



FACULTADE DE MEDICINA
E ODONTOLOXÍA

TRABAJO FIN DE GRADO DE MEDICINA

La influencia de los pesticidas en el desarrollo de tumores del sistema nervioso central

Silvia Durán Lojo

Tutor: Juan Miguel Barros Dios

Departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública

Curso 2019/2020

Convocatoria de junio

RESUMEN

Introducción: La incidencia de los tumores del sistema nervioso central sigue una tendencia ascendente en los últimos años, siendo ya la segunda causa de tumores en la infancia, detrás de la leucemia. A raíz de observar un incremento del riesgo de estos tumores en agricultores, se comenzó a investigar los pesticidas como posibles factores etiológicos. Sin embargo, en un primer momento los estudios arrojaron resultados no concluyentes y con numerosas limitaciones para evaluar la exposición a pesticidas.

Objetivos: Determinar la relación existente entre la exposición a pesticidas y los tumores del sistema nervioso central, según los resultados de los estudios publicados en los últimos 20 años.

Métodos: Realizamos una extensa búsqueda bibliográfica en tres bases de datos, *PubMed*, *BVS* y *Chochrane Library*, con la que se obtuvieron 62 resultados. Tras un proceso de selección, y añadiendo 3 artículos que encontramos al revisar la bibliografía de los estudios, contamos finalmente con 28 artículos.

Resultados y discusión: La mayoría de los estudios sobre tumores infantiles sugieren un aumento del riesgo con la exposición a pesticidas, mientras que en los adultos los resultados no son concluyentes, debido a la disparidad existente. Parece que el período más vulnerable es el prenatal, debido a la exposición parental a pesticidas. No observamos patrones claros en los resultados según los diferentes subtipos tumorales. No existen suficientes estudios que analicen de forma separada los diferentes tipos de pesticidas.

Conclusiones: Debido a las diversas limitaciones de los estudios para realizar la medición de la exposición a pesticidas, son necesarias más investigaciones al respecto para poder obtener una conclusión firme sobre el efecto de estas sustancias en la carcinogénesis del sistema nervioso central.

PALABRAS CLAVE

Tumores del sistema nervioso central, pesticidas, factores de riesgo, tumores en adultos, tumores infantiles, revisión bibliográfica.

ÍNDICE GENERAL

Resumen	3
Índice general	4
Índice de tablas y figuras	5
Glosario de abreviaturas	6
Introducción	7
Tumores del sistema nervioso central	7
Clasificación	7
Incidencia	7
Supervivencia	10
Factores de riesgo	11
Pesticidas	12
Pesticidas y tumores del SNC	13
Objetivos e hipótesis	15
Objetivos	15
Hipótesis	15
Método	16
Búsqueda bibliográfica	16
Criterios de inclusión y exclusión	17
Criterios de inclusión	17
Criterios de exclusión	17
Índice de calidad	17
Análisis de los estudios obtenidos en la búsqueda	18
Resultados	19
Características de los estudios	19
Resultados de los estudios	20
Discusión	32
Tumores infantiles	32
Tumores en adultos	35
Limitaciones del estudio	37
Conclusiones	39
Referencias bibliográficas	40

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Puntuación del diseño del estudio para la elaboración del ICal	18
Tabla 2. Puntuación de la forma medida de la exposición a pesticidas para la elaboración del ICal.....	18
Tabla 3. Puntuación del tamaño muestral para la elaboración del ICal	18
Tabla 4. Puntuación del control de sesgos para la elaboración del ICal	18
Tabla 5. Resumen de los estudios incluidos en esta revisión	22

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Distribución de los tumores del SNC en adultos según subtipos.....	9
Figura 2. Distribución de los tumores del SNC en la infancia según subtipos.....	10
Figura 3. Distribución de los estudios según el diseño.....	20

GLOSARIO DE ABREVIATURAS

CS: control de sesgos

DE: diseño del estudio

HR: hazard ratio

IARC: Centro Internacional de Investigaciones sobre el Cáncer

ICal: índice de calidad

ME: medida de la exposición

N: tamaño muestral

OMS: Organización Mundial de la Salud

OR: odds ratio

PNET: tumor neuroectodérmico primitivo

RR: riesgo relativo

SNC: sistema nervioso central

INTRODUCCIÓN

1. TUMORES DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

Dentro de los tumores del sistema nervioso central (SNC) se incluyen los tumores del encéfalo, de los nervios craneales y espinales, de la médula ósea, y de las meninges (1). Por lo tanto, se trata de un “complejo grupo heterogéneo con diferentes condiciones histológicas, clínicas y pronósticas” (2).

1.1. Clasificación

Para analizar estos tumores vamos a seguir la clasificación realizada por la Organización Mundial de la Salud (OMS), cuya primera edición fue publicada ya en el año 1979. En el momento actual, la última clasificación existente data del 2016, tratándose de una actualización de la cuarta edición publicada en el 2007. Hasta este momento, la clasificación se basaba únicamente en criterios histológicos, y en esta última publicación el gran cambio que se produce es que se incluyen también parámetros moleculares (3-5).

Así, dentro de esta clasificación (5), podemos encontrar más de 100 subtipos tumorales, clasificados en 17 categorías diferentes. Algunos ejemplos son los tumores astrocíticos y oligodendrogiales difusos, los meningiomas, o los tumores embrionarios. La última categoría está formada por los tumores metastásicos, pero para esta revisión nos centraremos únicamente en los tumores primarios.

Esto hace referencia a la clasificación histológica y molecular que mencionamos anteriormente. Sin embargo, también es importante comentar la clasificación que realiza la OMS según el potencial de malignidad:

El grado I se aplica a lesiones con bajo potencial proliferativo y con posibilidad de curación tras resección quirúrgica únicamente. Las neoplasias designadas como grado II son generalmente infiltrativas en la naturaleza y, a pesar del bajo nivel de actividad proliferativa, a menudo recurren. (...) La designación de grado III de la OMS se reserva generalmente para las lesiones con evidencia histológica de malignidad, incluyendo atipia nuclear y actividad mitótica enérgica. (...) La designación de grado IV de la OMS se asigna a neoplasias citológicamente malignas, mitóticamente activas y propensas a la necrosis, típicamente asociadas con una evolución rápida de la enfermedad pre- y postoperatoria y con un desenlace fatal (6).

1.2. Incidencia

Según el estudio GLOBOCAN 2018 (7), desarrollado por el Centro Internacional de Investigaciones sobre el Cáncer (IARC, por sus siglas en inglés), el cáncer del SNC representa un 1.6% de todos los casos de cáncer a nivel global, lo que supone una tasa de incidencia global ajustada por edad de 3.9 casos en varones y 3.1 en mujeres por 100000 personas-año, incluyendo todos los rangos de edad.

Estos datos son compatibles con los mostrados en otros estudios, por ejemplo uno de ellos muestra una tasa de incidencia global ajustada por edad de 4.63 casos por 100000 personas-año (8). Otro trabajo muestra los datos únicamente en >15 años y en función de la localización del tumor, con una tasa de incidencia global de 4.25 para los tumores

encefálicos y de 0.098 para los tumores espinales (9), ambos por cada 100000 personas-año y ajustados por edad.

Los valores más altos de incidencia de tumores malignos se encuentran en EEUU y Europa, con unas tasas de incidencia de 7.08 (10) y 6.76 (9) casos por 100000 personas-año respectivamente, mientras que el valor más bajo, 2.81, se encuentra en África (9). Estas diferencias podrían deberse a factores biológicos, diferencias en determinados factores de riesgo ambientales, dificultades en el acceso al sistema sanitario, o diferencias en los propios registros de casos, entre otros (2,9).

Pero estos datos son únicamente para tumores malignos, ya que muchos países no incluyen en sus registros los tumores benignos (9,11,12). Para intentar dar una solución a este problema, Bell et al (9) realizaron una estimación de la incidencia global de tumores benignos tomando como referencia los datos de EEUU, obteniendo así una tasa anual ajustada por edad de 9.19 casos por 100000 personas. De nuevo podemos ver aquí una importante variabilidad, ya que en un estudio realizado en Europa se obtuvo una tasa de incidencia anual ajustada por edad para de 3.9 por 100000 personas (11), mientras que en EEUU alcanzó un 21.88, pero en este caso para el conjunto de tumores no malignos (benignos y de significado incierto) (10), siendo todos los datos anteriores en adultos.

Podemos observar que existen diferencias en cuanto a la malignidad en función del género, ya que en las mujeres únicamente el 23.2% de los tumores son malignos, mientras que en los varones este porcentaje asciende hasta el 40% (10).

Considerando tanto los tumores malignos como los no malignos, se evidencia un aumento claro de la incidencia con la edad, ya que de una tasa de incidencia de 11.4 por 100000 personas entre 15 y 39 años pasamos a 42.14 para los mayores de 40 años, siendo la mediana de edad al diagnóstico de 60 años (10).

A pesar de la heterogeneidad existente en los diferentes registros, se observa un aumento de la incidencia de tumores del SNC en las últimas décadas, especialmente en las personas más mayores (2). Y concretamente, en EEUU se observa un aumento en la incidencia de tumores benignos, mientras que los malignos se mantienen estables o incluso disminuyen en algunos grupos de edad (13).

Para analizar la frecuencia de los distintos tipos tumorales, vamos a tomar como referencia el estudio realizado en Europa, en el que el tumor más frecuente fue el glioblastoma (33.1% del total de casos), seguido por el meningioma (el más frecuente dentro de los benignos), con un 21.6% (11). En la siguiente gráfica se pueden observar los diferentes subtipos con sus correspondientes frecuencias.

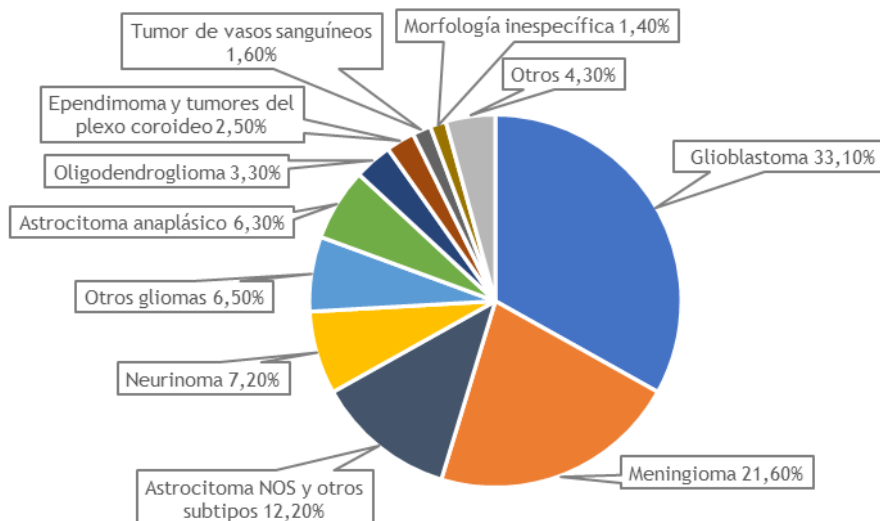


Figura 1: Distribución de los tumores del SNC en adultos según subtipos
 Datos obtenidos de Sant et al (11)

Como los datos anteriores eran únicamente referidos a adultos, vamos a centrarnos ahora en los tumores infantiles. La tasa de incidencia anual en Europa para los tumores del SNC fue de 3.5 casos por 100000 personas, siendo concretamente 2.2 para los tumores malignos y 1.4 para los tumores no malignos (14). En EEUU se obtuvieron unas cifras superiores, ya que para el total de tumores la tasa de incidencia fue 5.74 por 100000, y concretamente 3.83 para los malignos y 1.92 para los no malignos (10).

Independientemente de esta variabilidad, podemos ver que la incidencia en <15 años es menor que en adultos, pero la importancia en este caso reside en que los tumores del SNC son la segunda causa de neoplasia en la infancia (15), incluso en algunos estudios ya es la primera, por encima de la leucemia (10).

Para analizar la tendencia en los últimos años, podemos remitirnos a los registros anteriores de EEUU, y encontramos que en el período 2005-2009 se obtuvo una tasa de incidencia ajustada por edad de 4.97 por 100000 personas (16), algo inferior si la comparamos con la tasa más reciente (2012-2016), mostrada anteriormente. Este aumento es compatible con lo que se venía observando ya en Europa años anteriores (17).

La distribución por subtipos en la infancia también es muy diferente respecto a los adultos. En este caso, tomando ahora como referencia los datos de EEUU (10), el tumor más frecuente fue el astrocitoma pilocítico (17.8% de los casos), seguido por el glioma maligno NOS con un 14%. Sin embargo, los tumores más frecuentes en la edad adulta, el glioblastoma y el meningioma suponen únicamente un 2.9% y 1.7% de los casos, respectivamente (10). A continuación, podemos ver la distribución completa.

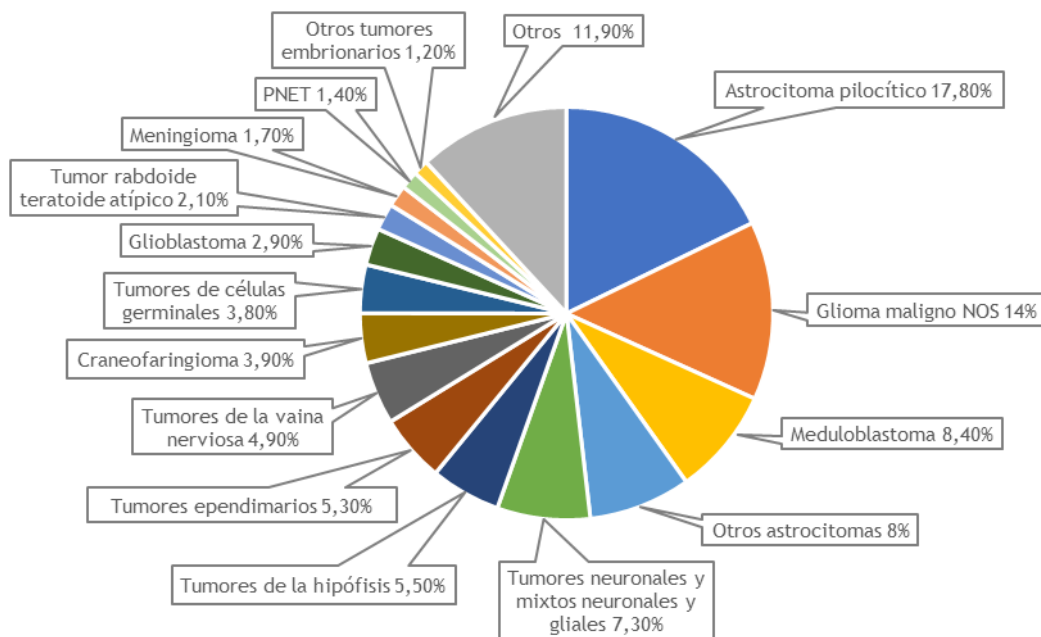


Figura 2: Distribución de los tumores del SNC en la infancia según subtipos
 Datos obtenidos de Ostrom et al (10)

1.3. Supervivencia

En un estudio realizado en Europa estimaron la supervivencia a 5 años tras el diagnóstico del tumor en base a los registros de 24 países entre 1995 y 2002, obteniendo un 85% para tumores benignos y un 19.9% para tumores malignos (21.7% para mujeres y 18.5% para varones) (11). En el caso de EEUU, los datos son un poco diferentes, con una tasa relativa de supervivencia a 5 años para tumores malignos de 35.8% y de 91.5% para los no malignos, con una tasa anual de mortalidad estimada de 4.42 por 100000 personas (5.38 para los varones y 3.59 para las mujeres) (10).

