Toxicología crítica aplicada a los agrotóxicos

perspectivas para la defensa de la vida

saúde EM DEBATE

RAPAM

CUCS

CIAD Centro de Investigación en Alimentación y Desarrollo, A.C.

CONTOX-UAN

Toxicología crítica aplicada a los agrotóxicos – perspectivas para la defensa de la vida.

Título original: Toxicologia crítica aplicada aos agrotóxicos - perspectivas em defesa da vida.

Friedrich, K., Gurgel, A., Sarpa, M., Bedor, C., Siqueira, M., Gurgel, I., y Augusto, L. (2022). Toxicologia critica aplicada aos agrotóxicos - perspectivas em defesa da vida. Saúde Em Debate, 46(especial 2 jun), 293–315. Recuperado de: https://revista.saudeemdebate.org.br/sed/article/view/5002.
Copyright (c) 2022 Saúde em Debate. Centro Brasileiro de Estudos de Saúde (Cebes). Este trabajo tiene una licencia internacional Creative Commons Attribution 4.0. CC BY
https://doi.org/10.1590/0103-11042022E220

Primera edición en español, septiembre 2022.

Red de Acción sobre Plaguicidas y Alternativas en México (RAPAM) A.C.
Amado Nervo 23 int. 2, Col. San Juanito
CP 56121 Texcoco, Edo. México, México.
Tel. 595 9547744
Contacto: coordinacion@rapam.org
Página web: www.rapam.org

Universidad de Guadalajara
Centro Universitario de Ciencias de la Salud
Maestría en Ciencias Socio Médicas
Sierra Mojada 950, Puerta 3, Edificio N, Planta alta, Col. Independencia,
CP 44340. Guadalajara, Jalisco, México.
Tel. 33 1058 5200 ext. 34154.
https://www.cucs.udg.mx/sociales

Centro de Investigación en Alimentación y Desarrollo (CIAD), A.C.
Carr. al Varadero Nal km. 6.6
CP 85480, Guaymas, Sonora, México
Tel: 622.2-25-28-28 conmutador
Tel. directo: 622.2-25-28-26
https://www.ciad.mx

Universidad Autónoma de Nayarit
Secretaría de Investigación y Posgrado
Cuerpo Académico de Contaminación y Toxicología Ambiental (CONTOX)
Ciudad de la Cultura, Col. Centro
CP 63000, Tepic, Nayarit
Tel: 311 2-11-88-00 ext. 8919

Diseño de la portada: Merari Arévalo Meraz.

Traducción: Gabriel Bennemann- Diidxa.

Diseño: Leonel Reyes Rivera

Corrección de estilo en la sección de presentación: Cecilia Navarro

Coordinación y edición: Fernando Bejarano González

Bajo licencia de Creative Commons CC BY-NC 4.0. Permite la copia y distribución del material bajo cualquier medio o formato, solo para propósitos no comerciales, siempre y cuando se dé crédito de manera adecuada, se cite a la fuente, se incluya un enlace a la licencia y se indique si hubo algún cambio.

CONTENIDO

Presentación …….. 5

Toxicología crítica aplicada a los agrotóxicos – perspectivas en defensa de la vida…….. 13

Acerca de las autoras…….. 37

Presentación

Nos da mucho gusto presentar la traducción al español del ensayo *Toxicología crítica aplicada a los agrotóxicos - perspectivas en defensa de la vida*, escrito por un grupo de científicas brasileñas. Esta obra explica en detalle las limitaciones metodológicas de la evaluación de riesgos utilizada en el proceso de registro de los agrotóxicos, llamados plaguicidas en México y la mayoría de los países de América Latina. Además, propone elementos para llevar a cabo evaluaciones alternativas que consideren la complejidad del contexto en que se produce la exposición a estos agentes químicos nocivos, los condicionantes sociales del proceso salud-enfermedad y las relaciones de poder involucradas.

Contar con un ensayo sobre una toxicología crítica es relevante para México y otros países de América Latina, debido a que hasta hoy la evaluación de riesgos ha sido presentada como el modelo científico a seguir tanto en la llamada toxicología regulatoria, como en los libros de texto especializados en el tema en Estados Unidos y Europa, regiones a las que se dirigen muchos de los estudiantes de posgrado vinculados con este quehacer. La evaluación de riesgos es parte del paradigma regulatorio hegemónico y es promovida por la industria química y por algunos autores avalados por la Organización para la Cooperación y Desarrollo Económico (OCDE) como la base metodológica en la que deben descansar las políticas regulatorias sobre los plaguicidas y otras sustancias tóxicas, en lugar de aplicar el principio precautorio y establecer criterios de exclusión del registro basados en la evaluación de la peligrosidad (Hazard-based-cutt-off criteria, en inglés). La evaluación de riesgos forma parte de las propuestas de la llamada "mejora regulatoria", junto con el análisis costo-beneficio, y es parte esencial de la agenda de cooperación regulatoria en los tratados de libre comercio (Bejarano, 2020). En México incluso hay malas propuestas legislativas que plantean subordinar la aplicación del principio precautorio a la evaluación, manejo y comunicación del riesgo. La decisión del presidente Andrés Manuel López Obrador de limitar la importación del herbicida glifosato hasta prohibir su uso en el 2024 en México ha provocado críticas por parte de la industria de plaguicidas y del agronegocio, que demandan una evaluación de riesgo y cuestionan la aplicación del principio precautorio.

