

Asociación entre la exposición ambiental a plaguicidas y cáncer en Costa Rica para los últimos 35 años

Santamaría-Ulloa, C. Ortiz, A., Ramírez, F. Salas, D. Mora, A., Montero-López, M. y Gutiérrez, F.

Resumen

En países menos desarrollados la investigación sobre los efectos que los plaguicidas tienen sobre la salud se ha enfocado principalmente en envenenamientos agudos por plaguicidas y no en los efectos de largo plazo tales como el cáncer. Los estudios epidemiológicos observacionales para medir la exposición a plaguicidas son usualmente difíciles de diseñar y de interpretar porque los humanos raramente se encuentran expuestos a solo un plaguicida. A razón de esto, este estudio tiene como objetivo determinar si existe en Costa Rica una asociación entre la exposición ambiental a plaguicidas y la incidencia de cáncer y su sobrevida en los últimos 35 años. Nuestros resultados indican que la mayor exposición a plaguicidas se ha dado en las zonas costeras del país y en menor medida en los cantones pertenecientes a la zona central del país. Además, entre 1980 y 1990 son principalmente los cantones que se ubican alrededor del Gran Área Metropolitana los que presentaron un riesgo mayor de padecer cáncer de mama. Mientras que, para ese mismo periodo, pero considerando mama y próstata juntos, los cantones de Matina, Limón y Talamanca presentaron un riesgo mayor a lo esperado. Por su parte, los resultados del análisis de sobrevida mostraron que, tanto para los grupos de letalidad como para mama y próstata, el IEP resultó significativo en al menos uno de los periodos considerados. Estos resultados sirven como evidencia para informar sobre la política sanitaria en temas de exposición a plaguicidas y cáncer en las distintas zonas del país.

Introducción

El uso de plaguicidas se ha intensificado en los últimos años, sus inicios datan mayoritariamente en la Segunda Guerra Mundial, y desde entonces ha aumentado la cantidad de plaguicidas que se usan cada año en el mundo, llegando a más de 4 millones de toneladas. La función principal de los plaguicidas es controlar las plagas y organismos no deseados que dañen cultivos o transmiten enfermedades a los seres vivos, incluidos los seres humanos, sin embargo, estos últimos tienen funciones similares a las especies que se interesa matar o controlar, por lo tanto, genera en distintos grados, efectos tóxicos para la salud (Karam et al., 2004; Food and Agriculture Organization of the United Nations, 2021).

La utilización de plaguicidas ha permitido un avance importante en la producción agrícola del mundo, sin embargo, la intensificación en su uso sobrepone la productividad y rendimiento de los cultivos sobre la salud humana (Organismo Internacional de Energía Atómica, 2014). Al mismo tiempo, estudios mencionan que el crecimiento de la exposición a plaguicidas en los países en vías de desarrollo es mayor en comparación con los países

desarrollados, lo anterior podría atribuirse ya sea a la falta de conocimiento de los riesgos involucrados o a la negligencia del uso de los mismos (Ostrosky-Wegman & Gonshebbatt, 1996).

En relación con las investigaciones de los efectos de los plaguicidas sobre la salud en países menos desarrollados, las mismas se han enfocado en envenenamientos agudos relacionados con el riesgo laboral y no en los efectos a largo plazo como lo es el cáncer, esto debido a que los estudios epidemiológicos observacionales para medir la exposición son usualmente difíciles de diseñar y de interpretar, debido a que los humanos no necesariamente se encuentran expuestos a solo un plaguicida; además hay otros factores que pueden hacer que la persona desarrolle un cáncer, algunos conocidos como el ambiental y económico. Anudado a lo anterior, un aumento descontrolado en la división celular inducido así sea por la estimulación exógena o endógena es el aspecto más relevante en la patogénesis del cáncer en humanos. Para la mayoría de los tipos de cáncer, las causas son sólo parcialmente conocidas. Sin embargo, al menos una porción de los casos puede ser explicada por factores de riesgo socioeconómicos, ambientales, genéticos, y relacionados al estilo de vida. Incluso la exposición a plaguicidas es uno de los factores ambientales que ha sido mencionada en otros estudios (Charlier et al., 2003; Wesseling et al., 1999; Cuenca y Ramírez, 2004; Montoro et al., 2009; Purdue et al., 2006).

Surgen problemas a la hora de regular y vigilar el uso de plaguicidas, de los cuales no se conoce con exactitud el efecto que su exposición prolongada puede traer a la salud humana, en especial a los que trabajan directamente con ellos. Mujeres trabajadoras en bananeras, de la provincia de Limón de Costa Rica, las que tenían entre cinco y quince años de estar expuestas a estas plaguicidas por su trabajo, tenían un mayor daño genético en comparación las que tenían menos tiempo, lo que aumenta el riesgo de padecer cáncer (Cuenca & Ramírez, 2002).

En Costa Rica, el incremento y el uso de los plaguicidas ha escalado. De acuerdo con el Programa Estado de la Nación (2016), se ha dado una expansión en la cantidad de hectáreas dedicadas al cultivo de melón, naranja y caña de azúcar; y se mantiene un alto nivel de importaciones de plaguicidas. En relación con ello, se sabe que desde mediados de los años 80 ha habido un aumento en la importación de plaguicidas clasificados como carcinogénicos (categorías A, B1, y B2) de acuerdo con la Agencia de Protección Ambiental estadounidense (EPA, por sus siglas en inglés, 2021). A pesar de que en el periodo de 1990 a 2009, se habían importado plaguicidas considerados como no peligrosos, al ser estos usados de manera adecuada, se aumentaron los catalogados como moderadamente peligrosos y extremadamente peligrosos. Concretamente, se importaron aproximadamente 11900 toneladas de plaguicidas en el 2019 los cuales incluían sustancias que representaban un riesgo para la salud de las personas expuestas a ellos, pudiendo provocar algún tipo de cáncer. (Food and Agriculture Organization of the United Nations, 2021; Bravo et al., 2013)

Lo anterior ha provocado que gran cantidad de productos agrícolas consumidos en el país se expongan a plaguicidas de forma directa, ya sea por los suelos o por el agua de

riego usada. Estudios indican que en una de las ferias del Gran Área Metropolitana (GAM), los productos estaban en menor o mayor medida contaminados por alguna sustancia, las cuales no desaparecían por completo aun después de lavarlos o cocinarlos (Morera Rodríguez, 2015; Nevermann & Guzmán, 2004)

Como resultado, las estadísticas del Ministerio de Salud (en adelante MINSA), indican que, respecto a la mortalidad por tipo de cáncer, el de próstata es la principal causa de muerte entre los varones en el periodo 2000-2013. Es de relevancia mencionar que la provincia de Limón presenta una baja incidencia, sin embargo, una tasa de mortalidad alta debido a este tipo de cáncer, lo cual podría indicar una brecha en la accesibilidad a los servicios de salud, así como a la oportunidad de tratamiento (MINSA, 2015).

De forma análoga, en cuanto a la incidencia de tumores malignos en la población femenina, para el año 2012 la segunda posición de mayor importancia fue el cáncer de mama (42.25), seguido por el cáncer de cérvix (26.43). Con respecto a la mortalidad por tumores malignos en mujeres, en el año 2013 el cáncer de mama subió en la tasa 2.28 puntos con respecto al año anterior, ubicándose así en la principal causa de muerte por tumores malignos en mujeres (MINSA, 2015).

Finalmente, en un estudio previo realizado por Wesseling et al. (1999) se encontró evidencia de que los cánceres relacionados con hormonas podrían estar asociados con exposiciones ocupacionales o ambientales a plaguicidas. El uso de plaguicidas también ha sido asociado con un incremento en la incidencia de cáncer de mama en áreas rurales, especialmente cerca de las fronteras, donde predominan usos del suelo destinados al cultivo de productos no tradicionales (Santamaría-Ulloa, 2009).

Se han realizado pocos estudios epidemiológicos sobre la incidencia de efectos crónicos adversos en la salud de las personas a causa de los plaguicidas. Esto responde en parte a las dificultades en identificar y cuantificar la exposición a diferentes plaguicidas a lo largo del tiempo y a la existencia de muchos factores confusores adicionales. Usualmente esta es una limitación en todos los estudios epidemiológicos ya que los humanos están expuestos a un número desconocido de agentes potencialmente dañinos. Sin embargo, esto no ha impedido que los estudios epidemiológicos pudieran establecer la naturaleza carcinogénica del tabaco, el alcohol, los asbestos y otras sustancias (Baker y Wilkinson, 1990).