En ambos estudios destaca el empeoramiento de la supervivencia con la edad, desde un 49.7% para la franja de edad 15-44 hasta llegar a un 4.6% para las personas entre 75 y 99 años (11).

Si analizamos los tipos tumorales, la supervivencia a 5 años para el glioblastoma fue del 2.7%, mientras que la más alta, con un 96.5%, se corresponde con los neurinomas. Para los tumores más frecuentes después del glioblastoma, los meningiomas y los astrocitomas NOS y otros subtipos, el valor alcanzado fue de 88.7% y 38.5%, respectivamente (11). En EEUU los resultados son semejantes, pero en este caso podemos observar la diferencia en función de la edad, por ejemplo, en el caso de los glioblastomas, la supervivencia a 5 años desciende de un 26.2% para la franja de edad 15-39 a un 5.5% para los mayores de 40 (10).

Si comparamos estos datos con los de años anteriores, se observa un aumento de la supervivencia en los tumores benignos, ya que de una supervivencia a 5 años del 69.3% en el período 1988-1990 se llega a un 77.1% en el período 2000-2002 (11). Sin embargo, existe una pequeña disminución de la supervivencia en los casos de tumores malignos (10,11). Esto muestra que no se han producido avances importantes en el tratamiento de

estos tumores, en contraposición a lo ocurrido con muchos otros tumores sólidos (11), cuya supervivencia está aumentando (18).

En los menores de 15 años la mortalidad es menor. En un estudio que incluye datos de 27 países europeos, la tasa de supervivencia a los 5 años fue 71.3%, y concretamente, 57.1% para los tumores malignos y 94.4% para los tumores no malignos (14). Datos semejantes se observan en EEUU, donde los tumores malignos tuvieron una tasa de mortalidad ajustada por edad de 0.72 por 100000 casos, siendo la séptima causa de muerte y la primera si analizamos únicamente las causas tumorales (10).

Según el subtipo tumoral, la tasa de supervivencia a 5 años va desde el 100% en el caso de los tumores pituitarios hasta un 14% para los glioblastomas y variantes (14). Y en concreto, los dos tumores más frecuentes, el astrocitoma pilocítico y el glioma maligno NOS, tuvieron, en este estudio, una supervivencia del 97% y 67.6%, respectivamente (10).

Entre 1970 y 1999 ya se observó un aumento de la supervivencia en los tumores del SNC en la infancia en Europa (17), tendencia que se mantiene en un estudio más reciente, aunque con variabilidad entre los diferentes países (19). Y en EEUU también se observa un ligero aumento, ya que en el registro de 2005-2008 se obtuvo una tasa de supervivencia a 5 años para los tumores malignos de 72.2% (16), que asciende a 74.7% en los últimos registros (10).

1.4. Factores de riesgo

Existen factores sociodemográficos que influyen en la incidencia de los tumores del sistema nervioso central, como la edad o el género (2,20), como ya mencionamos anteriormente. Pero en este apartado nos vamos a centrar en el resto de los factores de riesgo, tanto modificables como no modificables.

Los únicos factores de riesgo claramente demostrados son las radiaciones ionizantes y determinados síndromes genéticos, como la neurofibromatosis tipo 1 y 2, la esclerosis tuberosa, la enfermedad de von Hippel-Lindau, o el síndrome de Li-Fraumeni, entre otros (1,2,20,21).

Algunos de los estudios señalan también como suficientemente contrastada la influencia de condiciones alérgicas y atópicas (como asma, rinitis alérgica, eccemas y alergias alimentarias) como factor protector frente a los tumores del SNC, ya que se ha visto que disminuyen su riesgo (1,20).

Pero además de estos, se han investigado muchos otros factores de riesgo, como las radiaciones no ionizantes de los teléfonos móviles, el peso al nacimiento, el tabaco, determinadas infecciones, factores hormonales, o los alimentos con componentes nitrosos, pero con resultados no concluyentes en la mayoría de los casos (1,2,20-23).

Dentro de este grupo de posibles factores de riesgo se encuentran también los pesticidas, en los que se centra este trabajo. Pero antes de comentar la evidencia disponible, vamos a hablar un poco de estas sustancias.

2. PESTICIDAS

Los pesticidas son sustancias químicas empleadas para la eliminación de determinados organismos, que se clasifican según su objetivo, siendo los principales tipos insecticidas, herbicidas, fungicidas y rodenticidas (pesticida contra roedores) (24,25).

Las personas que tienen mayor riesgo de exposición a pesticidas son los trabajadores implicados en la producción, transporte o aplicación de estas sustancias (25). En cuanto a la aplicación, los pesticidas son empleados mayoritariamente en la agricultura, pero también en actividades de salud pública, como el control de enfermedades transmitidas por vectores, como la malaria o el dengue (24,26).

La población general también está expuesta a estas sustancias debido a su gran presencia en el ambiente (26), y esto puede suceder a través del consumo de agua o alimentos contaminados, o tratarse de una exposición ambiental por vivir cerca de campos rociados con pesticidas, por ejemplo (27). Esta exposición indirecta, a diferencia de la producida en los trabajadores, se produce con bajos niveles de pesticidas, pero tiene importancia al ser una exposición a largo plazo (28). El riesgo, por tanto, depende fundamentalmente de la potencia del pesticida y del nivel de exposición (29).

El problema es que muchos pesticidas no son selectivos, de manera que pueden afectar a otras especies, incluyendo humanos (25). Por ejemplo, los insecticidas actúan alterando el sistema nervioso de los insectos, pero también pueden producir neurotoxicidad en las personas (25), que se manifiesta como “signos y síntomas severos tras la exposición aguda, o efectos más sutiles tras la exposición crónica a dosis bajas” (25).

Así, se han llevado a cabo numerosos estudios para aclarar los posibles efectos nocivos de los pesticidas, y se ha estudiado su relación con diversas enfermedades, como diabetes mellitus y diferentes enfermedades neurológicas (enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, esclerosis lateral amiotrófica...) (24,27), pero también con alteraciones reproductivas, como disminución de la fertilidad (27). Además, se han estudiado varios tipos de cáncer, como el de pulmón, ovario, próstata, páncreas, o diferentes tumores hematológicos, pero en la mayoría de casos los resultados no son concluyentes (27,29,30).

El Centro Internacional de Investigaciones sobre el Cáncer (IARC), perteneciente a la Organización Mundial de la Salud (OMS), lleva a cabo investigaciones sobre la epidemiología del cáncer, y en concreto, también estudia el potencial oncogénico de los pesticidas (29). Los únicos reconocidos como carcinógenos humanos demostrados son los insecticidas que contienen arsénico y el TCDD (un contaminante presente en el herbicida 2,4,5-T) (30), a los que se añadieron recientemente el lindano (31) y el pentaclorofenol (32). Mientras, la “exposición laboral a través de pulverización y aplicación de insecticidas no-arsenicales” está catalogada como probable carcinógeno humano (30), y hay también muchos pesticidas que están demostrando ser carcinógenos en estudios animales, pero la extrapolación de estos resultados a humanos no es sencilla (28,29).

3. PESTICIDAS Y TUMORES DEL SNC

Ya en 1980, Unger et al analizaron los niveles de compuestos organoclorados (que están presentes en algunos pesticidas, aunque también en otras sustancias) en el tejido adiposo de personas fallecidas, encontrando unos niveles mayores en los sujetos con glioblastoma que en los controles (33).

En Italia se observó un aumento del riesgo de tumores encefálicos en los agricultores, pero únicamente en los que habían trabajado a partir de 1960. Y para los autores del estudio, esto sugiere que la etiología podría deberse a los pesticidas orgánicos, cuyo uso se generalizó en esa época, coincidiendo también con un importante aumento en el uso de herbicidas y fertilizantes (34).

Este aumento del riesgo en agricultores fue demostrado posteriormente en tres metaanálisis (35-37). En todos se menciona a los pesticidas como una posible etiología, aunque no demostrada, y en el último de ellos (37) se muestran los datos de los estudios que analizaron específicamente esta relación. Así, podemos ver que todos encontraron un mayor uso de pesticidas en los pacientes con tumores encefálicos que en los controles, aunque únicamente 3 mostraron significación estadística (38-40), mientras que otros 3 no la lograron (41-43).

Una revisión llevada a cabo por Bohnen et al (44) relata problemas observados también en el anterior metaanálisis, ya que algunos estudios de casos y controles, para analizar los pesticidas, catalogaban a los agricultores como un grupo expuesto, pero hay que tener en cuenta que es posible que no todos empleen estos productos, además de que también están expuestos a otras sustancias que pueden influir en los resultados del análisis. En cuanto a los estudios de cohortes revisados, la mayoría de los realizados en trabajadores relacionados con la fabricación de pesticidas no mostraron un aumento del riesgo de mortalidad por tumores encefálicos, mientras que esto sí se observó en las personas que aplicaban los pesticidas, aunque sin significación estadística (44).

Todos los estudios anteriores analizaron esta relación en adultos, pero puede que la edad infantil sea un período de mayor susceptibilidad al efecto de los pesticidas. Esto han propuesto varios estudios, con diferentes explicaciones, como una mayor división celular en este período (45), el hecho de estar expuestos a la misma dosis que los adultos pero con una menor masa corporal (46), y también debido a una mayor exposición debido a su comportamiento, sobre todo durante los primeros años, como por ejemplo llevarse objetos a la boca (47,48).

En 1988 Zahm y Ward publicaron una revisión sistemática sobre la posible relación entre los pesticidas y los tumores infantiles (49), aunque nosotros nos centraremos únicamente en los tumores encefálicos. De los 18 estudios analizados (49), diez de ellos encontraron un aumento significativo del riesgo (50-59), otros cinco obtuvieron este resultado pero sin significación estadística (60-64), y los tres restantes no hallaron asociación (65-67). Sin embargo, es importante destacar que no todos los estudios analizaron la misma exposición, ya que algunos se centraron en establecer una relación a través de la exposición laboral de los padres (54,60,61,63-65), mientras que otros estudiaron el uso residencial de pesticidas, tanto durante el embarazo (50,55-59) como durante la infancia (50-52,55,56,59,62,66,67).

Para analizar correctamente todos los resultados anteriores, hay que tener en cuenta que, tanto en el caso de los adultos como en los niños, muchos de los estudios tienen limitaciones, por ejemplo en la evaluación de la exposición a pesticidas o debido a un tamaño muestral bajo (37,49). Por lo tanto, aunque los estudios sugieren una asociación entre tumores encefálicos y pesticidas, con esta evidencia no podemos hablar todavía de una relación etiológica clara (44,68).

A lo largo de esta revisión vamos a analizar los estudios más recientes sobre este tema, ya que cuentan por ejemplo con mejores métodos para evaluar la exposición a estas sustancias, lo que nos permitirá obtener nuevas conclusiones.

OBJETIVOS E HIPÓTESIS

1. OBJETIVOS

El objetivo principal de este estudio es determinar si la exposición continuada a pesticidas influye en la génesis de tumores del sistema nervioso central, según la evidencia disponible hasta la fecha.

Los objetivos específicos son:

- Indagar qué tipos de tumores son más susceptibles de sufrir el efecto de los pesticidas.
- Descubrir cuáles son las etapas de la vida más vulnerables al posible efecto perjudicial de los pesticidas en relación a la carcinogénesis del SNC.
- Averiguar si el contacto con los pesticidas en el período prenatal (a través de la exposición parental) también está relacionada con la futura aparición de tumores del SNC.

2. HIPÓTESIS

Hipótesis nula (H0): La exposición a pesticidas no está relacionada con la aparición de tumores del SNC.

Hipótesis alternativa (H1): La exposición a pesticidas está relacionada con la aparición de tumores del SNC.

MÉTODO

1. BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA

Para elaborar esta revisión se realizó una búsqueda de artículos en diferentes bases de datos, siendo la principal *PubMed*. Para esto, se emplearon como palabras clave *tumores del sistema nervioso central y pesticidas*, pero también sus sinónimos y variantes.

Dado que se obtenían numerosos resultados que no se correspondían con el tema principal del estudio, se añadieron los siguientes términos para delimitar la búsqueda: *exposición y riesgo*.

Todos los anteriores conceptos se relacionaron empleando los operadores booleanos *AND* y *OR*, y el operador de truncamiento *. Y así, la combinación final empleada fue la siguiente:

(central nervous system tumor OR central nervous system cancer* OR brain cancer* OR brain tumor* OR brain neoplasm* OR intracranial neoplasm* OR astrocytoma* OR glioma* OR primitive neuroectodermal tumor* OR glioblastoma*) AND (pesticide* OR fungicide* OR herbicide* OR insecticide* OR rodenticide*) AND (exposure* OR contact*) AND risk**

Es importante destacar que, para intentar obtener todos los posibles estudios sobre el tema, se combinaron un amplio abanico de palabras clave, pero las que se observan son únicamente las que permitieron ampliar los resultados y encontrar algún artículo que no estaba incluido previamente. Las que en algún momento se añadieron a la búsqueda pero finalmente fueron eliminadas por no ocasionar ningún cambio en el resultado son las siguientes: *central nervous system neoplasm**, *intracranial tumor**, *intracranial cancer**, *spinal tumor**, *spinal neoplasm**, *spinal cancer**, *meningioma**, *PNET**, *oligodendroglioma**, *oligoastrocytoma**, *ependymoma**, *subependymoma**, *neurocytoma**, *gangliocytoma**, *ganglioglioma**, *astroblastoma**, *pineocytoma**, *pineoblastoma**, *meduloblastoma**, *choroid plexus papilloma**, *choroid plexus carcinoma**, *choroid glioma**, *craneopharyngioma**, *glioblastoma**, *schwannoma**, *brain lymphoma**.

La búsqueda se centró en la presencia de las palabras anteriores en el título y/o en el resumen de los artículos. Así, se obtuvieron en *PubMed* un total de 92 resultados, pero tras aplicar los filtros por especie (solo humanos) y fecha de publicación (últimos 20 años), finalmente se quedaron en 62. Aquí se incluyen todos los artículos disponibles en esta plataforma a fecha de 31 de marzo de 2020.