Para entender mejor los antecedentes históricos y políticos de la propuesta de una toxicología crítica aplicada a los agrotóxicos que desarrolla este ensayo es necesario considerar el contexto brasileño, del que destacamos a continuación los elementos más relevantes.

Las autoras de este ensayo sobre la toxicología crítica provienen de instituciones públicas brasileñas de gran prestigio dedicadas a la investigación y enseñanza, como son: el Centro de Estudios de Salud del Trabajador y Ecología Humana (Cesteh) de la Escuela Nacional de Salud Pública Sergio Arouca, parte de la Fundación Oswaldo Cruz (Fiocruz), vinculado este último al Ministerio de Salud; el Instituto Aggeu Magalhães/Fiocruz en Recife, el Instituto Nacional del Cáncer José Alencar Gomes da Silva en Río de Janeiro, la Universidad Federal del Valle de San Francisco

en Petrolina y la Universidad de Pernambuco en Recife. Cuentan con una formación científica sólida en diversos campos de la salud pública y su mirada crítica se distingue por no haberse elaborado de manera aislada en el ámbito exclusivamente académico, sino por nutrirse en el diálogo interdisciplinar junto con los saberes de otros actores de los movimientos sociales y otras instituciones surgidas del campo democrático popular. Por ejemplo, como parte de Fiocruz, algunas de estas investigadoras coordinaron la evaluación toxicológica de 11 agrotóxicos, a petición de la Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria (Anvisa), que sirvió de fundamento técnico para su prohibición en 2010; posteriormente, algunas de ellas fueron parte del grupo organizador del Dossier Abrasco, una alerta sobre los impactos de los agrotóxicos en la salud, en 2015 (Carneiro, et al., 2015 /2016). En este proceso comienzan a desarrollar las propuestas de una toxicología crítica que proponen en el ensayo.

No es casual que este ensayo sobre la toxicología crítica se haya publicado como parte de un extenso número especial dedicado a la problemática de la salud, los agrotóxicos y la agroecología de la Revista Saúde em Debate, del Centro Brasileño de Estudios de la Salud (Cebes). Esta institución es, en sus propias palabras, un espacio suprapartidista y democrático, comprometido con la producción y difusión del conocimiento y la articulación y movilización de la sociedad. El Cebes es una institución creada en 1976, en la resistencia democrática contra la dictadura militar; tuvo un rol fundamental en el movimiento social por la Reforma Sanitaria con la que se logró que la salud fuera entendida como un derecho ciudadano universal y un deber del Estado, reconocido en la Constitución de la república de 1988, y con la que se impulsó la propuesta de formar un Sistema Único de Salud (SUS). El SUS propuso un nuevo modelo de pacto federativo, descentralizado y con instancias deliberativas de participación social, en cada esfera gubernamental, en respuesta a las demandas de la sociedad por mayor inclusión social y equidad. Después de su puesta en marcha, el SUS contó con un financiamiento muy limitado durante los gobiernos neoliberales (Fleury, 2007), situación que se ha agravado con los recortes presupuestarios del gobierno actual.

El propio título de este ensayo sobre la toxicología crítica supone ya una definición política respecto al problema que analiza. Se habla de su aplicación a los *agrotóxicos* y no a los plaguicidas, pues en Brasil el concepto de agrotóxico es un concepto jurídico y político con una carga histórica muy importante: se introduce en el marco regulatorio en la década de 1980, al final de la dictadura militar, en legislaciones estatales primero, y después en la ley federal vigente, como parte de una agenda democrática amplia. Su incorporación es resultado de las luchas contra los problemas agronómicos, de salud y contaminación ambiental creados por el uso de productos de síntesis química en la agricultura, de la búsqueda de alternativas agroecológicas y de la defensa de la salud de la población, como veremos a continuación.

El concepto de agrotóxico fue utilizado por primera vez por Adilson Dias Paschoal, profesor e investigador de la Escuela Superior de Agricultura Luiz de Queiroz de la Universidad de São Paulo, en un artículo publicado en 1977. Posteriormente, se utilizó en un libro, como un concepto alternativo al de plaguicida y defensivo agrícola. Según Adilson Dias, el concepto de plaguicida es

