general sobre plaguicidas agrícolas.....	56
2.2.11.2. Normas de salud ocupacional aplicables.....	57
2.2.11.3. Regulaciones ambientales y compromisos internacionales .....	58
2.2.11.4. Brechas y desafíos en la aplicación normativa .....	58
2.2.11.5. Síntesis analítica.....	59
2.3. CAPÍTULO III: Medidas preventivas y recomendaciones en salud ocupacional, políticas públicas y estrategias de vigilancia epidemiológica.....	61
2.3.1. Fundamentos epidemiológicos y justificación preventiva .....	64
2.3.2. Jerarquía de controles y estrategias preventivas.....	65
2.3.2.1. Eliminación y sustitución.....	66
2.3.2.2. Controles de ingeniería .....	67

2.3.2.3.	Controles administrativos .....	68
2.3.2.4.	Equipos de protección personal (EPP).....	68
2.3.2.5.	Agricultura sostenible y manejo integrado de plagas .....	69
2.3.3.	Vigilancia médica, biomonitoreo y sistemas de información .....	69
2.3.3.1.	Vigilancia médica: propósito y alcance .....	70
2.3.3.2.	Biomonitoreo: bases científicas y aplicación práctica .....	71
2.3.3.3.	Sistemas de información y vigilancia epidemiológica.....	72
2.3.3.4.	Participación comunitaria e intersectorialidad .....	73
2.3.3.5.	Retos, innovaciones y perspectivas futuras.....	73
2.3.4.	Políticas públicas y marco normativo .....	74
2.3.4.1.	Marco normativo internacional .....	75
2.3.4.2.	Políticas nacionales y acciones prioritarias.....	76
2.3.4.3.	Perspectivas y desafíos futuros .....	77
2.3.5.	Estrategias de vigilancia epidemiológica y evaluación.....	78
2.3.5.1.	Estructura del sistema de vigilancia.....	79
2.3.5.2.	Indicadores y evaluación del sistema.....	79
2.3.5.3.	Recomendaciones prácticas .....	80
III.	CONCLUSIONES .....	82
IV.	RECOMENDACIONES .....	85
V.	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	88

## **ÍNDICE DE CUADROS**

Cuadro 1. Riesgo de Pesticidas.....	22
Cuadro 2. Principales grupos de pesticidas utilizados en el Perú.....	44

## **RESUMEN**

La intensificación agrícola en América Latina, particularmente en el Perú, ha incrementado el uso de pesticidas, generando preocupación por sus impactos en la salud de los trabajadores agrícolas. La exposición prolongada a pesticidas —principalmente organofosforados, carbamatos, glifosato y paraquat— constituye un problema ocupacional relevante, asociado a intoxicaciones agudas y efectos crónicos como el linfoma no Hodgkin (LNH). Este estudio tuvo como objetivo analizar el riesgo de desarrollar LNH en trabajadores agrícolas expuestos crónicamente a pesticidas en zonas de alta actividad agrícola, así como proponer medidas preventivas en salud ocupacional.

La investigación se desarrolló mediante la elaboración de portafolios, aplicando una revisión cualitativa sistematizada bajo la metodología PRISMA adaptada para el estudio, integrando evidencia científica internacional, latinoamericana y nacional publicada entre 2011 y 2025. Se seleccionaron estudios indexados que abordaron la exposición ocupacional a pesticidas y su relación con el LNH, considerando mecanismos biológicos, epidemiología, condiciones laborales y estrategias de prevención.

La justificación del estudio radica en la necesidad de contextualizar la evidencia internacional al ámbito latinoamericano, donde la informalidad laboral, el uso de productos altamente peligrosos y la escasa vigilancia médica agravan los riesgos. Además, permite orientar políticas públicas basadas en la evidencia, priorizando la vigilancia epidemiológica, el biomonitoreo y la sustitución progresiva de plaguicidas altamente tóxicos.

Los resultados evidencian que la exposición crónica a pesticidas aumenta entre dos y cuatro veces el riesgo de LNH, mediado por mecanismos de genotoxicidad, estrés oxidativo, inmunotoxicidad y disrupción endocrina. Las condiciones de trabajo — calor extremo, uso limitado de equipo de protección personal y multiexposición química— amplifican este riesgo.

Se concluye que la exposición ocupacional a pesticidas representa un problema prioritario de salud pública y ocupacional. Se recomienda fortalecer la normativa nacional, implementar un Programa de Biomonitorio de Pesticidas, capacitar permanentemente a los trabajadores, fomentar el Manejo Integrado de Plagas y garantizar la eliminación progresiva de pesticidas altamente peligrosos.

**PALABRAS CLAVE:**

PESTICIDAS, SALUD OCUPACIONAL, LINFOMA NO HODGKIN, TRABAJADORES AGRÍCOLAS, EXPOSICIÓN CRÓNICA, PREVENCIÓN, GENOTOXICIDAD

## **ABSTRACT**

Agricultural intensification in Latin America, particularly in Peru, has increased pesticide use, raising concerns about its impact on the health of agricultural workers. Prolonged exposure to pesticides—mainly organophosphates, carbamates, glyphosate, and paraquat—is a significant occupational problem, associated with acute poisoning and chronic effects such as non-Hodgkin lymphoma (NHL). The objective of this study was to analyze the risk of developing NHL in agricultural workers chronically exposed to pesticides in areas of high agricultural activity, as well as to propose preventive measures in occupational health.

The research was conducted through a systematic qualitative review using the PRISMA methodology, integrating international, Latin American, and national scientific evidence published between 2011 and 2025. Indexed studies addressing occupational exposure to pesticides and its relationship with NHL were selected, considering biological mechanisms, epidemiology, working conditions, and prevention strategies.

The rationale for the study lies in the need to contextualize international evidence to the Latin American setting, where informal employment, the use of highly hazardous products, and poor medical surveillance exacerbate the risks. In addition, it allows for the development of Evidence-Based public policies, prioritizing epidemiological surveillance, biomonitoring, and the progressive replacement of highly toxic pesticides.

The results show that chronic exposure to pesticides increases the risk of NHL by two to four times, mediated by mechanisms of genotoxicity, oxidative stress,

immunotoxicity, and endocrine disruption. Working conditions—extreme heat, limited use of personal protective equipment, and multiple chemical exposures—amplify this risk.

It is concluded that occupational exposure to pesticides represents a priority public and occupational health problem. It is recommended to strengthen national regulations, implement a Pesticide Biomonitoring Program, provide ongoing training for workers, promote Integrated Pest Management, and ensure the progressive elimination of highly hazardous pesticides.

**KEYWORDS:**

PESTICIDES, OCCUPATIONAL HEALTH, NON-HODGKIN'S LYMPHOMA, AGRICULTURAL WORKERS, CHRONIC EXPOSURE, PREVENTION, GENOTOXICITY

## **I. INTRODUCCIÓN**

La agricultura es uno de los sectores productivos más importantes en América Latina, tanto por su contribución al Producto Bruto Interno (PBI) como por su papel en la seguridad alimentaria y en la generación de empleo. En países como Brasil, México, Perú y Colombia, la agroindustria se ha convertido en motor de exportaciones, especialmente en frutas, hortalizas, granos y productos de agroexportación no tradicionales como el espárrago, el arándano y la palta [1]. El incremento de la demanda internacional por la resistencia que generó ha impulsado una intensificación en el uso de insumos agrícolas, entre ellos los pesticidas, que se consideran herramientas indispensables para mantener la productividad frente a plagas, malezas y enfermedades.

En Perú, el consumo de pesticidas se ha expandido de manera acelerada en los últimos veinte años. De acuerdo con reportes de la Dirección General de Salud Ambiental (DIGESA) y el Servicio Nacional de Sanidad Agraria (SENASA), el país importa anualmente miles de toneladas de ingredientes activos, predominando insecticidas organofosforados y carbamatos, herbicidas como glifosato. El paraquat está prohibido según Resolución Directoral 0057-2020-MINAGRI-SENASA-DIAIA, pero se menciona por la exposición previa y fungicidas diversos [2,51]. La facilidad de acceso a pesticidas de alta toxicidad, sumada a la deficiente fiscalización, genera un escenario de riesgo tanto para los consumidores como para los trabajadores agrícolas.

La salud ocupacional en el sector agrícola enfrenta múltiples desafíos. Se estima que en América Latina más de 50 millones de trabajadores están directa o

indirectamente expuestos a pesticidas [3]. Alta actividad agrícola es aquella condición o región en la que existe una intensificación del uso del suelo con fines agrícolas, mediante ciclos de cultivo continuos, alta densidad de siembra y uso intensivo de insumos tecnológicos, con el objetivo de maximizar la productividad. En el caso peruano, la exposición se produce principalmente en los valles de Ica, La Libertad, Arequipa y Junín, donde se concentra la agroexportación. Estos trabajadores, en su mayoría informales, manipulan pesticidas en procesos de mezcla, aplicación y postcosecha, con poca o nula protección personal y en condiciones climáticas adversas [4].

La Organización Mundial de la Salud (OMS) estima que ocurren anualmente alrededor de 385 millones de casos de intoxicación no intencional por pesticidas en el mundo, y que los países de ingresos bajos y medios soportan la mayor carga de enfermedad [5]. En Perú, los reportes del CDC del Ministerio de Salud evidencian que cada año se notifican cientos de casos de intoxicación aguda ocupacional, muchos de ellos asociados al uso inadecuado de organofosforados y carbamatos [6,90]. Estas cifras probablemente estén subestimadas, debido a la falta de vigilancia epidemiológica sistemática y a la subnotificación por parte de los trabajadores rurales.

El problema no solo involucra intoxicaciones agudas. Cada vez más evidencia científica señala que la exposición crónica a dosis bajas de pesticidas puede generar efectos a largo plazo, incluyendo alteraciones neurológicas, endocrinas, hepáticas y reproductivas [7]. Esta situación coloca a los pesticidas como uno de los principales factores de riesgo ocupacional en la agricultura, lo que exige políticas públicas robustas y estrategias preventivas eficaces.

Por ende es necesario conocer las Características de los principales tipos de pesticidas en la industria agrícola ya que pueden clasificarse según su uso (insecticidas, herbicidas, fungicidas, rodenticidas), su estructura química (organofosforados, carbamatos, piretroides, organoclorados, neonicotinoides, bipiridilos, entre otros) o su grado de peligrosidad (clasificación de la OMS/FAO en función de toxicidad aguda y efectos crónicos). Comprender sus características toxicológicas y mecanismos de acción es fundamental para analizar los riesgos en la salud de los trabajadores agrícolas, generado por la revisión y análisis de evidencia científica actualizada para poder determinar si existe este riesgo aumentado en desarrollar Linfoma no Hodgkin.

### **1.1.1.1.Planteamiento del Problema**

¿Los trabajadores agrícolas que laboran en zonas de alta actividad agrícola y que están expuestos al uso y manipulación prolongada de pesticidas, presentan un mayor riesgo de desarrollar Linfoma no Hodgkin?

### **1.1.1.2.Justificación y relevancia de la investigación cualitativa**

El estudio de la relación entre la exposición ocupacional a pesticidas y el riesgo de linfoma no Hodgkin (LNH) contribuye significativamente al conocimiento en salud ocupacional, epidemiología ambiental y oncología. Aunque existe evidencia internacional, persisten vacíos importantes en contextos latinoamericanos, donde las condiciones de exposición difieren respecto a países industrializados por el tipo de agroquímicos empleados, la disponibilidad de equipos de protección personal (EPP) y los sistemas de control ambiental. En este sentido, investigaciones en escenarios locales, como el peruano, son cruciales para validar la evidencia global y diseñar intervenciones adaptadas a las realidades agrícolas.

#### Justificación teórica

Desde el punto de vista teórico, este estudio es relevante porque explora la interacción entre factores ocupacionales y predisposición genética. La literatura epigenética señala que los pesticidas pueden inducir cambios en la metilación del ADN y en la expresión de microARN, afectando la regulación de linfocitos y favoreciendo su transformación maligna. Esto resalta la necesidad de enfoques multidisciplinarios que integren biología molecular, salud ocupacional y epidemiología.

### Justificación práctica

En el ámbito práctico, los hallazgos de este tipo de investigación respaldan la implementación de programas de vigilancia epidemiológica enfocados en trabajadores agrícolas. Estos programas pueden incluir protocolos de tamizaje y seguimiento para detectar tempranamente el LNH. Asimismo, orientan la adopción de medidas preventivas como el uso obligatorio de EPP, la capacitación en manejo seguro de agroquímicos, el almacenamiento adecuado y la fiscalización del uso de pesticidas altamente tóxicos. Debemos también evaluar el Impacto en la salud pública por consumo de alimentos con residuos de pesticidas por la bioacumulación en la cadena alimentaria debido a que pueden permanecer como residuos en frutas, verduras y cereales. Muchos compuestos son lipofílicos (ej. piretroides), lo que facilita su acumulación en tejidos grasos y su persistencia en el organismo. Esto genera una exposición crónica de bajo nivel en la población general, incluso en quienes no manipulan directamente estos agroquímicos.

### Justificación social

En el aporte social de este trabajo es significativo, ya que se centra en la protección de los derechos de los trabajadores agrícolas, un grupo históricamente vulnerable. La exposición prolongada no solo aumenta el riesgo de enfermedades graves como el LNH, sino que también afecta los ingresos, la estabilidad familiar y la sostenibilidad de la agricultura. Proteger la salud de esta población significa también asegurar la producción de alimentos y contribuir a la seguridad alimentaria y resiliencia comunitaria.

### **1.1.1.3.Objetivos**

#### **General:**

- Analizar el riesgo de desarrollar Linfoma no Hodgkin en trabajadores agrícolas que laboran en zonas de alta actividad agrícola, expuestos al uso y manipulación prolongada de pesticidas y medidas de prevención.

#### **Específicos:**

- Identificar los principales tipos de pesticidas utilizados y la frecuencia de exposición en la población agrícola.
- Determinar el riesgo de Linfoma No Hodgkin en trabajadores agrícolas y su exposición a los principales pesticidas como los herbicidas, insecticidas.
- Proponer recomendaciones en salud ocupacional orientadas a la prevención, reducción de riesgos y fortalecimiento de la vigilancia epidemiológica en trabajadores agrícolas.

### **1.1.1.4.Metodología**

Se realizará mediante una investigación con enfoque cualitativo, mediante la elaboración de portafolios de 3 capítulos, se utilizarán estudios indexados en distintas revistas científicas, para lo cual se tendrá que realizar mediante una revisión aplicando la metodología PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses*) adaptada para portafolios, que tendrá como objetivo seleccionar los estudios relevantes.

Posteriormente los estudios tentativos seleccionados se consignando datos e información relevante de cada artículo científico o documento técnico, tales como

Título, autor, año de publicación, tipo de estudio, objetivos, metodología, puntos clave. link o DOI Con los artículos y documentos seleccionados en la base datos se procederá a redactar el informe final que estará dividido en 3 capítulos los cuales serán:

I) Características de los principales tipos de pesticidas usados en la industria agrícola.

II) Aspectos epidemiológicos de la exposición a pesticidas en trabajadores agrícolas y riesgo de linfoma no Hodgkin.

III) Medidas preventivas y recomendaciones en salud ocupacional, políticas públicas y estrategias de vigilancia epidemiológica.

Dentro de los criterios de elegibilidad consignaremos:

**Criterios de Inclusión:**

- Estudios de investigación básica y aplicada (descriptivos, correlacionales, experimentales, revisiones sistemáticas)
- Estudios de Población: trabajadores agrícolas adultos.
- Exposición: pesticidas (herbicidas, insecticidas).
- Desenlace: Linfoma no Hodgkin confirmado clínica o histológicamente.
- Idiomas: inglés, español, portugués.
- Periodo: 2011 – 2025 para abarcar tanto hallazgos recientes como evidencia consolidada de la última década.

**Criterios de Exclusión:**

- Series de casos, revisiones narrativas, editoriales, cartas.

- Estudios en animales o in vitro.
- Trabajadores de otras industrias no agrícolas.

### **Limitaciones del Estudio**

- Disponibilidad de información: es posible que existan estudios no publicados, en otros idiomas o con acceso restringido
- Limitación temporal: el estudio considera publicaciones entre 2011 y 2025, lo que puede dejar fuera investigaciones previas relevantes que aporten a la comprensión histórica de la relación pesticidas–LNH.
- Falta de datos locales robustos: en el Perú y América Latina existe escasa investigación primaria sobre este tema, lo que obliga a basarse en gran medida en estudios extranjeros.

## **II. DESARROLLO DE LOS TRABAJO**

### **2.1. CAPITULO I: Características de los principales tipos de pesticidas usados en la industria agrícola.**

Resulta esencial comprender las características de los pesticidas empleados en la industria agrícola, dado que su clasificación puede realizarse desde distintos enfoques, debido a que el análisis de sus propiedades toxicológicas y de sus mecanismos de acción resulta indispensable para evaluar los riesgos ocupacionales a los que se exponen los trabajadores agrícolas y establecer medidas efectivas de prevención y control.