Se realizó también una búsqueda en el portal *BVS* con los mismos criterios, obteniéndose 1 resultado, que ya estaba incluido en la búsqueda de *PubMed*.

Por último, se repitió el mismo proceso en *Cochrane Library*, obteniendo 2 resultados, pero tras filtrar por fecha de publicación (últimos 20 años) solo quedó 1, que ya estaba incluido dentro de los resultados de *PubMed*.

Por lo tanto, como estas dos últimas búsquedas no aportaron ningún resultado nuevo, finalmente contamos con 62 artículos, cuyos resúmenes fueron revisados para llevar a cabo un proceso de selección que se detalla en los siguientes apartados.

Una vez ya elegidos, según los criterios de inclusión y exclusión, los artículos que pasarían a formar parte de este trabajo, se revisaron, y de sus bibliografías se obtuvieron 3 estudios más que cumplían los criterios y no se encontraban dentro de la búsqueda realizada en *PubMed*, por lo que se añadieron también a esta revisión.

2. CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN

2.1. Criterios de inclusión

- Estudios realizados en humanos.
- Estudios transversales, de casos y controles, de cohortes, y *pooled study*.
- Estudios con un tamaño muestral mayor o igual a 30 ($N \geq 30$).
- Estudios publicados en los últimos 20 años (desde el 1 de enero de 1999).
- Estudios que analicen la relación entre la exposición a pesticidas (ya sea a través de una medición directa o una estimación) y la aparición de tumores del sistema nervioso central.

2.2. Criterios de exclusión

- Estudios realizados en animales no humanos.
- Estudios realizados en células.
- Estudios descriptivos (excepto transversales), revisiones descriptivas, revisiones sistemáticas y metaanálisis.
- Estudios con un tamaño muestral menor a 30 ($N < 30$).
- Estudios publicados con anterioridad a 1999.
- Estudios en los que no se incluyan datos específicos sobre la relación entre la exposición a pesticidas y los tumores del SNC.

3. ÍNDICE DE CALIDAD

Se ha diseñado un índice de calidad (ICal) para evaluar los estudios que cumplen los criterios de inclusión. El objetivo es ordenarlos según su puntuación, ya que se trata de estudios heterogéneos, y así cuando analicemos los resultados podremos ver si existe alguna diferencia en función de esta puntuación.

Este indicador evalúa 4 características, que tienen distinto peso en el puntaje total:

- Diseño del estudio (DE), que se corresponde con un 50% del peso.
- Forma de medida de la exposición a pesticidas (ME), que aporta un 25%.
- Tamaño muestral (N), con un 15%.
- Control de sesgos (CS), que completa el índice con el 10% restante.

Dentro de cada uno de los factores evaluados existen diferentes opciones posibles, a las que se les ha asignado una puntuación proporcional a la calidad que consideramos que aportan al estudio.

En las tablas siguientes se recoge la puntuación correspondiente a cada criterio evaluado.

Diseño del estudio (DE)	Puntuación
Casos y controles con población hospitalaria	1
Casos y controles con población general	2
Cohortes	3
<i>Pooled study</i>	4

Tabla 1: Puntuación del diseño del estudio para la elaboración del ICal

Elaboración propia

A pesar de cumplir con los criterios de inclusión establecidos, en la tabla anterior no se ha incluido un apartado correspondiente a los estudios transversales porque no se ha encontrado ningún artículo de estas características.

También es importante señalar que, a pesar de no estar incluido en la tabla, uno de los estudios de esta revisión consta de un diseño de casos y controles anidado en una cohorte. Sin embargo, para este índice de calidad fue clasificado como casos y controles poblacional, ya que consideramos que es el diseño al que más se asemeja en cuanto a su validez.

Medida de la exposición (ME)	Puntuación
Información aportada por el sujeto	1
Existencia de una fuente de exposición continua (laboral, ambiental...)	2
Medición de pesticidas y/o sus metabolitos en fluidos corporales	3

Tabla 2: Puntuación de la forma de medida de la exposición a pesticidas para la elaboración del ICal

Elaboración propia

Tamaño muestral (N)	Puntuación
30-499	1
500-999	2
1000-1999	3
≥ 2000	4

Tabla 3: Puntuación del tamaño muestral para la elaboración del ICal

Elaboración propia

Control de sesgos (CS)	Puntuación
No	0
Sí	1

Tabla 4: Puntuación del control de sesgos para la elaboración del ICal

Elaboración propia

Una vez establecida la puntuación según las características de cada estudio, hemos calculado la suma ponderada para obtener el índice de calidad con la siguiente fórmula, con la que se obtiene una puntuación máxima de 3,45 y mínima de 0,9.

$$ICal = \sum (0,5DE + 0,25ME + 0,15N + 0,10CS)$$

4. ANÁLISIS DE LOS ESTUDIOS OBTENIDOS EN LA BÚSQUEDA

De los 62 estudios obtenidos en la búsqueda original, tras aplicar los criterios de inclusión y exclusión, finalmente solo serán incluidos en esta revisión 25 estudios, ya que 37 de ellos fueron descartados. A continuación, se desarrollan los motivos:

- 1 por ser realizado en células.
- 1 por ser un estudio ecológico.
- 4 por ser revisiones sistemáticas.
- 4 por ser metaanálisis.
- 9 por ser revisiones descriptivas.
- 9 por no centrarse en los aspectos concretos que se estudian en esta revisión.
- 9 por tratar un tema distinto al de esta revisión.

Y como ya mencionamos anteriormente, tras revisar la bibliografía de los artículos que cumplen los criterios de inclusión, se añaden a estos 3 estudios más, obteniendo por tanto un total de 28 estudios, cuyos resultados se analizan en el siguiente apartado.

RESULTADOS

1. CARACTERÍSTICAS DE LOS ESTUDIOS

Como podremos ir observando a lo largo de este apartado, existe diversidad entre los estudios incluidos en esta revisión, tanto en la metodología como en los resultados.

Lo primero a destacar es que, a pesar de que el objetivo de este trabajo es revisar la evidencia disponible sobre la relación entre los pesticidas y los tumores del SNC, la mayoría de los estudios se centran exclusivamente en los tumores encefálicos (45,69-79), y en concreto, siete de ellos únicamente analizan los gliomas (80-86).

Es importante también observar la diferencia existente en cuanto a la edad de los sujetos de los estudios, ya que esto nos permite decir que 15 de ellos se centran en el estudio de tumores infantiles (lo que supone un 53% del total) (45,46,69,70,72,74-76,78,79,87-91), mientras que los 13 restantes tienen su foco en la edad adulta (71,73,77,80-86,92-94). Hay que tener en cuenta esta diferencia para analizar los resultados, ya que la génesis de los tumores podría variar en función de la edad.

En cuanto al diseño del estudio, el factor que más peso tiene en el índice de calidad, podemos ver la siguiente distribución: 3 pooled study (69,87,88), 5 estudios de cohortes (80,89,92-94), 18 estudios de casos-controles poblacionales (45,46,70-76,79,81-86,90,91), y 2 estudios de casos-controles con base hospitalaria (77,78).

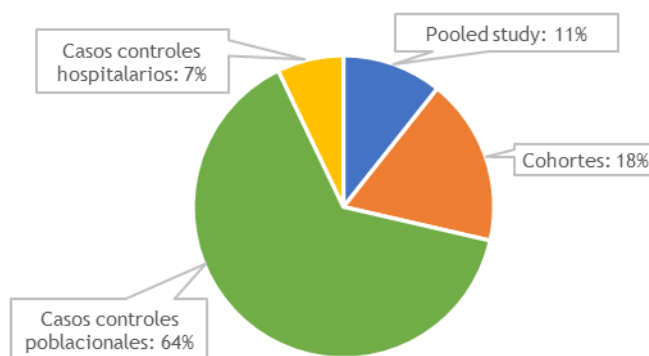


Figura 3: Gráfico de distribución de los estudios según el diseño

Elaboración propia

La forma de medida de la exposición a pesticidas también es una característica que conviene mencionar más en detalle. La mayoría se basan en cuestionarios realizados a los sujetos (o a sus padres en caso de ser menores), y algunos de ellos realizan estimaciones de la exposición a través de estos datos. Pero la mayor diferencia reside en dónde se establece la exposición: en el trabajo (70,74,75,77,81,84-87,89,92-94), en el hogar (69,79,88), en el ambiente (46,71,90,91)..., aunque muchos de los estudios combinan varias posibilidades (45,72,73,80,82,83). Además, cabe destacar que uno de ellos incluso realiza una medición de los metabolitos de los pesticidas en orina, siendo el único que obtiene la máxima puntuación para esta variable en el ICal (78).

El tamaño muestral es uno de los factores más variable, ya que podemos ver que va desde 44 en un estudio de casos y controles anidado en una cohorte (75), hasta 235635 en un estudio de cohortes (89).

Los anteriores factores son los que determinan su puntuación en el ICal, junto con el control de sesgos. El estudio realizado por Febvey et al (87) obtuvo la máxima puntuación, 3.2, que se corresponde con un 90.2% del índice. Mientras tanto, encontramos dos trabajos (78,79) con la puntuación más baja de esta revisión, 1.5, que supone un 23.6%.

Por último, en cuanto al idioma, a pesar de no existir restricciones en la búsqueda, todos los estudios incluidos en esta revisión son en inglés.

2. RESULTADOS DE LOS ESTUDIOS

A continuación, vamos a comentar los resultados obtenidos en cada uno de los estudios, que se encuentran también resumidos, junto con las características de los estudios, en la tabla 5, que comienza en la siguiente página. Los trabajos aparecen ordenados según su puntuación obtenida en el ICal, de mayor a menor, pero como puede observarse, varios estudios obtuvieron la misma puntuación, y en estos casos el orden seguido depende del año de publicación, de más reciente a más antiguo.

Febvey et al (87) realizaron un pooled study en el que combinan tres estudios de casos y controles poblacionales sobre tumores del SNC en la infancia. En este caso, para establecer la posible relación con los pesticidas, analizan la historia laboral de los padres, y sus trabajos se clasifican según la exposición a estas sustancias. Al estudiar la exposición laboral materna durante el embarazo, se obtuvo una OR de 0.76 (IC95% 0.41-1.41), y para la exposición laboral paterna en el período de la concepción la OR fue de 0.71 (IC95% 0.53-0.95). También se muestran estos mismos resultados para diferentes subtipos de tumores (astrocitomas, tumores embrionarios, ependimomas, y otros), pero únicamente se encuentra asociación entre la exposición materna durante el embarazo y los ependimomas, aunque sin significación estadística (OR 1.71, IC95% 0.53-5.53).

El siguiente pooled study (69) se centra también en los tumores infantiles, pero en este caso analiza el uso materno de pesticidas en el hogar durante el embarazo, obteniendo una OR de 1.4 (IC95% 1.2-1.8). Y concretamente, con insecticidas y herbicidas se observa también un aumento del riesgo significativo (OR 1.4 con IC95% 1.2-1.8 y OR 1.7 con IC95% 1.1-2.8, respectivamente), mientras que con los fungicidas no se encuentra relación. En cuanto a los diferentes tipos de tumores, en todos se encuentra asociación (ependimomas, astrocitomas, tumores embrionarios, y otros gliomas), pero es significativa únicamente al estudiar otros gliomas (OR 1.9, IC95% 1.2-3.0). Al diferenciar por edad, observamos un aumento del riesgo en ambos rangos, 0-4 y 5-14 años, pero es significativo únicamente en el primero de ellos (OR 1.6, IC95% 1.2-2.1). En cuanto al lugar donde se emplearon los pesticidas, se obtuvo una OR de 1.4 (IC95% 1.1-1.7) para el uso de pesticidas en el hogar, mientras que para el uso en exteriores o en jardinería y el uso en mascotas la asociación encontrada no fue significativa. Todo lo anterior hacía referencia al uso materno de pesticidas en el hogar, pero en el estudio también se observa una asociación no significativa con los tratamientos profesionales de control de plagas, tanto durante el embarazo como después del nacimiento del niño.

Autores	País de estudio y año de publicación	Diseño del estudio	Tamaño muestral (casos / controles)	Características de los sujetos estudiados	Medición / estimación del uso de pesticidas	Existencia de asociación	ICal
Febvey et al (87)	Francia, Alemania, Reino Unido 2016	Pooled study	6859 (1361 / 5498)	<15 años	Estimación de la exposición laboral de los padres	Asociación no significativa entre exposición laboral materna y ependimoma No asociación en el resto de las variables estudiadas	3.2
Vidart et al (69)	Francia 2018	Pooled study	3539 (437 / 3102)	<15 años	Entrevista a las madres sobre el uso de pesticidas en el hogar durante el embarazo	Asociación significativa para el conjunto de tumores y otros gliomas Asociación no significativa para tumores embrionarios, ependimomas y astrocitomas	2.95
Schüz et al (88)	Alemania 2001	Pooled study	2924 (466 / 2458)	<15 años	Entrevista a los padres sobre su exposición a pesticidas	Asociación no significativa con el uso de pesticidas domésticos No asociación con el uso de pesticidas en granja y jardín	2.95
Piel et al (92)	Francia 2019	Cohortes	170858	>18 años	Estimación de la exposición laboral a herbicidas y fungicidas carbamatos	Asociación significativa con fungicidas Asociación no significativa con herbicidas	2.7
Piel et al (93)	Francia 2018	Cohortes	170858	>18 años	Estimación de la exposición laboral a insecticidas carbamatos	Asociación significativa para el conjunto de tumores Asociación no significativa para los subtipos tumorales	2.7
Piel et al (94)	Francia 2017	Cohortes	146745	>18 años	Cuestionario sobre la exposición laboral	Asociación significativa para el conjunto de tumores Asociación no significativa para los subtipos tumorales	2.7
Feychting et al (89)	Suecia 2001	Cohortes	235635	Niños/as seguidos desde el nacimiento hasta los 15 años	Estimación de la exposición laboral del padre antes de la concepción	Asociación significativa	2.7
Louis et al (80)	EEUU 2017	Cohortes	28909	Cónyuges de personas con licencia para aplicar pesticidas	Cuestionario sobre uso de insecticidas organoclorados	Asociación significativa	2.45
Gómez-Barroso et al (90)	España 2016	Casos controles poblacional	21076 (711 / 20365)	<15 años	Estimación de exposición ambiental	Asociación significativa en región norte Asociación no significativa en región de Madrid	2.2