La investigación sobre los efectos que los plaguicidas tienen sobre la salud en países menos desarrollados se ha enfocado principalmente en envenenamientos agudos por plaguicidas y no en los efectos de largo plazo tales como el cáncer. Los estudios epidemiológicos observacionales para medir la exposición a plaguicidas son usualmente difíciles de diseñar y de interpretar porque los humanos raramente se encuentran expuestos a solo un plaguicida.

En Costa Rica, Wesseling y colegas (1999) encontraron evidencia de que los cánceres relacionados con hormonas podrían estar asociados con exposiciones ocupacionales o

ambientales a plaguicidas. El uso de plaguicidas también ha sido asociado con un incremento en la incidencia de cáncer de mama en áreas rurales, especialmente cerca de las fronteras, donde predominan usos del suelo destinados al cultivo de productos no tradicionales (Santamaría-Ulloa, 2009). La presente investigación toma como base esta evidencia previa y utiliza la información más actualizada sobre uso de plaguicidas según el último censo agropecuario del 2014 y otras fuentes de información para analizar no solamente la incidencia sino también la sobrevida de pacientes con cáncer en Costa Rica.

El presente estudio tiene como principal objetivo determinar si existe en Costa Rica una asociación entre la exposición ambiental a plaguicidas y la incidencia de cáncer y su sobrevida en los últimos 35 años, con el propósito de informar sobre la política sanitaria en temas de exposición a plaguicidas y cáncer, específicamente de próstata y mama. Debido a la amplitud del anterior objetivo, se plantearon objetivos específicos que buscan delimitar y abordar de una manera óptima el propósito de la investigación. De este modo, se busca estimar tasas de exposición ambiental a plaguicidas, así como calcular un índice para dicha exposición, y mediante un análisis de regresión espacial determinar la magnitud de la asociación. Además, se pretende indagar si existe una asociación entre la exposición a plaguicidas y la sobrevida de los pacientes luego de su primer diagnóstico.

Métodos

Índice Exposición Ambiental a Plaguicidas (IEAP)

Esta sección de análisis fue realizada en Geographic Information System (QGIS Development Team, 2021) en su versión 3.16.13 y el lenguaje R (R Core Team, 2018), con la versión 4.0.2 y las librerías lme4 (Bates, Maechler, Bolker y Walker, 2015), readr (Wickham et al. 2018) y corrgram (Wright, 2018).

Como fuente principal de datos se utilizó el Censo Nacional Agropecuario 1984 de donde se extrajo la extensión en hectáreas para los cultivos: arroz, banano, café, y palma africana. Para la extensión de tierra utilizada para el cultivo de caña de azúcar se utilizó la información del Censo de Variedades de Caña de Azúcar de Costa Rica 2000. Mientras que, para obtener el cultivo de piña se utilizó el Sistema Nacional de Información Territorial en el que se identificó el área del paisaje productivo de piña en Costa Rica en el año 2000. Por otro lado, la información de ingredientes activos por cultivo, dosis aplicada y frecuencia para el periodo de 1999 y 2000, se obtuvo de las encuestas elaboradas por el Instituto Regional de Estudios en Sustancias Tóxicas.

La información sobre la toxicidad de cada ingrediente activo se recopiló de las distintas entidades encargadas de la clasificación de componentes tóxicos: Registro de Productos Pesticidas (EPA), la Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer y la Red Internacional de Acción contra los Plaguicidas (PAN). Se decide usar una cuarta clasificación para los ingredientes activos que están prohibidos en la actualidad debido a su toxicidad en humanos.

Ahora bien, para la creación del IEAP se parte de la modificación del Índice de Exposición a Plaguicidas propuesto por Wesseling et. al (1999). El nuevo indicador contiene las hectáreas de cada cultivo y la población en cada unidad geográfica, la extensión en hectáreas del cantón y el peso anual promedio del plaguicida aplicado según ingrediente activo. Además, para cada ingrediente activo se aplica una corrección según su factor de toxicidad. Los niveles de toxicidad son estimados a partir de Highly Hazardous Pesticides (HHP), mientras que el factor de toxicidad es un ranking de la siguiente forma: 0= No hay riesgo, 1=Riesgo muy bajo, 2=Riesgo bajo, 3=Riesgo alto, 4=Riesgo muy alto. Finalmente, el indicador se compone de la siguiente forma:

$$IEAP = \frac{\sum_{i=1}^k h_i * c_i * F_j}{N_{2000}}$$

Donde i : representa el i -ésimo cultivo agrícola, $i = 1, \dots, k$; h_i : hectáreas tratadas con plaguicidas para cada cultivo i ; c_i : uso anual promedio de aplicaciones realizadas para el cultivo i ; F_j : corrección por toxicidad para el ingrediente activo j .

Es importante aclarar que se tiene como supuesto que las condiciones existentes en 1984 se mantuvieron en el año 2000, por lo que se puede decir que este índice hace referencia a dicho año.

Análisis Espacial

Para este análisis se usó el programa ArcGIS (ArcGIS, 1999) en su versión 10.8.1, tanto para hallar los conglomerados con un nivel de significancia estadística del 5% como para la elaboración de mapas de Costa Rica con las características de interés.

Para el cálculo de las tasas de incidencia se utilizaron las proyecciones oficiales de población del INEC. Así como datos del Registro Nacional de Tumores del MINSA, en donde se registra la incidencia por cáncer de la población. Con el propósito de salvaguardar la privacidad y la ética, se eliminaron datos considerados sensibles, que pudieran relacionar directamente la información con una persona.

Para calcular la tasa de incidencia (I) se usó como numerador la suma de la incidencia durante el periodo correspondiente (C_i), mientras que para el denominador se utilizó la población a mitad del periodo (N_j), multiplicada por la cantidad de años para (t). La fórmula de forma detallada es:

$$I = \frac{C_i}{N_j * t}$$

El cálculo de las tasas de incidencias para cáncer de mama y de próstata únicamente contempla la población femenina y masculina respectivamente. Para evitar conclusiones

erróneas al querer comparar entre cantones, se procedió a estandarizar las tasas según el grupo de edad, de esta manera se elimina el efecto ocasionado por la estructura de la edad y el corte transversal.

Usualmente en el área de salud se recurre al mapeo de enfermedades en las distintas investigaciones. Dado que es necesario tomar en cuenta la distancia, la agregación espacial y agrupación de las distintas comunidades. Resulta de gran utilidad el análisis espacial para medir la heterogeneidad espacial y cuantificar la carga de enfermedad de manera que se pueda resumir la variación espacial del riesgo de enfermedad (Motlana et al., 2021). La ventaja de este tipo de análisis radica en la identificación de disparidades regionales y patrones en la incidencia del cáncer. Así como las variables y el cáncer se relacionan y varían geográficamente, aunque no necesariamente sea por proximidad (Thatcher et al., 2021).

Ahora bien, se inicia calculando el Índice de Moran con el fin de analizar si existe autocorrelación espacial entre los datos según cantón. Seguidamente, se procede a realizar un Modelo de Regresión Geográfica Ponderada (GWR) el cual consiste en "... la comparación de los casos observados con los que se esperarían si no existiera agregación, para un gran número de posibles conglomerados definidos aleatoriamente en el espacio y en el tiempo" (Santamaría, 2003). Además, se realiza un modelo distinto para cada región geográfica, en este caso cantones, y al considerar la variación geográfica, es posible realizar estimaciones de forma local.

Análisis de Sobrevida

Se parte de los datos del Registro Nacional de Tumores del MINSA los cuales incluyen la mortalidad según tipo de cáncer de la población e información como el sexo, edad, fecha de nacimiento, lugar de residencia, tipo de neoplasia detectada, fecha de diagnóstico, fecha de defunción y otras relacionadas con diagnóstico de cáncer. Todos los datos fueron anonimizados con el fin de evitar que las personas fueran localizables.

Ahora bien, el análisis de sobrevivencia es una de técnica estadística de gran ayuda cuando se está trabajando con el tiempo de ocurrencia de un evento (Rebasa, 2005). Dentro de las ventajas de esta técnica se encuentra el poder generalizar las respuestas binarias e incluir el tiempo de seguimiento el cual inicia usualmente al momento del diagnóstico y finaliza al momento del fallecimiento o interrupción (San José et al., 2009). En este estudio se utilizó la prueba semiparamétrica, específicamente en la técnica de Riesgos Proporcionales de Cox. En estos modelos se suele suponer que todos los individuos tienen en común algún riesgo, distinto al resultado, que se desconoce y es independiente del tiempo u otra variable (Hess, A. y Hess, J., 2020).