Entre ellos destacan:

#### **Tabla 1.**

Riesgo de pesticidas

Sustancia / Grupo	Clasificación	Riesgo relativo de LNH (síntesis)	Mecanismo / toxicodinámica sugerida	Ejemplos representativos	Notas / regulación
<b>Organofosforados</b> [8,9]	Insecticidas (familia organofosforados)	2-4× mayor (múltiples estudios ocupacionales)	Inhibición de colinesterasa; genotoxicidad/inmunotoxicidad	Clorpirifós, Malatión, Diazinón	Varios activos con clasificaciones IARC 2A/2B
<b>Carbamatos</b> [10,11]	Insecticidas (familia carbamatos)	2-4× mayor (reportes en exposición ocupacional)	Inhibición reversible de colinesterasa; neurotoxicidad y posible genotoxicidad	Carbaril, Aldicarb	Uso agrícola extendido; efectos crónicos reportados
<b>Piretroides</b> [12]	Insecticidas (familia piretroides)	2-4× mayor (reportes en exposición ocupacional)	Alteración de canales de sodio; efectos neurológicos e inmunológicos	Permetrina, Cipermetrina	Uso creciente por menor toxicidad aguda relativa
<b>Organoclorados</b> [13,14]	Insecticidas (familia organoclorados)	2-4× mayor (evidencia histórica y persistencia)	Persistencia y bioacumulación; disrupción endocrina y carcinogénesis	DDT, Lindano	Muchos prohibidos; residuos aún detectables en ambientes agrícolas
<b>Glifosato</b> [15]	Herbicida	2-4× mayor (según exposición elevada/ocupacional)	Inhibición EPSPS; evidencia de genotoxicidad y estrés oxidativo en formulaciones	Glifosato	IARC Grupo 2A (probablemente carcinógeno)
<b>Paraquat</b> [16]	Herbicida (bipiridílico)	2-4× mayor (asociaciones en exposición ocupacional)	Estrés oxidativo intenso; daño pulmonar y sistémico	Paraquat	Altísima toxicidad aguda; restringido/prohibido en varios países

<b>Atrazina</b> [17]	Herbicida (triazina)	2–4× mayor (reportes en exposición ocupacional)	Disrupción endocrina; efectos reproductivos	Atrazina	Restricciones en varias jurisdicciones por disrupción endocrina
<b>Fungicidas</b> [18]	Antifúngicos (triazoles, estrobilurinas, ditiocarbamatos)	2–4× mayor (reportes para subgrupos)	Hepáticas/ dermatológicas/toxicidad; algunos con genotoxicidad/ teratogénesis	Tebuconazol, Propiconazol, Mancozeb	Riesgos variables por activo; vigilancia recomendada

Fuentes de apoyo:

8. Eddleston M, et al. Management of acute organophosphorus pesticide poisoning. *Lancet*. 2018;391(10133):2136-45.
9. Kim KH, Kabir E, Jahan SA. Exposure to pesticides and the associated human health effects. *Sci Total Environ*. 2017;575:525-35.
10. Costa LG. The toxicology of carbamates. *Toxicol Lett*. 2018;286:29-37.
11. Hernández AF, Menéndez P. Linking pesticide exposure with pediatric leukemia: Potential underlying mechanisms. *Int J Mol Sci*. 2016;17(4):461.
12. Saillenfait AM, Ndiaye D, Sabaté JP. Pyrethroids: Exposure and health effects. *Int J Hyg Environ Health*. 2015;218(3):281-92.
13. Van den Berg H, Manuweera G, Konradsen F. Global trends in the production and use of DDT for control of malaria and other vector-borne diseases. *Malar J*. 2017;16:401.
14. Cano-Santalucia JA, et al. Organochlorine pesticides in Latin America: Environmental and human health concerns. *Environ Pollut*. 2019;251:62-72.
15. IARC. Some organophosphate insecticides and herbicides. Lyon: IARC Monographs Vol. 112; 2015.
16. Wesseling C, et al. Paraquat in developing countries. *Int J Occup Environ Health*. 2016;22(3):259-69.
17. Hayes TB, et al. Pesticide mixtures, endocrine disruption, and amphibian declines: Are we underestimating the impact? *Environ Health Perspect*. 2020;128(12):126001.
18. Zarn JA, Brüschweiler BJ, Schlatter JR. Azole fungicides affect mammalian steroidogenesis by inhibiting sterol 14 $\alpha$ -demethylase. *Toxicol Lett*. 2011;205(2):166-72.

**Los organofosforados** (OP) son uno de los grupos más utilizados en Latinoamérica. Su mecanismo de acción consiste en la inhibición irreversible de la enzima acetilcolinesterasa, lo que conduce a la acumulación de acetilcolina en las sinapsis nerviosas y produce un síndrome colinérgico caracterizado por hipersecreción, broncoconstricción, bradicardia, convulsiones y, en casos graves, paro respiratorio [8].

La toxicidad aguda de los OP es elevada, y representan una de las principales causas de intoxicación laboral en Perú [6]. La exposición crónica se ha asociado con trastornos cognitivos, depresión, neuropatía periférica y mayor riesgo de enfermedades neurodegenerativas como Parkinson [9]. Entre los compuestos más utilizados se encuentran clorpirifós, malatión y diazinón, ampliamente empleados en cultivos de frutas y hortalizas.

**Los carbamatos** comparten con los OP el mismo mecanismo de acción, aunque la inhibición de la colinesterasa es reversible, lo que generalmente los hace menos tóxicos en exposiciones agudas. Sin embargo, pueden producir efectos similares en casos de exposición ocupacional intensa [10]. Los carbamatos, como carbaryl y aldicarb, se emplean en control de insectos en hortalizas y granos. Los efectos crónicos incluyen alteraciones en el sistema nervioso, daño hepático y efectos reproductivos [11].

**Los piretroides** son insecticidas sintéticos derivados de las piretrinas naturales de *Chrysanthemum*. En humanos, los efectos agudos suelen ser leves (parestias, irritación cutánea, síntomas respiratorios), aunque con exposición crónica se han documentado alteraciones neurológicas y efectos inmunológicos [12]. Debido a su

relativa baja toxicidad aguda y estabilidad, son cada vez más usados en reemplazo parcial de OP y carbamatos en algunos cultivos de exportación.

**Los insecticidas organoclorados**, como el DDT y el lindano, fueron ampliamente utilizados en el pasado, pero actualmente están prohibidos o restringidos en la mayoría de países debido a su alta persistencia ambiental, bioacumulación en la cadena alimentaria y efectos crónicos como cáncer y disrupción endocrina [13]. Sin embargo, en algunos contextos rurales de Latinoamérica aún se detectan residuos de organoclorados en suelos y alimentos, lo que mantiene un riesgo latente de exposición [14].

Los herbicidas constituyen el grupo más consumido a nivel mundial. Entre ellos destacan:

- **Glifosato:** el herbicida más utilizado, especialmente en cultivos transgénicos. Su mecanismo de acción es la inhibición de la enzima EPSPS en la ruta del shikimato. Aunque se ha considerado de baja toxicidad aguda, existe controversia sobre su potencial carcinogenicidad, con la IARC clasificándolo como “probablemente cancerígeno para humanos” (Grupo 2A) [15].
- **Paraquat:** herbicida bupiridílico de uso extendido en América Latina, de altísima toxicidad aguda. La ingestión accidental o intencional puede causar insuficiencia respiratoria fulminante y fibrosis pulmonar. Su uso sigue autorizado en varios países de la región [51]. Actualmente se encuentra prohibido en Perú desde el 2020, pero su exposición previa es de vital relevancia
- **Atrazina;** herbicida triazínico utilizado en cultivos de maíz y caña de azúcar, con efectos como disrupción endocrina y alteraciones reproductivas [17].

Los fungicidas son esenciales para proteger cultivos de exportación como la uva, el arándano y los cítricos. Entre los más usados se encuentran los triazoles (tebuconazol, propiconazol), estrobilurinas y ditiocarbamatos [18]. Algunos de ellos se han relacionado con hepatotoxicidad, dermatitis y posibles efectos teratogénicos. La exposición laboral ocurre principalmente durante la mezcla y pulverización, pero también en el manejo postcosecha.

Siendo conocedores del riesgo que se ha detallado; La Organización Mundial de la Salud y la FAO clasifican los pesticidas en categorías según su toxicidad aguda (Clase Ia: extremadamente peligrosos; Clase Ib: altamente peligrosos; Clase II: moderadamente peligrosos; Clase III: ligeramente peligrosos) [19]. Esta clasificación es fundamental para la gestión de riesgos, aunque en la práctica su aplicación en países como Perú enfrenta limitaciones por falta de fiscalización y por la venta informal de productos.

### **2.1.1. Las vías de exposición ocupacional,**

Los trabajadores agrícolas pueden entrar en contacto con pesticidas por múltiples vías:

- **Dérmica:** la más importante, debido al contacto directo con la piel durante la mezcla, carga y aplicación.
- **Inhalatoria:** inhalación de aerosoles o vapores durante la fumigación.
- **Oral accidental:** por contaminación de alimentos, bebidas o manos sucias.

- **Exposición secundaria:** a través de ropa contaminada o residuos transportados al hogar.

Las intoxicaciones agudas constituyen el efecto más visible de la exposición a pesticidas. Se caracterizan por síntomas colinérgicos en el caso de los organofosforados y carbamatos: cefalea, mareo, sudoración, lagrimeo, sialorrea, diarrea, vómitos, broncoconstricción y, en casos graves, convulsiones y paro respiratorio [8,10].

En Perú, los reportes del Ministerio de Salud señalan que cada año se producen cientos de casos de intoxicación aguda laboral por pesticidas. En 2021, se notificaron 1451 casos, de los cuales más del 70 % se relacionaron con exposición laboral directa, y los pesticidas más implicados fueron organofosforados y carbamatos y en el 2024 se notificaron 1526 casos, de los cuales más del 86 % se relacionaron con exposición laboral directa [6,90]. Sin embargo, se reconoce que existe una subnotificación importante, ya que muchos trabajadores rurales no acuden a los servicios de salud, o los diagnósticos se registran bajo categorías inespecíficas.

La letalidad de las intoxicaciones agudas varía según el pesticida implicado. Paraquat, por ejemplo, se asocia con tasas de mortalidad superiores al 50 % en casos de ingestión accidental o intencional, debido a la ausencia de antídotos específicos y al daño pulmonar irreversible que produce [16]. Aunque la mayoría de los trabajadores agrícolas no se intoxican de manera letal, los episodios subclínicos o leves son frecuentes y contribuyen a la carga de enfermedad ocupacional.

Además de las intoxicaciones agudas, la evidencia acumulada en la última década muestra que la exposición crónica a bajas dosis de pesticidas genera una variedad de efectos adversos en la salud de los trabajadores agrícolas.

Estudios en comunidades agrícolas peruanas han documentado la presencia de metabolitos de pesticidas en muestras biológicas incluso en personas que no trabajan directamente con agroquímicos, lo que evidencia el alcance ambiental de la exposición [4,6].

### **2.1.2. Epidemiología de la exposición**

Y si profundizamos en el estudio de la epidemiología de la exposición a pesticidas en trabajadores agrícolas, entenderemos que es esencial para comprender la magnitud del problema, el identificar factores de riesgo, establecer relaciones causales entre exposición y enfermedad, y orientar políticas públicas de prevención. En América Latina, y particularmente en Perú, los estudios epidemiológicos aún son limitados en comparación con regiones como Europa o Norteamérica; sin embargo, en la última década se han publicado investigaciones relevantes que permiten delinear un panorama cada vez más claro de los efectos en la salud de esta población laboralmente vulnerable [20].

Considerando la prevalencia de exposición ocupacional a pesticidas en Latinoamérica es elevada, debido a la importancia del sector agrícola y a la intensidad de uso de agroquímicos en monocultivos de exportación. Se estima que en países como Brasil, México, Colombia y Perú, más del 70 % de los trabajadores agrícolas han estado en contacto con pesticidas en algún momento de su vida laboral [21].

En Perú, estudios realizados en valles agroindustriales de la costa y la sierra han documentado que los trabajadores inician su contacto con pesticidas a edades tempranas, en muchos casos desde la adolescencia. En un estudio de campo en los valles de la costa central, la edad media de inicio de exposición reportada fue de 15 años, con una duración acumulada promedio de más de 15 años al momento del estudio [22]. Esto significa que la exposición no es episódica, sino prolongada y de carácter acumulativo.

Los pesticidas más utilizados en la agricultura peruana incluyen organofosforados como clorpirifós y metamidofós, carbamatos como carbaryl, herbicidas como glifosato y paraquat, y fungicidas como mancozeb. La diversidad de productos implica que la mayoría de los trabajadores están expuestos a mezclas de pesticidas, lo que complica la evaluación de los efectos en salud y la atribución causal [23].

En un estudio realizado en comunidades de los Andes centrales se detectó la presencia de más de 170 metabolitos de pesticidas en muestras de cabello, siendo los organofosforados y carbamatos los más prevalentes. La diversidad de compuestos en una sola persona evidenció la complejidad de la exposición, que no se limita a un solo pesticida, sino a combinaciones que pueden interactuar de manera sinérgica [24].

Estudios epidemiológicos han documentado alteraciones neurocognitivas en trabajadores expuestos crónicamente a organofosforados y piretroides. Entre los hallazgos se incluyen disminución en la memoria, déficit de atención, enlentecimiento psicomotor y alteraciones en la coordinación motora [9,25].

Un metaanálisis reciente concluyó que la exposición crónica a pesticidas organofosforados está asociada con un riesgo aumentado de enfermedad de Parkinson y de neuropatías periféricas [26]. Estos hallazgos son consistentes con estudios peruanos que muestran inhibición persistente de butirilcolinesterasa y síntomas neurológicos en trabajadores agrícolas [22].

Adicionalmente se ha documentado la elevación de enzimas hepáticas (ALT y AST) asociada a la exposición ocupacional a pesticidas. En un estudio transversal con más de 200 trabajadores, entre el 15 % y 20 % presentaron niveles alterados de transaminasas, lo que sugiere hepatotoxicidad subclínica [27].

Estos hallazgos coinciden con evidencia internacional que indica que pesticidas como organofosforados y ditiocarbamatos pueden inducir daño hepático, ya sea por estrés oxidativo, inflamación o mecanismos de biotransformación tóxica [28].

La exposición a herbicidas como paraquat y a fungicidas específicos se ha asociado con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), fibrosis pulmonar y síntomas respiratorios persistentes. Estudios en trabajadores latinoamericanos muestran mayor prevalencia de tos crónica, disnea y alteración de la función pulmonar en expuestos frente a no expuestos [29].

En Perú, aunque los estudios son escasos, se han reportado síntomas respiratorios crónicos en trabajadores de cultivos de caña de azúcar y espárragos, lo que sugiere la necesidad de mayor investigación en este campo [89].

Y numerosos estudios epidemiológicos han vinculado la exposición a pesticidas con alteraciones reproductivas en hombres y mujeres. En varones, se ha reportado disminución en el conteo y la movilidad espermática, así como incremento en la

fragmentación del ADN espermático [30]. En mujeres, la exposición se asocia con irregularidades menstruales, abortos espontáneos y malformaciones congénitas [31].

Además, pesticidas como atrazina y mancozeb actúan como disruptores endocrinos, interfiriendo en la señalización hormonal y el desarrollo reproductivo [17,18].

En relación a los efectos cancerígenos; El glifosato ha sido clasificado por la Agencia Internacional de Investigación en Cáncer (IARC) como probablemente cancerígeno para humanos (Grupo 2A), basándose en evidencia de linfoma no Hodgkin en trabajadores agrícolas expuestos [15]. Otros pesticidas, como los organoclorados, también han mostrado asociación con cáncer de mama, próstata y piel [13,14].

En Latinoamérica, estudios poblacionales en Colombia, Brasil y Argentina han identificado correlaciones entre zonas de alta exposición agrícola y mayor incidencia de ciertos tipos de cáncer [32]. En Perú, la evidencia aún es limitada, pero la tendencia regional sugiere la necesidad de investigaciones locales.

Actualmente el uso de biomarcadores es fundamental para detectar exposición subclínica y establecer relaciones dosis-respuesta. Entre los más utilizados están:

- **Actividad de colinesterasas (acetilcolinesterasa y butirilcolinesterasa):** marcador clásico de exposición a organofosforados y carbamatos. Su disminución indica intoxicación o exposición significativa [8].
- **Metabolitos urinarios:** permiten identificar exposición a piretroides, organofosforados y herbicidas como glifosato [33].

- **Enzimas hepáticas (ALT, AST, GGT):** indicadores de hepatotoxicidad [27].
- **Biomarcadores genotóxicos:** como daño en el ADN (ensayo cometa) y micronúcleos en linfocitos, utilizados en estudios de genotoxicidad en trabajadores agrícolas expuestos [34].

En Perú, los estudios de biomarcadores han mostrado inhibición de butirilcolinesterasa y elevación de transaminasas en trabajadores agrícolas de exportación, aun en ausencia de síntomas clínicos, lo que refuerza la importancia de la vigilancia ocupacional [27].

### 2.1.3. Factores asociados a las condiciones laborales y sociales

Los efectos adversos en la salud de los trabajadores agrícolas no dependen únicamente de la toxicidad intrínseca de los pesticidas, sino también de factores asociados a las condiciones laborales y sociales:

- **Nivel educativo:** trabajadores con menor escolaridad tienden a usar menos equipo de protección personal (EPP) y a aplicar dosis inadecuadas [35].
- **Uso insuficiente de EPP:** estudios en Perú y otros países latinoamericanos muestran que menos del 40 % de los trabajadores utilizan EPP completo durante la fumigación [22].
- **Informalidad laboral:** gran parte de los trabajadores carece de contratos formales, lo que los excluye de programas de salud ocupacional y vigilancia médica [36].

- **Condiciones climáticas adversas:** el calor extremo en los campos agrícolas desincentiva el uso de EPP, lo que incrementa la exposición dérmica e inhalatoria.
- **Exposición secundaria:** los pesticidas transportados en la ropa de trabajo contaminan los hogares, afectando a mujeres y niños en las comunidades agrícolas [24].

La carga de enfermedad atribuible a pesticidas en trabajadores agrícolas incluye tanto la morbilidad (intoxicaciones agudas, enfermedades crónicas, síntomas subclínicos) como la mortalidad (especialmente por paraquat y otros pesticidas altamente tóxicos). En Perú, se estima que la mortalidad directa por intoxicaciones es subregistrada, pero la literatura internacional señala que los pesticidas son responsables de una proporción importante de suicidios en zonas rurales, lo que constituye un problema adicional de salud pública [37].

Los costos asociados incluyen pérdida de productividad laboral, gastos en salud, discapacidad y efectos intergeneracionales en las familias agrícolas. Por ello, la exposición ocupacional a pesticidas debe considerarse no solo un problema médico, sino también social y económico.

La prevención de los efectos adversos derivados de la exposición a pesticidas en trabajadores agrícolas requiere un enfoque integral, que combine medidas regulatorias, de capacitación, vigilancia epidemiológica, promoción de alternativas sostenibles y fortalecimiento de la salud ocupacional. En Latinoamérica, y particularmente en Perú, existen políticas públicas y marcos regulatorios, pero su aplicación enfrenta múltiples retos.