Carozza et al (46)	EEUU 2009	Casos controles poblacional	2140 (338 /1802)	<8 años	Estimación de la exposición ambiental	Asociación no significativa para ependimomas y otros gliomas No asociación en el conjunto de tumores y en el resto de los subtipos	2.2
Walker et al (91)	EEUU 2007	Casos controles poblacional	4239 (752 / 3487)	<15 años	Estimación de la exposición ambiental	Asociación no significativa para astrocitomas y PNET No asociación para el conjunto de tumores	2.2
Efird et al (70)	EEUU, Israel, Italia, España, Australia, Francia, Canadá 2003	Casos controles poblacional	3441 (1218 / 2223)	<20 años	Cuestionario sobre la exposición laboral materna antes del nacimiento	Asociación significativa	2.2
Carles et al (71)	Francia 2017	Casos controles poblacional	1470 (490 / 980)	>16 años	Estimación de la exposición ambiental	Asociación no significativa	2.05
Greenop et al (45)	Australia 2013	Casos controles poblacional	1698 (335 / 1363)	<15 años	Estimación de la exposición laboral del padre y cuestionario sobre la exposición a tratamientos con pesticidas en el hogar	Asociación significativa con el tratamiento con pesticidas el año anterior al embarazo, la estancia del niño en casa durante el tratamiento, y entre el tratamiento durante el embarazo y los gliomas de alto grado Asociación no significativa en el resto de las comparaciones	2.05
Yiin et al (82)	EEUU 2012	Casos controles poblacional	1973 (798 / 1175)	18-80 años Exclusivamente se estudian gliomas	Estimación de la exposición laboral acumulada, y cuestionario sobre exposición domiciliaria	No asociación	2.05
Shim et al (72)	EEUU 2009	Casos controles poblacional	1052 (526 / 526)	<10 años	Estimación de la exposición laboral de los padres y cuestionario sobre el uso de pesticidas en el hogar en los 2 años previos al nacimiento	Asociación significativa entre astrocitomas y herbicidas Asociación no significativa en el resto de los apartados	2.05
Ruder et al (86)	EEUU 2006	Casos controles poblacional	1973 (798 / 1175)	18-80 años Se estudian únicamente gliomas	Cuestionario sobre uso de pesticidas en ámbito laboral	No asociación	2.05

Ruder et al (85)	EEUU 2004	Casos controles poblacional	1105 (457 / 648)	Únicamente hombres Sólo estudia gliomas	Cuestionario sobre la historia laboral y el uso de pesticidas	No asociación	2.05
Ruder et al (84)	EEUU 2009	Casos controles poblacional	1973 (798 / 1175)	18-80 años Únicamente estudian gliomas	Cuestionario sobre actuaciones específicas relacionadas con pesticidas	Asociación significativa con los hechos de nunca lavar la cara y manos y nunca cambiar la ropa inmediatamente después de aplicar pesticidas Asociación no significativa en el resto de las consideraciones	1.9
Provost et al (73)	Francia 2007	Casos controles poblacionales	663 (221 / 442)	>16 años	Estimación de la exposición laboral acumulada y cuestionario sobre el uso de pesticidas uso en el hogar	Asociación significativa con el conjunto de tumores y con los gliomas No asociación con los meningiomas	1.9
Lee et al (81)	EEUU 2005	Casos controles poblacional	749 (251 / 498)	>21 años Exclusivamente gliomas	Cuestionario sobre el uso de pesticidas en ámbito laboral	Asociación significativa con el uso de pesticidas nitrosatables Asociación no significativa con insecticidas y herbicidas	1.9
Carreón et al (83)	EEUU 2005	Casos controles poblacional	868 (341 / 527)	Mujeres 18-80 años Sólo estudian gliomas	Cuestionario sobre la historia laboral y la exposición a pesticidas	Asociación no significativa con el uso de insecticidas y fungicidas y con el almacenaje de pesticidas en casa No asociación en el resto de los apartados	1.9
Van Wijngaarden et al (74)	EEUU y Canadá 2003	Casos controles poblacional	642 (321 / 321)	<6 años	Estimación de la exposición laboral acumulada de los padres	No asociación	1.9
Heacok et al (75)	Canadá 2000	Casos controles anidado en cohortes	44 (9 / 35)	<20 años	Estimación de la exposición acumulada de los padres a fungicidas con clorofenoles	Asociación no significativa	1.75
Rosso et al (76)	EEUU y Canadá 2008	Casos controles poblacional	545 (283 / 262)	<6 años	Cuestionario que incluye posible exposición de los padres en sus hobbies	Asociación significativa después del embarazo Asociación no significativa durante el embarazo	1.65
Samanic et al (77)	EEUU 2008	Casos controles hospitalario	1422 (657 / 765)	≥18 años	Estimación de la exposición laboral	Asociación significativa entre meningiomas y herbicidas en mujeres Asociación no significativa o no asociación en el resto de las posibilidades estudiadas	1.55

Chen et al (78)	China 2016	Casos controles hospitalario	331 (161 / 170)	<14 años	Medición de las concentraciones de metabolitos de piretroides en orina	Asociación significativa	1.5
Spix et al (79)	Alemania 2009	Casos controles poblacional	292 (88 / 204)	<5 años	Cuestionario a las madres sobre la exposición en el hogar, jardín o agricultura	No asociación	1.5

Tabla 5: Resumen de los estudios incluidos en esta revisión
Elaboración a partir de los artículos incluidos en la revisión

El último pooled study incluido en esta revisión (88) se basa en la combinación de dos trabajos de casos y controles poblacionales para estudiar el uso de insecticidas en el interior del hogar, ya sea 1 insecticida al año (OR 1.38, IC95% 0.84-2.25) o más de uno (OR 1.19, IC95% 0.81-1.77). También analiza la posible relación de los tumores del SNC con el uso de pesticidas en el jardín o en granjas, pero en el primer caso la OR está rondando el 1, y en el caso de las granjas se observa una disminución del riesgo (OR 0.41, IC95% 0.18-0.93). En cuanto a los subtipos de tumores, únicamente se encuentra asociación significativa entre el uso de 1 insecticida al año en el hogar y los astrocitomas, con una OR de 2.45 (IC95% 1.09-5.47). Sin embargo, destaca que, en este mismo tumor, la OR disminuye hasta 0.58 si la variable de estudio es >1 insecticida al año. Para los otros subtipos (ependimomas y meduloblastomas) se halló una relación no significativa.

Los siguientes tres estudios se basan en la misma cohorte de sujetos (personas que habían trabajado 3 años o más en agricultura), aunque analizan aspectos diferentes. El primero de ellos (92) se centra en el análisis de diferentes herbicidas y fungicidas carbamatos, para lo que combina la historia laboral de los sujetos con una estimación de la exposición anual en base al tipo de cultivo. Así, para los herbicidas se obtuvo una HR de 1.44 (IC95% 0.94-2.22) y para los fungicidas 1.88 (IC95% 1.27-2.79), con unos resultados semejantes al analizar los gliomas y meningiomas por separado. Y si tenemos en cuenta la duración de la exposición, obtenemos de nuevo el mismo patrón, con un aumento del riesgo significativo para los fungicidas y no significativo para los herbicidas. Al analizar los diferentes subtipos de sustancias, todas mostraron asociación, pero solo fue significativa en algunos casos, siendo las más importantes el fungicida cuprobam (HR 2.45, IC95% 1.48-4.04) y los herbicidas clorprofam y profam (HR 2.37, IC95% 1.38-4.08).

El siguiente trabajo (93) estudia el efecto de los insecticidas carbamatos, para lo que estima la exposición de igual forma que el anterior. Con este método, se observó un aumento del riesgo, con un HR de 1.47 (IC95% 1.03-2.10), aunque al analizar los gliomas y meningiomas por separado se pierde esta significación estadística, tendencia que se mantiene al evaluar la duración de la exposición. También se observaron diferentes subtipos de insecticidas, encontrándose en todos los casos asociación, que fue estadísticamente significativa en la mayoría de ellos, siendo el formetanato el que mostró mayor poder de relación, con una HR de 2.91 (IC95% 1.21-7.01).

El último de los estudios sobre esta cohorte (94) analiza la exposición a pesticidas únicamente en base a un cuestionario realizado por los sujetos. En cuanto a los resultados, obtuvieron una HR de 1.96 (IC95% 1.11-3.47) para los usuarios de pesticidas, con un p-valor <0.05, pero esta significación estadística se pierde al estudiar los subtipos (gliomas y meningiomas) por separado. Y si tenemos en cuenta la duración de la exposición, analizando 10 años, la HR para los pesticidas pasa a ser 1.04, con un IC95% 0.79-1.37.

Volviendo a los tumores infantiles, Feychting et al (89) llevaron a cabo también un estudio de cohortes, que incluía a los niños nacidos de parejas casadas en unos determinados años registrados en dos censos, contando al final con 235635 sujetos. Se obtuvo información sobre la ocupación laboral de los padres, y posteriormente estos empleos se clasificaron según la probabilidad de exposición a pesticidas. Y tras evaluar la posible y probable exposición laboral del padre a pesticidas antes de la concepción, se obtuvo un RR de 2.36 (IC95% 1.27-4.39).

Como podemos ver en la tabla, el siguiente estudio (80) se centra únicamente en los insecticidas organoclorados, para lo que emplea una cohorte compuesta por los cónyuges de personas con licencia para aplicar estos productos. Tras el seguimiento, todos los tumores encefálicos que aparecieron fueron gliomas, por lo que la asociación encontrada sería únicamente con estos tumores. Así, la exposición a cualquier insecticida organoclorado supuso un RR de 3.52 (IC95% 1.72-7.21), y si analizamos los resultados según el tipo de insecticida, únicamente encontramos dos, ya que no había datos suficientes sobre el resto. De esta manera, se obtiene un RR de 1.81 (IC95% 0.64-5.12) para el clordano y un RR de 4.45 (IC95% 1.36-14.55) para el lindano.

Los siguientes tres estudios tienen una metodología similar, ya que todos estudian la posible relación entre los tumores del SNC infantiles y la exposición a pesticidas en base a una estimación de la exposición ambiental, que, aunque es semejante, difiere un poco entre los estudios. El primero de ellos es el único trabajo realizado en España (90), con un diseño de casos y controles poblacionales. Para realizar la estimación, tienen en cuenta el porcentaje de cultivos agrícolas en un rango de 1 km alrededor del domicilio de los sujetos. Nos encontramos con dos resultados dispares según la zona de España: en la región norte se alcanza una asociación significativa, llegando a una OR de 3.65 (IC95% 2.66-5.01) para el cuarto cuartil; mientras que, en la región de Madrid, a pesar de hallar un aumento del riesgo, este no resultó significativo (OR 2.71, IC95% 0.63-11.61 para el cuarto cuartil).

El siguiente estudio (46), además de tener en cuenta la superficie de campo agrícola que existe en un rango de 1 km alrededor del domicilio de los sujetos, también le da importancia a la distancia existente entre ambos. Así, para una estimación de exposición elevada se obtuvo una OR de 1.0 (IC95% 0.6-1.5). En el artículo se muestran también los datos para diferentes subtipos de tumores: se encontró un aumento del riesgo, pero no significativo estadísticamente, para los ependimomas y otros gliomas (OR 1.4 con IC95% 0.6-3.2 y OR 1.3 con IC95% 0.5-3.9, respectivamente), mientras que en el resto (astrocitomas y PNET) no se observa ninguna asociación.

Y por último, Walker et al (91) realizaron su estimación basándose en las hectáreas de cultivos existentes en cada condado de Texas, la cantidad de pesticida aplicada por hectárea, y el potencial carcinógeno de los pesticidas empleados. Así, con una estimación de exposición alta se obtiene una OR de 1.0 (IC95% 0.8-1.3), y una asociación no significativa para los subtipos analizados (OR 1.1 con IC95% 0.7-1.5 para los astrocitomas y OR 1.2 con IC95% 0.7-1.8 para PNET).

Siguiendo con el orden mostrado en la tabla, el siguiente es un estudio internacional realizado en siete países (70), centrado en tumores infantiles, que empleó entrevistas a las madres de los sujetos para analizar diferentes exposiciones relacionadas con la agricultura. En concreto, se estudia la exposición laboral materna a pesticidas en los 5 años anteriores al nacimiento, que resulta en un aumento del riesgo significativo, con una OR de 2.0 (IC95% 1.2-3.2) y un p-valor de 0.01.

Carles et al (71) realizaron una estimación de la exposición ambiental a pesticidas de manera semejante a los tres estudios ya mencionados anteriormente, centrándose en este caso en los tumores encefálicos. Para ello, la estimación se basa en la proximidad entre la vivienda y las superficies de cultivo en un rango de 500m, teniendo en cuenta los años de estancia en cada vivienda. Se analizan de forma separada diferentes tipos de cultivos:

campos abiertos, viñedos y huertos; pero en todos los casos se observó una asociación no significativa. En cuanto a los subtipos tumorales, los campos abiertos se asociaron a gliomas, llegando a una OR de 7.23 (IC95% 0.66-79.24) para los percentiles >95, mientras que en los meningiomas no se observó esta asociación. En los viñedos ocurre al contrario, ya que se observa un aumento del riesgo, no significativo, de meningiomas, pero no de gliomas. Y, por último, la exposición a través de los huertos se asocia de nuevo a los gliomas, aunque sin significación estadística, mientras que para los meningiomas no hay datos suficientes.

Otro trabajo que se centra en la relación entre los tumores encefálicos infantiles y la exposición a pesticidas es el llevado a cabo por Greenop et al (45). En este estudio analizan el efecto de los tratamientos con pesticidas en el hogar o jardín, encontrando asociación en todos los períodos estudiados: en el año anterior al embarazo, durante el embarazo, y después del nacimiento del niño; pero solo se obtuvo significación estadística para el año anterior al embarazo (OR 1.54, IC95% 1.07-2.22). Se analizaron también determinados supuestos, como si los padres estaban en casa durante el tratamiento, si la habitación tratada fue el dormitorio... pero el único resultado significativo fue la estancia del niño en casa durante el tratamiento, con una OR de 1.63 (IC95% 1.02-2.60). Según el subtipo tumoral, los gliomas de alto grado obtienen una OR de 4.58 (IC95% 1.39-15.14) para el tratamiento con pesticidas durante el embarazo; mientras que en el resto de los tumores y períodos se observa una relación no significativa, excepto en los tumores de células germinales, con los que no se encontró asociación. Por último, también evalúan en este trabajo la exposición laboral de los padres, observando un aumento del riesgo no significativo estadísticamente, tanto para la exposición en cualquier momento antes del embarazo (OR 1.28, IC95% 0.81-2.02), como para la exposición durante el año previo al embarazo (OR 1.36, IC95% 0.66-2.80).