inadecuado para referirse a las sustancias químicas tóxicas pues "esconde a los usuarios y legos los efectos colaterales indeseables que causan". También es inadecuado el concepto de defensivo agrícola, ya que esos productos tóxicos "son en realidad los causantes de los mayores y más graves ataques de plagas, por los desequilibrios biológicos que producen". El concepto de agrotóxico "es una contribución útil, ya que la ciencia que estudia esos productos se llama toxicología", indicaba en su libro "Plagas, plaguicidas y crisis ambiental: problemas y soluciones" (Paschoal, 1979: 34-35). Este aporte fue significativo para una generación de agrónomos y organizaciones sociales que criticaban el uso de agrotóxicos como parte de los paquetes tecnológicos en monocultivos que se impulsaban en la llamada Revolución Verde, y que en ruptura con este modelo proponía un cambio de enfoque basado en el entendimiento de los agroecosistemas. El concepto de agrotóxico se incluyó pioneramente en las legislaciones estatales de Río Grande del Sur de 1982 y de Sao Paulo en 1984, y formó parte de la agenda de democratización del país en la Asamblea Constituyente de 1988; se le menciona en la Constitución de 1988 como parte de las atribuciones del poder federal sobre la publicidad y, finalmente, se incorporó en la Ley Federal de Agrotóxicos de 1989 y los reglamentos posteriores de 2002 y 2006 (Bejarano, 2020: 147-152).

La Ley Federal de Agrotóxicos de 1989 introduce cambios muy progresistas en el proceso regulatorio; por ejemplo, establece que se debe prohibir el registro de los agrotóxicos y compuestos afines para los que no haya un antídoto o tratamiento eficaz, de los que tienen características teratogénicas, carcinógenas o mutagénicas de acuerdo con la investigación científica, de los que provoquen trastornos hormonales o daños en el aparato reproductor que revelen más peligros para las personas que las pruebas de laboratorio en animales, o que causen daños en el ambiente (LeiN7.802/89 incisos a-j). Es decir, establece criterios de prohibición de agrotóxicos basados en la peligrosidad y no el riesgo, aplicando el principio de precaución. En las décadas neoliberales posteriores, estos avances regulatorios no se cumplieron, hasta que con el arribo de los gobiernos de Lula da Silva y Dilma Rousseff se retoman, junto con otras medidas y programas de monitoreo de residuos en alimentos y vigilancia sanitaria, y entran en conflicto con los poderes económicos y políticos del agronegocio (Bejarano, 2020: 138-206).

El ensayo sobre una toxicología crítica se publica durante el gobierno de Jair Bolsonaro, es decir, en un contexto nacional altamente conflictivo, debido a los esfuerzos por aprobar un paquete de modificaciones a leyes y reglamentos que aceleran y simplifican el proceso de registro de los agrotóxicos y que van a debilitar el control de las autoridades sanitarias. Se trata del Proyecto de Ley 1459/2002, llamado "Pacote del veneno", aprobado en la Cámara de Diputados y apoyado por los intereses de la industria de plaguicidas y el poderoso agronegocio articulado con la llamada "bancada ruralista" del congreso federal de Brasil. Es significativo que las propuestas desreguladoras incluyan eliminar el término agrotóxico y sustituirlo por el de plaguicida. Gran parte de las autoras del ensayo han participado como expertas en la elaboración de informes técnicos sobre las graves consecuencias de este proyecto desregulador o han ofrecido su testimonio en audiencias públicas organizadas en el congreso federal y en diversos foros

estatales, en articulación con Abrasco, la Campaña Permanente contra los Agrotóxicos y por la Vida, y el Foro Nacional de Combate a los Impactos de los Agrotóxicos y Transgénicos, instrumento de control social que reúne a las entidades de la sociedad civil que operan a nivel nacional, los órganos de gobierno, el Ministerio Público y representantes del sector académico y científico, con sede en la Procuraduría General del Trabajo.

Como punto de partida para la elaboración de una toxicología crítica, las autoras señalan que es necesario entender la complejidad del proceso salud-enfermedad como lo plantea el campo del conocimiento de la *salud colectiva*, éste es un aporte conceptual y político brasileño a la discusión latinoamericana de la llamada medicina social desde la década de 1980.

La salud colectiva es un campo de saber y espacio de la práctica social que emerge en Brasil, en el movimiento por la reforma sanitaria que reconoce la complejidad de las múltiples determinaciones sociales del fenómeno salud-enfermedad. La salud colectiva como concepto alternativo al de salud pública, o a las dicotomías tradicionales de salud pública/asistencia médica, medicina curativa/medicina preventiva, es una respuesta a la crisis de la medicina mercantilizada y su ineficiencia (Fleury, 2007). La salud colectiva es entendida "como una forma de abordar las relaciones entre conocimientos, prácticas y derechos referentes a la calidad de vida", en la cual temas como universalidad, equidad, democracia y ciudadanía emergen como ejes centrales (Lima y Santana, 2006). Se trata de un campo de conocimiento que se va formando en su triple dimensión, como corriente de pensamiento, movimiento social y práctica teórica (Nunes, 1994).