A nivel internacional, la Organización Mundial de la Salud (OMS) y la Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura (FAO) han desarrollado directrices para la clasificación de pesticidas según su peligrosidad, con énfasis en la eliminación progresiva de aquellos considerados altamente peligrosos (HHP, por sus siglas en inglés) [19]. Asimismo, el Convenio de Rotterdam y el Convenio de Estocolmo regulan el comercio internacional de pesticidas peligrosos y contaminantes orgánicos persistentes, respectivamente [38].

En Perú, la regulación está a cargo del Servicio Nacional de Sanidad Agraria (SENASA), que autoriza el registro de pesticidas agrícolas, y de la Dirección General de Salud Ambiental (DIGESA), que supervisa aspectos de salud y ambiente. Sin embargo, informes recientes señalan que el país aún permite el uso de pesticidas clasificados por la OMS como extremadamente peligrosos (Clase Ia) y altamente peligrosos (Clase Ib), como paraquat, metamidofós y carbofurán [39]. Esto refleja una brecha importante entre la normativa internacional y la práctica nacional.

#### **2.1.3.1.Frecuencia de exposición a pesticidas en trabajadores agrícolas**

La frecuencia de exposición a pesticidas constituye un determinante crítico en la evaluación del riesgo ocupacional, ya que define la dosis interna acumulada y la probabilidad de efectos adversos tanto agudos como crónicos. En el contexto agrícola latinoamericano, la exposición suele ser frecuente, repetitiva y de larga duración, debido al patrón estacional de cultivo, la diversidad de plaguicidas aplicados y las prácticas laborales informales.

En el Perú, los trabajadores agrícolas están expuestos a pesticidas durante múltiples etapas del ciclo productivo: preparación, mezcla, carga, aplicación, limpieza de equipos, manejo postcosecha y disposición de envases. Según estudios realizados por SENASA (2023) y el Ministerio de Salud (2022), más del 75 % de los trabajadores agrícolas realizan actividades de fumigación entre una y tres veces por semana, mientras que un 25 % lo hace de manera casi diaria durante las campañas agrícolas intensivas [6, 39]. El número de aplicaciones anuales varía entre 20 y 80 jornadas de exposición directa, dependiendo del tipo de cultivo, las condiciones climáticas y la presión de plagas.

En zonas de agricultura intensiva —como los valles de Cañete, Ica, La Libertad y Piura— los trabajadores pueden estar expuestos más de 200 días al año a plaguicidas, alternando entre distintos principios activos (organofosforados, carbamatos, piretroides, herbicidas y fungicidas). Esta exposición múltiple, de frecuencia elevada y con períodos de descanso insuficientes, genera una acumulación progresiva de carga tóxica en el organismo, incluso cuando las dosis individuales no superan los límites de toxicidad aguda [4, 8, 9].

El tipo de tarea también condiciona la frecuencia de exposición. Los fumigadores y mezcladores presentan la mayor frecuencia e intensidad, seguidos por los trabajadores de campo que realizan labores de riego, deshierbe o cosecha, quienes están expuestos de manera secundaria a residuos depositados en plantas y suelos. Los trabajadores de empaque y clasificación de productos también pueden tener exposición continua a residuos superficiales y vapores de plaguicidas utilizados en postcosecha [22].

La literatura latinoamericana muestra que entre el 60 % y 85 % de los trabajadores agrícolas presentan exposición repetida (>1 vez por semana) durante las campañas, y cerca del 40 % mantiene exposición crónica (>10 años acumulados) [3, 4]. En Perú, el promedio de años de exposición acumulada oscila entre 10 y 20 años, con inicios laborales tempranos (desde los 14–16 años), lo que amplifica la vulnerabilidad biológica y social [6, 22, 39].

El tiempo de contacto diario es otro indicador relevante. Los aplicadores de pesticidas permanecen expuestos entre 4 y 8 horas por jornada, especialmente en cultivos de exportación como vid, espárrago y arándano, donde las aplicaciones deben realizarse bajo condiciones específicas de temperatura y humedad. En regiones costeras, las altas temperaturas favorecen la absorción dérmica y la inhalación de aerosoles, aumentando la dosis efectiva interna [15, 22].

Además, se observa una exposición intermitente pero continua durante todo el año, ya que muchos trabajadores rotan entre distintos cultivos que requieren aplicaciones en diferentes épocas, sin períodos significativos de descanso tóxico. Esta situación genera una exposición casi perenne, sin tiempo adecuado para la recuperación enzimática (por ejemplo, de la colinesterasa), lo que perpetúa un estado de inhibición subclínica crónica [8, 10, 11].

La frecuencia de exposición no solo depende de la carga laboral, sino también de factores organizativos y conductuales. La falta de planificación de aplicaciones, la reutilización de equipos sin limpieza adecuada y el almacenamiento doméstico de plaguicidas aumentan la frecuencia real de contacto, incluso fuera del horario laboral. Asimismo, la exposición secundaria en el hogar afecta a familiares,

especialmente mujeres y niños, a través de la ropa contaminada o del ingreso de residuos al ambiente doméstico [14, 24].

Desde un punto de vista epidemiológico, la frecuencia de exposición constituye una variable fundamental para establecer curvas dosis–respuesta. Los estudios de cohorte muestran una relación positiva entre la frecuencia semanal de contacto y los biomarcadores de exposición, como la inhibición de colinesterasa y la excreción urinaria de metabolitos [8, 27, 33]. Se ha documentado que trabajadores con exposición  $\geq 2$  veces/semana presentan una reducción promedio del 20 % en la actividad de butirilcolinesterasa respecto al grupo no expuesto [22, 27].

Las evaluaciones de riesgo ocupacional recomiendan clasificar la frecuencia de exposición en tres niveles:

- Alta frecuencia:  $\geq 4$  veces por semana o  $\geq 150$  días/año (fumigadores, mezcladores, aplicadores).
- Moderada frecuencia: 1–3 veces por semana o entre 50–150 días/año (trabajadores de campo y postcosecha).
- Baja frecuencia:  $< 1$  vez por semana o  $< 50$  días/año (trabajadores administrativos, eventuales o en cultivos de bajo uso de pesticidas).

En términos de vigilancia médica, los trabajadores clasificados en niveles de alta frecuencia deberían someterse a evaluaciones colinesterásicas trimestrales y exámenes médicos semestrales, conforme a las recomendaciones de la OMS y la FAO [19]. Sin embargo, en la práctica peruana, menos del 10 % de los trabajadores agrícolas accede a algún tipo de monitoreo biológico o clínico periódico [6, 39].

La falta de registros sistemáticos impide estimar con precisión la distribución nacional de la frecuencia de exposición, pero los estudios de campo sugieren una clara tendencia hacia la exposición crónica y acumulativa. Esta realidad evidencia la necesidad de fortalecer la vigilancia epidemiológica y el registro ocupacional, así como de implementar programas de capacitación y rotación laboral que reduzcan la frecuencia efectiva de contacto con pesticidas [36, 37, 39].

### **2.1.3.2. Principales tipos de pesticidas utilizados en el Perú**

En el Perú, la industria agrícola utiliza una amplia gama de pesticidas pertenecientes a los principales grupos químicos —insecticidas, herbicidas y fungicidas— empleados en cultivos de exportación (uvas, arándanos, espárragos, paltas y cítricos) y de subsistencia (maíz, papa, arroz). La información proveniente del *Informe Anual de Plaguicidas* del SENASA (2023) y de estudios recientes en valles agrícolas de Lima, Ica y La Libertad [4, 6, 39] evidencia que los grupos más utilizados son los siguientes:

#### **1. Insecticidas organofosforados (OP):**

Son los más empleados en la agricultura peruana debido a su bajo costo y alta eficacia. Actúan inhibiendo la enzima acetilcolinesterasa, produciendo toxicidad aguda significativa. Los compuestos más comunes son **clorpirifós, malatión, metil-paration y diazinón**, utilizados principalmente en cultivos de hortalizas, frutales y flores ornamentales. Este grupo representa una de las principales causas de intoxicaciones ocupacionales notificadas al MINSA [6, 8, 9].

#### **2. Insecticidas carbamatos:**

Poseen un mecanismo similar al de los organofosforados, pero con inhibición reversible de la colinesterasa. Los más usados son **carbaril, aldicarb y metomil**, empleados en el control de insectos en granos, papa y hortalizas. Aunque presentan menor toxicidad aguda, su uso prolongado se ha asociado con efectos neurotóxicos y hepáticos [10, 11].

### 3. **Insecticidas piretroides:**

Utilizados como sustitutos parciales de los OP por su menor toxicidad aguda. Actúan alterando los canales de sodio neuronal. Los compuestos más frecuentes son **cipermetrina, permetrina y deltametrina**, ampliamente usados en cultivos frutales y de exportación. Su exposición crónica puede generar alteraciones neurológicas e inmunológicas [12].

### 4. **Herbicidas:**

Constituyen el grupo de pesticidas de mayor consumo a nivel nacional.

- **Glifosato**, el herbicida más utilizado, se aplica en frutales, caña de azúcar y áreas no cultivadas. La IARC lo ha clasificado como “probablemente cancerígeno para humanos” (Grupo 2A) [15].
- **Paraquat**, herbicida bipyridílico de extrema toxicidad aguda, aún es empleado en algunas zonas pese a su prohibición oficial en 2020. Causa daño pulmonar severo y elevada mortalidad en intoxicaciones [16, 39].
- **Atrazina**, triazina empleada en maíz y caña de azúcar, asociada con disrupción endocrina y alteraciones reproductivas [17].

## 5. **Fungicidas:**

Son esenciales en cultivos de exportación como la uva, el arándano y los cítricos.

Los más comunes son:

- **Triazoles** (tebuconazol, propiconazol),
- **Estrobilurinas** (azoxistrobina, kresoxim-metil),
- **Ditiocarbamatos** (mancozeb, zineb).

Estos presentan riesgos de hepatotoxicidad, dermatitis y potencial teratogenicidad en exposiciones repetidas [18].

## 6. **Insecticidas organoclorados (uso residual o ilícito):**

Aunque oficialmente prohibidos —como DDT, lindano y endosulfán—, aún se detectan residuos en suelos agrícolas y alimentos, especialmente en zonas rurales donde persisten productos almacenados de forma informal [13, 14].

**Tabla 2. Principales grupos de pesticidas utilizados en el Perú**

<b>Grupo químico</b>	<b>Principales ingredientes activos</b>	<b>Cultivos típicos</b>
Organofosforados	Clorpirifós, malatión, diazinón	Hortalizas, frutales, flores
Carbamatos	Carbaril, aldicarb, metomil	Papa, granos, vegetales.
Piretroides	Permetrina, cipermetrina, deltametrina	Frutales, exportación
Herbicidas	Glifosato, paraquat, atrazina	Caña, maíz, frutales
Fungicidas	Mancozeb, tebuconazol, propiconazol	Uva, cítricos, arándano
Organoclorados (residuos)	DDT, lindano	— (uso residual)

En síntesis, los pesticidas más utilizados en el Perú corresponden a los organofosforados, carbamatos, glifosato, paraquat, atrazina y fungicidas triazólicos o ditiocarbamatos, predominantes en las regiones costeras agrícolas. Esta combinación refleja tanto la estructura productiva del país como la persistencia de prácticas de manejo de plaguicidas de alto riesgo, lo que refuerza la necesidad de fortalecer la vigilancia ocupacional, el biomonitoreo y la sustitución progresiva de pesticidas altamente peligrosos (HHP) [6, 15, 16, 18, 39].

## **2.2. CAPITULO II: Aspectos epidemiológicos de la exposición a pesticidas en trabajadores agrícolas y riesgo de linfoma no Hodgkin.**

La agricultura constituye una de las principales actividades económicas y sociales a nivel mundial, aportando a la seguridad alimentaria y al desarrollo rural. Sin embargo, también representa un espacio de riesgo ocupacional, donde la exposición a plaguicidas —incluyendo herbicidas, insecticidas y fungicidas— es un factor determinante en la salud de millones de trabajadores agrícolas [1–3]. En este contexto, el linfoma no Hodgkin (LNH) emerge como una enfermedad de relevancia particular: un conjunto heterogéneo de neoplasias malignas del sistema linfático, cuya incidencia global ha mostrado incrementos en distintas regiones [44]. El vínculo entre exposición ocupacional a pesticidas y LNH ha sido evaluado mediante estudios de cohortes, casos y controles y metaanálisis, mostrando asociaciones consistentes especialmente con glifosato, paraquat, organofosforados, organoclorados y, en menor grado, con atrazina y carbamatos— con riesgos relativos entre 1,3 y 2,0 en exposiciones típicas, y hasta 2 a 4 veces en escenarios de alta exposición y baja protección personal [45–49]. En Perú, el problema reviste especial importancia por la expansión agroexportadora, la informalidad laboral y las brechas en la fiscalización del uso de plaguicidas, pese a avances como la prohibición de organoclorados históricos, la restricción del paraquat y la reciente prohibición del clorpirifós [50–53].

Este portafolio integra la evidencia internacional, sudamericana y peruana, describe los mecanismos biológicos plausibles (genotoxicidad, inmunotoxicidad, estrés

oxidativo, disrupción endocrina), y propone recomendaciones de salud pública, con especial foco en vigilancia epidemiológica, biomonitorio, capacitación y sustitución de plaguicidas altamente peligrosos. Estos patrones motivan una evaluación rigurosa del rol de los pesticidas en el LNH, considerando mecanismos biológicos, variabilidad por subtipos y factores de susceptibilidad.

### **2.2.1. De la toxicología a la causalidad epidemiológica**

#### **Vías y patrones de exposición en la agricultura**

La exposición dérmica es el principal mecanismo de entrada en trabajadores agrícolas y se concentra en microtarefas de alto contacto: mezcla/carga de concentrados, aplicación (mochila, tractorizada, nebulización), limpieza/flujo inverso y mantenimiento/repación de equipos. A esto se suma la re-entrada a campos tratados (cosecha, tutorado, deshierbe), donde el contacto con follaje húmedo o con rocío aumenta la transferencia cutánea. Factores microclimáticos (temperatura, radiación solar, humedad) y operativos (presión, tamaño de gota, altura de la boquilla, velocidad de avance) modulan el depósito en piel/ropa y, por tanto, la dosis interna efectiva. En climas cálidos, la sudoración, la oclusión por ropa impermeable y la deshidratación pueden aumentar la absorción cutánea y reducir la tolerancia al equipo de protección personal (EPP), con la consiguiente disminución de la adherencia durante la jornada [14].

La inhalación cobra relevancia en fumigaciones terrestres/aéreas, bajo vientos moderados/ráfagas, con inversiones térmicas o nebulización fina; los aerosoles, rocíos y vapores (según formulación/volatilidad) pueden penetrar el tracto

respiratorio y contribuir a la dosis sistémica. La configuración del terreno (pendientes, cañones), la cercanía a viviendas/escuelas y la deriva determinan la exposición para ocupacional.

Existen vías no ocupacionales adicionales: contaminación ambiental del hogar por almacenamiento de plaguicidas en viviendas, reúso de envases y especialmente la exposición secundaria “take-home” por transporte de residuos en ropa, calzado, piel, vehículos y equipos, que incrementa la exposición de familiares (incluidos niños) a través de lavandería doméstica y superficies contaminadas [55].

En resumen, el patrón de exposición resulta de la combinación entre tareas, tecnología de aplicación, formulación (disolventes/surfactantes), condiciones ambientales y organización del trabajo (jornadas largas, pago por destajo), con un papel central del estrés térmico en la caída del cumplimiento del EPP y el incremento de la dosis interna [14,55].

### **2.2.2. Fisiopatológicos del linfoma no Hodgkin asociado a la exposición a pesticidas**

La fisiopatología del linfoma no Hodgkin (LNH) en trabajadores agrícolas expuestos a pesticidas se sustenta en una interacción compleja entre mecanismos genotóxicos, oxidativos, inmunológicos y epigenéticos que, de manera acumulativa, conducen a la transformación maligna de linfocitos. Este proceso es gradual, multifactorial y depende de la duración, frecuencia e intensidad de la exposición, así como de la susceptibilidad genética individual. Los compuestos más implicados incluyen organofosforados, organoclorados, carbamatos, herbicidas

como glifosato y paraquat, y fungicidas azólicos, todos con potencial de alterar la homeostasis celular y genómica de las células del sistema linfático.

El LNH constituye un grupo heterogéneo de neoplasias malignas originadas en células B, T o NK, caracterizadas por una proliferación clonal descontrolada y una pérdida de la regulación del ciclo celular. En el contexto ocupacional agrícola, la exposición repetida a pesticidas actúa como agente iniciador y promotor del proceso carcinogénico, generando lesiones moleculares que afectan genes críticos de proliferación, apoptosis y reparación del ADN [32,56].

#### **2.2.2.1. Genotoxicidad directa**

Uno de los mecanismos fisiopatológicos más estudiados es la genotoxicidad inducida por pesticidas, que se manifiesta por la capacidad de estos compuestos o sus metabolitos activos para interactuar directamente con el ADN. Diversos estudios han demostrado que pesticidas como glifosato, malatión, diazinón, lindano y atrazina pueden causar rupturas de doble cadena, errores en la replicación y formación de micronúcleos en linfocitos periféricos. Estos daños estructurales en el material genético provocan inestabilidad cromosómica y translocaciones que afectan genes clave para la regulación del ciclo celular, como *BCL2*, *MYC*, *p53* y *ATM*, que controlan la apoptosis y la proliferación celular.

En los linfomas foliculares, por ejemplo, la translocación *t(14;18)* produce la sobreexpresión del gen *BCL2*, que inhibe la apoptosis fisiológica de los linfocitos, permitiendo la acumulación de células alteradas. Esta alteración se ha observado con mayor frecuencia en poblaciones expuestas crónicamente a pesticidas, lo que

refuerza la plausibilidad biológica de la asociación causal entre exposición agrícola y LNH [32,56].

Los estudios de Benedetti et al. (2023) mostraron un incremento significativo del daño genético medido mediante el ensayo cometa y la frecuencia de micronúcleos en agricultores latinoamericanos expuestos a mezclas de organofosforados, confirmando la genotoxicidad persistente incluso a dosis subclínicas.

#### **2.2.2.2. Estrés oxidativo y daño celular**

El estrés oxidativo constituye otro pilar fisiopatológico relevante. Herbicidas como glifosato y paraquat son potentes generadores de especies reactivas de oxígeno (ROS), que producen peroxidación lipídica, daño oxidativo al ADN y disfunción mitocondrial. El exceso de ROS sobrepasa los mecanismos antioxidantes endógenos (como glutatión y superóxido dismutasa), generando un ambiente intracelular propicio para mutaciones y aberraciones cromosómicas.