A pesar de no seguir el orden estricto marcado por el índice de calidad, es conveniente mencionar los siguientes cinco artículos en conjunto, ya que se basan en el mismo estudio, que se centra exclusivamente en los gliomas. El primero de ellos (82) realiza una estimación de la exposición laboral acumulada en base al primer año de uso de pesticidas, los días de uso al año y el total de años de uso. El resultado fue la no asociación con ninguno de los pesticidas analizados (insecticidas, herbicidas y fungicidas), con todas las OR rondando el 1. Lo mismo ocurre tras estudiar diferentes subtipos de pesticidas, exceptuando los fenoxis, que mostraron una disminución del riesgo (OR 0.96, IC95% 0.93-0.99), con un p-valor <0.05; sin embargo, al excluir del análisis a las personas que respondieron el cuestionario como representantes (cuando los sujetos de estudio ya habían fallecido o no estaban en condiciones óptimas) se pierde esta relación. También se analiza en este trabajo el uso de pesticidas en el hogar, que muestra una disminución significativa del riesgo, con una OR de 0.79 (IC95% 0.66-0.93) y un p-valor <0.05.

El siguiente artículo (86) analiza el uso de pesticidas, tanto en el ambiente agrícola, como en trabajos no relacionados con la agricultura, pero en todos los casos la OR es inferior a 1. En concreto, con el uso de pesticidas en agricultura se observa una disminución del riesgo significativa (OR 0.72, IC95% 0.57-0.92), pero al igual que en el caso anterior, al excluir los resultados de los representantes cambia el resultado y desaparece esta significación.

Otro de los trabajos se centra únicamente en sujetos varones (85), pero de nuevo no se observa un aumento del riesgo con el uso de diferentes pesticidas (herbicidas,

insecticidas, fungicidas, y fumigantes). De hecho, encuentra una asociación protectora estadísticamente significativa con los insecticidas (OR 0.53, IC95% 0.37-0.77), pero de nuevo se pierde la significación al excluir a los encuestados que actuaban como representantes.

Siguiendo con lo anterior, el cuarto artículo (84) contiene información sobre diferentes actuaciones relacionadas con los pesticidas. Así, se encontró un aumento del riesgo significativo con el hecho de nunca lavar la cara y las manos inmediatamente después de aplicar pesticidas (OR 3.08, IC95% 1.78-5.34), y también con “nunca cambiar la ropa inmediatamente después de la aplicación” (OR 2.84, IC95% 1.04-7.78), ambas con un p-valor <0.05. Sin embargo, esta significación estadística desaparece al excluir del análisis a los encuestados que actúan como representantes. Además, se observa una asociación no significativa con el hecho de nunca usar mascarilla o guantes para aplicar los pesticidas, no usar guantes durante el lavado de la ropa y no poner un ciclo de lavadora vacío después, y también con el almacenaje de pesticidas en casa. Por último, se encontró una OR de 0.76 (IC95% 0.47-1.22) con el lavado de la ropa empleada para la aplicación de pesticidas.

Y terminando ya con este estudio sobre gliomas, Carreón et al (83) comentan los resultados obtenidos en mujeres. Observaron un aumento del riesgo, aunque no significativo, con insecticidas (OR 1.2, IC95% 0.8-1.8) y fungicidas (OR 1.2, IC95% 0.6-2.4), mientras que la exposición a herbicidas obtiene una OR de 1. Además de esto, se analiza lo que ocurre con el almacenaje de pesticidas en el hogar, que resulta en una OR de 2.0 (IC95% 0.6-2.8), mientras que el lavado de la ropa empleada durante la aplicación de pesticidas reporta una OR de 0.7 (IC95% 0.4-1.3). Por último, en el estudio se muestran los resultados para diferentes tipos de pesticidas, pero ninguna asociación, positiva o negativa, fue significativa.

Volviendo de nuevo al orden preestablecido, vamos primero con los tres artículos que hemos pospuesto para poder comentar los anteriores en conjunto. Shim et al (72) analizan en su estudio la posible relación existente entre tumores encefálicos en la infancia y la exposición parental a pesticidas en los 2 años previos al nacimiento del niño. Para esto, tuvieron en cuenta el uso de pesticidas en el jardín y césped del hogar, y la historia laboral, que permitió clasificar los trabajos según la probabilidad e intensidad de exposición a pesticidas. En el caso de los astrocitomas, se encontró un aumento del riesgo con todos los pesticidas empleados en el hogar (insecticidas, herbicidas y fungicidas), pero únicamente mostraron significación estadística los herbicidas (OR 1.9, IC95% 1.2-3.1). Para los PNET se encontró una asociación con los tres tipos de pesticidas, pero en ningún caso se consiguió significación estadística, tendencia que se mostró semejante para el resto de los subtipos tumorales. Si tenemos en cuenta las precauciones tomadas en la aplicación residencial de pesticidas, observamos una disminución del riesgo en caso de que el padre siempre o normalmente se lave las manos inmediatamente después de la aplicación (OR 0.4, IC95% 0.1-1.0), y también si emplea ropa protectora (OR 0.4, IC95% 0.2-0.6).

Otro trabajo que emplea una estimación de la exposición laboral acumulada para estudiar la relación entre los tumores encefálicos y los pesticidas, es el llevado a cabo por Provost et al (73). Para esto, tuvieron en cuenta la probabilidad, la frecuencia, y la duración de la exposición, y así el resultado fue una OR de 2.16 (IC95% 1.10-4.23) para el cuarto cuartil de la exposición estimada. Si analizamos los subtipos tumorales, en los

gliomas también se encuentra un aumento del riesgo significativo en el cuarto cuartil (OR 3.21, IC95% 1.13-9.11), pero en el caso de los meningiomas la OR fue inferior a 1. Podemos observar también el resultado al analizar el tratamiento de plantas del hogar, con una OR de 2.24 (IC95% 1.16-4.30) para todos los tumores, un riesgo aumentado también para los gliomas, pero en este caso sin significación estadística, y ausencia de asociación para los meningiomas.

El siguiente artículo (81) se centra exclusivamente en los gliomas, que muestran un riesgo aumentado con el uso de insecticidas, herbicidas y pesticidas nitrosatables, siendo significativo únicamente en el último caso (OR 1.9, IC95% 1.1-3.4). Sin embargo, al excluir del análisis a los representantes de los sujetos incapacitados o fallecidos, los resultados cambian y se pierde la asociación en todos los casos. Al analizar estos datos en los subtipos tumorales (glioblastoma multiforme, astrocitoma y otros gliomas), se obtiene en todos los casos un riesgo aumentado, aunque no significativo, excepto en el caso de otros gliomas y pesticidas nitrosatables, que no muestran relación alguna. Todos los datos anteriores fueron los analizados en varones, ya que en mujeres no se encontró asociación en ninguno de los supuestos.

Para evaluar la relación existente entre la exposición laboral paterna a pesticidas y los tumores encefálicos infantiles, van Wijngaarden et al (74) cuentan con 642 sujetos, distribuidos en casos y controles poblacionales. Los resultados iniciales, valorando cualquier nivel de exposición, muestran un aumento del riesgo para astrocitomas con diferentes pesticidas (insecticidas, herbicidas y fungicidas), tanto si se trata de exposición paterna como materna, pero en el caso de los PNET la asociación solo se produce con la exposición paterna a estas sustancias, habiendo en todos los casos ausencia de significación estadística. Sin embargo, tras realizar una estimación de la exposición laboral acumulada y analizar las OR por percentiles, se encuentran resultados irregulares, ya que en ocasiones al aumentar la exposición desaparece la asociación. Por ejemplo, para la relación entre la exposición paterna a pesticidas y los astrocitomas se obtiene una OR de 1.8 para los percentiles 50-74 y de 0.9 para los percentiles ≥ 75 .

Con un diseño de casos y controles anidado en una cohorte, Heacock et al (75) estudiaron los tumores encefálicos en los hijos de hombres trabajadores de un aserradero que empleaban fungicidas con clorofenoles. Para esto, realizaron una estimación de la exposición laboral acumulada paterna a estos fungicidas, en base a la exposición desde el comienzo del empleo hasta el diagnóstico del tumor. Así, se obtuvo una OR de 1.5 para una estimación acumulada alta (IC95% 0.4-6.9). También se muestran en el estudio los resultados según el momento de la exposición (desde el comienzo del trabajo hasta 90 días antes de la concepción, durante los 90 días antes de la concepción, durante el embarazo, y desde el nacimiento hasta el diagnóstico), y en todas estas etapas se encontró una asociación no significativa estadísticamente, con OR entre 1.4 y 2.1.

El siguiente estudio (76) trata de establecer una relación entre los tumores encefálicos infantiles y diferentes hobbies de los padres. Al estudiar el cuidado del césped con pesticidas durante el embarazo se obtiene una asociación no significativa, mientras que la realización de la misma actividad después del embarazo sí conlleva un aumento del riesgo significativo estadísticamente (OR 1.7, IC95% 1.1-2.6). Si analizamos estos datos según la edad del niño al diagnóstico, podemos observar que existe un mayor riesgo para los niños más mayores (>23 meses frente a <23 meses), pero obteniendo significancia

estadística de nuevo únicamente después del embarazo y para niños >23 meses (OR 2.0, IC95% 1.1-3.8).

Volviendo a los tumores en adultos, Samanic et al (77) toman como referencia la medición dérmica de la exposición a pesticidas en diferentes trabajos según la literatura para realizar una estimación de la exposición laboral, teniendo en cuenta además diferentes factores protectores, como la ropa empleada. No se encontró asociación entre gliomas e insecticidas, mientras que sí se encontró un aumento del riesgo no significativo entre gliomas y herbicidas en las mujeres (OR 1.3, IC95% 0.8-2.0), aunque este aumento no se mantiene al evaluar el número de años de exposición y la exposición acumulada en la vida. En el caso de los meningiomas, en hombres tampoco se encontró relación con ninguno de los pesticidas, pero en el análisis de los herbicidas en las mujeres se halló una OR de 2.4 (IC95% 1.4-4.3), y se observó que este aumento del riesgo se hacía mayor al aumentar los años de exposición y la exposición acumulada, ambos resultados con un p-valor de 0.01.

El siguiente (78) es el único trabajo que se basa en una medición objetiva de la exposición a pesticidas de los sujetos, concretamente analizan los metabolitos de piretorides en orina, para lo que cuentan con un diseño de casos y controles hospitalarios menores de 14 años. Así, podemos observar como el riesgo de tumores encefálicos aumenta en proporción a los niveles de metabolitos, llegando a una OR de 3.60 (IC95% 1.87-6.93) para el cuartil 4, con un p-valor de 0.009. Si nos centramos en los diferentes metabolitos, podemos ver que dos de ellos, 3-BPA y trans-DCCA, siguen la misma tendencia anterior, pero en el caso del tercero de ellos, cis-DCCA, no se observa asociación. Pero además de esta medición en orina, los autores del estudio también realizaron un cuestionario a las madres de los sujetos sobre la exposición en el hogar a diferentes pesticidas. Los únicos productos que mostraron un aumento del riesgo estadísticamente significativo fueron los pesticidas empleados contra mosquitos (OR 1.68, IC95% 1.06-2.6) y cucarachas (OR 1.83, IC95% 1.13-2.95), mientras que se observó una relación no significativa con los empleados para polillas, pulgas y garrapatas. Y, por último, la relación entre los productos empleados contra roedores y tumores encefálicos obtuvo una OR inferior a 1.

Y, por último, Spix et al (79) analizan en su trabajo posibles factores de riesgo para leucemia y tumores encefálicos en niños menores de 5 años. Lo que nos interesa para esta revisión son los resultados encontrados tras analizar la relación entre los tumores encefálicos y la exposición a pesticidas desde la concepción, ya sea en el hogar, en el jardín o en ambiente agrícola: una disminución del riesgo significativa estadísticamente, con una OR de 0.39 (IC95% 0.18-0.89) y un p-valor de 0.0149.

DISCUSIÓN

El principal objetivo de esta revisión era determinar si la exposición continuada a pesticidas conlleva un aumento del riesgo de tumores del sistema nervioso central. Tras analizar los resultados de los estudios incluidos, podemos ver que estos son muy diversos, pero sí podemos decir que son sólo 5 trabajos los que no encontraron ninguna asociación, mientras que los 23 restantes sí muestran este aumento del riesgo, al menos en alguna de las variables estudiadas, aunque solo 16 de ellos consiguieron significación estadística.

Además, podemos afirmar que los estudios de mayor calidad, según el índice aplicado en esta revisión, encuentran todos ellos un aumento de casos de tumores del SNC en los sujetos expuestos a pesticidas. Por el contrario, los estudios que no hallaron ningún tipo de asociación se encuentran en los cuartiles 3 y 4 según la clasificación por este índice.

1. TUMORES INFANTILES

Tras analizar los resultados de esta revisión, podemos observar que existe evidencia de que la exposición a pesticidas aumenta el riesgo de tumores del SNC en la infancia, aunque solo existe significación estadística en algunos casos (45,69,70,72,76,78,89,90). Únicamente dos estudios (74,79) no muestran este hallazgo, y es importante mencionar que se encuentran en el cuarto cuartil según el índice de calidad. Uno de ellos, concretamente el que obtuvo la menor puntuación en el índice de calidad, incluso observó una disminución del riesgo con el empleo de estas sustancias, aunque los autores mencionan que este resultado podría deberse a una infradeclaración de la exposición por parte de las familias de los casos, ya que esta relación no se muestra reflejada en la literatura (79).

Pero esta revisión no es la primera que observa este hecho, ya que podemos encontrar cuatro metaanálisis que hallaron un aumento del riesgo significativo de tumores del SNC en la infancia con la exposición a pesticidas (95-98), lo cual es corroborado por dos revisiones sistemáticas sobre el tema, que también encontraron esta asociación (99,100). Sin embargo, hay que mencionar también otro metaanálisis, que investiga únicamente la exposición residencial en la infancia (por lo que cuenta con menos estudios), que no alcanzó significación estadística para la relación (101).

Sin embargo, no todas las exposiciones son iguales. Para evaluar el efecto de los pesticidas en los niños es importante diferenciar dos períodos: prenatal y posnatal. Antes de la concepción y durante el embarazo, esta exposición se produce en realidad a través de los padres, y tras el nacimiento, es posible la exposición directa del propio niño o de nuevo debido al contacto de los padres con estas sustancias.

Y podemos encontrar resultados que indican una asociación entre el uso de pesticidas y tumores del SNC en ambos períodos. Sin embargo, el prenatal parece ser más vulnerable a este efecto, ya que la magnitud de las OR/RR es mayor en comparación a las observadas con la exposición posnatal, y en concreto, esto sucede en los estudios que analizan la exposición laboral paterna (70,72,87,89).

Este hecho ya lo observaron en 1998 Zahm y Ward (49), y fue también corroborado por dos metaanálisis posteriores (95,96). Sin embargo, también nos encontramos con otro metaanálisis que no halla apenas diferencia entre ambas etapas (97), y el realizado por Vinson et al obtiene el resultado contrario, ya que el incremento del riesgo fue más pronunciado en el período posnatal (98).