Algunas de las autoras del ensayo de una toxicología crítica forman parte del Grupo de Temático de Salud y Ambiente de la Asociación Brasileña de Salud Colectiva (Abrasco), asociación científica nacional fundada en septiembre de 1979 como resultado de los esfuerzos de coordinación inicial entre investigadores y profesores de programas de posgrado de medicina social y salud pública, y que posteriormente se amplió para integrar a técnicos, estudiantes y profesionales de distintos centros de capacitación e investigación. Algunos de estos programas fueron apoyados por la Organización Panamericana de la Salud (OPS) y por la Fundación Milbank (Lima, N., Santana, J. y Paiva, C., 2015). La Abrasco y el Cebes formaron un núcleo de pensamiento y acción política en el movimiento por la reforma sanitaria y son actores importantes en los debates sobre la política regulatoria de los agrotóxicos, a lado de otras instituciones públicas, como la Fundación Oswaldo Cruz, principal institución no universitaria de formación y calificación de recursos humanos para el Sistema Único de Salud y para el área de ciencia y tecnología del Ministerio de Salud de Brasil.

El ensayo plantea que la toxicología clásica ha sido un campo de conocimiento instrumentalizado por estrategias políticas de poder sobre la vida o *biopoder*, en el sentido que conceptualizó Michel Foucault (1926-1984), y que han desarrollado otros pensadores. Es decir, el biopoder entendido como un conjunto de mecanismos y procesos por los que las características biológicas fundamentales de la especie humana están sujetas a una estrategia política de poder sobre la vida, de gestión de la vida de la población humana. Las autoras apuntan que en la concepción del biopoder se puede encontrar una mejor comprensión

de cómo la toxicología surge como un campo del conocimiento ligado a una estrategia de control de la población, a lado de otros campos, como la estadística, la epidemiología y, más recientemente, la ingeniería genética. La toxicología dominante, instrumentalizada por el biopoder, está sustentada en un modo de conocer empirista de tipo dosis-respuesta lineal, positivista, que empobrece el diálogo con otros campos de conocimiento y no permite entender la complejidad de los fenómenos biológicos y de los contextos reales de exposición, ni desarrollar acciones de protección a la salud y al medio ambiente.

Para contextualizar la influencia de Michel Foucault en Brasil hay que recordar que viajó varias veces a este país; primero en 1965 y luego en visitas anuales de 1973 a 1976, para impartir cursos y conferencias en distintas universidades, gracias a las cuales se establecieron vínculos entre especialistas brasileños y franceses que promovieron diversas redes de traducción y difusión de su obra al portugués. La obra de Foucault tuvo una fuerte influencia en el movimiento crítico por la salud pública y en la transformación de la psiquiatría brasileña, además de que tuvo una gran recepción en otros campos del conocimiento (Canavese, 2017: 8-11).

En octubre de 1974 Foucault impartió tres conferencias pronunciadas en el curso sobre medicina social, que tuvo lugar en el Instituto de Medicina Social, Centro Biomédico de la Universidad del Estado de Río de Janeiro, de las que destaca la segunda conferencia titulada Nacimiento de la medicina social, en la que el autor utiliza por primera vez el término biopolítica, que desarrollará con mayor amplitud conceptual en obras posteriores, particularmente en el último capítulo de Historia de la sexualidad 1. La voluntad de saber (1976), y en el curso del 17 de marzo de 1976 en el Collège de Francia (Defender la sociedad (1975-1976), (Foucault, 1994/1999: 363-384; OPS/OMS, 1978:36-58; Castro, 2011:57).

El biopoder como poder sobre la vida en sentido amplio comienza a ejercerse a lo largo del siglo XVIII, según Foucault, de dos formas complementarias, no antitéticas: el primero se refiere al cuerpo como máquina, el adiestramiento de los cuerpos individuales para lograr sujetos dóciles y sumisos, buscando maximizar sus fuerzas para integrarlos a la naciente producción capitalista; el segundo, como biopolítica, se refiere a la regulación del cuerpo-especie, es decir, al control de la vida biológica de la población por parte del Estado, en cuanto a la gestión de su natalidad, mortalidad, asistencia de la vejez, medicalización infantil y femenina, sexualidad orientada a la reproducción dentro de la familia, seguridad laboral y salud pública. Las disciplinas del cuerpo y las regulaciones de la población constituyen los dos polos alrededor de los cuales se organiza el poder sobre la vida o biopoder (Foucault, 1976/2021:129-130; Castro, 2011:55-58 y Fortanet, 2015:101-118). Posteriormente, a partir de 1978, Foucault desplaza su análisis y sitúa la economía en el centro de la reflexión del biopoder y reflexiona sobre el poder en términos de racionalidad del gobierno, con lo cual analiza las estrategias de poder y la racionalidad del liberalismo y el neoliberalismo, y las técnicas actuales de la gestión de la vida en los cursos del Collège de Francia reunidos en: Seguridad, territorio, población (1977-1978) y El nacimiento de la biopolítica (1978-1979) (Fortanet, 2015:118-125).