Para este análisis se utiliza el tiempo de sobrevivencia como variable respuesta y como variables explicativas el IEAP, edad, sexo y letalidad. En cuanto a esta última, se utilizó la clasificación planteada por Fantin et al. (2020). La clasificación contempla tres grupos de acuerdo con la letalidad de los distintos cánceres. A continuación, se detallan los grupos:

1. **Cáncer de alta letalidad:** amígdalas, esófago, estómago, hígado, vesícula biliar, vías biliares, páncreas, pulmón, otros (respiratorios), cerebro, mieloma múltiple, leucemia mieloide aguda, leucemia linfoblástica aguda y otros cánceres.
2. **Cáncer de letalidad media:** lengua, glándulas salivales, labio, cavidad oral y faringe, intestino delgado, colon, unión rectosigmoidea, recto, ano, laringe, tejidos blandos, ovarios, pene, otros (genitales femeninos y masculinos), linfoma no hodgkin y leucemia.
3. **Cáncer de baja letalidad:** huesos, melanoma maligno de la piel, piel, mama, vulva, cérvix uterino (invasor), cérvix uterino (in situ), cuerpo uterino, próstata, testículos, riñón, vejiga, ojos, tiroides y linfoma hodgkin.

Resultados

En la Tabla 1 se ve como la incidencia de cáncer de mama presenta un aumento sostenido después de los 40 años aproximadamente afectando principalmente a las mujeres, con poca incidencia en los hombres. Además de que para los tres cortes de estudio se ve como la cantidad de casos va en aumento con el pasar de los años de modo que vemos como en el primer periodo se tienen 1836 casos y en el último periodo un total de 5490 personas, mientras que el porcentaje de muertes paso de 100 en los dos primeros periodos a 19.2 en el último periodo.

Tabla 1. Costa Rica 1991-2015: Distribución porcentual de la edad de las mujeres con cáncer de mama por periodo de estudio

	Periodo		
	1991-2000	2001-2010	2011-2015
Total	100 (n=1836)	100 (n=3214)	100 (n=5490)
Edad			
<40 yrs.	7.48	4.33	3.02
40-49 yrs.	17.79	13.44	12.39
50-59 yrs.	21.07	20.02	26.51
60-69 yrs.	19.32	18.25	28.57
70-79 yrs.	17.36	19.67	18.16
80+	16.98	24.29	11.35

Para la Tabla 2 se ve como el cáncer de próstata hasta el 2010 se veía mayor incidencia después de los 60 años aproximadamente, sin embargo, el porcentaje de muertes se mantuvo en 100 hasta el último periodo que bajo a 24.60. En tanto que la incidencia de cáncer de próstata casi se duplico después del año 2000.

Tabla 2. Costa Rica 1991-2015: Distribución porcentual de la edad de los hombres con cáncer de próstata por periodo de estudio

	Periodo		
	1991-2000	2001-2010	2011-2015
Total	100 (n=2155)	100 (n=4244)	100 (n=4586)
Edad			
<50 yrs.	0.60	0.28	0.53
50-59 yrs.	2.23	2.08	6.83
60-69 yrs.	13.25	11.62	27.69
70-79 yrs.	34.50	33.33	41.24
80+	49.42	52.69	23.71

Tabla 3. Costa Rica 1991-2015: Características sociodemográficas por grupo de letalidad según periodo de estudio

Period	Sociodemographic characteristics	Lethality groups		
		Alta	Media	Baja
1991-2000	Total	100 (n=15547)	100 (n=3131)	100 (n=10024)
	Sex			
	Men	60.33	48.32	45.65
	Woman	39.67	51.68	54.65
	Age groups			
	<40 yrs.	9.87	8.18	5.56
	40-49 yrs.	7.36	8.18	7.91
	50-59 yrs.	12.91	12.63	10.17
	60-69 yrs.	22.28	21.1	16.06
	70-79 yrs.	27.06	26.57	25.15
80+	20.52	23.34	35.15	
2001-2010	Total	100 (n=21439)	100 (n=5405)	100 (n=19059)
	Sex			
	Men	58.64	49.60	49.96
	Woman	41.35	50.40	50.04
	Age groups			
	<40 yrs.	8.26	5.87	3.04
	40-49 yrs.	7.55	8.79	5.14
	50-59 yrs.	12.76	13.88	8.67

2011-2015	60-69 yrs.	19.89	19.86	13.57
	70-79 yrs.	27.49	24.75	25.23
	80+	24.04	26.86	44.34
	Total	100 (n=11122)	100 (n=5031)	100 (n=31618)
	Sex			
	Men	56.38	47.80	40.62
	Women	43.62	52.20	59.39
	Age groups			
	<40 yrs.	13.53	7.35	8.27
	40-49 yrs.	7.72	7.52	9.54
	50-59 yrs.	16.54	16.98	16.80
	60-69 yrs.	23.09	25.14	21.96
	70-79 yrs.	22.36	23.41	22.23
80+	16.77	19.59	21.2	

Índice de exposición a plaguicidas

Una vez aplicada la fórmula expuesta en la metodología, se obtiene la distribución del índice estimado para los cantones de Costa Rica. Al analizar la Tabla 4, se puede determinar que, en promedio, los cantones de Costa Rica según este índice se encuentran en la categoría “baja”. En cuanto a la dispersión de los datos, la desviación estándar muestra una variabilidad moderadamente baja. Finalmente, en cuanto al percentil 25 o cuantil 1, este indica que el 25% de los cantones poseen un índice de exposición a plaguicidas menor a 0,001; La mediana (cuartil 2), ubica el punto medio de los cantones en 0,010; mientras que el percentil 75 (cuartil 3) indica que el 75% de los cantones presentan un valor de exposición en el índice menor a 0,151.

Tabla 4. Estadísticas básicas del Índice de Exposición Ambiental a Plaguicidas continuo y estandarizado.

Estadístico	IEAP
Mínimo	0
Promedio	0,11
Desviación estándar	0,21
Mediana	0,01
Máximo	1

En la Tabla 5 se presenta la frecuencia de cantones según la categoría de clasificación del indicador. Se aprecia en la Tabla 5 que el 39% de los cantones del país se ubican en la categoría baja, destacan los cantones de San José, Escazú, Santa Ana, Alajuelita, Acosta,

Los Chiles, Cartago, Belén, Flores y otros correspondientes al Valle Central y centro del país. Caso contrario, los cantones costeros y los ubicados al norte del país tales como: Upala, Sarapiquí, Liberia, Nicoya, Puntarenas, Buenos Aires y otros, son los que presentan exposiciones altas y muy altas.

Tabla 5. Distribución absoluta y relativa del Índice de Exposición Ambiental a Plaguicidas.

Clasificación	Absolutos	Relativos
No hay Exposición	17	21
Exposición muy baja	16	20
Exposición baja	15	19
Exposición alta	16	20
Exposición muy alta	17	21
Total	81	100

De la Figura 1 se puede observar que los cantones con mayor exposición a plaguicidas están ubicados en las costas del país mientras que en el Gran Área Metropolitana predominan los cantones no expuestos o con exposiciones muy bajas. En cuanto al cantón más expuesto a los plaguicidas este es el cantón de Bagaces en la provincia de Guanacaste, seguido por el cantón de Osa en Puntarenas.

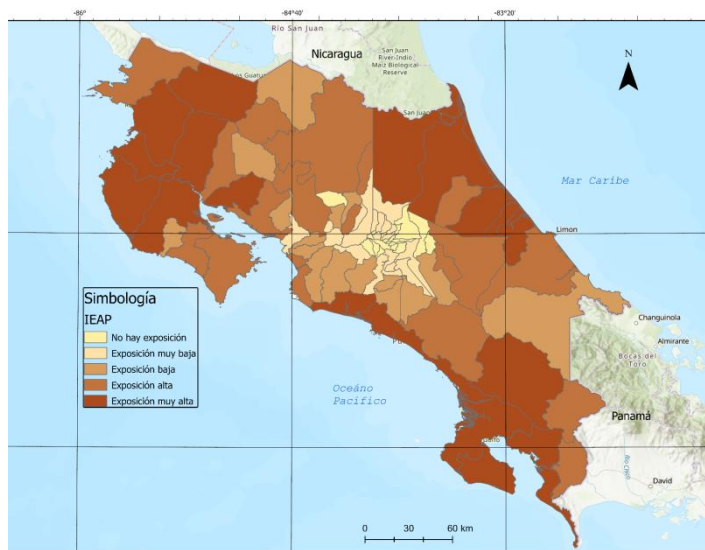


Fig 1. Índice de Exposición Ambiental a Plaguicidas. Costa Rica, 2000. Elaborado a partir de datos del INEC (2021), LAICA (2021), SNIT (2021) e IRET/UNA (2021).