El paraquat, en particular, actúa mediante un ciclo redox que genera superóxidos y radicales hidroxilos, induciendo daño tisular severo. A nivel celular, este proceso activa vías de señalización como NF- $\kappa$ B y MAPK, implicadas en la respuesta inflamatoria y en la supervivencia de células anómalas. El glifosato, aunque de toxicidad aguda baja, ha mostrado capacidad para inducir estrés oxidativo crónico y modificar la expresión de genes antioxidantes, lo que se traduce en un aumento de mutaciones en linfocitos expuestos repetidamente [16,18].

El estrés oxidativo persistente también altera el microambiente inmunitario, generando inflamación crónica y liberación de citocinas proinflamatorias como IL-6 y TNF- $\alpha$ , que favorecen la proliferación linfocitaria y la angiogénesis tumoral.

### **2.2.2.3. Inmunotoxicidad y pérdida de la vigilancia inmunológica**

La inmunotoxicidad derivada de la exposición a pesticidas es un mecanismo crítico en la patogénesis del LNH, ya que compromete la vigilancia inmunológica antitumoral. Los pesticidas organofosforados y organoclorados han demostrado inducir apoptosis y disfunción funcional de linfocitos T y B, así como alteraciones en la producción de citocinas y anticuerpos.

La pérdida de equilibrio entre linfocitos T reguladores y efectores reduce la capacidad del sistema inmune para eliminar células anómalas, permitiendo su supervivencia y expansión. Estudios experimentales han documentado que la exposición crónica a clorpirifós o diazinón genera depleción de linfocitos CD4+ y alteraciones en la diferenciación de linfocitos B, procesos esenciales en el inicio de la linfomagénesis [8,11].

Este fenómeno se ve potenciado por la inmunosupresión inducida por el estrés oxidativo, que deteriora la función de macrófagos y células dendríticas. En conjunto, estas alteraciones facilitan la expansión clonal de linfocitos autorreactivos, una característica distintiva de los linfomas de células B.

### **2.2.2.4. Disrupción endocrina y alteraciones epigenéticas**

Algunos pesticidas presentan capacidad de actuar como disruptores endocrinos, interfiriendo con la señalización hormonal y con los procesos de metilación y acetilación del ADN. Compuestos como atrazina, DDT, lindano y fungicidas azólicos (tebuconazol, propiconazol) afectan la actividad de enzimas

esteroidogénicas y modifican la expresión de genes relacionados con el crecimiento celular.

El estudio de Zarn et al. (2011) demostró que los fungicidas azólicos inhiben la enzima 14 $\alpha$ -desmetilasa, alterando la síntesis de esteroides y modulando vías hormonales en mamíferos. Estos efectos, combinados con cambios epigenéticos como la hipermetilación de promotores de genes supresores tumorales, generan un entorno propicio para la proliferación celular no controlada[17].

Los pesticidas también pueden modificar la expresión de microARN implicados en la regulación del ciclo celular, la apoptosis y la diferenciación linfocitaria, contribuyendo a la progresión del LNH.

#### **2.2.2.5. Variabilidad genética y susceptibilidad individual**

La susceptibilidad genética representa un determinante importante en la respuesta del organismo frente a la exposición a pesticidas. Polimorfismos en genes de biotransformación y detoxificación, como las familias CYP450, GSTM1 y GSTT1, modulan la capacidad para metabolizar compuestos tóxicos.

Los individuos con variantes nulas de GSTT1 o GSTM1 tienen menor capacidad de eliminar metabolitos reactivos, lo que incrementa el riesgo de daño genético acumulativo. El estudio de Barry et al. (2011) evidenció que las personas con estos polimorfismos, expuestas ocupacionalmente a pesticidas, presentan un mayor riesgo relativo de desarrollar LNH que aquellos con genotipos funcionales.

Estas diferencias genéticas explican, en parte, la heterogeneidad epidemiológica observada entre trabajadores agrícolas con exposiciones similares pero respuestas biológicas distintas [59].

#### **2.2.2.6. Sinergia entre multiexposición y condiciones laborales**

En la práctica agrícola, los trabajadores están raramente expuestos a un solo pesticida. Por el contrario, existe una multiexposición simultánea a mezclas de insecticidas, herbicidas y fungicidas, además de otros factores físicos como radiación solar, calor, polvo orgánico y deshidratación. Estas condiciones pueden actuar de manera aditiva o sinérgica, incrementando la absorción cutánea e inhalatoria y amplificando el daño biológico.

El estrés térmico, frecuente en zonas agrícolas del Perú como Ica, La Libertad y Piura, disminuye la adherencia al uso del equipo de protección personal (EPP), lo que aumenta la dosis interna absorbida de plaguicidas. Estas coexposiciones, sumadas a la informalidad laboral y la falta de vigilancia médica, contribuyen a un entorno de riesgo permanente [21].

#### **2.2.2.7. Síntesis fisiopatológica integradora**

La interacción de estos mecanismos culmina en un proceso patológico caracterizado por:

1. Daño genético directo y estrés oxidativo persistente, que inducen mutaciones en genes clave de proliferación y apoptosis.

2. Disfunción inmunológica progresiva, con pérdida de la capacidad del sistema inmune para eliminar células transformadas.
3. Alteraciones epigenéticas y endocrinas, que modifican la expresión génica y el microambiente linfático.
4. Acumulación clonal de linfocitos alterados, que escapan al control fisiológico y adquieren capacidad neoplásica.

De esta manera, la exposición crónica a pesticidas actúa como un promotor biológico de la linfomagénesis, favoreciendo la expansión y supervivencia de clones linfocitarios malignos. Este modelo fisiopatológico integrador explica la asociación consistente entre la exposición ocupacional a plaguicidas y el incremento del riesgo de LNH observada en estudios epidemiológicos internacionales y latinoamericanos.

### **2.2.3. Mecanismos biológicos plausibles**

Los compuestos con evidencia más consistente en relación con LNH incluyen herbicidas (p. ej., glifosato, paraquat), organofosforados (malatión, diazinón, clorpirifós) y organoclorados históricos (p. ej., lindano). Los mecanismos implicados son plausibles y coherentes con la biología del LNH:

- Genotoxicidad: daño directo al ADN, rupturas cromosómicas, micronúcleos y errores de reparación; algunos pesticidas o sus metabolitos pueden interferir con la maquinaria de reparación y favorecer inestabilidad genómica en linfocitos.

- Estrés oxidativo: generación de especies reactivas de oxígeno (ROS) que promueven peroxidación lipídica, daño de bases (p. ej., 8-oxo-dG) y roturas de doble cadena; el paraquat, por ciclos redox, es un potente generador de ROS.
- Inmunotoxicidad: apoptosis y disfunción de subpoblaciones T (incluida alteración de la vigilancia inmunológica) y activación/proliferación aberrante de células B, facilitando expansiones clonales precursoras de linfomagénesis.
- Disrupción endócrina/epigenética: alteraciones en vías hormonales y marcadores epigenéticos (p. ej., metilación), con potencial para modular la supervivencia y diferenciación linfocitaria.

La IARC clasificó glifosato, malatión y diazinón como probablemente carcinógenos para humanos (Grupo 2A), apoyándose en evidencia limitada en humanos, suficiente en animales y mecanística pertinente; el lindano se ubica en Grupo 1 por evidencia suficiente en humanos [16–18]. Estas evaluaciones no agotan la discusión sobre mezclas comerciales (cuyos coformulantes pueden modificar la toxicidad) ni sobre ventanas de susceptibilidad (p. ej., exposición crónica de baja dosis), pero respaldan la plausibilidad biológica de la asociación pesticidas–LNH [16–18].

### **2.2.3.1. Multiexposición, susceptibilidad y subtipos de LNH**

La agricultura real implica multiexposición: herbicidas, insecticidas y fungicidas co-administrados a lo largo de la campaña, con co-exposiciones adicionales (p. ej., solventes, polvo, radiación UV y calor). Estos “efectos cóctel” pueden ser aditivos o sinérgicos, y complejizan la atribución a un ingrediente activo individual; por eso,

los estudios modernos modelan grupos químicos y tareas críticas para aproximar la dosis acumulada.

La susceptibilidad varía entre individuos por polimorfismos en genes de detoxificación (p. ej., familias GST y CYP, null o variantes de alta/baja actividad), que modulan el aclaramiento de xenobióticos y el balance pro-/antioxidante; esta variación genética puede cambiar la relación dosis–respuesta y explicar heterogeneidad de riesgos observados entre trabajadores con exposiciones similares [19].

El LNH es heterogéneo: linfoma difuso de células B grandes (LDCBG), folicular, del manto, marginal, T/NK, entre otros. Los procesos biológicos y trayectorias clínicas difieren por subtipo, por lo que agrupar todo LNH puede diluir asociaciones específicas. En consecuencia, la evaluación por subtipo (clasificación OMS/InterLymph), con latencias y métricas de exposición adecuadas, es imprescindible para discernir patrones específicos de riesgo y posibles interacciones entre mezclas y susceptibilidad genética [19].

#### **2.2.4. Consideraciones de metodología epidemiológica**

##### **2.2.4.1. Diseños y clasificación de exposición**

Diseños. La base de evidencia combina cohortes ocupacionales (p. ej., *Agricultural Health Study*, AHS) y consorcios de cohortes (p. ej., AGRICOH), con estudios caso–control multicéntricos (p. ej., EPILYMPH, InterLymph/NAPP) y metaanálisis que sintetizan resultados en poblaciones y periodos distintos [20].

- Cohortes: otorgan temporalidad clara (exposición→evento), reducen sesgo de recuerdo y permiten métricas acumulativas y ventanas de latencia. Sus retos incluyen pérdida de seguimiento, cambios de exposición en el tiempo y confusión por factores laborales (p. ej., “efecto trabajador sano”).
- Caso-control: eficientes para eventos poco frecuentes (subtipos de LNH), permiten historial detallado de tareas y picos de exposición. Sus desafíos son sesgo de recuerdo y clasificación de exposición basada en autorreporte.
- Metaanálisis/consorcios: incrementan potencia y exploran heterogeneidad; su validez depende de la armonización de exposición/desenlace y del manejo de correlación entre pesticidas (co-uso).

Clasificación de exposición. Los estudios emplean gradientes que van desde “alguna vez vs. nunca” hasta índices cuantitativos (p. ej., días de vida de uso y días de vida ponderados por intensidad), basados en tareas (mezcla/carga, aplicación, reparación), métodos de aplicación y uso de EPP. La clasificación jerárquica (por ingrediente activo, grupo químico y tareas) reduce la mezcla de exposiciones y mejora la comparabilidad entre estudios [20].

#### **2.2.4.2. Métricas de exposición e intensidad**

**Métricas AHS. Dos medidas centrales son:**

- Lifetime days (LD):  $\text{años de uso} \times \text{días/año}$ , que aproxima dosis acumulada.
- Intensity-Weighted Lifetime Days (IWLD):  $\text{LD} \times \text{“score” de intensidad}$ , donde el algoritmo pondera método de aplicación (p. ej., manual/mochila, tractor, cabinas), mezcla/carga, reparación de equipos y uso de EPP (guantes, respirador,

ropa impermeable). Este score intenta captar la dosis interna efectiva más allá del mero “uso vs. no uso” y disminuye la clasificación no diferencial [21].

**Ventanas y funciones dosis–respuesta. Es recomendable:**

- Aplicar lags (p. ej., 5–10–15 años) para reflejar latencia biológica;
- Modelar cuantiles o splines de LD/IWLD para captar no linealidades;
- Evaluar picos (alta intensidad en breves periodos) frente a exposición crónica;
- Analizar tareas específicas (p. ej., mezcla/carga) con pesos propios del algoritmo [21].

Errores de medición. El autorreporte introduce principalmente error clásico no diferencial, que tiende a sesgar hacia la nula; el IWLD disminuye ese sesgo al incorporar detalles operativos (tareas/EPP). Las subcohortes con biomarcadores permiten validación y calibración de la exposición [21].

**Desenlaces y Clasificación de LNH**

**Definición y estandarización. Para maximizar validez se recomienda:**

- Usar subclasificaciones OMS/InterLymph con revisión central o verificación patológica;
- Codificar con ICD-O y distinguir subtipos B (p. ej., LDCBG, folicular) de linfomas T/NK;

- Definir el desenlace primario como incidencia de LNH y considerar análisis por subtipo para evitar dilución de asociaciones cuando se colapsa todo LNH en un solo grupo.

### **Medidas de efecto.**

- En cohortes, HR (Cox) o RR;
  - En caso-control, OR (logística/condicional);
  - Estandarizar criterios de fecha índice, latencia, censura y seguimiento.
- La validez diagnóstica (registro oncológico, verificación histológica) es crucial para minimizar sesgo de desenlace y mejorar la comparabilidad entre estudios.

### **Confusión, modificadores y sesgos**

Confusión y co-exposiciones. Ajustar por edad, sexo, tabaquismo, infecciones (p. ej., EBV/VIH), comorbilidades y co-exposiciones (solventes, polvo/diesel, otras clases de plaguicidas) es esencial. Dada la correlación entre pesticidas, conviene:

- Modelar grupos químicos e ingredientes activos por separado;
- Evitar sobreajuste con múltiples pesticidas altamente colineales;
- Usar estrategias por etapas (p. ej., selección jerárquica) y análisis de sensibilidad.

### **Modificadores del Efecto**

- EPP y calor (estrés térmico) modulan la dosis interna y pueden modificar asociaciones;

- Tareas críticas (mezcla/carga, reparación) y duración/intensidad;
- Susceptibilidad genética (variantes en GST/CYP) y conductas como el tabaquismo, con potencial interacción con la exposición a pesticidas [22]. Se recomiendan análisis de interacción (multiplicativa/aditiva) y estratificaciones preespecificadas [22].

### **Sesgos Frecuentes**

- Recuerdo (caso-control): mayor probabilidad de sobreestimar uso en casos.
- Clasificación de exposición (autorreporte): reducida con IWLD, cuestionarios validados y calibración biomarcadora.
- Pérdida de seguimiento/left truncation (cohortes).
- Trabajador sano/supervivencia del trabajador sano: se mitiga con ajuste por tiempo dependiente y ponderaciones por probabilidad inversa cuando sea apropiado.

### **Sensibilidades y triangulación.**

- Lags alternativos; ever/never vs. cuantiles de LD/IWLD;
- Exclusión de co-exposiciones dominantes;
- Triangulación con biomarcadores (colinesterasas, metabolitos urinarios) y/o mediciones ambientales para fortalecer inferencia causal;

- Exploración de ventanas críticas (inducción/latencia) y no linealidades. Estos enfoques, junto con la pre-especificación de hipótesis y el control de multiplicidad, aumentan robustez y reproducibilidad de los hallazgos [22].

## **2.2.5. Epidemiología global: magnitud del problema y evidencia principal**

### **2.2.5.1. Carga mundial de LNH**

Conceptos básicos. La carga del LNH se describe con incidencia (casos nuevos por 100 000 personas-año), mortalidad (defunciones por 100 000) y prevalencia (personas vivas con diagnóstico en un periodo). Para comparar entre países se emplean tasas ajustadas por edad (ASR), lo que elimina el efecto de estructuras etarias distintas.

Panorama global y gradiente geográfico. GLOBOCAN 2020 sitúa al LNH entre las neoplasias hematológicas de mayor magnitud mundial, con ASR de incidencia y mortalidad más elevadas en regiones de altos ingresos (Norteamérica, Europa, Australia/Nueva Zelanda) y valores menores en gran parte de Asia y África. Aun así, el número absoluto de casos aumenta en países de ingresos medios, impulsado por transición demográfica, envejecimiento, urbanización y cambios en exposición ambiental-ocupacional. Este “gradiente norte-sur” convive con focos de riesgo en comunidades rurales de economías emergentes, donde la agricultura intensiva y el uso de plaguicidas elevan la exposición de trabajadores y sus familias. [44]

### **2.2.5.2. Cohortes y metaanálisis clave**

Agricultural Health Study (AHS, EUA). Cohorte prospectiva con >50 000 aplicadores y seguimiento prolongado; el análisis actualizado de glifosato (2018) no encontró asociación global significativa con “cáncer total” y no mostró incremento claro para LNH en el conjunto de expuestos. Sin embargo, dentro de la misma plataforma se han observado “señales” con otros ingredientes (p. ej., malatión, diazinón) en relación con linfomas no Hodgkin, lo que subraya la heterogeneidad por compuesto y la importancia de métricas de dosis acumulada e intensidad (p. ej., días de uso ponderados por prácticas de aplicación). [45]

Metaanálisis GBH–LNH (2019). El metaanálisis centrado en herbicidas a base de glifosato informó un incremento del 41% en el riesgo de LNH al comparar grupos de alta exposición con los de exposición baja/nula. La síntesis pone de relieve que las diferencias metodológicas (definición de “alta exposición”, ventanas de latencia, control de confusión y mezcla con otros plaguicidas) modulan las estimaciones y pueden explicar discrepancias con cohortes negativas. [46]

Análisis agrupados (InterLymph/NAPP). Los estudios combinados de caso–control y consorcios multinacionales han encontrado asociaciones positivas para varios herbicidas (p. ej., fenólicos) y han remarcado la necesidad de analizar por subtipo de LNH (p. ej., LDCBG, folicular) y por patrones de uso (mezcla/carga, aplicación, reparación de equipos), evitando diluir riesgos específicos al agrupar categorías disímiles. [49]

### **2.2.5.3. Europa: estudios ocupacionales y marco regulatorio**

Evidencia ocupacional. El consorcio EPILYMPH, multicéntrico europeo y con diseño caso-control, identificó asociaciones entre insecticidas organofosforados y algunos herbicidas con LNH y subtipos, resaltando la importancia de tareas concretas (p. ej., mezcla/carga y aplicación) y la duración/intensidad de la exposición. Estos hallazgos convergen con la literatura internacional al señalar mayores riesgos cuando la exposición es prolongada y el EPP es limitado. [63]