En el metaanálisis realizado por Kunkle et al mencionan también que, durante el embarazo, la exposición paterna produjo un incremento del riesgo ligeramente superior en comparación a la exposición materna (96). En nuestra revisión, la mayor asociación observada se debe a la exposición paterna en el período anterior a la concepción, con un RR de 2-36 (89), y si observamos el resto de estudios puede que los resultados sean ligeramente mayores cuando se evalúa la exposición paterna (74-76), pero serían necesarios más estudios al respecto para poder obtener una conclusión clara. Lo que sí es importante mencionar es que existe evidencia de que esta asociación sucede con ambos progenitores (45,69,70,72,74-76,89).

Durante el embarazo, los pesticidas, al igual que muchas otras sustancias, pueden atravesar la barrera placentaria y llegar al feto, lo cual es necesario para explicar que la exposición durante esta época, tanto materna como paterna, pueda influir en el futuro desarrollo de tumores del SNC en el niño. Esto queda evidenciado en varios estudios, en los que se analizan los niveles de pesticidas tanto en la sangre del cordón umbilical (102), como en el pelo del neonato y en el meconio (103), siendo esta última la muestra más sensible (103).

Sin embargo, el mecanismo a través del cual la exposición materna y/o paterna a pesticidas durante el período previo a la concepción puede provocar este efecto es todavía desconocido. A pesar de no existir certeza al respecto, en el caso de la exposición paterna, la sospecha más plausible se basa en que estas sustancias podrían provocar una alteración genética o epigenética en los espermatozoides, lo que a su vez incrementaría el riesgo de cáncer en la descendencia (45,76,89). Mientras, el potencial mecanismo en el caso de la exposición materna preconcepcional está menos claro (45).

Contamos por tanto con estudios que sugieren un efecto perjudicial con el empleo directo de pesticidas, ya sea en ambiente laboral (45,70,72,75,87,89) y/o doméstico (45,69,88). Pero resulta interesante evaluar el efecto de la exposición ambiental, debido fundamentalmente al uso de pesticidas en cultivos que se encuentran próximos a la residencia habitual. Esta posibilidad es plausible, ya que se han encontrado mayores concentraciones de pesticidas en el polvo dentro del hogar y en la orina de los niños que viven cerca de estos campos tratados con pesticidas (104).

Sin embargo, los resultados obtenidos al respecto son dispares, ya que mientras uno de los estudios muestra un aumento significativo del riesgo (90), los otros dos encuentran asociación en algunos subtipos tumorales, pero siendo los resultados contrarios entre sí (46,91). Hay que tener en cuenta las limitaciones para medir la exposición, ya que se realizan estimaciones según la cercanía de las residencias a los campos. A pesar de la dificultad, hay estimaciones que son más certeras y por lo tanto tienen mayor validez, y es que mientras dos de los estudios tienen en cuenta los cultivos existentes en un radio de 1000 metros alrededor de la vivienda (46,90), Walker et al consideran los campos existentes en el condado en el que se encuentra la residencia, sin tener en cuenta el lugar donde se encuentra ésta o su proximidad a los cultivos (91). Por lo tanto, son necesarios

más estudios al respecto, unificando primero los criterios de medida de la exposición, para que así la comparación de los resultados sea más sencilla.

Los tumores del SNC, como ya explicamos en la introducción de esta revisión, engloban diferentes subtipos, por lo que sería interesante analizarlos de forma separada para conocer si alguno de ellos es más susceptible al efecto de los pesticidas. Sin embargo, hay que tener en cuenta que existe bastante disparidad entre los trabajos en relación a los subtipos estudiados.

El único que muestra resultados homogéneos es el ependimoma, ya que todos los trabajos observaron un aumento del riesgo con el uso de pesticidas (45,46,69,87,88). Y, a pesar de la ausencia de significación, es importante mencionar que la magnitud del incremento del riesgo es mayor que en los otros subtipos analizados. Mientras tanto, para los astrocitomas, los tumores embrionarios y los PNET no podemos obtener unas conclusiones claras, ya que nos encontramos tanto con estudios que observan un aumento del riesgo como con otros que no hallan asociación alguna. Y en el caso de los meduloblastomas (88) y los tumores de células germinales (45), únicamente contamos con un estudio sobre cada subtipo, por lo que tampoco podemos afirmar cuál es el efecto de los pesticidas en estos casos.

Por lo tanto, son necesarios más estudios que analicen los diferentes subtipos tumorales, en el caso de los ependimomas para confirmar esta asociación con significación estadística, y en el resto de los subtipos para aclarar exactamente cuál es el efecto de los pesticidas, ya que los resultados son muy diferentes en las investigaciones existentes.

También hay que tener en cuenta que no todos los pesticidas son iguales, por lo que es importante que los estudios evalúen separadamente diferentes sustancias o grupos de sustancias. Únicamente tenemos dos investigaciones que muestran los resultados según las familias de pesticidas, encontrando ambos un aumento del riesgo de tumores del SNC tanto con insecticidas como con herbicidas (69,72), mientras que en el caso de los fungicidas sólo uno de ellos observó este resultado (72).

Sin embargo, de cara a futuras investigaciones, sería interesante, además de lo mostrado en estos dos estudios, analizar por separado diferentes productos según su composición, como por ejemplo los pesticidas organoclorados o carbamatos. Esto es posible, ya que, como veremos en el siguiente apartado, ya lo están realizando algunos de los estudios centrados en adultos.

Para terminar, es importante mencionar que algunos autores han propuesto que puede existir cierta susceptibilidad genética que influya en los efectos de los pesticidas en los niños (100). Y con esta hipótesis, Searles et al (105) estudiaron dos polimorfismos del gen de la enzima paraoxonasa 1 (PON1), ya que ésta participa en la detoxificación de los insecticidas organofosforados. Y así, encontraron que el polimorfismo C-108T, que provoca disminución de los niveles de la enzima, está relacionado con un aumento del riesgo significativo de tumores encefálicos en los niños que habían estado expuestos a pesticidas durante el embarazo o la infancia, frente a los no expuestos, en los que no se observó este efecto (105). Debido a este hallazgo, en un estudio posterior analizaron nuevos polimorfismos genéticos relacionados con el metabolismo de los insecticidas organofosforados (106). Además de encontrar de nuevo un aumento del riesgo, únicamente en los niños expuestos a pesticidas, con PON1-108T, también lo encontraron

con FMO1^{-9536A} y BCHE^{A539T}, aunque en este último caso sin significación estadística. Así, “los resultados sugieren que la exposición en niños a insecticidas organofosforados y tal vez a carbamatos en combinación con una capacidad reducida de detoxificarlos puede estar asociada con los tumores encefálicos infantiles” (106).

Por supuesto son necesarias más investigaciones al respecto, pero es posible que la interacción entre factores genéticos y ambientales sea determinante en este caso.

2. TUMORES EN ADULTOS

A modo de resumen, son cuatro estudios los que observaron un aumento significativo del riesgo de tumores del SNC con el empleo de pesticidas (73,92-94), aunque dos de ellos únicamente con determinados tipos concretos (92,93). Carles et al encontraron también asociación con la exposición ambiental, pero no consiguieron significación estadística (71). Mientras tanto, otro trabajo no encontró evidencia sobre esta relación (82).

Dado que muchos de los trabajos de esta revisión se centraron únicamente en estudiar el efecto de los pesticidas en los gliomas (80-86)(73,77,80-83,85,86,92-94), vamos directamente a evaluar los hallazgos según los principales subtipos tumorales, gliomas y meningiomas.

En el caso de los gliomas, la mayoría de los estudios observaron un aumento del riesgo con el uso de pesticidas en general (71,73,94) o únicamente con tipos concretos (77,80,81,83), aunque solo fue significativo estadísticamente en algunos casos (73,80,81,92). Pero al mismo tiempo, también hay trabajos que no encuentran esta asociación (85,86), e incluso uno de ellos observó una disminución del riesgo con el uso de insecticidas (85), efecto que los autores afirman que “puede ser debido al efecto ‘trabajador agrícola saludable’ o a una asociación entre la exposición a pesticidas y otra variable relacionada con la vida agrícola” (85).

En cuanto a los meningiomas únicamente hay dos estudios que muestran un aumento del riesgo significativo, pero con tipos concretos de pesticidas, los fungicidas con carbamatos (92) y los herbicidas (77). Otros estudios encontraron también esta asociación, aunque sin conseguir significación estadística (93,94). Pero al mismo tiempo, también los hay que no hallaron ninguna relación (71,73).

Podemos observar, quizás debido al mayor número de estudios, mayor evidencia para los gliomas, ya que a pesar de que no todos los estudios consiguen significación estadística, parece que mayoritariamente encuentran un aumento del riesgo de estos tumores con el empleo de ciertos tipos de pesticidas. Y esta ausencia de significación también la demuestra el único metaanálisis que encontramos al respecto (107), que incluye varios de los estudios que también se encuentran en esta revisión. Por lo tanto, en ningún subtipo tumoral, meningiomas o gliomas, está claro cuál es el efecto de los pesticidas, por lo que serían necesarios más estudios al respecto.

Pero es importante analizar los resultados teniendo en cuenta que existen diferentes tipos de pesticidas, y al contrario que en los estudios sobre tumores infantiles, en este caso sí disponemos de datos sobre tipos concretos de pesticidas en función de su composición. Esto nos sirve para observar, por ejemplo, que existe mayor evidencia para los

carbamatos, y en concreto para los fungicidas y los herbicidas, ya que todos los estudios que los incluyen encontraron un aumento del riesgo de tumores del SNC (83,85,92), aunque con significación estadística solo para los fungicidas (92). Debido a esta ausencia de significación estadística no podemos afirmar claramente la existencia de esta relación, y por lo tanto serían necesarios más estudios al respecto. Pero también son fundamentales futuros trabajos que analicen los restantes tipos de pesticidas, ya que con la evidencia disponible no es posible obtener una conclusión de ningún tipo, debido a que, en la mayoría de los subtipos, como los organoclorados, las dinitroanilinas o los organofosforados, observamos los tres posibles resultados: asociación significativa, no significativa, y ausencia de ésta.

Resumiendo, excepto tres estudios (82,85,86), el resto sí hallaron algún tipo de relación entre los tumores del SNC y los pesticidas, aunque en muchos casos sin alcanzar significación estadística. A pesar de que estos tres estudios se encuentran en el tercer cuartil según su calidad, otorgada por el índice empleado en esta revisión, hay que tener en cuenta que algunos de los estudios que sí muestran asociación se encuentran en una posición semejante, e incluso también en el cuarto cuartil. Por lo tanto, no observamos un patrón claro de resultados en función de la calidad del estudio.

Lo que sí es importante tener en cuenta es que estos tres estudios, junto con otros (81-86), declaran una limitación reseñable. El problema es que, en estos trabajos, un alto porcentaje de los encuestados (en algunos casos algo más del 40%) eran representantes de los sujetos estudiados, principalmente debido al fallecimiento del propio sujeto o a su incapacidad. Y a pesar de escoger familiares cercanos, al tratarse de un tema tan concreto como el uso de pesticidas, la posibilidad de sesgo aumenta, ya que puede haber tanto infra como sobredeclaración de la exposición. De hecho, excepto en uno de los estudios (82), en los demás se observan diferencias en la tendencia del resultado cuando se excluyen del análisis a los representantes, siendo lo más importante la pérdida de la significación estadística de la asociación observada (81,84). Por ejemplo, si tenemos en cuenta a todos los encuestados, podríamos afirmar que el hecho de no lavarse la cara y las manos o cambiarse la ropa después de la aplicación de pesticidas aumenta el riesgo de gliomas (84), lo que evidenciaría la importancia de las medidas de protección. Sin embargo, si excluimos las respuestas de las personas que actúan como representantes, ya no se consigue significación estadística para este hecho (84), por lo que la afirmación anterior ya no sería posible.

Debido a estas limitaciones, y a las que exponemos en el siguiente apartado, junto con la disparidad en los resultados, la conclusión que obtenemos, al igual que Vienne et al (108), es que los hallazgos no son suficientes para hablar de un aumento del riesgo de tumores del SNC debido a la exposición a pesticidas.

Sin embargo, llama la atención la ausencia de metaanálisis al respecto, ya que solo encontramos uno, y que únicamente analizaba gliomas (107). Por lo tanto, además de nuevas investigaciones sobre este tema, serían necesarios también este tipo de trabajos de revisión, que combinen toda la evidencia disponible y así observar el resultado neto.

Pero antes de terminar con este apartado, es importante señalar que, al igual que en los tumores infantiles, se están realizando algunas investigaciones sobre un posible papel genético en la relación entre pesticidas y tumores encefálicos. Por ejemplo, Loyant et al llevaron a cabo un estudio para conocer si la exposición a pesticidas aumenta la frecuencia

de las mutaciones en el gen p53 en los pacientes con tumores encefálicos, aunque los resultados finalmente no apoyaron esta hipótesis (109). A pesar de este resultado negativo, es interesante, como ya mencionamos anteriormente, de cara a futuras investigaciones, la posible interacción de la genética en el efecto provocado por los pesticidas.

3. LIMITACIONES DEL ESTUDIO

Como ya explicamos anteriormente, tres estudios fueron añadidos tras revisar la bibliografía de los artículos seleccionados, ya que no se encontraban en la búsqueda realizada en las bases de datos. Por lo tanto, aunque precisamente revisamos la bibliografía para intentar evitar al máximo este hecho, es posible que exista algún trabajo más que cumpla con los criterios establecidos y que no se encuentre en esta revisión. Sin embargo, teniendo en cuenta que finalmente contamos con 28 estudios, es poco probable que algún posible estudio que no encontramos en nuestra búsqueda alterara significativamente los resultados de esta revisión.

Pero la mayor limitación de esta revisión es la heterogeneidad metodológica de los estudios que incluye, lo que dificulta la comparación de los resultados entre sí, y por lo tanto la obtención de conclusiones claras tras analizarlos.

Además, también son importantes las propias limitaciones de los estudios incluidos, principalmente las relacionadas con la forma de medida de la exposición a pesticidas. Por ejemplo, en los estudios de casos-controles que emplean cuestionarios sobre el uso de pesticidas en el pasado (45,69,70,72,76,79,81,83-86,88), existe la posibilidad de que se produzca un sesgo de memoria, ya que en ocasiones la exposición se remonta numerosos años atrás, y es posible que los casos (o los padres de los casos, en los estudios sobre tumores infantiles) recuerden y/o declaren más esta exposición, lo que provocaría una sobreestimación del efecto de estas sustancias. Mientras, otros trabajos realizaron una estimación de la exposición, pero esto únicamente es posible cuando el origen es laboral (73-75,77,82,87,89,92,93) o ambiental (46,71,90,91), y no cuando se debe al uso en ámbito doméstico. Y únicamente encontramos un estudio que realiza una medición objetiva de la exposición, a través de los metabolitos de los pesticidas en la orina (78). Pensando en futuros trabajos, el mejor método parece ser este último, con medición directa de la exposición, ya sea analizando la orina o midiendo la exposición respiratoria y dérmica, como ya se ha realizado en anteriores estudios (110).