Análisis de regresión espacial

Se inició con el cálculo global del Índice de Moran, se obtuvo como resultado un valor de 0.392 con una significancia cercana a 0 ($p < 0.001$) y una puntuación Z de 5.945; por lo que se puede decir que se cuenta con un patrón agrupado (cluster), dando así la posibilidad de continuar con la regresión geográfica ponderada (GWR).

A continuación, se mapearon los residuos estandarizados resultantes del modelo. Los cantones donde las tasas fueron menor a lo esperado se señalan con color crema, en los que la tasa esperada es similar al valor observado con color café claro; y, por el contrario, donde las tasas son mayores a las esperadas con color café oscuro.

En la Figura 2 se puede ver como la distribución de la tasa no es homogénea en todo el territorio. Entre 1980 y 1990 son principalmente los cantones que se ubican alrededor del Gran Área Metropolitana los que presentan un riesgo de padecer cáncer de mama mayor a lo esperado por el modelo (café oscuro). No obstante, con el paso del tiempo, se distingue un conglomerado espacial hacia el sur del país donde la tasa estándar observada fue mayor a lo predicho por el modelo, específicamente los cantones costeros de la provincia de Puntarenas tales como Gofito y Osa son los que predominan.

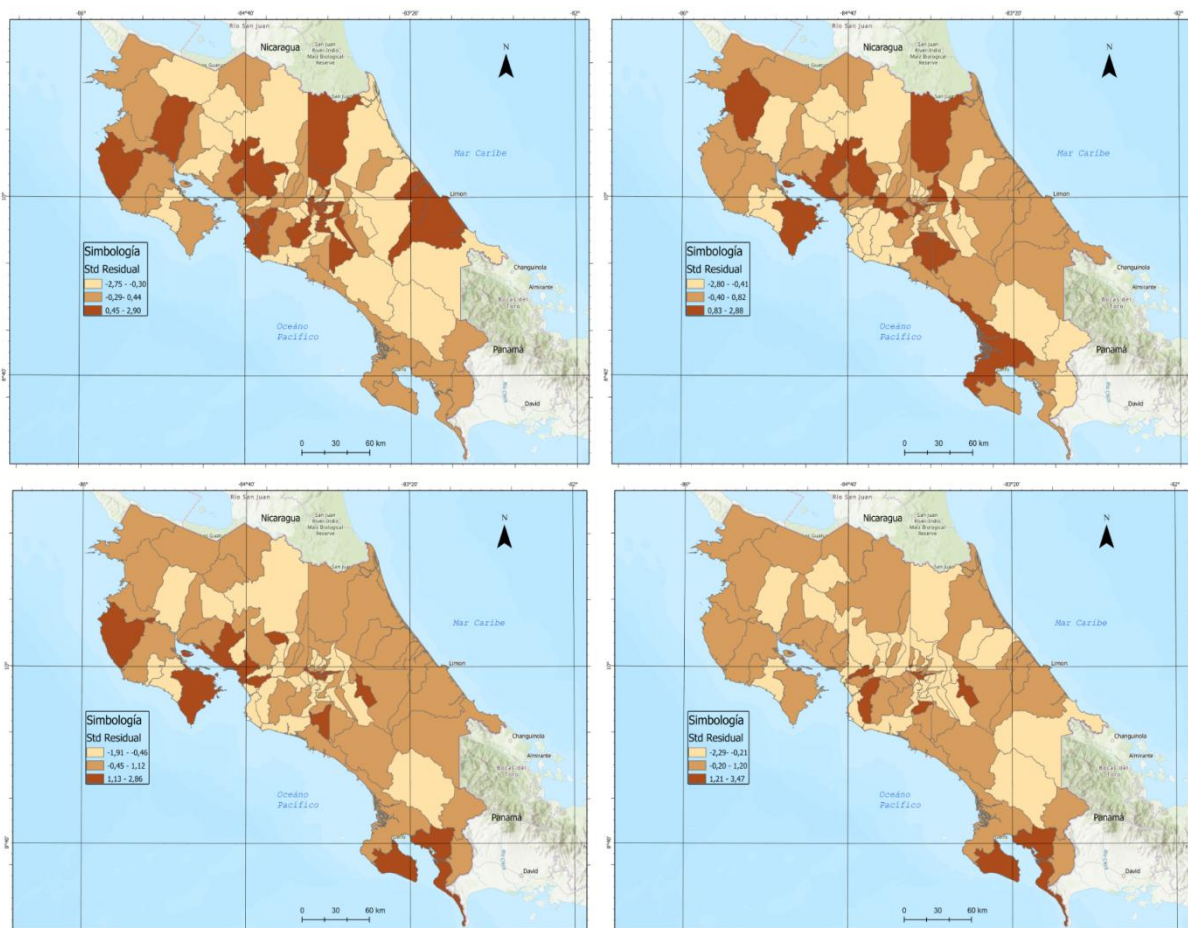


Fig 2. Tasa estándar observada vs. tasa estándar esperada de incidencia por cáncer de mama según GWR. Costa Rica: 1980-2015.

Por su parte, en la Figura 3 observa que para la incidencia de cáncer de próstata la mayoría de los cantones se encuentran identificados con el color café claro para todos los periodos de tiempo, esto significa que los casos observados son similares a los esperados según el modelado de las variables explicativas en relación con la tasa bruta de incidencia como variable dependiente. Cabe destacar que en la zona sur al igual que en la Figura 2, se vuelve a encontrar la mayor diferencia entre los valores observados y los esperados. Además, se crea un nuevo conglomerado en la zona norte en los cantones de Carrillo, Liberia y La Cruz.

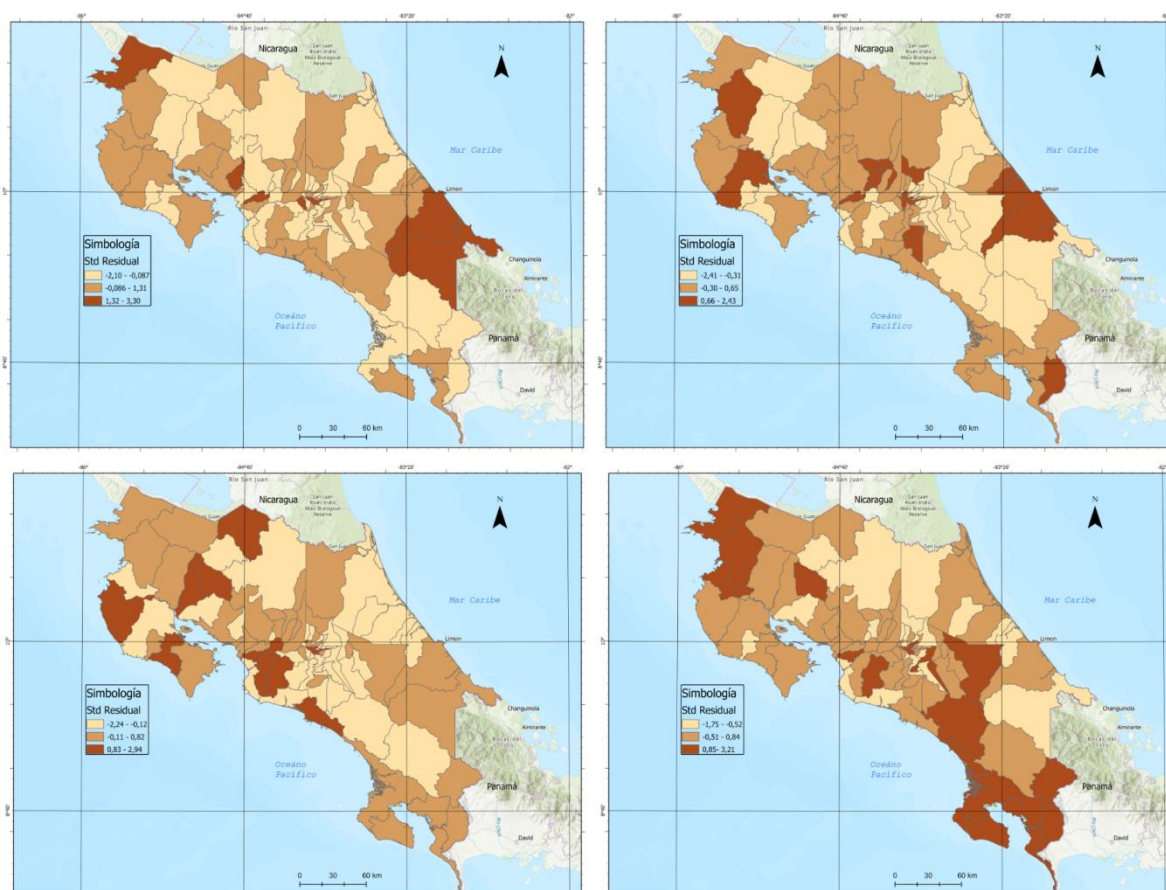


Fig 3. Tasa estándar observada vs. tasa estándar esperada de incidencia por cáncer de próstata según GWR. Costa Rica: 1980-2015.