El ensayo brasileño remite como referencias a un apretado resumen de la compleja concepción de Foucault respecto al biopoder y a una selección en inglés de parte de su obra. Siendo

un ensayo inaugural en América Latina que relaciona la toxicología con los planteamientos de Foucault, sin duda hay elementos que deberán profundizarse teóricamente, en la perspectiva de una toxicología crítica de los mecanismos del biopoder y la biopolítica, de las resistencias a estos poderes en defensa de la vida; de las modalidades de la toxicología regulatoria y su articulación con la racionalidad gubernamental neoliberal en el capitalismo actual. Es interesante observar que en el mismo número de la Revista Saúde em Debate dedicado a la salud, los agrotóxicos y la agroecología se incluye un artículo donde se toma como referencia el concepto del biopoder propuesto por Foucault, para hacer una crítica del discurso productivista del agronegocio, de la insustentabilidad de los sistemas agroalimentarios en sus distintos niveles y de las resistencia a estos poderes; destacando el rol de la educación popular en la salud y la agroecología como formas de resistencia y de construcción de sujetos sociales autónomos y críticos (Pereira, Machado y Angelis Pereira, 2022: 391-405).

La mayor parte del texto que comentamos señala las limitaciones metodológicas de las valoraciones toxicológicas ligadas al modelo de la evaluación de riesgos utilizado en el proceso regulatorio; pues lo que pretenden es encontrar la dosis "segura" de exposición a los compuestos agrotóxicos con la que no se afecte la salud humana, para establecer un "riesgo aceptable", con base en una relación lineal dosis-respuesta. También explica las distintas etapas de la evaluación de riesgo, a saber: la identificación del peligro, la evaluación de la exposición, la evaluación dosis-respuesta y la caracterización del riesgo y expone en detalle las numerosas y graves limitaciones de las pruebas exigidas en la evaluación toxicológica, de acuerdo con las directrices internacionales desarrolladas por la OCDE. Asimismo, plantea los principales puntos críticos de estas directrices, entre ellos: no se evalúa la formulación de los productos comerciales sino solo el ingrediente activo; no se caracterizan los contextos complejos de la exposición crónica y múltiple a diferentes agrotóxicos y la interacción de sus mezclas; se ocultan las incertidumbres y vulnerabilidades en los modelos de estudios experimentales usados; no se integran los efectos neurológicos, inmunológicos y endocrinos; se abordan de manera limitada los mecanismos en los que los agrotóxicos contribuyen al desarrollo de efectos genotóxicos y de cáncer; no se consideran las curvas no lineales de respuesta a la exposición; se evalúa de manera insuficiente la exposición en períodos críticos para el desarrollo intra y extrauterino. Estos señalamientos son especialmente significativos para los países en América Latina que son parte de la OCDE, como México, Chile, Colombia y Costa Rica, y para los que están en el proceso de serlo, como Brasil y Perú.

Otro valioso aporte de este trabajo es que propone elementos alternativos, desde la perspectiva de una toxicología crítica, para una evaluación más integral de los agrotóxicos en el proceso de su registro, en tres niveles: el contexto de la exposición, que exige una comprensión integral e interdisciplinar del problema a fin de contar con estrategias más amplias de prevención y promoción de la salud; el relativo a los estudios analíticos y el relativo a la toma de decisiones. Tomar en consideración las alternativas a los agrotóxicos, especialmente, aquellas que ofrece la agroecología, así como la participación de la sociedad civil y de las poblaciones y comunidades expuestas a los agrotóxicos es parte fundamental de una metodología de evaluación integral alternativa.

Quienes elaboramos esta presentación esperamos que la difusión y lectura de este ensayo sobre la toxicología crítica aplicada a los agrotóxicos enriquezca la discusión sobre el tema no solo para México sino para los demás países de América Latina y el Caribe. Deseamos que este trabajo contribuya a tender puentes de colaboración interdisciplinar entre científicos críticos de México y Brasil. Sin duda, se trata de un material que será muy útil para la enseñanza en estudios de licenciatura y de posgrado en las disciplinas relacionadas con las ciencias de la salud, las ciencias ambientales, la agronomía, todas las ramas de la toxicología, el derecho ambiental y la sociología, entre otras, en las que es fundamental cambiar el paradigma regulatorio hegemónico. También es un material útil para impulsar el diálogo con grupos, organizaciones sociales y servidores públicos que buscan una transformación del régimen regulatorio neoliberal y para incidir en políticas que se apoyen en la ciencia libre de conflicto de interés, con énfasis en la prevención de la exposición de sustancias y productos tóxicos, la justicia social y el reconocimiento pleno de los derechos humanos a la salud y un medio ambiente sano.

Agradecimientos y aclaración editorial

Damos las gracias a las autoras Karen Friedrich, Aline do Monte Gurgel, Marcia Sarpa de Campos Mello, Cheila Galindo Bedor, Marilia Teixeira de Siqueira, Idé Dantas Gurgel, y Lia Giraldo da Silva Augusto por su cálida respuesta al saber nuestra intención de traducir su ensayo al español. También agradecemos a Maria Lucia Frizon Rizzotto, editora en jefe, y a Guilherme Franco Netto, Aline do Monte Gurgel y André Campos Búrigo, editores científicos, de la Revista Saúde em Debate su autorización para tal fin.

Nuestro especial agradecimiento a Lia Giraldo da Silva Augusto, quien, por parte de las autoras, coordinó la revisión y actualización del texto traducido al español. En la traducción al español se actualizó el resumen del ensayo original y se corrigieron la numeración de algunas de las referencias bibliográficas y su nombre detectados en la versión original.