En segundo lugar, la mayoría de los trabajos únicamente evalúa la exposición a pesticidas de forma dicotómica, es decir, exposición alguna vez frente a no exposición (45,69,70,72,76,79-83,85-87,89,92-94), sin tener en cuenta por ejemplo la frecuencia o la duración. Y al incluir en el mismo grupo a los sujetos que únicamente emplearon pesticidas una vez y a los que los usan con frecuencia, pueden verse alterados los resultados. Por lo tanto, el mejor método sería evaluar el efecto estableciendo diferentes gradientes de exposición, que es lo que ya encontramos en otros estudios de esta revisión (46,71,73-75,77,78,88,90,91).

También hay que tener en cuenta que la mayoría de los estudios analizan exclusivamente el conjunto de pesticidas (o los dividen en sus principales grupos: herbicidas, insecticidas y fungicidas), sin indagar en qué producto exactamente fue el

empleado (45,46,69-79,86-91,94). Y esto es importante porque los pesticidas engloban numerosas sustancias diferentes, y lo más probable es que no todas tengan el mismo efecto al contactar con el ser humano.

Sin embargo, hay que tener en cuenta que en las investigaciones que sí se centran en determinados tipos específicos de pesticidas (80-83,85,92,93), tampoco es sencillo interpretar los resultados, ya que en la mayoría de casos hay co-exposiciones con otras clases de pesticidas, y por lo tanto, el efecto observado puede no deberse exclusivamente a la sustancia analizada.

Esto mismo puede ocurrir también en el resto de los trabajos, ya pueden existir otros agentes que influyan en los resultados. Para limitar esto, los estudios buscan factores confusores, pero es posible que haya circunstancias que actúen como confusoras y todavía sean desconocidas, y por lo tanto no estén siendo contempladas en las investigaciones.

Un ejemplo de esto podría ser el estudio realizado por Navas-Acién, en el que se observa que los pesticidas únicamente se asociaron con gliomas en las personas que también estaban expuestas a campos magnéticos de frecuencia extremadamente baja en niveles moderados o altos, habiendo ausencia de asociación al analizar ambos factores de forma separada (111).

Debido a estas limitaciones, la validez de algunos estudios puede ser cuestionable, y por lo tanto son necesarias más investigaciones al respecto, pero teniendo en cuenta las anteriores consideraciones. Así, los futuros trabajos deberían intentar medir la exposición a pesticidas de la forma más precisa posible, analizar diferentes niveles de exposición, y evaluar separadamente diferentes categorías de pesticidas, para así aumentar la validez de los resultados.

CONCLUSIONES

1. Los resultados encontrados son muy heterogéneos, habiendo trabajos que apoyan la hipótesis de esta revisión y otros que la desmienten.
2. Existe evidencia sobre la asociación entre los tumores del SNC infantiles y la exposición a pesticidas, tanto en el período prenatal como posnatal.
3. El período más vulnerable al efecto de los pesticidas parece ser el prenatal.
4. Los resultados sobre los subtipos tumorales en la infancia no son concluyentes.
5. La evidencia disponible sobre los tumores en adultos no permite afirmar la existencia de una asociación con el uso de pesticidas.
6. Son necesarias más investigaciones al respecto, que establezcan la exposición a pesticidas de forma más objetiva y analicen de forma separada los diferentes tipos de pesticidas.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- (1) Barnholtz-Sloan JS, Ostrom QT, Cote D. Epidemiology of Brain Tumors. *Neurol Clin.* 2018 Aug; 36(3):395-419.
- (2) Pouchieu C, Baldi I, Gruber A, Berteaud E, Carles C, Loiseau H. Descriptive epidemiology and risk factors of primary central nervous system tumors: Current knowledge. *Rev Neurol (Paris).* 2016 Jan; 172(1):46-55.
- (3) Diamandis P, Aldape K. World Health Organization 2016 Classification of Central Nervous System Tumors. *Neurol Clin.* 2018 Aug; 36(3):439-447.
- (4) Wen PY, Huse JT. 2016 World Health Organization Classification of Central Nervous System Tumors. *Continuum (Minneap Minn).* 2017 Dec; 23(6, Neuro-oncology):1531-1547.
- (5) Louis DN, Perry A, Reifenberger G, von Deimling A, Figarella-Branger D, Cavenee WK, et al. The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Acta Neuropathol.* 2016 Jun; 131(6):803-820.
- (6) Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK, Burger PC, Jouvet A, et al. The 2007 WHO classification of tumours of the central nervous system. *Acta Neuropathol.* 2007 Aug; 114(2):97-109.
- (7) Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018 Nov; 68(6):394-424.
- (8) GBD 2016 Brain and Other CNS Cancer Collaborators. Global, regional, and national burden of brain and other CNS cancer, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol.* 2019 Apr; 18(4):376-393.
- (9) Bell JS, Koffie RM, Rattani A, Dewan MC, Baticulon RE, Qureshi MM, et al. Global incidence of brain and spinal tumors by geographic region and income level based on cancer registry data. *J Clin Neurosci.* 2019 Aug; 66:121-127.
- (10) Ostrom QT, Cioffi G, Gittleman H, Patil N, Waite K, Kruchko C, et al. CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Other Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2012-2016. *Neuro-oncology.* 2019 Nov; 21(Supplement_5):v1-v100.
- (11) Sant M, Minicozzi P, Lagorio S, Børge Johannesen T, Marcos-Gragera R, Francisci S. Survival of European patients with central nervous system tumors. *Int J Cancer.* 2012 Jul; 131(1):173-185.
- (12) Allemani C, Matsuda T, Di Carlo V, Harewood R, Matz M, Nikšić M, et al. Global surveillance of trends in cancer survival 2000-14 (CONCORD-3): analysis of individual

records for 37 513 025 patients diagnosed with one of 18 cancers from 322 population-based registries in 71 countries. *Lancet*. 2018 Mar; 391(10125):1023-1075.

(13) Gittleman HR, Ostrom QT, Rouse CD, Dowling JA, de Blank PM, Kruchko CA, et al. Trends in central nervous system tumor incidence relative to other common cancers in adults, adolescents, and children in the United States, 2000 to 2010. *Cancer*. 2015 Jan; 121(1):102-112.

(14) Gatta G, Peris-Bonet R, Visser O, Stiller C, Marcos-Gragera R, Sánchez M-, et al. Geographical variability in survival of European children with central nervous system tumours. *Eur J Cancer*. 2017 Sep; 82:137-148.

(15) Kaatsch P. Epidemiology of childhood cancer. *Cancer Treat Rev*. 2010 Jun; 36(4):277-285.

(16) Dolecek TA, Propp JM, Stroup NE, Kruchko C. CBTRUS statistical report: primary brain and central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2005-2009. *Neuro-oncology*. 2012 Nov; 14 Suppl 5:1.

(17) Steliarova-Foucher E, Stiller C, Kaatsch P, Berrino F, Coebergh J, Lacour B, et al. Geographical patterns and time trends of cancer incidence and survival among children and adolescents in Europe since the 1970s (the ACCISproject): an epidemiological study. *Lancet*. 2004 Dec; 364(9451):2097-2105.

(18) Verdecchia A, Francisci S, Brenner H, Gatta G, Micheli A, Mangone L, et al. Recent cancer survival in Europe: a 2000-02 period analysis of EURO CARE-4 data. *Lancet Oncol*. 2007 Sep; 8(9):784-796.

(19) Karalexi MA, Papatoma P, Thomopoulos TP, Ryzhov A, Zborovskaya A, Dimitrova N, et al. Childhood central nervous system tumour mortality and survival in Southern and Eastern Europe (1983-2014): Gaps persist across 14 cancer registries. *Eur J Cancer*. 2015 Nov; 51(17):2665-2677.

(20) Ostrom QT, Adel Fahmideh M, Cote DJ, Muskens IS, Schraw JM, Scheurer ME, et al. Risk factors for childhood and adult primary brain tumors. *Neuro-oncology* 2019 Nov; 21(11):1357-1375.

(21) Johnson KJ, Cullen J, Barnholtz-Sloan JS, Ostrom QT, Langer CE, Turner MC, et al. Childhood brain tumor epidemiology: a brain tumor epidemiology consortium review. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2014 Dec; 23(12):2716-2736.

(22) McNeill KA. Epidemiology of Brain Tumors. *Neurol Clin*. 2016 Nov; 34(4):981-998.

(23) Bondy ML, Scheurer ME, Malmer B, Barnholtz-Sloan JS, Davis FG, Il'yasova D, et al. Brain tumor epidemiology: consensus from the Brain Tumor Epidemiology Consortium. *Cancer*. 2008 Oct; 113(7 Suppl):1953-1968.

- (24) Kim K, Kabir E, Jahan SA. Exposure to pesticides and the associated human health effects. *Sci Total Environ*. 2017 Jan; 575:525-535.
- (25) Costa LG, Giordano G, Guizzetti M, Vitalone A. Neurotoxicity of pesticides: a brief review. *Front Biosci*. 2008 Jan; 13:1240-1249.
- (26) Maroni M, Fanetti AC, Metruccio F. Risk assessment and management of occupational exposure to pesticides in agriculture. *Med Lav*. 2006 Mar-Apr; 97(2):430-437.
- (27) Gangemi S, Miozzi E, Teodoro M, Briguglio G, De Luca A, Alibrando C, et al. Occupational exposure to pesticides as a possible risk factor for the development of chronic diseases in humans (Review). *Mol Med Rep*. 2016 Nov; 14(5):4475-4488.
- (28) Alavanja MCR, Hoppin JA, Kamel F. Health effects of chronic pesticide exposure: cancer and neurotoxicity. *Annu Rev Public Health*. 2004; 25:155-197.
- (29) Jaga K, Dharmani C. The epidemiology of pesticide exposure and cancer: A review. *Rev Environ Health*. 2005 Jan-Mar; 20(1):15-38.
- (30) Alavanja MCR, Ward MH, Reynolds P. Carcinogenicity of agricultural pesticides in adults and children. *J Agromedicine*. 2007; 12(1):39-56.
- (31) Loomis D, Guyton K, Grosse Y, El Ghissasi F, Bouvard V, Benbrahim-Tallaa L, et al. Carcinogenicity of lindane, DDT, and 2,4-dichlorophenoxyacetic acid. *Lancet Oncol*. 2015 Aug; 16(8):891-892.
- (32) Guyton KZ, Loomis D, Grosse Y, El Ghissassi F, Bouvard V, Benbrahim-Tallaa L, et al. Carcinogenicity of pentachlorophenol and some related compounds. *Lancet Oncol*. 2016 Dec; 17(12):1637-1638.
- (33) Unger M, Olsen J. Organochlorine compounds in the adipose tissue of deceased people with and without cancer. *Environ Res*. 1980 Dec; 23(2):257-263.
- (34) Musicco M, Filippini G, Bordo BM, Melotto A, Morello G, Berrino F. Gliomas and occupational exposure to carcinogens: case-control study. *Am J Epidemiol*. 1982 Nov; 116(5):782-790.
- (35) Blair A, Zahm SH, Pearce NE, Heineman EF, Fraumeni JF. Clues to cancer etiology from studies of farmers. *Scand J Work Environ Health*. 1992 Aug; 18(4):209-215.
- (36) Acquavella J, Olsen G, Cole P, Ireland B, Kaneene J, Schuman S, et al. Cancer among farmers: a meta-analysis. *Ann Epidemiol*. 1998 Jan; 8(1):64-74.
- (37) Khuder SA, Mutgi AB, Schaub EA. Meta-analyses of brain cancer and farming. *Am J Ind Med*. 1998 Sep; 34(3):252-260.

- (38) Heineman EF, Gao YT, Dosemeci M, McLaughlin JK. Occupational risk factors for brain tumors among women in Shanghai, China. *J Occup Environ Med.* 1995 Mar; 37(3):288-293.
- (39) Musicco M, Sant M, Molinari S, Filippini G, Gatta G, Berrino F. A case-control study of brain gliomas and occupational exposure to chemical carcinogens: the risk to farmers. *Am J Epidemiol.* 1988 Oct; 128(4):778-785.
- (40) Wiklund K, Dich J. Cancer risks among male farmers in Sweden. *Eur J Cancer Prev.* 1995 Feb; 4(1):81-90.
- (41) Kristensen P, Andersen A, Irgens LM, Laake P, Bye AS. Incidence and risk factors of cancer among men and women in Norwegian agriculture. *Scand J Work Environ Health.* 1996 Feb; 22(1):14-26.
- (42) Rodvall Y, Ahlbom A, Spännare B, Nise G. Glioma and occupational exposure in Sweden, a case-control study. *Occup Environ Med.* 1996 Aug; 53(8):526-532.
- (43) Saftlas AF, Blair A, Cantor KP, Hanrahan L, Anderson HA. Cancer and other causes of death among Wisconsin farmers. *Am J Ind Med.* 1987; 11(2):119-129.
- (44) Bohnen NI, Kurland LT. Brain tumor and exposure to pesticides in humans: a review of the epidemiologic data. *J Neurol Sci.* 1995 Oct; 132(2):110-121.
- (45) Greenop KR, Peters S, Bailey HD, Fritschi L, Attia J, Scott RJ, et al. Exposure to pesticides and the risk of childhood brain tumors. *Cancer Causes Control.* 2013 Jul; 24(7):1269-1278.
- (46) Carozza SE, Li B, Wang Q, Horel S, Cooper S. Agricultural pesticides and risk of childhood cancers. *Int J Hyg Environ Health.* 2009 Mar; 212(2):186-195.
- (47) Freeman NC, Jimenez M, Reed KJ, Gurunathan S, Edwards RD, Roy A, et al. Quantitative analysis of children's microactivity patterns: The Minnesota Children's Pesticide Exposure Study. *J Expo Anal Environ Epidemiol.* 2001 Nov-Dec; 11(6):501-509.
- (48) Moya J, Bearer CF, Etzel RA. Children's behavior and physiology and how it affects exposure to environmental contaminants. *Pediatrics.* 2004 Apr; 113(4 Suppl):996-1006.
- (49) Zahm SH, Ward MH. Pesticides and childhood cancer. *Environ Health Perspect.* 1998 Jun; 106 Suppl 3:893-908.
- (50) Leiss JK, Savitz DA. Home pesticide use and childhood cancer: a case-control study. *Am J Public Health.* 1995 Feb; 85(2):249-252.
- (51) Kristensen P, Andersen A, Irgens LM, Bye AS, Sundheim L. Cancer in offspring of parents engaged in agricultural activities in Norway: incidence and risk factors in the farm environment. *Int J Cancer.* 1996 Jan; 65(1):39-50.