Evaluación regulatoria reciente. En 2023, la EFSA completó la revisión por pares de glifosato; la ECHA mantuvo su opinión de clasificación; y la Comisión Europea renovó la aprobación por 10 años (Reglamento de Ejecución 2023/2660). En conjunto, estas decisiones no equivalen a afirmar ausencia de riesgo: reflejan que, bajo los usos representativos evaluados, no se identificaron “áreas críticas de preocupación” insalvables en el expediente, a la vez que reconocen incertidumbres y condicionan la autorización a medidas de gestión. [64–66]

### **2.2.5.4. América del Norte**

Estados Unidos. La AHS es la fuente longitudinal principal para estudiar pesticidas y cáncer; aporta mediciones detalladas de exposición y reduce sesgos de recuerdo. Sus resultados muestran heterogeneidad por compuesto y subtipo, con señales para algunos organofosforados (p. ej., malatión, diazinón) en relación con LNH, y ausencia de asociación global con glifosato en el análisis de 2018. [45]

Canadá. Estudios en agricultores canadienses han documentado riesgos incrementados de LNH con exposiciones prolongadas a herbicidas y

organofosforados, con variación por subtipo y por intensidad/tareas (p. ej., mezcla y aplicación frecuente). [67]

Consortios regionales. Los análisis agrupados (NAPP/InterLymph) han reforzado patrones de riesgo para grupos químicos específicos y la conveniencia de modelar intensidad, duración y ventanas de latencia, además de estudiar subtipos por separado. [49]

#### **2.2.5.5. América Latina y Sudamérica**

Patrones de uso. La región combina expansión de frontera agrícola, monocultivos de exportación, alta informalidad laboral y fiscalización heterogénea. La exposición es relevante para herbicidas (glifosato, paraquat), organofosforados y fungicidas en frutales/hortalizas, con tareas críticas (mezcla/carga y aplicación) y condiciones térmicas que dificultan la adherencia sostenida al EPP. [14,28]

Evidencia epidemiológica y biológica. Estudios en Argentina, Brasil, Chile y Colombia reportan señales de riesgo de LNH y otras neoplasias hematolinfoides cuando la exposición es prolongada y el EPP es insuficiente; en Chile, la presencia de biomarcadores de exposición (metabolitos urinarios) y alteraciones subclínicas respalda plausibilidad genotóxica/inmunotóxica. [29]

Determinantes sociales. La exposición secundaria (“take-home”) por ropa/equipos contaminados y el estrés térmico que reduce el uso de EPP amplifican el riesgo en hogares rurales. A esto se suman barreras de acceso a servicios de salud y altos niveles de informalidad, que dificultan la prevención, el diagnóstico oportuno y la vigilancia. [14,55]

#### **2.2.5.6. Perú**

Magnitud y tendencias. Los registros institucionales del INEN muestran aumento de casos atendidos por LNH entre 2000–2019, con variación regional; esta información orienta la carga asistencial, aunque no sustituye un registro poblacional con cobertura nacional y clasificación por subtipo. [30]

Contexto agrícola y exposición. Coexisten agroexportación intensiva y agricultura familiar. Se emplean herbicidas (p. ej., glifosato, paraquat), organofosforados (clorpirifós —prohibido—, malatión, diazinón) y fungicidas; biomarcadores ambientales/biológicos y encuestas ocupacionales confirman exposición relevante, con adherencia variable al EPP por calor, costo y capacitación. [31,14]

Normativa. El país prohibió organoclorados en los 90 y ha restringido paraquat (2020) y prohibido clorpirifós (vigente), en el marco del DS 001-2015-MINAGRI. Persisten retos de fiscalización y comercio informal en mercados rurales, que pueden erosionar el impacto regulatorio. [50–53]

Brechas. Falta un registro nacional de cáncer ocupacional y enlaces sistemáticos entre exposición (historia laboral, matrices ocupación-exposición, biomonitoreo) y desenlaces oncológicos; esta integración es clave para cuantificar fracciones atribuibles y orientar prioridades de control. [30,31].

#### **2.2.6. Patrones de uso, vías de exposición y biomonitoreo**

Momentos de alto riesgo. La mezcla/carga, la aplicación sin ingeniería de control (p. ej., sin cabinas ni boquillas antideriva), la reparación de equipos y el almacenamiento en vivienda concentran picos de exposición. [14]

Vías principales. La vía dérmica es la dominante en campo; la vía inhalatoria gana relevancia con viento/calor, equipos mal mantenidos o espacios cerrados; la vía para-ocupacional (“take-home”) afecta a convivientes por transferencia en ropa y superficies. [14,55]

Biodetección objetiva. La inhibición de colinesterasas (OP/carbamatos) y los metabolitos urinarios (p. ej., glifosato, piretroides, organofosforados) confirman exposición interna y permiten validar cuestionarios y modelar intensidad/temporada. En escenarios andinos y de costa peruana, estos biomarcadores han evidenciado exposición crónica y co-exposición a múltiples ingredientes. [31]

### **2.2.7. Síntesis crítica comparativa**

Coherencia general. La evidencia converge en un incremento del riesgo de LNH asociado a pesticidas, mayor cuando la exposición acumulada es elevada y el EPP es insuficiente; la consistencia mejora al desagregar por subtipo y por ingredientes activos específicos (p. ej., fenólicos, organofosforados, organoclorados). [5–9,63]

Controversias y método. La discrepancia entre AHS 2018 (sin asociación global para glifosato) y el metaanálisis 2019 (aumento en alta exposición) se explica por métricas de exposición, clasificación de “alta dosis”, lags/latencias, co-exposición y análisis por subtipos. En paralelo, las evaluaciones regulatorias europeas 2023 renovaron la autorización de glifosato con condiciones y gestión de riesgos, lo que no elimina la necesidad de precaución en contextos de campo con multi-exposición y calor. [45–46,64–66]

Heterogeneidad regional y prioridades. Europa dispone de marcos robustos y redes de vigilancia; América del Norte aporta cohortes de alta calidad; América Latina combina alta exposición, HHP aún en uso, informalidad y débil vigilancia; Perú ha avanzado normativamente, pero requiere fiscalización efectiva, biomonitorización, historia laboral en registros oncológicos y protección térmica-compatible que mejore la adherencia al EPP. [14,64–66,28–31]

## **2.2.8. Métricas epidemiológicas ampliadas: frecuencia, distribución, determinantes, gravedad y tendencias**

### **2.2.8.1. Frecuencia**

Definiciones clave. La incidencia estima los casos nuevos en un periodo (p. ej., por 100 000 personas-año), mientras que la prevalencia contabiliza todos los casos vivos (p. ej., a 5 años). Para comparaciones entre países se usan tasas ajustadas por edad (ASR) con población estándar mundial, lo que corrige diferencias demográficas entre poblaciones.

Panorama global. En 2022 se estimaron  $\approx 553\,000$  casos nuevos de LNH y  $\approx 251\,000$  muertes a nivel mundial; la prevalencia a 5 años superó 1,2 millones de personas. Las ASR de incidencia y mortalidad son más altas en regiones de altos ingresos (América del Norte, Europa, Australia/Nueva Zelanda) y más bajas en gran parte de Asia y África; sin embargo, el número absoluto de casos crece en regiones de ingresos medios por expansión y envejecimiento poblacional. [32]

Estados Unidos. Los sistemas SEER reportan incidencia  $\approx 19/100\,000$  y mortalidad  $\approx 5/100\,000$  (tasas ajustadas); conviven  $>800\,000$  personas con antecedente de LNH, reflejando la combinación de elevada supervivencia y tamaño poblacional.

La prevalencia es heterogénea por subtipo (p. ej., mayor para linfomas indolentes) y por grupos de edad. [33]

Perú. Los registros institucionales del INEN documentaron 10 903 casos nuevos de LNH entre 2000–2019. Esta cifra refleja la carga asistencial en centros oncológicos nacionales y su incremento temporal, aunque todavía no equivale a una tasa poblacional —por la ausencia de cobertura completa de registros de cáncer poblacionales a nivel nacional—, lo que subraya la necesidad de consolidarlos para estimar incidencia y prevalencia comparables internacionalmente. [30]

#### **2.2.8.2. Distribución**

Persona. El LNH aumenta con la edad: la mediana de diagnóstico en países de altos ingresos se ubica en la sexta-séptima década, y existe un predominio leve en varones ( $\approx 1,2-1,4:1$ ). La distribución por subtipo (p. ej., linfoma difuso de células B grandes [LDCBG], linfoma folicular) condiciona perfiles de edad y pronóstico; los linfomas T/NK son menos frecuentes y suelen tener comportamiento más agresivo. [33]

Lugar. Las tasas ajustadas son más altas en América del Norte/Europa y Australia/Nueva Zelanda, intermedias en partes de Asia y Oceanía, y menores en promedio en América Latina; no obstante, el número absoluto de casos en América Latina crece por transición demográfica y diagnóstico más extendido. [32]

Tiempo. Globalmente, la mortalidad ajustada por edad descende (terapias y soporte mejorados), mientras que crecen los casos y los DALYs absolutos por envejecimiento y crecimiento poblacional. [34]

Contexto agrícola. Áreas rurales con agricultura intensiva y trabajo estacional muestran mayor riesgo ocupacional y para-ocupacional (familias, comunidades colindantes) asociado a mezclas de pesticidas, adherencia limitada al EPP y vía de exposición “take-home”. Esto se ha descrito en América Latina y en análisis agrupados que vinculan patrones de uso de herbicidas e insecticidas con LNH. [2,49,29]

### **2.2.8.3. Determinantes**

Factores de riesgo ocupacionales. La literatura epidemiológica identifica asociaciones con:

- Organofosforados (p. ej., malatión, diazinón, y evidencia variable para clorpirifós),
- Herbicidas fenólicos (p. ej., 2,4-D, MCPA),
- Herbicidas a base de glifosato (señales debatidas: metaanálisis positivos frente a cohortes con resultados nulos para cáncer total),
- Organoclorados históricos (p. ej., lindano), hoy prohibidos pero persistentes ambientalmente.

En exposición elevada (acumulada/intensa) los RR/OR típicos se sitúan en 1,3–1,5, y pueden superar 2,0 en escenarios de alta intensidad/duración y bajo uso de EPP o tareas críticas (mezcla/carga). [45,49,63]

Plausibilidad biológica. Se han propuesto vías de genotoxicidad (daño directo al ADN, rupturas cromosómicas), estrés oxidativo, inmunotoxicidad (disminución de

vigilancia inmune, apoptosis linfocitaria) y disrupción endocrina. La IARC clasifica glifosato, malatión y diazinón como probablemente carcinógenos (2A) y lindano como carcinógeno (1), apoyando la plausibilidad. [16–18]

#### **2.2.8.4. Modificadores y confusión.**

- Tareas (mezcla/carga, aplicación, reparación de equipos) y tecnología (boquillas, cabinas) modulan la dosis.
- EPP: su uso efectivo se reduce por calor, sudoración y jornadas extensas; esto aumenta la dosis interna. [14]
- Exposición “take-home”: ropa/equipos contaminados aumentan la exposición doméstica. [15]
- Susceptibilidad genética (p. ej., variantes en GST/CYP) y comportamientos (p. ej., tabaquismo con posibles interacciones) alteran el riesgo observado. [19,22]
- La confusión por edad, infecciones (p. ej., EBV/VIH), y otras co-exposiciones (solventes, polvo) exige diseños con medición detallada de exposición (p. ej., IWLD) y análisis por subtipo para evitar dilución de asociaciones. [21,22]

#### **2.2.9. Gravedad**

Supervivencia. La supervivencia relativa a 5 años del LNH en países de altos ingresos ronda 74–75 %, con mejores resultados en subtipos indolentes (p. ej., folicular) y peores en subtipos agresivos (p. ej., LDCBG, T/NK) y en adultos mayores; la edad, comorbilidades y estadio al diagnóstico son determinantes mayores. [33]

Carga de enfermedad. A pesar del descenso en tasas ajustadas de mortalidad, los YLL y DALYs absolutos por LNH han aumentado globalmente en décadas recientes debido a envejecimiento, crecimiento poblacional y mejor supervivencia (más años vividos con la enfermedad). [34]

Perú. La falta de estimaciones poblacionales de letalidad, YLL o DALYs específicos para LNH limita la evaluación comparativa; avanzar hacia registros poblacionales enlazados con historia laboral permitirá medir impacto y orientar prioridades de prevención y acceso a tratamiento. [30]

#### **2.2.10. Tendencias**

Países de altos ingresos. La incidencia ajustada muestra estabilidad o leve descenso reciente, con mortalidad ajustada en disminución sostenida (mejoras diagnósticas, terapias dirigidas/anticuerpos, soporte). [33,34]

América Latina. Persiste la exposición ocupacional elevada con brechas regulatorias y de fiscalización, además de informalidad laboral; estas condiciones favorecen la multiexposición y dificultan la prevención, con incremento relativo de la carga de enfermedad y de las intoxicaciones agudas reportadas. [2,28]

Perú. Es prioritario consolidar registros poblacionales de cáncer con clasificación por subtipo y vínculo ocupacional, para estimar tendencias reales de incidencia, supervivencia y mortalidad; integrar datos de exposición (p. ej., matrices ocupación-exposición, biomonitoreo) con registros oncológicos permitirá proyecciones más confiables y definición de metas de control. [30]

### **2.2.11. Marco normativo vigente en el Perú sobre el uso de pesticidas y protección de la salud ocupacional**

El marco normativo peruano en materia de plaguicidas agrícolas se estructura en torno a tres ejes principales:

1. Regulación sanitaria y agraria, a cargo del Servicio Nacional de Sanidad Agraria (SENASA);
2. Gestión ambiental y salud pública, supervisada por DIGESA y el Ministerio del Ambiente (MINAM);
3. Protección de la salud y seguridad en el trabajo, bajo competencia del Ministerio de Trabajo y Promoción del Empleo (MTPE) y el Ministerio de Salud (MINSU).

#### **2.2.11.1. Normativa general sobre plaguicidas agrícolas**

El Decreto Supremo N.º 001-2015-MINAGRI, Reglamento para el Registro, Control y Fiscalización de Plaguicidas Químicos de Uso Agrícola (PQUA), constituye la norma principal.

Este reglamento asigna al SENASA la función de autorizar el registro, importación, comercialización, formulación y uso de plaguicidas, estableciendo requisitos de etiquetado, almacenamiento, transporte y eliminación de envases [91].

El reglamento adopta la clasificación toxicológica de la OMS (Clase Ia–III), exige estudios de toxicología aguda y crónica para el registro, e impone restricciones o prohibiciones cuando existen evidencias de efectos carcinogénicos o de disrupción endocrina.

En concordancia con esta normativa, el Perú ha prohibido o restringido varios plaguicidas altamente peligrosos (*Highly Hazardous Pesticides – HHP*), entre ellos:

- Organoclorados (DDT, endosulfán, aldrín, dieldrín), prohibidos desde los años 1990 conforme al Convenio de Estocolmo [92].
- Paraquat, carbofurán, metamidofós y clorpirifós, restringidos o prohibidos entre 2015 y 2023[93–95].

Asimismo, el SENASA actualiza periódicamente el *Listado Oficial de Plaguicidas Prohibidos y Restringidos* y realiza monitoreos de residuos químicos en alimentos[96].

### **2.2.11.2. Normas de salud ocupacional aplicables**

El Decreto Supremo N.º 005-2012-TR, Reglamento de la Ley de Seguridad y Salud en el Trabajo (Ley N.º 29783), obliga a los empleadores agrícolas a identificar peligros, evaluar riesgos y adoptar medidas preventivas frente a agentes químicos, incluidos los plaguicidas[97].

Entre las obligaciones específicas destacan:

- Proveer equipos de protección personal (EPP) adecuados (guantes, mascarillas, overoles impermeables, gafas).
- Implementar vigilancia médica ocupacional periódica, con énfasis en parámetros biológicos como colinesterasas y transaminasas.
- Capacitar a los trabajadores sobre riesgos químicos y procedimientos seguros de mezcla y aplicación.
- Notificar enfermedades ocupacionales al Sistema Nacional de Vigilancia de la Salud en el Trabajo (SIVISO).

La Norma Técnica de Salud N.º 178-MINSA/INS-V.01 (2018) establece los lineamientos de vigilancia de intoxicaciones agudas por plaguicidas, con

definiciones clínicas, flujogramas de notificación y responsabilidades de los establecimientos de salud[98].

No obstante, su cobertura aún es limitada: según el *Boletín Epidemiológico MINSA 2022*, menos del 10 % de los trabajadores agrícolas accede a monitoreo biológico regular[99].

### **2.2.11.3. Regulaciones ambientales y compromisos internacionales**

El Perú es Estado Parte de los principales convenios internacionales en materia de pesticidas:

- Convenio de Rotterdam (1998): regula el consentimiento fundamentado previo en el comercio internacional de plaguicidas peligrosos[100].
- Convenio de Estocolmo (2001): prohíbe o restringe contaminantes orgánicos persistentes (POP) como los organoclorados[92].
- Convenio de Basilea (1989): establece lineamientos para la eliminación de desechos peligrosos, incluidos envases y residuos de plaguicidas[101].

A nivel nacional, la Ley General del Ambiente (Ley N.º 28611) y el Reglamento de Gestión y Manejo de Residuos Sólidos (DS N.º 014-2017-MINAM) exigen la disposición segura de envases y productos caducos, bajo responsabilidad del usuario y del distribuidor.

### **2.2.11.4. Brechas y desafíos en la aplicación normativa**

Pese al marco legal existente, diversos informes técnicos del MINSA, SENASA y la Defensoría del Pueblo evidencian debilidades en la fiscalización, el control del mercado informal y la vigilancia médica[99,102].

Entre las principales brechas destacan:

- Venta libre e informal de pesticidas, incluso de productos Clase Ia/Ib, sin supervisión sanitaria efectiva.
- Ausencia de registro sistemático de enfermedades ocupacionales por plaguicidas, lo que impide estimar la carga real de morbilidad.
- Falta de integración entre las bases de datos de SENASA (uso y registro) y MINSA (intoxicaciones).
- Limitada cobertura de biomonitoreo, especialmente en trabajadores de pequeñas unidades agrícolas y en la agricultura familiar.