México, a 10 de agosto de 2022.

Dr. Fernando Bejarano González (coordinador y editor)
Director de la Red de Acción en Plaguicidas y sus Alternativas en México A.C. (RAPAM)
Coordinador de la oficina de la Red Internacional de Eliminación de Contaminantes (IPEN) para América Latina y el Caribe.

Dra. Georgina Vega Fregoso
Coordinadora de la Maestría en Ciencias Socio-Médicas
Centro Universitario de Ciencias de la Salud (CUCS) /Universidad de Guadalajara.

Dra. Jaqueline García Hernández
Centro de Investigación en Alimentación y Desarrollo (CIAD), A.C., Guaymas, Sonora / Miembro de la Red Temática de Toxicología de Plaguicidas.

Dra. Aurora Elizabeth Rojas García, Dra. Irma Martha Medina Díaz, Dra. Yael Yvette Bernal Hernández, Dra. Briscia Socorro Barrón Vivanco, Dra. Cyndia Azucena González Arias.
Dr. Francisco Alberto Verdín Betancourt
Docentes e investigadores de la Universidad Autónoma de Nayarit. / Miembros de la Red Temática de Toxicología de Plaguicidas.

Referencias

Bejarano, González Fernando (2020). *Las políticas gubernamentales de regulación del mercado de los plaguicidas en México y Brasil (1982 a 2018).* Tesis para obtener el grado de Doctor en Estudios Latinoamericanos. Facultad de Filosofía y Letras. Programa de posgrado en Estudios Latinoamericanos. Universidad Nacional Autónoma de México. Disponible en: *https://independent.academia.edu/FernandoBejarano1/Tesis.*

Carneiro, Fernando Ferreira, et al. (Org.) (2016). *Dossier ABRASCO: uma alerta sobre los impactos de los agrotóxicos en la salud* / Organizadores: Fernando Ferreira Carneiro, Lia Giraldo da Silva Augusto, Raquel María Rigotto, Karen Friedrich y André Campos Búrigo. Río de Janeiro: EPSVJ; São Paulo; Expressão Popular, 2016. (1ª ed. en portugués 2015). Disponible en: *https://abrasco.org.br/dossieragrotoxicos/.*

Castro, Edgardo (2011). *Diccionario Foucault. Temas, conceptos y autores*. 1ª ed. Buenos Aires, Siglo XXI Eds.

Canavese, Mariana (2017). *Para una cartografía de Foucault en América Latina*. XVI Jornadas Interescuelas/ Departamentos de Historia. Departamento de Historia. Facultad Humanidades. Universidad Nacional de Mar del Plata, Mar del Plata.

Fortanet, Fernández, Joaquín (2015). *Foucault. No hay más verdad que la que establece el poder.* RBA, España. (Para los que no están familiarizados con Foucault, esta es una muy buena introducción a su pensamiento, especialmente el Cap. 4 sobre el biopoder y la gestión de la vida, pp. 101-125, n. del Ed.).

Foucault, Michel (1999) *Estrategias de Poder. Obras esenciales* Vol. II. Introd. Trad. y Ed. Julia Varela y Fernando Alvarez Uría. Barcelona, Ed. Paidós. 1ª ed. en francés Gallimard, 1994.

Foucault, Michel (2021). *Historia de la sexualidad. 1. La voluntad de saber*. Ciudad de México, Siglo XXI Eds. 1ª ed. en francés 1976.

Fleury, Sonia (2007). "Salud y Democracia en Brasil Valor Público y Capital Institucional en el Sistema Único de Salud" en *Salud Colectiva*, Buenos Aires, 3(2):141-157. Mayo- Agosto.

Lima, Nísia Trindade y José Paranaguá de Santana (Orgs.) (2006). *Saúde Coletiva como compromisso. A trajetória da ABRASCO*. Rio de Janeiro. Ed. Fiocruz-Abrasco.

Lima, N. T., Santana, J. P., y Paiva, C. H. A., (Orgs.), 2015. *Saúde coletiva, a Abrasco em 35 anos de história*. Río de Janeiro. Ed. Fiocruz, 322 p., disponible en: doi:10.7476/9788575415900 y en *https://www.abrasco.org.br/site/wp-content/uploads/2018/11/Abrasco_35a.pdf*

Nunes, Everardo (1994). "Saúde Coletiva: história de uma idéia e de um conceito". *Saúde e Sociedade.* São Paulo, v. 3, n. 2, pp. 5–21.

OPS /OMS (1978). *Medicina e Historia. El pensamiento de Michel Foucault*. Organización Panamericana de la Salud. Oficina Sanitaria Panamericana, Oficina Regional de la Organización Mundial de la Salud. Serie de desarrollo de Recursos Humanos No 23, Washington. D.C., disponible en: *https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/39029/10077.pdf?sequence=1&isAllowed=y* consultado 10 agosto 2022. (El título de la segunda conferencia fue cambiado a "Historia de la medicalización" aunque el original francés y su traducción en otras antologías es "Nacimiento de la medicina social", n. del Ed.).