Por otro lado, al unir la tasa estandarizada de cáncer de mama y de próstata, se puede observar que entre 1980 y 1990 se forma un conglomerado de los cantones de Matina, Limón y Talamanca, en el cual se presenta un riesgo mayor a lo esperado por el modelo (color café oscuro). Sin embargo, este conglomerado no se mantiene a lo largo del tiempo, es hasta el periodo 2011-2015 que se forma nuevamente un conglomerado espacial hacia el sur del país donde la tasa estándar observada fue mayor a lo predicho por el modelo,

destacando los cantones de Osa, Coto Brus, Golfito y Corredores, todos de la provincia de Puntarenas.

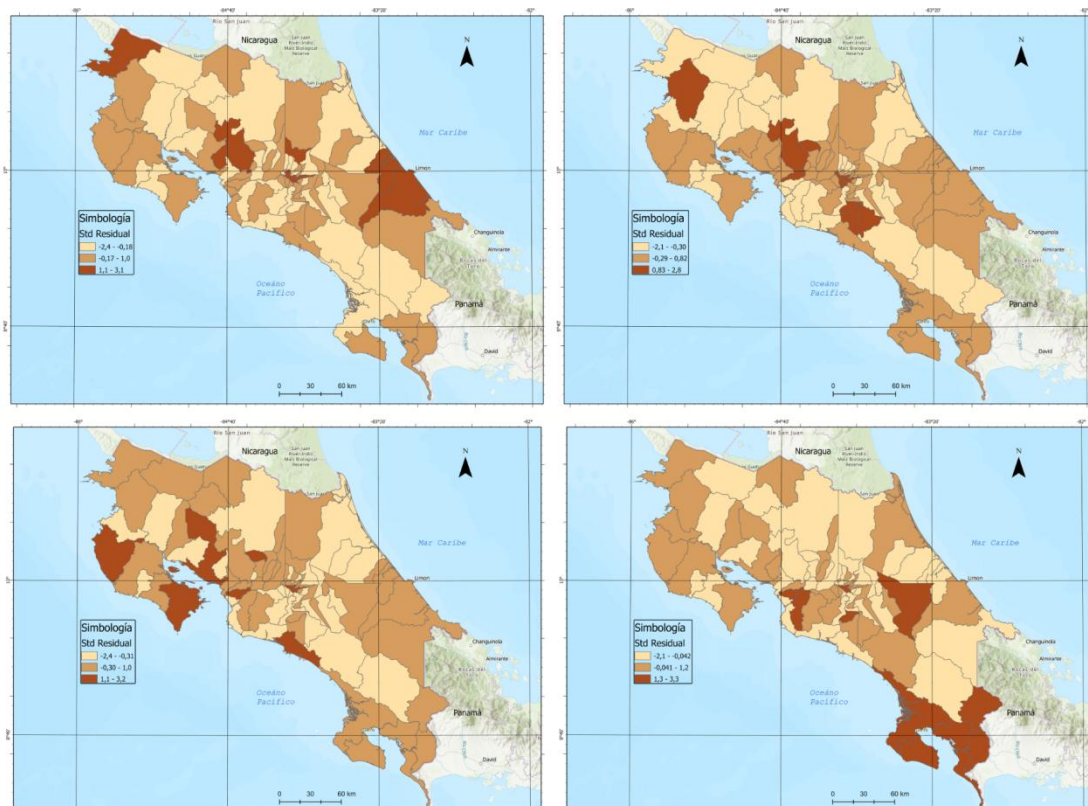


Fig 4. Tasa estándar observada vs. tasa estándar esperada de incidencia por cáncer de mama y próstata según GWR. Costa Rica: 1980-2015.

Análisis de sobrevida

En este apartado se muestran los resultados obtenidos mediante el modelo de riesgos proporcionales de Cox para cáncer de mama y próstata según periodo de tiempo. En ningún modelo se presentaron problemas de multicolinealidad, no obstante, en algunos no se contó con el supuesto formal de riesgos proporcionales de Cox. Al realizar el análisis gráfico del supuesto se observó que los residuos de Schoenfeld no presentaban comportamientos que indiquen ser no aleatorios o hay tendencias, por lo que se asumió el cumplimiento del supuesto debido al análisis gráfico.

Tomando en cuenta los grupos de letalidad, para el grupo de letalidad alta, todas las variables tuvieron un efecto directo en la probabilidad de muerte, además, se destaca la edad y el IEAP las cuales fueron significativas en todos los periodos contemplados. Para este grupo, cada incremento de una unidad al IEAP se asocia con un aumento de aproximadamente 0.2% en el riesgo de muerte.

En el grupo de letalidad media, para el que, de igual manera, todas las variables presentaron un efecto directo en la probabilidad de muerte, destacándose en este caso el sexo, resultando significativo en cada periodo. Puntualmente, para el primer y tercer periodo, cada incremento de una unidad al IEAP se asocia con un aumento de aproximadamente 0.3% en el riesgo de muerte.

Con respecto al grupo de baja letalidad, algunas variables presentaron asociaciones negativas con la probabilidad de muerte, como el sexo en los dos primeros periodos y la edad en el tercero, que fueron significativas. Para este grupo, en el primer y segundo periodo, cada incremento de una unidad al IEAP se asocia con un aumento aproximado del 0.2% en el riesgo de muerte.

Table 6 Mortalidad por grupos de letalidad: Odds Ratios del modelo de Cox según periodo de estudio. Significance levels: *** $p < 0.01$; ** $p < 0.05$; * $p < 0.10$.

Periodo/Letalidad	Variable	OR	Associated probability
1991-2000			
Alta	Edad	1,000	0,997
	IEAP	1,013	$p < 0,001$ ***
	Sexo	1,001	0,015 *
Media	Edad	1,143	$p < 0,001$ ***
	IEAP	1,012	$p < 0,001$ ***
	Sexo	1,003	0,006 **
Baja	Edad	0,938	0,010 **
	IEAP	1,007	$p < 0,001$ ***
	Sexo	1,003	$p < 0,001$ ***
2001-2010			
Alta	Edad	0,999	0,987
	IEAP	1,016	$p < 0,001$ ***
	Sexo	1,002	$p < 0,001$ ***
Media	Edad	1,103	$p < 0,001$ ***
	IEAP	1,017	$p < 0,001$ ***
	Sexo	1,001	0,296
Baja	Edad	0,924	$p < 0,001$ ***
	IEAP	1,018	$p < 0,001$ ***
	Sexo	1,002	$p < 0,001$ ***
2011-2015			
Alta	Edad	0,947	0,026 *
	IEAP	1,008	$p < 0,001$ ***
	Sexo	1,002	0,008 **
Media	Edad	1,104	0,010 *
	IEAP	1,002	0,123
	Sexo	1,004	0,002 **

Baja	Edad	1,00	0,998	
	IEAP	0,996	p < 0,001	***
	Sexo	1,001	0,062	*

En la Tabla 7 se muestran los principales resultados al realizar el análisis para cáncer de mama. Se puede inferir que todas las variables tienen un efecto directo y algunas de ellas significativo sobre la probabilidad de muerte. Se puede observar de forma general que el IEAP influye en la sobrevida de las personas en el periodo 2001-2010 y 2011-2015, específicamente cada incremento de una unidad al IEAP se asocia con un aumento de 0.4% en el riesgo de muerte. Cabe destacar que en estos periodos las personas tienen un rezago de aproximadamente 10 y 15 años, respectivamente, de exposición ambiental a plaguicidas.

Table 7. Mortalidad por cáncer de mama: Odds Ratios del modelo de Cox según periodo de tiempo. Significance levels: ***p < 0.01; ** p < 0.05; * p < 0.10.