- (52) Kristensen P, Andersen A, Irgens LM. Childhood cancer at young age and pesticide use on the parents' farm: a register linkage study in Norway. *Epidemiology*. 1995; 6:S125.
- (53) Sinks TH Jr. N-Nitroso compounds, pesticides, and parental exposures in the workplace as risk factors for childhood brain cancer: a case-control study. Ohio State University, Columbus; 1985.
- (54) Wilkins JR, Koutras RA. Paternal occupation and brain cancer in offspring: a mortality-based case-control study. *Am J Ind Med*. 1988; 14(3):299-318.
- (55) Davis JR, Brownson RC, Garcia R, Bentz BJ, Turner A. Family pesticide use and childhood brain cancer. *Arch Environ Contam Toxicol*. 1993 Jan; 24(1):87-92.
- (56) Cordier S, Iglesias MJ, Le Goaster C, Guyot MM, Mandereau L, Hemon D. Incidence and risk factors for childhood brain tumors in the Ile de France. *Int J Cancer*. 1994 Dec; 59(6):776-782.
- (57) Bunin GR, Buckley JD, Boesel CP, Rorke LB, Meadows AT. Risk factors for astrocytic glioma and primitive neuroectodermal tumor of the brain in young children: a report from the Children's Cancer Group. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 1994 Apr-May; 3(3):197-204.
- (58) McCredie M, Maisonneuve P, Boyle P. Antenatal risk factors for malignant brain tumours in New South Wales children. *Int J Cancer*. 1994 Jan; 56(1):6-10.
- (59) Pogoda JM, Preston-Martin S. Household pesticides and risk of pediatric brain tumors. *Environ Health Perspect*. 1997 Nov; 105(11):1214-1220.
- (60) Hemminki K, Saloniemi I, Salonen T, Partanen T, Vainio H. Childhood cancer and parental occupation in Finland. *Journal of Epidemiology and Community Health*. 1981; 35:11-15.
- (61) Gold EB, Diener MD, Szklo M. Parental occupations and cancer in children: a case-control study and review of the methodologic issues. *Journal of Occupational Medicine*. 1982; 24:578-584.
- (62) Gold E, Gordis L, Tonascia J, Szklo M. Risk factors for brain tumors in children. *Am J Epidemiol*. 1979 Mar; 109(3):309-319.
- (63) Wilkins JR, Sinks T. Parental occupation and intracranial neoplasms of childhood: results of a case-control interview study. *Am J Epidemiol*. 1990 Aug; 132(2):275-292.
- (64) Kuijten RR, Bunin GR, Nass CC, Meadows AT. Parental occupation and childhood astrocytoma: results of a case-control study. *Cancer Res*. 1992 Feb; 52(4):782-786.
- (65) Fabia J, Thuy TD. Occupation of father at time of birth of children dying of malignant diseases. *Br J Prev Soc Med*. 1974 May; 28(2):98-100.

- (66) Howe GR, Burch JD, Chiarelli AM, Risch HA, Choi BC. An exploratory case-control study of brain tumors in children. *Cancer Res.* 1989 Aug; 49(15):4349-4352.
- (67) McCredie M, Maisonneuve P, Boyle P. Perinatal and early postnatal risk factors for malignant brain tumours in New South Wales children. *Int J Cancer.* 1994 Jan; 56(1):11-15.
- (68) Daniels JL, Olshan AF, Savitz DA. Pesticides and childhood cancers. *Environ Health Perspect.* 1997 Oct; 105(10):1068-1077.
- (69) Vidart d'Egurbide Bagazgoitia N, Bailey HD, Orsi L, Lacour B, Guerrini-Rousseau L, Bertozzi A, et al. Maternal residential pesticide use during pregnancy and risk of malignant childhood brain tumors: A pooled analysis of the ESCALE and ESTELLE studies (SFCE). *Int J Cancer.* 2018 Feb; 142(3):489-497.
- (70) Efird JT, Holly EA, Preston-Martin S, Mueller BA, Lubin F, Filippini G, et al. Farm-related exposures and childhood brain tumours in seven countries: results from the SEARCH International Brain Tumour Study. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2003 Apr; 17(2):201-211.
- (71) Carles C, Bouvier G, Esquirol Y, Piel C, Migault L, Pouchieu C, et al. Residential proximity to agricultural land and risk of brain tumor in the general population. *Environ Res.* 2017 Nov; 159:321-330.
- (72) Shim YK, Mlynarek SP, van Wijngaarden E. Parental exposure to pesticides and childhood brain cancer: U.S. Atlantic coast childhood brain cancer study. *Environ Health Perspect.* 2009 Jun; 117(6):1002-1006.
- (73) Provost D, Cantagrel A, Lebailly P, Jaffré A, Loyant V, Loiseau H, et al. Brain tumours and exposure to pesticides: a case-control study in southwestern France. *Occup Environ Med.* 2007 Aug; 64(8):509-514.
- (74) van Wijngaarden E, Stewart PA, Olshan AF, Savitz DA, Bunin GR. Parental occupational exposure to pesticides and childhood brain cancer. *Am J Epidemiol.* 2003 Jun; 157(11):989-997.
- (75) Heacock H, Hertzman C, Demers PA, Gallagher R, Hogg RS, Teschke K, et al. Childhood cancer in the offspring of male sawmill workers occupationally exposed to chlorophenate fungicides. *Environ Health Perspect.* 2000 Jun; 108(6):499-503.
- (76) Rosso AL, Hovinga ME, Rorke-Adams LB, Spector LG, Bunin GR, Children's Oncology Group. A case-control study of childhood brain tumors and fathers' hobbies: a Children's Oncology Group study. *Cancer Causes Control.* 2008 Dec; 19(10):1201-1207.
- (77) Samanic CM, De Roos AJ, Stewart PA, Rajaraman P, Waters MA, Inskip PD. Occupational exposure to pesticides and risk of adult brain tumors. *Am J Epidemiol.* 2008 Apr; 167(8):976-985.

(78) Chen S, Gu S, Wang Y, Yao Y, Wang G, Jin Y, et al. Exposure to pyrethroid pesticides and the risk of childhood brain tumors in East China. *Environ Pollut*. 2016 Nov; 218:1128-1134.

(79) Spix C, Schulze-Rath R, Kaatsch P, Blettner M. Case-control study on risk factors for leukaemia and brain tumours in children under 5 years in Germany. *Klin Padiatr*. 2009 Nov-Dec; 221(6):362-368.

(80) Louis LM, Lerro CC, Friesen MC, Andreotti G, Koutros S, Sandler DP, et al. A prospective study of cancer risk among Agricultural Health Study farm spouses associated with personal use of organochlorine insecticides. *Environ Health*. 2017 Sep; 16(1):95.

(81) Lee WJ, Colt JS, Heineman EF, McComb R, Weisenburger DD, Lijinsky W, et al. Agricultural pesticide use and risk of glioma in Nebraska, United States. *Occup Environ Med*. 2005 Nov; 62(11):786-792.

(82) Yiin JH, Ruder AM, Stewart PA, Waters MA, Carreón T, Butler MA, et al. The Upper Midwest Health Study: a case-control study of pesticide applicators and risk of glioma. *Environ Health*. 2012 Jun; 11:39.

(83) Carreón T, Butler MA, Ruder AM, Waters MA, Davis-King KE, Calvert GM, et al. Gliomas and farm pesticide exposure in women: the Upper Midwest Health Study. *Environ Health Perspect*. 2005 May; 113(5):546-551.

(84) Ruder AM, Carreón T, Butler MA, Calvert GM, Davis-King KE, Waters MA, et al. Exposure to farm crops, livestock, and farm tasks and risk of glioma: the Upper Midwest Health Study. *Am J Epidemiol*. 2009 Jun; 169(12):1479-1491.

(85) Ruder AM, Waters MA, Butler MA, Carreón T, Calvert GM, Davis-King KE, et al. Gliomas and farm pesticide exposure in men: the upper midwest health study. *Arch Environ Health*. 2004 Dec; 59(12):650-657.

(86) Ruder AM, Waters MA, Carreón T, Butler MA, Davis-King KE, Calvert GM, et al. The Upper Midwest Health Study: a case-control study of primary intracranial gliomas in farm and rural residents. *J Agric Saf Health*. 2006 Nov; 12(4):255-274.

(87) Febvey O, Schüz J, Bailey HD, Clavel J, Lacour B, Orsi L, et al. Risk of Central Nervous System Tumors in Children Related to Parental Occupational Pesticide Exposures in three European Case-Control Studies. *J Occup Environ Med*. 2016 Oct; 58(10):1046-1052.

(88) Schüz J, Kaletsch U, Kaatsch P, Meinert R, Michaelis J. Risk factors for pediatric tumors of the central nervous system: results from a German population-based case-control study. *Med Pediatr Oncol*. 2001 Feb; 36(2):274-282.

(89) Feychting M, Plato N, Nise G, Ahlbom A. Paternal occupational exposures and childhood cancer. *Environ Health Perspect*. 2001 Feb; 109(2):193-196.

- (90) Gómez-Barroso D, García-Pérez J, López-Abente G, Tamayo-Uria I, Morales-Piga A, Pardo Romaguera E, et al. Agricultural crop exposure and risk of childhood cancer: new findings from a case-control study in Spain. *Int J Health Geogr*. 2016 May; 15(1):18.
- (91) Walker KM, Carozza S, Cooper S, Elgethun K. Childhood cancer in Texas counties with moderate to intense agricultural activity. *J Agric Saf Health*. 2007 Jan; 13(1):9-24.
- (92) Piel C, Pouchieu C, Carles C, Béziat B, Boulanger M, Bureau M, et al. Agricultural exposures to carbamate herbicides and fungicides and central nervous system tumour incidence in the cohort AGRICAN. *Environ Int*. 2019 Sep; 130:104876.
- (93) Piel C, Pouchieu C, Migault L, Béziat B, Boulanger M, Bureau M, et al. Increased risk of central nervous system tumours with carbamate insecticide use in the prospective cohort AGRICAN. *Int J Epidemiol*. 2018; 48(2):512-526.
- (94) Piel C, Pouchieu C, Tual S, Migault L, Lemarchand C, Carles C, et al. Central nervous system tumors and agricultural exposures in the prospective cohort AGRICAN. *Int J Cancer*. 2017 Nov; 141(9):1771-1782.
- (95) Van Maele-Fabry G, Hoet P, Lison D. Parental occupational exposure to pesticides as risk factor for brain tumors in children and young adults: a systematic review and meta-analysis. *Environ Int*. 2013 Jun; 56:19-31.
- (96) Kunkle B, Bae S, Singh KP, Roy D. Increased risk of childhood brain tumors among children whose parents had farm-related pesticide exposures during pregnancy. *JP J Biostat*. 2014 Nov; 11(2):89-101.
- (97) Van Maele-Fabry G, Gamet-Payraastre L, Lison D. Residential exposure to pesticides as risk factor for childhood and young adult brain tumors: A systematic review and meta-analysis. *Environ Int*. 2017 Sep; 106:69-90.
- (98) Vinson F, Merhi M, Baldi I, Raynal H, Gamet-Payraastre L. Exposure to pesticides and risk of childhood cancer: a meta-analysis of recent epidemiological studies. *Occup Environ Med*. 2011 Sep; 68(9):694-702.
- (99) Quach P, El Sherif R, Gomes J, Krewksi D. A systematic review of the risk factors associated with the onset and progression of primary brain tumours. *Neurotoxicology*. 2017 Jul; 61:214-232.
- (100) Infante-Rivard C, Weichenthal S. Pesticides and childhood cancer: an update of Zahm and Ward's 1998 review. *J Toxicol Environ Health B Crit Rev*. 2007 Jan-Mar; 10(1-2):81-99.
- (101) Chen M, Chang C, Tao L, Lu C. Residential Exposure to Pesticide During Childhood and Childhood Cancers: A Meta-Analysis. *Pediatrics*. 2015 Oct; 136(4):719-729.

- (102) Whyatt RM, Barr DB, Camann DE, Kinney PL, Barr JR, Andrews HF, et al. Contemporary-use pesticides in personal air samples during pregnancy and blood samples at delivery among urban minority mothers and newborns. *Environ Health Perspect.* 2003 May; 111(5):749-756.
- (103) Ostrea EM, Bielawski DM, Posecion NC, Corrion M, Villanueva-Uy E, Bernardo RC, et al. Combined analysis of prenatal (maternal hair and blood) and neonatal (infant hair, cord blood and meconium) matrices to detect fetal exposure to environmental pesticides. *Environ Res.* 2009 Jan; 109(1):116-122.
- (104) Lu C, Fenske RA, Simcox NJ, Kalman D. Pesticide exposure of children in an agricultural community: evidence of household proximity to farmland and take home exposure pathways. *Environ Res.* 2000 Nov; 84(3):290-302.
- (105) Searles Nielsen S, Mueller BA, De Roos AJ, Viernes HA, Farin FM, Checkoway H. Risk of brain tumors in children and susceptibility to organophosphorus insecticides: the potential role of paraoxonase (PON1). *Environ Health Perspect.* 2005 Jul; 113(7):909-913.
- (106) Searles Nielsen S, McKean-Cowdin R, Farin FM, Holly EA, Preston-Martin S, Mueller BA. Childhood brain tumors, residential insecticide exposure, and pesticide metabolism genes. *Environ Health Perspect.* 2010 Jan; 118(1):144-149.
- (107) Li H, Meng H, Peng X, Zong Q, Zhang K, Han G. A Meta-Analysis of Association Between Pesticides Exposure and Glioma Risk in Adults. *J Craniofac Surg.* 2015 Oct; 26(7):672.
- (108) Vienne-Jumeau A, Tafani C, Ricard D. Environmental risk factors of primary brain tumors: A review. *Rev Neurol (Paris).* 2019 Dec; 175(10):664-678.
- (109) Loyant V, Jaffré A, Breton J, Baldi I, Vital A, Chapon F, et al. Screening of TP53 mutations by DHPLC and sequencing in brain tumours from patients with an occupational exposure to pesticides or organic solvents. *Mutagenesis.* 2005 Sep; 20(5):365-373.
- (110) Aprea MC, Bosi A, Manara M, Mazzocchi B, Pompini A, Sormani F, et al. Assessment of exposure to pesticides during mixing/loading and spraying of tomatoes in the open field. *J Occup Environ Hyg.* 2016; 13(6):476-489.
- (111) Navas-Acién A, Pollán M, Gustavsson P, Floderus B, Plato N, Dosemeci M. Interactive effect of chemical substances and occupational electromagnetic field exposure on the risk of gliomas and meningiomas in Swedish men. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2002 Dec; 11(12):1678-1683.