Paschoal, Adilson D. (1979). *Pragas, praguicidas e a crise ambiental problemas e soluções*. Rio de Janeiro, Fundação Getulio Vargas.

Pereira Rafaela Corrêa, Paula Bernardes Machado, Michel Cardoso de Angelis-Pereira (2022). "Contrapontos e inconsistências do discurso da produtividade do agronegócio e suas externalidades sob a ótica do biopoder". *Saúde em Debate*, Río de Janeiro. V.46, N. Especial 2, pp. 391-406. Disponible en: *https://www.scielo.br/j/sdeb/a/Hc6Xnr3GFHVKYRXpPr3PJRx/abstract/?lang=pt*

Toxicología crítica aplicada a los agrotóxicos – perspectivas para la defensa de la vida *

Critical toxicology applied to pesticides – perspectives in the defense for life

Karen Friedrich[1], Aline do Monte Gurgel[2], Marcia Sarpa[3], Cheila Nataly Galindo Bedor[4], Marília Teixeira de Siqueira[5], Idê Gomes Dantas Gurgel[2], Lia Giraldo da Silva Augusto[2]

RESUMEN. La toxicología es una disciplina frecuentemente utilizada en las evaluaciones de riesgo y en los procesos regulatorios que no toma en cuenta otras áreas del conocimiento, como las clínico-epidemiológicas y las ecológicas. Esta disciplina establece relaciones causales lineales entre dosis y efecto como verdades científicas incuestionables. De este modo, reducido y descontextualizado, la evaluación del riesgo no logra el objetivo de garantizar la seguridad de la salud frente a la exposición química, y se lleva a cabo a pesar de los efectos nocivos que esta limitación puede implicar para la salud humana y para los ecosistemas, reportados en la literatura científica. El diseño, la definición de metodologías y la realización de evaluaciones de riesgos de los agrotóxicos, por ejemplo, terminan por servir principalmente a intereses económicos, con la definición de escenarios alejados de la realidad vivida en los procesos de producción y consumo. Las evaluaciones de riesgo de los agrotóxicos nos muestran claramente las limitaciones metodológicas de los estudios requeridos para su registro y conllevan errores graves, como: desconocimiento de las interacciones entre las mezclas utilizadas; no predicción de las curvas dosis-respuesta no lineales (horméticas); compartimentación de los resultados analizados; no consideración de la exposición en períodos críticos del proceso productivo, y desconocimiento del contexto socioambiental, de las diversidades individuales/colectivas y de los territorios expuestos a los agrotóxicos, entre otros aspectos, tratados en este ensayo. La toxicología crítica propone que la evaluación toxicológica parta de la integralidad del problema en contexto de exposición y contaminación y presenta propuestas que deben ser adoptadas en los procesos de regulación de agrotóxicos y otras sustancias potencialmente peligrosas.

PALABRAS CLAVE Medición de riesgo. Toxicología. Productos agroquímicos. Marcos regulatorios.

ABSTRACT. *Toxicology is a discipline often used in risk assessment and regulatory processes that does not take into account other areas of knowledge, such as clinical-epidemiology and ecology. This discipline establishes linear causal relationships between dose and effect as unquestionable scientific truth. Thus, reduced and decontextualized risk assessment does not achieve the goal of ensuring health safety in relation to chemical exposure and is conducted despite the adverse effects this constraint may have on human health and ecosystems, as scientific literature reports. Designing agrotoxic risk assessment, defining its methodologies, and actually conducting this kind of assessment, for instance, mainly ends serving economic interests by defining scenarios that are far from the reality experienced in production and consumption. Agrotoxic risk assessment clearly demonstrates the methodological limitations of the studies required to register agrotoxics, entailing serious mistakes such as: lack of knowledge about interactions between the mixes used; lack of prediction regarding the nonlinear dose-response curves (hormetical); compartmentalization of analyzed results; lack of consideration regarding exposure in critical periods of the productive process; and lack of knowledge about the socioenvironmental context, individual/collective diversities, and the territories exposed to agrotoxics, among other aspects addressed in this essay. Critical toxicology proposes that toxicological assessment be based on a comprehensive view of the problem within a context of exposure and contamination, presenting proposals that must be adopted in the regulatory processes concerning agrotoxics and other potentially hazardous substances.*

KEYWORDS *Risk assessment. Toxicology. Agrochemicals. Regulatory frameworks.*

*Artículo original publicado en português, *Saúde Debate*. Rio de Janeiro, V.46 N. ESPECIAL 2, P. 293-315, JUN 2022. DOI: 10.1590/0103-11042022E220

[1] Fundación Oswaldo Cruz (Fiocruz), Escuela Nacional de Salud Pública Sergio Arouca (Ensp), Centro de Estudios de la Salud del Trabajador y Ecología Humana (Cesteh) – Río de Janeiro (RJ), Brasil. *karenfriedrich@hotmail.com*

[2] Fundación Oswaldo Cruz (Fiocruz), Instituto Aggeu Magalhães (IAM) – Recife (PE), Brasil.

[3] Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (Inca) – Río de Janeiro (RJ), Brasil.