Periodo	Variable	OR	Associated probability
1991-2000	Edad	0.985	p < 0.001 ***
	IEAP	1.001	0.618
2001-2010	Edad	0.980	p < 0.001 ***
	IEAP	1.001	0.252
2011-2015	Edad	1.015	p < 0.001 ***
	IEAP	1.003	0.083 *

Por otra parte, en todos los periodos contemplados existen diferencias significativas en la edad de las personas que mueren por cáncer de mama (p<0.001). De forma puntual, para el periodo 2011-2015 por cada aumento de 13 años se puede decir que hay un incremento de 0.4% en el riesgo de muerte.

Al analizar la sobrevida en de los pacientes con cáncer de próstata se encontró que todas las variables contempladas son significativas en todos los periodos. En cualquier periodo el IEAP influye en la sobrevida de las personas, además cada incremento de una unidad al IEAP se asocia con un aumento de 0.4% en el riesgo de muerte (Tabla 8).

Table 8. Mortalidad por cáncer de próstata: Odds Ratios del modelo de Cox según periodo de tiempo. Significance levels: ***p < 0.01; ** p < 0.05; * p < 0.10.

Periodo	Variable	OR	Associated probability
1991-2000	Edad	0.986	p < 0.001 ***
	IEAP	1.004	p < 0.001 ***
2001-2010	Edad	0.984	p < 0.001 ***
	IEAP	1.004	p < 0.001 ***
2011-2015	Edad	1.045	p < 0.001 ***
	IEAP	1.006	p < 0.001 ***

Discussion

En este estudio se abordó la asociación de plaguicidas con la incidencia de cáncer en Costa Rica, por medio de tres análisis distintos que arrojaron resultados interesantes y valiosos para explicar dicha asociación.

El Índice de Exposición a Plaguicidas mostró que cerca del 40% de los cantones quedaron clasificados en las categorías más bajas de exposición. En el grupo de exposición de muy alta se encuentran principalmente cantones costeros y ubicados al norte del país; destacando el cantón de Bagaces como el que presentó la mayor exposición.

El análisis de regresión espacial arrojó que entre 1980 y 1990, los cantones ubicados en el Gran Área Metropolitana presentaron un mayor riesgo de incidencia por cáncer de mama a lo estimado por el modelo, no obstante, este comportamiento no se mantuvo con el paso del tiempo y en los años más recientes fueron los cantones de Golfito y Osa lo que presentaron el mayor riesgo. De manera similar ocurre para el caso del cáncer de próstata; en donde se vuelven a destacar cantones de la zona sur, pero también los cantones de Carrillo, Liberia y La Cruz. En este último cantón, López Rojas (2019) llevo a cabo una evaluación de los efectos en la salud por el uso de plaguicidas en la agricultura de pequeños productores parcelarios de la zona y encontró que más de la mitad de los plaguicidas empleados en el cantón, se categorizaban como moderadamente tóxicos para la salud.

Asimismo, al tomar en cuenta ambas tasas (mama y próstata) donde se mostró un mayor riesgo esperado fue en los cantones de Matina, Limón y Talamanca tanto para 1980-1990 como para 2011-2015 y se mantienen los cantones de la zona sur del país. Estos resultados son consecuentes con un estudio realizado por Ramírez y Cuenca (2002) con mujeres trabajadoras de bananeras en la provincia de Limón. Las autoras encontraron que quienes pasaron entre cinco y quince años expuestas a plaguicidas a causa de su trabajo, tenían un mayor daño genético, aumentando el riesgo de padecer cáncer, lo que trae una relación a largo plazo entre el daño genético y la exposición a plaguicidas que las que no.

En cuanto al análisis de sobrevida, planteado por grupos de letalidad y para cáncer de mama y próstata, se evaluó cuáles predictores tenían un efecto directo sobre la probabilidad de muerte. Para los tres grupos de letalidad (baja, media y alta) en todos los periodos considerados, se encontró que el IEAP resultó ser significativo, a excepción del periodo 2011-2015 donde para el grupo de letalidad media, el IEAP no mostró una asociación relevante en la probabilidad de muerte. Las otras variables consideradas fueron sexo y edad, las cuales mostraron ser significativas en al menos un periodo de los tres grupos de letalidad.

Los resultados arrojados en el análisis de sobrevida para el cáncer de mama mostraron que la edad tiene asociación relevante con la probabilidad de muerte en todos los periodos, mientras que el IEAP solo resultó significativo para el periodo 2011-2015. Esto se

puede atribuir a que el rezago de exposición ambiental para estas personas es de 10 a 15 años, por lo que después este lapso es cuando se empiezan a ver reflejados los efectos de la exposición a plaguicidas. Lo anterior es consistente con lo encontrado por Kass et al. (2020) al realizar una revisión de investigaciones relacionadas con la exposición de diferentes plaguicidas agroquímicos y la posible asociación con el cáncer de mama. Los autores enfatizan en que, aunque en algunos estudios se ha observado una relación entre la carga corporal de plaguicidas y el cáncer de mama en poblaciones expuestas, es necesario tomar en cuenta el momento en que ocurre la exposición y a qué combinación de plaguicidas estuvo expuesta la población de interés.

La asociación entre este tipo de cáncer y la exposición a plaguicidas es un tema ampliamente investigado en las últimas décadas. Snedeker (2001) señala que la atención se ha centrado principalmente en plaguicidas organoclorados debido a que estos persisten en el ambiente, se logran concentrar en la cadena alimentaria y tienen la capacidad de almacenarse en el tejido adiposo de animales y humanos. En este sentido, un estudio realizado a partir de los tejidos mamarios de mujeres que decidieron someterse a una mastectomía profiláctica electiva en el Reed National Military Medical Center, encontró que, en pacientes con cáncer invasivo, los niveles de plaguicidas organoclorados diferían significativamente según las características clínicas del carcinoma primario, lo cual brinda indicios de que la carga corporal de organoclorados puede influir en la aparición de subtipos de cáncer de mama. Asimismo, un estudio de casos y controles con mujeres con anomalías mamarias residentes en la zona tropical de México, específicamente en el estado de Veracruz, encontró una correlación entre la presencia de plaguicidas organoclorados con enfermedades del tejido mamario, principalmente en aquellas que se presentaron de forma benigna (Waliszewski et al., 2005).

Para el cáncer de próstata se encontró que el IEAP era significativo en todos los periodos considerados; mostrado efecto directo sobre la probabilidad de muerte. De manera similar que, con el cáncer de mama, en este caso se encontró que la edad era significativa en todos los periodos. Lo anterior, es consistente con lo encontrado por Xu et al. (2010) para el caso de Estados Unidos, donde a partir de un modelo ajustado por edad, encontraron asociaciones significativas entre los pesticidas analizados y la prevalencia del cáncer de próstata. Además, un estudio realizado en Estados Unidos con casos de cáncer de próstata y controles (personas que no presentaban el padecimiento) arrojó que entre los hombres con genotipos CT/TT, la exposición a fonofos (insecticida altamente tóxico) se asociaba con un aumento en el riesgo de cáncer de próstata (Hughes Barry et al., 2011). En contraste, un estudio realizado por Koutros et al. 2015 en Noruega con pacientes cáncer metastático de próstata halló que este tipo de cáncer fue dos veces más probable entre los hombres con concentraciones séricas de oxichlordane en el cuartil más alto en comparación con los que del cuartil más bajo.

Asimismo, un estudio de casos y controles en California que evaluó la exposición ocupacional a plaguicidas y el uso de plaguicidas en el hogar encontró que, comparación con las personas no expuestas, en las que estuvieron expuestas se tenía un mayor riesgo

de cáncer de próstata cuando la exposición era a compuestos que podían llegar a tener efectos biológicos en la próstata como el bromuro de metilo y los organoclorados, en comparación con otros como simazine, maneb y paraquat dichloride (Cockburn, 2011). De igual manera, los resultados de otro estudio anidado de casos y controles realizado en tres zonas rurales de California empleando datos históricos de plaguicidas y uso de la tierra para medir la exposición, arrojó que la exposición residencial al bromuro de metilo resultó en una sobreestimación de la exposición para períodos de exposición distantes (10 años o más), mientras que las exposiciones a organoclorados fueron similares independientemente del período de exposición de a plaguicidas (Marusek, 2006). Mullins y Loeb (2012) destacan que, a pesar de que no está establecida una relación causal entre el cáncer de próstata y la exposición a plaguicidas, los hombres con una fuerte exposición a ese tipo de sustancias presentan un mayor riesgo y por lo tanto son grupo que requiere una mayor evaluación.