El alineamiento con las directrices de la OMS–FAO (2019) sobre *plaguicidas altamente peligrosos (HHP)* requiere fortalecer:

- La evaluación periódica de toxicidad crónica y carcinogenicidad.
- La sustitución progresiva por alternativas menos peligrosas (manejo integrado de plagas, control biológico).
- La capacitación técnica continua y la certificación de aplicadores.

Desde la perspectiva metodológica, estas brechas normativas deben incorporarse como variables contextuales en estudios epidemiológicos: la falta de cumplimiento efectivo puede actuar como modificador del efecto o fuente de sesgo no diferencial al estimar la exposición real.

#### **2.2.11.5. Síntesis analítica**

El marco normativo peruano muestra avances formales (prohibición de HHP, adopción de clasificación OMS, obligación de vigilancia médica) pero deficiencias sustantivas en su cumplimiento operativo.

En términos de salud ocupacional, el país aún enfrenta:

- Insuficiente cobertura de vigilancia biológica y médica,

- Capacitación desigual,
- Fiscalización limitada en zonas agrícolas de exportación y agricultura familiar.

Esta situación genera una brecha entre la normativa declarada y la práctica laboral real, lo que amplifica los riesgos de exposición crónica a pesticidas y limita la capacidad del sistema de salud para detectar tempranamente efectos tóxicos o carcinogénicos.

### **2.3. CAPÍTULO III: Medidas preventivas y recomendaciones en salud ocupacional, políticas públicas y estrategias de vigilancia epidemiológica.**

La agricultura contemporánea constituye uno de los pilares fundamentales del desarrollo económico, la seguridad alimentaria y el empleo en el mundo. En América Latina, y particularmente en el Perú, el sector agrícola representa una fuente de sustento para millones de personas y un motor clave para la exportación. Sin embargo, este crecimiento productivo ha venido acompañado de un incremento sostenido en el uso de pesticidas y agroquímicos, cuya aplicación intensiva ha generado una preocupación creciente por sus efectos adversos en la salud humana y el medio ambiente [1,2].

Los pesticidas, definidos como sustancias químicas destinadas a prevenir, destruir o controlar organismos considerados plagas, han sido ampliamente empleados para proteger cultivos frente a insectos, malezas, hongos y otras amenazas. Aunque su utilización ha contribuido significativamente a mejorar los rendimientos agrícolas, su manipulación inadecuada representa un riesgo severo para la salud de los trabajadores agrícolas. La exposición ocupacional puede producirse por diversas vías —dérmica, inhalatoria y oral— y generar tanto intoxicaciones agudas como enfermedades crónicas, entre las que destaca el linfoma no Hodgkin (LNH) [3,4].

De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS), cada año se producen más de 385 millones de casos de intoxicaciones no intencionales por pesticidas, con una carga desproporcionada en los países de ingresos bajos y medios, donde las medidas de control y vigilancia son insuficientes [5]. En América Latina, la situación es especialmente preocupante: más del 50 % de los trabajadores agrícolas

están expuestos de forma directa o indirecta a plaguicidas de alta toxicidad, muchas veces sin equipo de protección personal (EPP) ni capacitación adecuada [3]. En el Perú, estudios recientes del Ministerio de Salud (2024) indican que cada año se notifican entre 1,000 y 1,500 casos de intoxicación aguda por plaguicidas, aunque se estima que la subnotificación podría ser del 60 % [6].

El problema trasciende las intoxicaciones agudas. La evidencia científica acumulada durante las últimas dos décadas ha demostrado que la exposición crónica, incluso a dosis bajas, puede producir efectos neurológicos, endocrinos, reproductivos y carcinogénicos. Dentro de los cánceres asociados, el LNH ha emergido como una de las neoplasias hematológicas más vinculadas a la exposición prolongada a herbicidas, insecticidas y fungicidas. La Agencia Internacional para la Investigación sobre el Cáncer (IARC) ha clasificado varios pesticidas, entre ellos el glifosato, el malatión y el diazinón, como “probablemente carcinogénicos para humanos” (Grupo 2A) [16-18]. Este hallazgo ha generado un debate global sobre la necesidad de adoptar políticas más restrictivas y mecanismos de vigilancia epidemiológica más eficaces.

En el contexto peruano, la dependencia del sector agroexportador y la informalidad laboral agravan el problema. Miles de trabajadores agrícolas, muchos de ellos migrantes, manipulan pesticidas en condiciones precarias, con escasa supervisión y sin acceso a programas de salud ocupacional. Las regiones de Ica, La Libertad y Arequipa concentran la mayor parte de estas actividades, donde los cultivos de espárrago, uva, arándano y palta implican un uso intensivo de agroquímicos [4]. La falta de controles adecuados, la reutilización de envases contaminados y la

exposición doméstica secundaria aumentan la carga de riesgo en estas comunidades rurales.

El linfoma no Hodgkin, una neoplasia maligna que afecta el sistema linfático, se ha convertido en un indicador relevante de los impactos de la exposición crónica a pesticidas. Estudios epidemiológicos internacionales como el Agricultural Health Study (AHS) en Estados Unidos, y revisiones sistemáticas recientes en América Latina, han demostrado una asociación estadísticamente significativa entre la exposición prolongada a pesticidas y un mayor riesgo de desarrollar LNH [45,49]. En Perú, aunque la investigación local es limitada, los datos del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN, 2025) confirman un incremento sostenido en los casos de LNH durante las últimas dos décadas, con tasas de incidencia más elevadas en zonas rurales agrícolas [30].

La salud ocupacional, entendida como la disciplina que promueve el bienestar físico, mental y social de los trabajadores, enfrenta en la agricultura un desafío multidimensional. No se trata únicamente de prevenir intoxicaciones, sino de comprender los mecanismos de exposición, los determinantes sociales y los contextos culturales que influyen en las prácticas laborales. La aplicación del enfoque de “jerarquía de controles” —que prioriza la eliminación, sustitución, control técnico y protección personal— constituye un pilar esencial para la prevención. Asimismo, la integración de la vigilancia epidemiológica y el biomonitoreo permite identificar exposiciones subclínicas y anticipar riesgos antes de que se manifiesten clínicamente [38].

En este contexto, resulta imperativo desarrollar estrategias basadas en evidencia científica que orienten políticas públicas de salud ocupacional agrícola. La revisión y el análisis epidemiológico del LNH asociado a pesticidas ofrecen una oportunidad única para fortalecer los sistemas de vigilancia, actualizar la normativa nacional y promover prácticas agrícolas sostenibles. Este capítulo, por tanto, se propone analizar los fundamentos epidemiológicos, las medidas preventivas y las recomendaciones en salud ocupacional, con énfasis en su aplicabilidad al contexto peruano, a fin de orientar políticas de intervención, fiscalización y educación sanitaria.

### **2.3.1. Fundamentos epidemiológicos y justificación preventiva**

El linfoma no Hodgkin (LNH) constituye un grupo heterogéneo de neoplasias malignas originadas en células linfoides, cuya incidencia ha aumentado de forma sostenida en las últimas décadas. Según datos del Global Cancer Observatory (GLOBOCAN 2024), el LNH representa el 2.8 % de todos los nuevos casos de cáncer a nivel mundial, con una incidencia de 5.6 por cada 100 000 habitantes y una mortalidad global estimada de 3.1 por 100 000 [32]. En el Perú, el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN) reportó más de 10 900 casos entre 2000 y 2019, siendo una de las cinco neoplasias hematológicas más frecuentes [30]. La evidencia epidemiológica señala una fuerte correlación entre la exposición ocupacional a pesticidas y el riesgo de desarrollar LNH. Metaanálisis recientes, como los realizados por Zhang et al. (2019) y De Roos et al. (2022), confirman una asociación significativa, especialmente con herbicidas a base de glifosato, insecticidas organofosforados (malatión, diazinón) y herbicidas fenólicos [46,49]. Estos compuestos inducen mecanismos biológicos plausibles como estrés

oxidativo, genotoxicidad y disfunción inmunológica que contribuyen al desarrollo de linfomas.

Desde la perspectiva preventiva, los hallazgos epidemiológicos justifican la adopción de medidas multiescalares que reduzcan la exposición en la fuente, el ambiente y el trabajador. En países como Estados Unidos y Canadá, los programas de biomonitorio de pesticidas en trabajadores agrícolas han permitido identificar alteraciones subclínicas en colinesterasas y marcadores hepáticos antes de que se manifiesten síntomas clínicos [35,33]. En América Latina, Chile y Costa Rica han logrado avances en vigilancia médica y promoción del manejo integrado de plagas (MIP), pero el Perú aún enfrenta rezagos significativos.

La vigilancia epidemiológica y el biomonitorio no solo permiten cuantificar la exposición, sino también orientar intervenciones basadas en riesgo. Por ejemplo, el uso de biomarcadores como la actividad de colinesterasa o la detección de metabolitos urinarios de glifosato se ha consolidado como un método eficaz para detectar exposiciones tempranas [33]. Sin embargo, para ser efectivos, estos programas deben integrarse a un sistema nacional de salud ocupacional agrícola, con apoyo interinstitucional entre el Ministerio de Salud, SENASA y los gobiernos regionales.

### **2.3.2. Jerarquía de controles y estrategias preventivas**

La jerarquía de controles es el principio rector de la salud ocupacional moderna, aplicable también al contexto agrícola. Su objetivo es controlar los riesgos desde la fuente, pasando por el medio ambiente y culminando en la protección del trabajador. En el caso de los pesticidas, este enfoque se traduce en la

implementación escalonada de estrategias que van desde la eliminación de los productos más peligrosos hasta el fortalecimiento de los programas de vigilancia y capacitación.

### **2.3.2.1. Eliminación y sustitución**

La eliminación de pesticidas altamente peligrosos (HHP) es el primer paso hacia una agricultura más segura. De acuerdo con la FAO y la OMS, se consideran HHP aquellos productos que presentan toxicidad aguda elevada, persistencia ambiental o potencial carcinogénico comprobado [19]. Estos compuestos incluyen organofosforados como el paratión y el metamidofós, herbicidas como el paraquat y organoclorados como el lindano, varios de los cuales han sido prohibidos en numerosos países pero siguen presentes en algunos mercados latinoamericanos.

La sustitución implica reemplazar estos compuestos por alternativas menos tóxicas o métodos no químicos. Los biopesticidas, formulados a partir de microorganismos o extractos vegetales, se han consolidado como opciones viables. Estudios recientes en Perú (Chávez-Dulanto et al., 2024) muestran que el uso de biopesticidas reduce hasta en 60 % la carga química sin afectar la productividad de cultivos de exportación como la palta y el arándano. Además, estos productos presentan menor persistencia ambiental y riesgo para los polinizadores [79].

Otra alternativa es la adopción de manejo integrado de plagas (MIP), que combina medidas culturales, biológicas y químicas con base en el monitoreo de plagas. En regiones como Ica y La Libertad, la implementación de MIP ha permitido reducir el uso de pesticidas de alta toxicidad, promoviendo prácticas sostenibles [80]. En el ámbito normativo, el Plan de Acción Regional sobre Plaguicidas Altamente

Peligrosos 2023–2030 de la OPS y la FAO recomienda que los países de América Latina establezcan plazos para eliminar progresivamente los HHP y capaciten a los agricultores en alternativas seguras [4].

#### **2.3.2.2. Controles de ingeniería**

Las medidas de ingeniería buscan modificar el entorno físico o los equipos para minimizar la exposición del trabajador. Estas intervenciones son especialmente relevantes en el sector agrícola, donde las condiciones climáticas y la dispersión de pesticidas aumentan el riesgo.

Entre las medidas más efectivas destacan:

- **Sistemas cerrados de mezcla y aplicación:** Evitan la manipulación directa de pesticidas concentrados. Su implementación reduce hasta en 85 % la exposición dérmica, según estudios del European Food Safety Authority (EFSA, 2023) [82].
- **Cabinas presurizadas en maquinaria agrícola:** Protegen al operador durante la fumigación y limitan la inhalación de aerosoles.
- **Boquillas antideriva:** Disminuyen la dispersión de partículas y mejoran la eficiencia del uso del producto.
- **Sistemas de lavado y descontaminación:** Deben incluir duchas de emergencia y áreas específicas para el cambio de ropa.

En el contexto peruano, la implementación de sistemas cerrados puede adaptarse a equipos de bajo costo, como mochilas con válvulas de presión regulada o filtros de carbón activado. Programas de cooperación internacional podrían facilitar la transferencia tecnológica a pequeños agricultores.

### **2.3.2.3. Controles administrativos**

Los controles administrativos implican medidas organizacionales y educativas para reducir la exposición. Aunque no eliminan el riesgo, son fundamentales en entornos con recursos limitados. Estas estrategias incluyen:

1. Rotación de tareas: Permite reducir el tiempo de exposición de cada trabajador a pesticidas.
2. Capacitación continua: Los programas deben ser participativos y adaptados al nivel educativo. Se recomienda incluir módulos sobre lectura de etiquetas, mezclas seguras y primeros auxilios.
3. Registros de exposición: Deben documentar el tipo de pesticida, dosis, frecuencia y medidas de protección utilizadas.
4. Protocolos de higiene: Incluyen lavado de manos, cambio de ropa y prohibición de comer o fumar durante la aplicación.
5. Supervisión activa: Los empleadores deben garantizar que las normas de seguridad se cumplan mediante auditorías internas.

Diversos estudios en América Latina (Atabila et al., 2023; Muñoz-Quezada et al., 2024) demuestran que los programas de capacitación participativa incrementan en más del 60 % la adherencia al uso de EPP y reducen en un 40 % los casos reportados de intoxicación aguda [35,69].

### **2.3.2.4. Equipos de protección personal (EPP)**

El uso correcto del EPP es la última barrera entre el trabajador y el agente tóxico. Se recomienda emplear guantes de nitrilo, respiradores con filtros combinados,

gafas ajustadas, ropa impermeable transpirable y botas de caucho. En condiciones tropicales, la incomodidad térmica reduce la adherencia; por ello, la innovación en materiales livianos y resistentes al calor es prioritaria [38,54].

El Estado debe promover subsidios o convenios con fabricantes locales para garantizar el acceso asequible a EPP de calidad. Asimismo, se sugiere establecer normas técnicas nacionales (basadas en ISO 27065:2023) que regulen la certificación y calidad del equipo.

#### **2.3.2.5. Agricultura sostenible y manejo integrado de plagas**

El Manejo Integrado de Plagas (MIP) y la agricultura ecológica se constituyen como pilares de la prevención primaria. El MIP se basa en la combinación de métodos de control biológico, rotación de cultivos, control mecánico y uso racional de pesticidas cuando sea estrictamente necesario. Estudios de la FAO (2023) evidencian que la aplicación de MIP en países de Centroamérica redujo en 50 % el uso de pesticidas y mejoró los rendimientos agrícolas [83].

La adopción de estos sistemas en el Perú requiere fortalecimiento técnico, incentivos económicos y asistencia estatal. Los programas de certificación agrícola sostenible podrían incluir requisitos de formación en MIP y monitoreo de residuos químicos en productos exportables. Y en relación al trabajo de los pequeños agricultores, se propondrían tarjetas de acreditación para la compra y uso de estas sustancias, validadas por el Ministerio de Salud.

#### **2.3.3. Vigilancia médica, biomonitoreo y sistemas de información**

La vigilancia médica y el biomonitoreo son instrumentos fundamentales en la gestión de los riesgos asociados a la exposición a pesticidas en trabajadores

agrícolas. A través de estas herramientas es posible identificar exposiciones tempranas, evaluar la efectividad de las medidas preventivas e implementar acciones correctivas antes de que se produzcan daños irreversibles en la salud. En países en desarrollo, donde las condiciones laborales agrícolas suelen caracterizarse por informalidad y falta de cobertura médica, la vigilancia constituye la principal vía para reducir la carga de enfermedad relacionada con pesticidas [35].

### **2.3.3.1. Vigilancia médica: propósito y alcance**

La vigilancia médica en el ámbito de la salud ocupacional tiene como finalidad detectar precozmente los efectos adversos de la exposición a agentes químicos y establecer medidas correctivas. En trabajadores agrícolas, esto implica una serie de evaluaciones clínicas y de laboratorio orientadas a monitorear la función neurológica, hepática, renal y hematológica. Además, permite identificar la susceptibilidad individual y establecer un historial ocupacional continuo que relacione exposición y salud [33].

El monitoreo médico debe incluir exámenes pre-ocupacionales, periódicos y post-exposición. Los exámenes pre-ocupacionales permiten establecer valores basales (por ejemplo, niveles de colinesterasa) contra los cuales se compararán futuras mediciones. Los exámenes periódicos ayudan a detectar variaciones tempranas, mientras que los post-exposición confirman la recuperación o persistencia del daño. Esta estructura de vigilancia ha sido adoptada con éxito en países como Chile y Estados Unidos, donde programas nacionales de monitoreo de pesticidas redujeron significativamente la incidencia de intoxicaciones [35].

### **2.3.3.2. Biomonitorio: bases científicas y aplicación práctica**

El biomonitorio consiste en la medición directa de pesticidas o sus metabolitos en fluidos biológicos humanos. Permite cuantificar la dosis interna absorbida y evaluar la exposición acumulada. Las matrices biológicas más utilizadas incluyen sangre, orina, saliva y cabello, cada una con ventajas específicas según el tipo de pesticida evaluado [33].

Entre los biomarcadores más relevantes para la exposición a pesticidas destacan:

- a) **Actividad de colinesterasas:** Indicador sensible para organofosforados y carbamatos y esta puede ser eritrocitaria como biomarcador en exposición crónica o plasmática que es un biomarcador en exposición aguda, considerando que . Una disminución del 20% respecto al valor basal requiere intervención médica y suspensión temporal de la exposición [33].
- b) **Metabolitos urinarios:** Permiten evaluar la exposición reciente a pesticidas como glifosato, atrazina o piretroides. La cromatografía de gases acoplada a espectrometría de masas es la técnica analítica más utilizada [33].
- c) **Marcadores hepáticos y renales:** Elevaciones de ALT, AST y creatinina reflejan daño sistémico subclínico asociado con exposición prolongada [33].
- d) **Pruebas genotóxicas:** El ensayo cometa y los micronúcleos en linfocitos periféricos permiten identificar daño genético inducido por exposición crónica [33].
- e) **Marcadores epigenéticos y de estrés oxidativo:** Incrementos en 8-OHdG o alteraciones en la metilación del ADN se consideran predictores de daño celular y potencial cancerígeno [33].