Conclusion

A la luz de los resultados obtenidos en este estudio, se identifica una asociación entre la exposición ambiental a plaguicidas y el cáncer de mama, la cual fue posible observar después de 10 años de rezago. En contraste, la asociación entre la exposición ambiental a plaguicidas y el cáncer de próstata fue relevante en todos los periodos analizados. El hecho de que el indicador de exposición ambiental a plaguicidas incluya las diferentes combinaciones de plaguicidas según los tipos de cultivos pudo haber sido de utilidad para encontrar estos hallazgos. Además, el hecho de tomar en cuenta el periodo de latencia entre esa exposición y el diagnóstico de cáncer, también pudo haber contribuido a los resultados obtenidos. Por lo anterior, en futuras investigaciones se recomienda considerar el rezago de exposición ambiental para las personas ya que los efectos ocasionados por estas sustancias se ven reflejados en los años posteriores. En síntesis, los resultados de este estudio sirven como evidencia para informar sobre la política sanitaria en temas de exposición a plaguicidas en las distintas zonas del país.

Supporting information

Ingredientes activos:

- a. **Bactericida:** Kasugamicina
- b. **Fungicida:** Mancozeb, Edifenfos, Triciclazil, Iprobenfos, Carbendazina, Benomil, Azoxistrobina, Procloraz, Bitertanol, Clorotalonil, Difenoconazole, Propiconazole, Tridemorf, Ciproconazole, Terbufos, Hidroxido de cobre, Oxido de cobre, Oxicloruro de cobre, Sulfato básico de cobre, Triadimefon, Hexaconazole, Tebuconazole, triadimenol, Fosetil, Triciclazil, Tridemorf, Edifenfos y Iprobenfos.
- c. **Herbicida:** Cihalofof butil, Propanil, Piperofos, 2,4-D, Pirazosulfuron etil, Metsulfuron metil, Butaclor, Triclopir, Bispiribac sodio, Fenoxaprop etil,

Tiobencarbo, Oxadiazon, Ioxinil, Glifosato, Paraquat, Cihalofop butil, Metsulfuron metil, Fenoxaprop etil, Ciclosulfamuron, Pendimetalina, Alaclor, Oxifluorfen, Terbutilazina, Diuron, Atrazina, Hexazinona, Terbutrina, Bromacil, MSMA y Glufosinato

- d. **Insecticida:** Cipermetrina, Metamidofos, Imidacloprid, Cihalotrino lambda, Clorpirifos, Dimetoato, Diazinon, Forato, Endosulfan, Carbofuran, Diazinon, Etoprofos y Deltametrina.
- e. **Nematicidas:** Cadusafos, Terbufos, Etoprofos, Oxamil, Carbofuran, Aldicarb y Etoprop
- f. **Rodenticidas:** Bromadiolona y Brodifacoum.

Referencias

Agencia de Protección Ambiental Estadounidense. (2021). IRIS Assessments. https://iris.epa.gov/AtoZ/?list_type=alpha

ArcGIS (1999). ArcGIS: Eris (Versión 10.8.1), Estados Unidos. URL <https://desktop.arcgis.com/es/desktop/>

Bates, D., Maechler, M., Bolker, B. & Walker, S. (2015). Fitting Linear Mixed-Effects. Models Using lme4. *Journal of Statistical Software*, 67(1), 1-48. 10.18637/jss.v067.i01

Bodnar, M., Joanna Piotrowska, M., & Forys, U. (2013). GOMPERTZ MODEL WITH DELAYS AND TREATMENT: MATHEMATICAL ANALYSIS. *MATHEMATICAL BIOSCIENCES AND ENGINEERING*, 551-563.

Cardoso, D., Painho, M., & Roquette, R. (2019). A geographically weighted regression approach to investigate air pollution effect on lung cancer: A case study in Portugal. *Geospatial Health*, 14(1), 35-45.

Charlier, C., A. Albert, P. Herman, E. Hamoir, M. Gaspard, M. Meurisse, and G. Plomteux. (2003). Breast cancer and serum organochlorine residues. *Occupational Environmental Journal* 60: 348-351.

Cuenca, P., y Ramírez, V. (2004). Aberraciones cromosómicas en trabajadoras expuestas a plaguicidas. *Revista de Biología Tropical*, 52(3), 623-628. Recuperado de: http://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-77442004000300024&lng=en&tlng=en

Dirección de investigación y extensión de la caña de azúcar. (2000). Censo de variedades de caña de azúcar de Costa Rica 2000. <https://servicios.laica.co.cr/laica-cv-biblioteca/index.php/Library/download/WEgUsTBVINfQkOMmUaMsuhvkuNeEtDFT>

- Dobson, A.J. (2008). *An Introduction to Generalized Linear Models*. 3rd ed. Chapman & Hall/CRC.
- Easton, D., & Hirsch, H. (2008). For prediction of elder survival by a Gompertz model, number dead is preferable to number alive. *AGE*, 30(4), 311-317.
- Gómez, G. y Cobo, E. (2004). Hablemos de... Análisis de Supervivencia. *Gastroenterología y Hepatología Continuada*, 3, 185-191. Recuperado de <http://www.elsevier.es/en/node/2121697>
- Gramatges Ortíz, A. (2002). Aplicación y técnicas del análisis de supervivencia en las investigaciones clínicas. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter*, 18(2). http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892002000200004
- Greene, W.H. (2000). *Econometric analysis*. Fourth Edition. Prentice Hall. New Jersey, USA
- Hess, A., & Hess, J. (2020). Kaplan–Meier survival curves. *Transfusion* (Philadelphia, Pa.), 60(4), 670-672.
- Instituto Nacional de Estadística y Censos. (2021). ACTIVIDAD AGRÍCOLA. <https://www.inec.cr/agropecuario/actividad-agricola>
- Karam, M. Á., Ramírez, G., Bustamante Montes, L. P., & Galván, J.M. (2004). Plaguicidas y salud de la población. *CIENCIA ergo-sum, Revista Científica Multidisciplinaria de Prospectiva*, 11(3),246-254. <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=10411304>
- Kennedy, P. (1998). *A guide to econometrics*. Fourth edition. The MIT Press. Cambridge, Massachusetts.
- Kronenfeld, B., Brezinski, D., Doctor, D., Doctor, K., & Wong, D. (2008). Sinkholes and the Engineering and Environmental Impacts of Karst.
- Liga Agrícola Industrial de la Caña de Azúcar. (2000). CENSO DE VARIEDADES DE CAÑA DE AZÚCAR DE COSTA RICA AÑO 2000. <https://servicios.laica.co.cr/laica-cv-biblioteca/index.php/Library/download/WEgUsTBVInfQkOMmUaMsuhvkuNeEtDFT>
- Mina-Valdés, Alejandro. (2009). Uso de las funciones de supervivencia en las ciencias sociales y en los estudios de población: Aplicación al caso de México. *Papeles de población*, 15(61), 53-74. Recuperado en 25 de marzo de 2022, de http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1405-74252009000300004&lng=es&tlng=es.
- Ministerio de Salud de Costa Rica. (2015). Situación epidemiológica del cáncer. <https://www.ministeriodesalud.go.cr/index.php/vigilancia-de-la-salud/estadisticas-y-bases->

de-datos/estadisticas/estadistica-de-cancer-registro-nacional-tumores/2722-situacion-epidemiologica-del-cancer/file

Montoro, Y; Moreno, R; Gomero, L. y Reyes, M. (2009). Características de uso de plaguicidas químicos y riesgos para la salud en agricultores de la sierra central del Perú. *Rev. perú. med. exp. salud pública*, 26(4). Recuperado de: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1726-46342009000400009&lng=es&nrm=iso

Motlana, M., Ginindza, T., Mitku, A. y Jafta, N. (2021). Distribución espacial de los casos de cáncer vistos en tres importantes hospitales públicos en KwaZulu-Natal, Sudáfrica. *Informática del cáncer*, 20, 117693512110281-11769351211028194.

Murillo González y González Méndez. (2020). *Análisis espacial y temporal de la incidencia y mortalidad por cáncer de próstata y su relación con el acceso geográfico a los servicios de salud por cantón en Costa Rica, 1985 a 2016* [Tesis de Licenciatura, Universidad de Costa Rica]. <https://www.kerwa.ucr.ac.cr/handle/10669/83153>

Organismo Internacional de Energía Atómica. (2014). Aumento de la productividad en la agricultura. https://www.iaea.org/sites/default/files/agriculture_sp.pdf

Organización mundial de la salud. (2021). MONOGRAFÍAS DE LA IARC SOBRE LA IDENTIFICACIÓN DE RIESGOS CANCERÍGENOS PARA EL SER HUMANO. <https://monographs.iarc.who.int/list-of-classifications/>

Organización Mundial de la Salud. (2005). Estadísticas sanitarias mundiales 2005. <https://www.who.int/healthinfo/statistics/whostat2005es2.pdf>

Ostrosky-Wegman, P. y Gonsebatt, M.E. (1996). Environmental toxicants in developing countries. *Environmental Health Perspectives*. 104 (Supl. 3): 599-602. <https://doi.org/10.1289/ehp.96104s3599>

Programa de las Naciones Unidas Costa Rica y Escuela de Estadística. (2020). NOTAS TÉCNICAS.

Programa Estado de la Nación en Desarrollo Humano Sostenible (2016) Vigésimosegundo Informe Estado de la Nación en Desarrollo Humano Sostenible/ PEN-CONARE.–22 edición. –San José C.R : PEN 2016 432 páginas : ilustraciones. –(algunas Colecciones).

Proyecto QGIS, 2019. QGIS 3.4 Madeira. Recuperado de <https://qgis.org/es/site/forusers/download.html>. Creative Commons Attribution-ShareAlike 3.0 licence (CC BY-SA)

- Purdue, M. P., Hoppin, J. A., Blair, A., Dosemeci, M. y Alavanja, M. C.R. (2007), Occupational exposure to organochlorine insecticides and cancer incidence in the Agricultural Health Study. *Int. J. Cancer*, 120: 642–649. doi:10.1002/ijc.22258
- R Core Team (2018). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. URL <https://www.R-project.org/>
- Rebasa, P. (2005). Conceptos básicos del análisis de supervivencia. *Cirugía española*, 78(4), 222–230. [https://doi.org/10.1016/s0009-739x\(05\)70923-4](https://doi.org/10.1016/s0009-739x(05)70923-4)
- Red Internacional de Acción contra los Plaguicidas. (2021). PAN International List of Highly Hazardous Pesticides. http://www.pan-germany.org/download/PAN_HHP_List_150602_F.pdf
- Rosero Bixby, L (2000). Acceso y disponibilidad de servicios de salud en Costa Rica 2000. https://roserobixby.com/RoseroBixby/Publicaciones_files/33.pdf
- San José, B., Pérez, E y Maredo, R. (2009). Métodos estadísticos en estudios de supervivencia. *ELSEVIER*, 7(1), 55-59. <https://www.elsevier.es/es-revista-anales-pediatria-continuada-51-articulo-metodos-estadisticos-estudios-supervivencia-S1696281809704536>
- Santamaría-Ulloa, C. (2003). El análisis espacial como herramienta para evaluar alarmas por cáncer. *Población Y Salud En Mesoamérica*, 1(1), Población y salud en mesoamérica, 2003, Vol.1 (1).
- Santamaría-Ulloa, C. (2009). El impacto de la exposición a plaguicidas sobre la incidencia de cáncer de mama. Evidencia de Costa Rica. *Población y Salud en Mesoamérica*, 7(1)
- Siabato, W., & Guzmán-Manrique, J. (2019). La autocorrelación espacial y el desarrollo de la geografía cuantitativa. *Cuadernos De Geografía (Bogotá)*, 28(1), 1-22.
- Sistema Nacional de Información Territorial. (2021). MOCUPP Piña. https://www.sniter.go.cr/ico_servicios_ogc_info?k=bm9kbzo6MTY=&nombre=MOCUPP%20Pi%C3%B1a
- Thatcher, E., Camacho, F., Anderson, R., Li, L., Cohn, W., DeGuzman, P., . . . Zoellner, J. (2021). Análisis espacial de los resultados del cáncer colorrectal y factores socioeconómicos en Virginia. *Salud Pública de BMC*, 21(1), 1908.
- Universidad de Costa Rica y Programa de las Naciones Unidas para el Desarrollo. (2020). Atlas de desarrollo humano cantonal. <https://www.cr.undp.org/content/costarica/es/home/atlas-de-desarrollo-humano-cantonal.html>

- Vilalta C. (2006). Sobre la espacialidad de los procesos electorales urbanos y una comparación entre las técnicas de regresión OLS y SAM. *Estudios Demográficos Y Urbanos*, 21(1), 83-122.
- Wesseling, C., D. Antich, C. Hodgsted, A.C. Rodríguez, and A. Ahlbom. (1999). Geographical differences of cancer incidence in Costa Rica in relation to environmental and occupational pesticide exposure. *International Journal of Epidemiology* 28: 365-374
- Wickham, H., Hester, J., y Francois, R. (2018). readr: Read Rectangular Text Data. R package version 1.3.1. <https://CRAN.R-project.org/package=readr>
- Wickham, H., François, R., Henry, L., y Müller, K. (2022). dplyr: A Grammar of Data Manipulation. R package version 1.0.8. <https://CRAN.R-project.org/package=dplyr>
- Wright, K. (2018). corrgram: Plot a Correlogram. R package version 1.13. <https://CRAN.Rproject.org/package=corrgram>
- Yang, H., Pu, H., Wang, S., Ni, R., & Li, B. (2019). Inequality of female health and its relation with urbanization level in China: Geographic variation perspective. *Environmental Science and Pollution Research International*, 26(16), 16662-16673.
- López Rojas, M. (2019). Evaluación de los efectos en la salud por el uso de plaguicidas en la agricultura de pequeños productores parcelarios del cantón de La Cruz, Guanacaste, Costa Rica.
- Ramírez, V., & Cuenca, P. (2002). Daño del ADN en trabajadoras bananeras expuestas a plaguicidas en Limón, Costa Rica. *Revista de Biología Tropical*, 50(2), 507-518.
- Kass, L., Gomez, A. L., & Altamirano, G. A. (2020). Relationship between agrochemical compounds and mammary gland development and breast cancer. *Molecular and cellular endocrinology*, 508, 110789.
- Snedeker, S. M. (2001). Pesticides and breast cancer risk: a review of DDT, DDE, and dieldrin. *Environmental health perspectives*, 109(suppl 1), 35-47.
- Xu, X., Dailey, A. B., Talbott, E. O., Ilacqua, V. A., Kearney, G., & Asal, N. R. (2010). Associations of serum concentrations of organochlorine pesticides with breast cancer and prostate cancer in US adults. *Environmental health perspectives*, 118(1), 60-66.
- Waliszewski, S. M., Bermudez, M. T., Silva, C. S., Infanzon, R. M., Carvajal, O., Gomez Arroyo, S., ... & Hayward-Jones, P. M. (2005). DDT's, HCH and HCB levels in breast adipose tissue in women with breast tumors. *Revista internacional de contaminación ambiental*, 21(3), 133-142.

- Ellsworth, R. E., Kostyniak, P. J., Chi, L. H., Shriver, C. D., Costantino, N. S., & Ellsworth, D. L. (2018). Organochlorine pesticide residues in human breast tissue and their relationships with clinical and pathological characteristics of breast cancer. *Environmental toxicology*, 33(8), 876-884.
- Hughes Barry, Koutros, S., Berndt, S. I., Andreotti, G., Hoppin, J. A., Sandler, D. P., ... & Alavanja, M. C. (2011). Genetic variation in base excision repair pathway genes, pesticide exposure, and prostate cancer risk. *Environmental health perspectives*, 119(12), 1726-1732.
- Koutros, S., Langseth, H., Grimsrud, T. K., Barr, D. B., Vermeulen, R., Portengen, L., ... & Engel, L. S. (2015). Prediagnostic serum organochlorine concentrations and metastatic prostate cancer: a nested case-control study in the Norwegian Janus Serum Bank cohort. *Environmental health perspectives*, 123(9), 867-872.
- Cockburn, M., Mills, P., Zhang, X., Zadnick, J., Goldberg, D., & Ritz, B. (2011). Prostate cancer and ambient pesticide exposure in agriculturally intensive areas in California. *American journal of epidemiology*, 173(11), 1280-1288.
- Marusek, J. C., Cockburn, M. G., Mills, P. K., & Ritz, B. R. (2006). Control selection and pesticide exposure assessment via GIS in prostate cancer studies. *American journal of preventive medicine*, 30(2), S109-S116.
- Mullins, J. K., & Loeb, S. (2012, March). Environmental exposures and prostate cancer. In *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations* (Vol. 30, No. 2, pp. 216-219). Elsevier.