El establecimiento de un Programa Nacional de Biomonitorio de Pesticidas (PNBP) en Perú permitiría integrar los esfuerzos dispersos en investigación y vigilancia sanitaria. Dicho programa debería contemplar la creación de laboratorios regionales certificados, protocolos estandarizados de muestreo y mecanismos de retroalimentación hacia los trabajadores. La experiencia de Washington State (EE. UU.) demuestra que un monitoreo bien diseñado puede reducir hasta un 50% las intoxicaciones laborales [35].

### **2.3.3.3. Sistemas de información y vigilancia epidemiológica**

Un sistema eficaz de vigilancia médica y ambiental requiere de una plataforma de información sólida que centralice los datos clínicos, epidemiológicos y ambientales. En este sentido, el Sistema Nacional de Información sobre Pesticidas (SINEP) propuesto por el MINSA representa un paso estratégico hacia la integración de registros de intoxicaciones agudas, monitoreos biológicos y evaluaciones ambientales [84]. Esta base de datos digital debe incluir mecanismos de georreferenciación para identificar zonas agrícolas de riesgo y permitir el análisis espacio-temporal de los casos reportados [90].

A nivel internacional, programas como el SENSOR-Pesticides de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC/NIOSH) han demostrado la eficacia de la vigilancia activa, basada en la notificación obligatoria de casos por parte de los servicios de salud y la participación de redes regionales de toxicología [85]. La adaptación de este modelo en Perú podría fortalecer la detección temprana, reducir la subnotificación y generar evidencia para políticas públicas de prevención.

#### **2.3.3.4. Participación comunitaria e intersectorialidad**

La vigilancia comunitaria es un componente clave para ampliar el alcance de los programas de salud ocupacional. En comunidades rurales, la formación de promotores de salud y comités locales de vigilancia ambiental ha demostrado mejorar la identificación de casos sospechosos y fomentar prácticas seguras en el manejo de pesticidas [86]. Esta estrategia participativa, promovida por la OPS en varios países de América Latina, refuerza el enfoque de salud pública basada en la comunidad.

La intersectorialidad, por su parte, resulta indispensable. La articulación entre el Ministerio de Salud (MINSA), el Servicio Nacional de Sanidad Agraria (SENASA), el Ministerio del Ambiente (MINAM) y las universidades públicas permitirá consolidar una red nacional de vigilancia con recursos compartidos y protocolos uniformes. Asimismo, la cooperación internacional con la OMS y la FAO puede fortalecer la capacidad técnica y garantizar el acceso a tecnología analítica avanzada [87].

#### **2.3.3.5. Retos, innovaciones y perspectivas futuras**

Entre los principales retos que enfrenta el Perú se encuentran la falta de infraestructura de laboratorio, la escasa formación en toxicología ocupacional y la débil integración entre los sistemas de información de salud, agricultura y ambiente.

Para superarlos, se propone:

- Implementar laboratorios móviles de monitoreo ambiental y biológico en regiones agrícolas.

- Introducir herramientas digitales (aplicaciones móviles y sistemas GIS) para el reporte y seguimiento de casos.
- Desarrollar un registro nacional de trabajadores agrícolas expuestos, con información estandarizada sobre tipo de pesticida y duración de exposición.
- Fomentar la capacitación continua de médicos ocupacionales, ingenieros ambientales y técnicos agrícolas.

A nivel tecnológico, el uso de biosensores portátiles y análisis espectroscópicos rápidos podría revolucionar la detección de pesticidas en campo, reduciendo los tiempos de respuesta y mejorando la cobertura del monitoreo [83]. Estas innovaciones, sumadas al fortalecimiento de la educación sanitaria, permitirán avanzar hacia un sistema de vigilancia integral y sostenible.

#### **2.3.4. Políticas públicas y marco normativo**

Las políticas públicas en salud ocupacional agrícola deben enmarcarse en un enfoque de derechos humanos, sostenibilidad ambiental y equidad social. La agricultura, como motor económico del país, no puede desligarse de la protección de la salud de quienes la sustentan. Por ello, el desarrollo de marcos normativos sólidos y la adopción de estándares internacionales son esenciales para garantizar la gobernanza, la transparencia y la responsabilidad compartida entre el Estado, los empleadores y los trabajadores [79].

La salud ocupacional agrícola debe alinearse con los principios del trabajo decente promovidos por la Organización Internacional del Trabajo (OIT) y los Objetivos de Desarrollo Sostenible (ODS), particularmente el ODS 3 (salud y bienestar), el ODS 8 (trabajo decente y crecimiento económico) y el ODS 12 (producción y consumo

responsables). Estas metas globales subrayan la necesidad de armonizar el crecimiento agrícola con la preservación de la salud y el ambiente [79].

#### **2.3.4.1. Marco normativo internacional**

El Perú es signatario de varios instrumentos internacionales que establecen obligaciones en materia de control de sustancias químicas peligrosas y de protección laboral:

- Convenio de Rotterdam (1998): Regula el comercio internacional de productos químicos peligrosos mediante el consentimiento fundamentado previo (PIC). Su aplicación requiere fortalecer los mecanismos de registro y notificación de pesticidas importados y exportados [38].
- Convenio de Estocolmo (2001): Promueve la eliminación progresiva de contaminantes orgánicos persistentes (COP), como el DDT y el lindano, aún detectables en algunos suelos agrícolas del país [37].
- Convenio 184 de la OIT (2001): Garantiza la seguridad y salud en la agricultura, enfatizando el acceso a servicios médicos, capacitación continua y protección de los grupos vulnerables, como mujeres y trabajadores temporales [37].

El cumplimiento efectivo de estos tratados exige el fortalecimiento técnico del Servicio Nacional de Sanidad Agraria (SENASA) y la Dirección General de Salud Ambiental (DIGESA), así como una coordinación intersectorial permanente. Además, el Estado debe fomentar la participación activa de los trabajadores y productores agrícolas en la formulación de políticas públicas, asegurando la

transparencia y el acceso a la información ambiental, tal como lo establece el Acuerdo de Escazú (2021) [67].

#### **2.3.4.2. Políticas nacionales y acciones prioritarias**

A nivel nacional, el Perú cuenta con un marco normativo en evolución. Sin embargo, la brecha entre la legislación y su aplicación práctica sigue siendo amplia.

Para avanzar hacia una agricultura segura y sostenible, se recomienda:

1. Actualizar el Reglamento Nacional de Plaguicidas (DS 001-2015-MIDAGRI): Incorporar la lista actualizada de plaguicidas altamente peligrosos (HHP) publicada por PAN International (2024), prohibiendo gradualmente aquellos que representan un riesgo severo para la salud y el ambiente [53].
2. Crear un Registro Único de Aplicadores Agrícolas: Este registro debería incluir licencias renovables cada dos años, capacitación certificada y evaluaciones de salud ocupacional periódicas [39].
3. Fomentar la sustitución tecnológica: Establecer incentivos fiscales y créditos verdes para promover la adopción de biopesticidas y tecnologías de bajo impacto, alineadas con certificaciones internacionales como GlobalG.A.P. o Rainforest Alliance [81].
4. Fortalecer la vigilancia sanitaria: Consolidar el Programa Nacional de Biomonitorio de Pesticidas (PNBP) en coordinación con el MINSA, SENASA y las direcciones regionales de salud, priorizando zonas de alta exposición agrícola [83].

5. Impulsar la participación comunitaria: Crear comités locales de vigilancia ambiental y salud rural con enfoque participativo, asegurando que los trabajadores y sus familias reciban educación sobre el riesgo químico y medidas preventivas [85].

Estas acciones deben integrarse dentro de una Política Nacional de Salud Ocupacional Agrícola, articulada con la Política Nacional del Ambiente y el Plan Nacional de Agricultura Sostenible. La transversalidad de estas políticas permitiría un control más efectivo de los pesticidas y una mayor protección de los ecosistemas.

#### **2.3.4.3. Perspectivas y desafíos futuros**

Los desafíos futuros del Perú en materia de salud ocupacional agrícola se centran en cuatro ejes principales:

a. Fortalecimiento institucional: Es indispensable dotar de recursos y capacidades técnicas a las entidades responsables del control y vigilancia, incluyendo laboratorios regionales acreditados, sistemas digitales interoperables y personal capacitado en toxicología ambiental [79].

b. Implementación de sistemas de información integrados: La creación de una base nacional que unifique los datos de exposición, biomonitorio y registros de cáncer permitiría identificar correlaciones entre exposición y enfermedad, mejorando la toma de decisiones [81].

c. Educación y formación técnica: Se debe incluir la salud ocupacional agrícola en los programas curriculares de universidades y centros técnicos, con énfasis en prevención, bioseguridad y manejo de plaguicidas. La capacitación continua de los trabajadores agrícolas es esencial para reducir la exposición [86].

d. Innovación y cooperación internacional: El desarrollo de sensores portátiles, análisis de residuos en tiempo real y herramientas digitales de trazabilidad son avances tecnológicos que pueden fortalecer la vigilancia y transparencia del sistema. La cooperación con la FAO, OMS y OPS permitirá acceder a mejores prácticas y financiamiento para modernizar los mecanismos de control [21].

Además, se debe promover la transición hacia una agricultura ecológica y climáticamente inteligente, basada en el manejo integrado de plagas, el uso racional de agroquímicos y la diversificación de cultivos. Esto no solo reducirá los riesgos sanitarios, sino que también incrementará la resiliencia frente al cambio climático.

En resumen, las políticas públicas y el marco normativo deben evolucionar hacia un modelo de gobernanza participativa y basada en evidencia. El reto del Perú no radica únicamente en crear leyes, sino en garantizar su cumplimiento efectivo y monitorear sus impactos. Solo así se podrá consolidar un sistema agrícola sostenible, equitativo y protector de la salud humana.

### **2.3.5. Estrategias de vigilancia epidemiológica y evaluación**

La vigilancia epidemiológica en el contexto de la exposición a pesticidas debe estructurarse como un sistema integral, dinámico y participativo, capaz de articular información desde el nivel local hasta el nacional. Su finalidad es identificar de manera temprana los patrones de exposición, cuantificar el riesgo de enfermedad y evaluar la efectividad de las políticas de salud ocupacional. Un sistema de vigilancia bien diseñado permite detectar variaciones en los indicadores de salud, orientar la toma de decisiones y establecer intervenciones basadas en evidencia [88].

### **2.3.5.1. Estructura del sistema de vigilancia**

La vigilancia debe operar en tres niveles interconectados:

- Nivel local: Los centros de salud rurales y establecimientos de primer nivel son responsables de registrar casos de intoxicaciones agudas, aplicar pruebas rápidas de colinesterasa, realizar encuestas de exposición y notificar los casos al nivel regional. La capacitación del personal sanitario en diagnóstico clínico y manejo de intoxicaciones es clave para garantizar la calidad de los reportes [36].
- Nivel regional: Las direcciones regionales de salud consolidan la información proveniente de los establecimientos locales, analizan las tendencias epidemiológicas y coordinan con el SENASA y las redes de salud ocupacional para implementar acciones preventivas o correctivas. También deben promover investigaciones operativas y la vigilancia ambiental en zonas agrícolas de riesgo [85].
- Nivel nacional: El Centro Nacional de Epidemiología, Prevención y Control de Enfermedades (CDC-Perú) tiene la función de integrar los datos de todas las regiones, generar reportes periódicos, emitir alertas sanitarias y coordinar la respuesta intersectorial. Asimismo, debe garantizar la interoperabilidad con el Sistema Nacional de Información sobre Pesticidas (SINEP) y el Registro Nacional de Cáncer, facilitando el análisis geoespacial y la vigilancia longitudinal [46].

### **2.3.5.2. Indicadores y evaluación del sistema**

Los indicadores principales del sistema incluyen: (a) tasa anual de incidencia de LNH ocupacional ajustada por edad y región, (b) proporción de trabajadores con alteraciones en colinesterasa, (c) número de casos confirmados de intoxicación

aguda y crónica, (d) cumplimiento de la normativa sobre uso de EPP y (e) cobertura de programas de capacitación en manejo seguro de plaguicidas. Estos indicadores deben ser evaluados mediante auditorías internas y revisiones anuales, permitiendo identificar brechas, priorizar intervenciones y definir metas de mejora continua [86].

La evaluación debe integrar herramientas de vigilancia digital, como plataformas de registro electrónico y análisis geoespacial (GIS), que faciliten la identificación de focos de exposición y la respuesta rápida ante emergencias químicas. La cooperación con la OMS, la OPS y la FAO es esencial para fortalecer las capacidades técnicas y acceder a metodologías de vanguardia en vigilancia ambiental y ocupacional [67].

### **2.3.5.3. Recomendaciones prácticas**

Para fortalecer el sistema nacional de vigilancia en el Perú se recomienda:

1. Implementar un marco normativo actualizado que establezca la obligatoriedad del reporte de intoxicaciones por plaguicidas en todos los niveles de atención sanitaria.
2. Capacitar y certificar al personal de salud en diagnóstico, notificación y manejo de casos de exposición ocupacional.
3. Desarrollar una base de datos interoperable entre el CDC-Perú, el MINSA, el SENASA y el MINAM para consolidar información de salud, ambiente y trabajo.
4. Incorporar tecnologías móviles y sistemas de alerta temprana que permitan el monitoreo en tiempo real en zonas rurales.

5. Fortalecer la cooperación internacional, promoviendo proyectos piloto de vigilancia integrada financiados por la OPS o la FAO.

En síntesis, un sistema de vigilancia epidemiológica sólido y sostenible debe combinar tecnología, capacitación, cooperación y participación comunitaria. Solo mediante una articulación efectiva entre los niveles local, regional y nacional será posible reducir la carga de enfermedad asociada a pesticidas y proteger la salud de los trabajadores agrícolas [84–87]

### III. CONCLUSIONES

El uso intensivo e históricamente desregulado de pesticidas en el sector agrícola peruano representa un problema de salud pública y ocupacional de alta prioridad. La evidencia científica revisada demuestra una asociación coherente, biológicamente plausible y epidemiológicamente consistente entre la exposición prolongada a pesticidas —especialmente herbicidas y organofosforados— y el riesgo de linfoma no Hodgkin en trabajadores agrícolas.

En relación a la Identificación de los principales tipos de pesticidas utilizados y la frecuencia de exposición en la población agrícola, podemos mencionar que En el Perú, los pesticidas más utilizados pertenecen a los grupos organofosforados, carbamatos, piretroides, herbicidas (glifosato, paraquat, atrazina) y fungicidas triazólicos y ditiocarbamatos, empleados principalmente en cultivos de exportación (uvas, arándanos, espárragos, paltas y cítricos).

Los organofosforados (clorpirifós, malatión, diazinón) y carbamatos (carbaril, metomil) continúan siendo los responsables de la mayoría de las intoxicaciones agudas registradas, pese a la existencia de restricciones normativas.

La frecuencia de exposición es elevada: más del 75 % de los trabajadores agrícolas realiza tareas de aplicación entre una y tres veces por semana, y un 25 % lo hace casi a diario, lo que configura un patrón de exposición crónica y acumulativa.

A nivel comparativo, mientras los países desarrollados han sustituido gradualmente los plaguicidas de alta toxicidad por formulaciones de menor riesgo y sistemas de manejo integrado de plagas (MIP), en el Perú persiste el uso informal y la limitada fiscalización, manteniendo brechas importantes en la protección de la salud laboral.

Cuando Determinamos el riesgo de Linfoma no Hodgkin (LNH) en trabajadores agrícolas y su exposición a los principales pesticidas, la evidencia epidemiológica y toxicológica confirma una asociación significativa entre la exposición prolongada a pesticidas y el incremento del riesgo de LNH, con riesgos relativos que oscilan entre 1.3 y 2.5, y hasta 4 veces más altos en escenarios de alta intensidad y baja protección personal.

Los herbicidas glifosato y paraquat, así como los insecticidas organofosforados (malatión, diazinón, clorpirifós), presentan mecanismos biológicos plausibles: genotoxicidad, estrés oxidativo, inmunosupresión y disrupción endocrina, que explican su potencial linfomagénico.

En Perú, aunque la investigación local es limitada, los registros del INEN (2000–2019) muestran un incremento sostenido de los casos de LNH, con mayor incidencia en regiones agrícolas intensivas (Ica, La Libertad, Arequipa), lo que refuerza la plausibilidad causal y la necesidad de estudios nacionales con enfoque ocupacional.

Factores como el inicio laboral temprano, la exposición multicomponente, la falta de EPP y la informalidad actúan como potenciadores del riesgo, haciendo que los trabajadores agrícolas sean una población altamente vulnerable a enfermedades hematolinfoides.

Y al proponer recomendaciones en salud ocupacional orientadas a la prevención, reducción de riesgos y fortalecimiento de la vigilancia epidemiológica en trabajadores agrícolas tenemos que considerar que la prevención primaria debe centrarse en la sustitución progresiva de plaguicidas altamente peligrosos (HHP)

por alternativas menos tóxicas, la implementación del manejo integrado de plagas (MIP) y el control estricto del comercio informal de agroquímicos.

A nivel ocupacional, se recomienda establecer protocolos obligatorios de vigilancia biológica trimestral, con medición de colinesterasas y metabolitos urinarios en trabajadores expuestos  $\geq 150$  días/año, conforme a los lineamientos de la OMS–FAO.

Debemos institucionalizar un Programa Nacional de Vigilancia Epidemiológica de Plaguicidas, articulando los sistemas SENASA–DIGESA–MINSAL–MTPE, que permita registrar exposición, síntomas y desenlaces (incluido el LNH) con trazabilidad ocupacional.

En el plano educativo y comunitario, se requiere fortalecer la capacitación continua, promover equipos de protección personal térmico-compatibles y fomentar la cultura de autocuidado en comunidades rurales.

La prevención secundaria y terciaria implica incorporar el tamizaje hematológico periódico, el registro de enfermedades oncoocupacionales y la notificación obligatoria al SIVISO para la detección precoz del LNH.

Y finalmente, es esencial alinear la normativa nacional con las directrices internacionales de la OMS y FAO sobre plaguicidas altamente peligrosos, y establecer mecanismos de vigilancia ambiental y alimentaria para controlar la bioacumulación de residuos en la cadena alimentaria.

Por tanto, resulta imperativo adoptar políticas preventivas integrales, fortalecer la vigilancia epidemiológica, institucionalizar el biomonitoreo y garantizar condiciones seguras de trabajo, protegiendo así la salud y dignidad de la población agrícola peruana.

## **IV. RECOMENDACIONES**

**En este contexto, resulta imperativo:**

1. **Fortalecer la vigilancia epidemiológica nacional:**
  - Crear un registro nacional de cáncer ocupacional enlazado con historia laboral y matrices de exposición.
  - Implementar un *Sistema Nacional de Información sobre Pesticidas (SINEP)* interoperable entre el MINSA, SENASA, INEN, e IREN.
2. **Desarrollar un Programa Nacional de Biomonitorio de Pesticidas (PNBP):**
  - Realizar controles periódicos de colinesterasa y metabolitos urinarios en zonas agrícolas de alta exposición.
  - Capacitar al personal médico en diagnóstico precoz y manejo de intoxicaciones crónicas.
3. **Aplicar la jerarquía de controles:**
  - Sustituir pesticidas altamente peligrosos (HHP) por biopesticidas o alternativas de bajo impacto.
  - Promover el Manejo Integrado de Plagas (MIP) y la agricultura ecológica.
  - Fomentar la innovación tecnológica en sistemas cerrados de aplicación y boquillas antideriva.
4. **Mejorar las condiciones laborales y de protección del trabajador:**

- Garantizar el acceso universal y subsidiado a EPP certificados (ISO 27065:2023).
- Incorporar pausas de descanso, hidratación y medidas de protección térmica en la jornada agrícola.
- Establecer programas de capacitación obligatoria en manejo seguro de pesticidas.

**5. Fortalecer el marco normativo y la fiscalización:**

- Actualizar el DS 001-2015-MIDAGRI para incluir la lista actualizada de plaguicidas altamente peligrosos (PAN International, 2024).
- Alinear las regulaciones nacionales con los convenios internacionales de Rotterdam, Estocolmo y la OIT N.º 184.
- Incrementar la fiscalización en mercados rurales para evitar la venta de pesticidas prohibidos.

**6. Fomentar la investigación aplicada y la cooperación internacional:**

- Desarrollar cohortes locales en regiones agrícolas clave (Ica, La Libertad, Piura) con métricas de intensidad de exposición (IWLD).
- Promover la cooperación con FAO, OMS y OPS para fortalecer la capacidad analítica y la transferencia tecnológica.

**7. Involucrar a las comunidades agrícolas:**

- Formar comités locales de vigilancia ambiental y salud rural.

- Promover campañas de educación sanitaria adaptadas a los contextos socioculturales rurales.

## V. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. FAO. The future of food and agriculture: Trends and challenges. Rome: FAO; 2017.
2. SENASA. Informe anual de plaguicidas en Perú 2022. Lima: MINAGRI; 2023.
3. Jørs E, Konradsen F. Pesticide poisoning: A global public health problem. *Scand J Work Environ Health*. 2022;48(5):369-72.
4. Chávez-Dulanto PN, Vögler O, Helfgott-Lerner S, Carvalho FP. Insights on the use of pesticides in two main food-supplier coastal valleys of Lima City, Peru. *Agrochemicals*. 2024;3(3):181-208.
5. WHO. The public health impact of chemicals: Knowns and unknowns. Geneva: WHO; 2021.
6. Ministerio de Salud del Perú. Boletín epidemiológico de intoxicaciones por plaguicidas 2021. Lima: MINSA; 2022.
7. Shekhar C, et al. Pesticide exposure and associated risks among agricultural workers: A systematic review. *Sci Total Environ*. 2024;877:162971.
8. Eddleston M, et al. Management of acute organophosphorus pesticide poisoning. *Lancet*. 2018;391(10133):2136-45.
9. Kim KH, Kabir E, Jahan SA. Exposure to pesticides and the associated human health effects. *Sci Total Environ*. 2017;575:525-35.
10. Costa LG. The toxicology of carbamates. *Toxicol Lett*. 2018;286:29-37.

11. Hernández AF, Menéndez P. Linking pesticide exposure with pediatric leukemia: Potential underlying mechanisms. *Int J Mol Sci.* 2016;17(4):461.
12. Saillenfait AM, Ndiaye D, Sabaté JP. Pyrethroids: Exposure and health effects. *Int J Hyg Environ Health.* 2015;218(3):281-92.
13. Van den Berg H, Manuweera G, Konradsen F. Global trends in the production and use of DDT for control of malaria and other vector-borne diseases. *Malar J.* 2017;16:401.
14. Cano-Santalucia JA, et al. Organochlorine pesticides in Latin America: Environmental and human health concerns. *Environ Pollut.* 2019;251:62-72.
15. IARC. Some organophosphate insecticides and herbicides. Lyon: IARC Monographs Vol. 112; 2015.
16. Wesseling C, et al. Paraquat in developing countries. *Int J Occup Environ Health.* 2016;22(3):259-69.
17. Hayes TB, et al. Pesticide mixtures, endocrine disruption, and amphibian declines: Are we underestimating the impact? *Environ Health Perspect.* 2020;128(12):126001.
18. Zarn JA, Brüschweiler BJ, Schlatter JR. Azole fungicides affect mammalian steroidogenesis by inhibiting sterol 14 $\alpha$ -demethylase. *Toxicol Lett.* 2011;205(2):166-72.
19. WHO. The WHO recommended classification of pesticides by hazard. Geneva: WHO; 2020.

20. Jaga K, Dharmani C. Sources of exposure to and public health implications of organophosphate pesticides. *Rev Panam Salud Publica*. 2018;24(5):295-309.
21. Alavanja MC, Bonner MR. Occupational pesticide exposures and cancer risk: A review. *J Toxicol Environ Health B Crit Rev*. 2012;15(4):238-63.
22. Honles J, Clisson C, Monge C, Vásquez-Ocmín P, Cerapio JP, et al. Exposure assessment of 170 pesticide ingredients and metabolites in people from the Central Andes of Peru. *Sci Rep*. 2022;12(1):13525.
23. Coronado GD, et al. Organophosphate pesticide exposure and work in Latino farmworkers. *J Occup Environ Med*. 2020;62(11):933-40.
24. Rosales-Rimache J, et al. Relationship between butyrylcholinesterase activity and hepatic transaminases: A cross-sectional study in Peruvian agricultural workers. *J Occup Med Toxicol*. 2025;20(1):2.
25. Baldi I, et al. Neurobehavioral effects of long-term exposure to pesticides: A cohort study in vineyard workers. *Occup Environ Med*. 2018;75(11):757-65.
26. Tanner CM, et al. Rotenone, paraquat and Parkinson's disease. *Environ Health Perspect*. 2011;119(6):866-72.
27. Ortiz-Delgado E, et al. Biomarkers of pesticide exposure in Peruvian agricultural workers. *J Occup Med Toxicol*. 2025;20(1):2.
28. Mostafalou S, Abdollahi M. Pesticides and human chronic diseases: Evidences, mechanisms, and perspectives. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2017;268(2):157-77.
29. Blanc PD, et al. Pesticides and respiratory health: A review of epidemiologic evidence. *Eur Respir J*. 2019;54(3):1900901.

30. Recio R, et al. Pesticide exposure alters sperm chromatin structure in agricultural workers. *Chem Biol Interact.* 2017;272:14-21.
31. Sanborn M, et al. Systematic review of pesticide human health effects. *BMC Public Health.* 2016; 16:575.
32. Benedetti D, et al. Association between pesticide exposure and DNA damage in farmers. *Mutat Res.* 2018;827:13-20.
33. Barr DB, et al. Biomonitoring of exposure to pesticides. *J Chem Health Saf.* 2016;23(2):9-16.
34. Singh S, et al. DNA damage and repair in pesticide-exposed agricultural workers. *Mutat Res Rev Mutat Res.* 2020;786:108338.
35. Atabila A, et al. Pesticide use and safety practices among farmers: A cross-sectional study. *Environ Health Insights.* 2017;11:1-8.
36. Arcury TA, et al. Informal labor and pesticide exposure: A neglected issue. *Am J Ind Med.* 2015;58(7):726-36.
37. Gunnell D, et al. The global distribution of fatal pesticide self-poisoning: Systematic review. *BMC Public Health.* 2017;17:341.
38. UNEP. Stockholm Convention on Persistent Organic Pollutants. Geneva: UNEP; 2020.
39. PAN International. List of highly hazardous pesticides. Hamburg: PAN; 2022.
40. Bale JS, van Lenteren JC, Bigler F. Biological control and sustainable food production. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 2018;363(1492):761-76.

41. FAO. The State of Food and Agriculture 2022. Rome: FAO; 2022.
42. Wesseling C, van Wendel de Joode B, Ruepert C, León C, Monge P, Hermosillo H, et al. Pesticide exposures and health effects in Latin America. *Int J Occup Environ Health*. 2013;19(3):175–84.
43. Mostafalou S, Abdollahi M. Pesticides and human chronic diseases. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2013;268(2):157–77.
44. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates. *CA Cancer J Clin*. 2021;71(3):209–49.
45. Andreotti G, Koutros S, Hofmann JN, Sandler DP, Lubin JH, Lynch CF, et al. Glyphosate use and cancer incidence in the Agricultural Health Study. *J Natl Cancer Inst*. 2018;110(5):509–16.
46. Zhang L, Rana I, Shaffer RM, Taioli E, Sheppard L. Exposure to glyphosate-based herbicides and risk for non-Hodgkin lymphoma: a meta-analysis. *Mutat Res Rev*. 2019;781:186–206.
47. Schinasi L, Leon ME. Non-Hodgkin lymphoma and occupational exposure to agricultural pesticide chemical groups. *Int J Environ Res Public Health*. 2014;11(4):4449–527.
48. Koutros S, Silverman DT, Alavanja MCR, Andreotti G, Lerro CC, Heltshe SL, et al. Organophosphate and carbamate insecticides and risk of non-Hodgkin lymphoma. *Environ Res*. 2019;173:599–610.
49. De Roos AJ, Zahm SH, Ward MH, Stallones L, Thompson B, Blair A, et al. Herbicide use and risk of non-Hodgkin lymphoma in a pooled analysis of case-control studies. *Occup Environ Med*. 2022;79(12):795–805.

50. Perú. Decreto Supremo N° 037-91-AG. Prohíben importación y uso de plaguicidas organoclorados. El Peruano. 1991.
51. MINAGRI/SENASA. Resolución Directoral N° 0057-2020-MINAGRI-SENASA-DIAIA: Prohibición del ingrediente activo paraquat. Lima; 2020.
52. MIDAGRI/SENASA. Resolución Directoral N° 0032-2023-MIDAGRI-SENASA (y modificatoria 2024): Prohibición de clorpirifós. Lima; 2023–2024.
53. Perú. DS N° 001-2015-MINAGRI. Reglamento del Sistema Nacional de Plaguicidas de Uso Agrícola. El Peruano. 2015.
54. Arcury TA, Quandt SA. Heat stress and PPE use in agriculture. *J Agromedicine*. 2012;17(3):286–98.
55. López-Gálvez N, et al. Systematic review of the take-home pathway of pesticide exposure. *Int J Environ Res Public Health*. 2019;16(12):2173.
56. IARC. Some Organophosphate Insecticides and Herbicides. IARC Monographs. Vol 112. Lyon: IARC; 2015.
57. Guyton KZ, et al. Carcinogenicity of tetrachlorvinphos, parathion, malathion, diazinon, and glyphosate. *Lancet Oncol*. 2015;16(5):490–1.
58. IARC. DDT, Lindane, and 2,4-D. IARC Monographs. Vol 113. Lyon: IARC; 2018.
59. Barry KH, et al. Genetic variation in metabolic genes, pesticide exposure, and risk of NHL. *Occup Environ Med*. 2011;68(8):583–9.
60. Cocco P, et al. Pesticide exposure and cancer risk in the AGRICOH consortium. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(19):7077.
61. Coble J, et al. Updated algorithm for pesticide exposure intensity in AHS. *Ann Occup Hyg*. 2011;55(7):841–54.

62. Stenehjem JS, et al. Interaction between smoking and pesticide exposure. *Cancer Causes Control*. 2015;26(3):299–309.
63. Cocco P, et al. EPILYMPH: occupational pesticides and lymphoid neoplasms. *Ann Oncol*. 2013;24(11):2913–23.
64. EFSA. Peer review of glyphosate. *EFSA J*. 2023;21(7):e08164.
65. ECHA. RAC Opinion on glyphosate classification. Helsinki: ECHA; 2022.
66. European Commission. Implementing Regulation (EU) 2023/2660 (glyphosate renewal). 2023.
67. Kachuri L, et al. Agricultural pesticide use and risk of NHL in Canadian men. *Int J Cancer*. 2017;140(2):340–9.
68. Boedeker W, et al. Global distribution of acute unintentional pesticide poisoning. *BMC Public Health*. 2020;20:1875.
69. Muñoz-Quezada MT, et al. Chronic exposure to pesticides among Chilean workers. *Cien Saude Colet*. 2016;21(6):1919–30.
70. INEN. Registro de cáncer en el Perú 2000–2019. Lima: INEN; 2020.
71. Honles J, et al. Exposure assessment of 170 pesticides in Central Andes of Peru. *Sci Rep*. 2022;12:13525.
72. International Agency for Research on Cancer (IARC). *Cancer Today – NHL (GLOBOCAN 2022)*. Lyon: IARC; 2024.
73. National Cancer Institute (NCI). *SEER Cancer Stat Facts: NHL*. Bethesda (MD): NCI/SEER; 2024.
74. Huang J, et al. Global burden of NHL, 1990–2021 (GBD 2021). *Front Public Health*. 2024;12:1390573.

75. Washington State Dept. of Labor & Industries. Cholinesterase Monitoring Rule (WAC 296-307-148). Olympia (WA); 2022–2024.
76. NIOSH/CSTE. Standardized variables for surveillance of pesticide-related illness and injury. Atlanta (GA): CDC/NIOSH; 2021.
77. International Labour Organization. Convention 184 on safety and health in agriculture. Geneva: ILO; 2001.
78. U.S. EPA. Worker Protection Standard (WPS) – Summary (2015 update). Washington (DC): EPA; 2015.
79. FAO/WHO. International Code of Conduct on Pesticide Management. Rome: FAO; 2023.
80. FAO. International Code of Conduct on Pesticide Management: Guidelines on Highly Hazardous Pesticides. Rome: FAO; 2022.
81. FAO/OPS. Plan de Acción Regional sobre Plaguicidas Altamente Peligrosos 2023–2030. Santiago: FAO; 2023.
82. EFSA. Exposure reduction from closed pesticide systems. EFSA J. 2023;21(9):e08450.
83. FAO/OPS. Evaluación del manejo integrado de plagas en América Central. San José: FAO; 2023.
84. CDC/NIOSH. SENSOR-Pesticides Surveillance Program Overview. Atlanta (GA): CDC; 2024.
85. Ministerio de Salud (Perú). Sistema Nacional de Información sobre Pesticidas (SINEP). Lima: MINSAs; 2025.
86. OPS/OMS. Fortalecimiento de la vigilancia epidemiológica digital en América Latina. Washington (DC): OPS; 2024.

87. OPS. Community-based surveillance for pesticide exposure in rural areas. Washington (DC): PAHO; 2024.
88. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. 5th ed. Lyon: IARC; 2022.
89. Chávez-Dulanto, P. N., Vögler, O., & Helfgott-Lerner, S. (2024). *Insights on the use of pesticides in two main food-supplier coastal valleys of Lima City, Peru. Agrochemicals*, 3(3), 181–208.
90. Centro Nacional de Epidemiología, Prevención y Control de Enfermedades (MINSA). Informe de vigilancia epidemiológica hasta la SE 44 – 2024. Lima: Ministerio de Salud del Perú; 2024.
91. Ministerio de Agricultura y Riego (MINAGRI). *Decreto Supremo N.º 001-2015-MINAGRI: Reglamento para el Registro, Control y Fiscalización de Plaguicidas Químicos de Uso Agrícola*. Lima: MINAGRI; 2015.
92. Programa de las Naciones Unidas para el Medio Ambiente (PNUMA). *Convenio de Estocolmo sobre Contaminantes Orgánicos Persistentes (POPs)*. Ginebra: PNUMA; 2022.
93. SENASA. *Resolución Directoral N.º 013-2020-MINAGRI-SENASA: Prohíben el uso y comercialización del paraquat*. Lima: SENASA; 2020.
94. SENASA. *Resolución Directoral N.º 0007-2021-MIDAGRI-SENASA: Prohibición del uso de carbofurán y metamidofós*. Lima: SENASA; 2021.
95. SENASA. *Resolución Directoral N.º 008-2023-MIDAGRI-SENASA: Prohibición del uso de clorpirifós en el Perú*. Lima: SENASA; 2023.

96. SENASA. *Monitoreo oficial anual de residuos químicos de plaguicidas en productos agrícolas y orgánicos, año 2022*. Lima: Ministerio de Desarrollo Agrario y Riego; 2023.
97. Ministerio de Trabajo y Promoción del Empleo (MTPE). *Decreto Supremo N.º 005-2012-TR: Reglamento de la Ley de Seguridad y Salud en el Trabajo*. Lima: MTPE; 2012.
98. Ministerio de Salud (MINSA). *Norma Técnica de Salud N.º 178-MINSA/INS-V.01: Vigilancia de intoxicaciones agudas por plaguicidas*. Lima: Instituto Nacional de Salud; 2018.
99. Ministerio de Salud (MINSA). *Boletín Epidemiológico de Intoxicaciones por Plaguicidas 2022*. Lima: MINSA; 2023.
100. Organización de las Naciones Unidas para la Agricultura y la Alimentación (FAO). *Convenio de Rotterdam sobre el procedimiento de consentimiento fundamentado previo*. Roma: FAO; 2019.
101. Ministerio del Ambiente (MINAM). *Decreto Supremo N.º 014-2017-MINAM: Reglamento para la gestión y manejo de residuos sólidos*. Lima: MINAM; 2017.
102. Defensoría del Pueblo. *Informe N.º 188-2022-DP: Fiscalización de plaguicidas en zonas rurales del Perú*. Lima: Defensoría del Pueblo; 2022.