[4] Universidad Federal de Valle de San Francisco (Univasf) - Petrolina (PE), Brasil.

[5] Universidad de Pernambuco (UPE) – Recife (PE), Brasil.

Este es un artículo publicado en acesso aberto (Open Access) bajo licencia de Creative Commons Attribution, que permite uso, distribuición y reproducción en cualquier medio, sin restricciones, mientras el trabajo original sea correctamente citado.

¿Por qué es necesaria la toxicología crítica?

La evaluación epistémica y ontológica de la toxicología como disciplina surge como una necesidad porque ha sido históricamente usada para tolerar la contaminación ambiental y la exposición a productos dañinos para la salud. También es relevante abordar cómo los intereses del mercado se inmiscuyen en el Estado e influyen en la producción técnico-científica, minimizando u ocultando los peligros y riesgos de las exposiciones.

Una perspectiva crítica de la toxicología se basa en la comprensión de que los enfoques teóricos y las prácticas críticas pueden reducir los daños a la salud y al medio ambiente debidos a la exposición a agentes químicos como los agrotóxicos. También señala el camino hacia el campo de la salud colectiva, contribuyendo así a la promoción de la salud, la justicia social y ambiental, la sobe-ranía y seguridad alimentaria y nutricional, y los territorios sustentables. Puede contribuir a la construcción de nuevos modelos de comprensión y acción contra los aspectos nocivos del modo de producción agrícola dependiente de productos químicos.

Teniendo como punto de partida la complejidad de la salud, y en particular de la salud colectiva, para una revisión crítica de la toxicología, en su sentido positivista dominante, buscamos inicialmente analizar las implicaciones del biopoder en los procesos de regulación de los agrotóxicos. Es fundamental integrar los contextos de vulnerabilidad y sus interacciones en los sistemas y procesos biológicos para proteger el trabajo científico de los intereses que promueven la manipulación de la ciencia y así sentar las bases para el desarrollo de una toxicología crítica, basada en la salud colectiva.

La reciente flexibilización de la legislación laboral, de seguridad social y ambiental, incluyendo todo el marco que regula el registro y uso de agrotóxicos en Brasil, plantea la urgencia de un abordaje crítico de la toxicología. Se busca una revisión profunda de las premisas fundamentales que permiten utilizar la toxicología para flexibilizar la normativa, haciéndola menos protectora para la salud humana y el medio ambiente, y manteniendo las desigualdades y vulnerabilidades.

Biopoder, biopolítica y la complejidad del proceso salud-enfermedad

La comprensión de las prácticas sociales destinadas a la gestión y regulación de procesos humanos vitales y las prácticas políticas contemporáneas puede alcanzarse a partir del concepto de biopoder, en virtud de los conocimientos construidos a favor de los intereses en conflicto. El biopoder se entiende como un conjunto de mecanismos y procesos en los que las características biológicas fundamentales de la especie humana son tratadas en una estrategia política de poder sobre la vida[1,2]. Se sabe que diversos campos del conocimiento han sido utilizados como instrumentalizadores del biopoder, como la estadística, la epidemiología, la toxicología y la ingeniería genética, entre otros, contribuyendo a un mayor control de la población, y sostenidos por una forma empirista dominante de producir conocimiento. Esto dificulta el diálogo con otros campos del conocimiento y, al mismo tiempo, no trata los contextos reales en toda su complejidad.

Algunas características fundamentales del modo positivista de conocimiento merecen ser destacadas, tales como: i) la exclusión y separación del sujeto ante el objeto

de estudio, lo que lleva a creer que la ciencia es neutral; ii) la fragmentación del todo en partes, excluyendo las interacciones, lo que lleva a la inversión de la complejidad, sometiendo la comprensión de lo más general (el todo) a un simple análisis de componentes sin conexión o tan solo yuxtapuestos; iii) el uso del positivismo científico orientado a la creación de una "ciencia oficial" subordinada al biopoder, en la que la selección de instrumentos y procedimientos son impuestos a la sociedad, sin la debida crítica, dificultando las acciones de protección de la salud y la resistencia a la nocividad generada en los procesos de producción y consumo[2]; y iv) los límites del conocimiento son a menudo ocultados y los resultados obtenidos en los procesos de validación interna del método de investigación son establecidos como verdades para el todo.

En contrapartida, una actitud crítica permite identificar los límites del conocimiento científico, señalando la necesaria autonomía del Estado y de la Academia, salvaguardando los derechos fundamentales y evitando el ocultamiento del daño y la opresión de las estructuras de biopoder[2].

La interferencia en el Estado representa una estrategia fundamental para la consolidación de las prácticas de biopoder dirigidas a satisfacer los intereses del capital financiero y la manipulación de la ciencia permite estos enfoques y justifica la adopción de medidas que a menudo resultan perjudiciales para la salud y el medio ambiente. Marques[4] señala que los Estados han sido tomados por los intereses de las corporaciones capitalistas porque no tienen poder para imponer las reglas del juego ni para contrarrestar las "fuerzas ciegas del mercado". Según el autor, "de este modo recae sobre los hombros de la sociedad civil la inmensa tarea de enfrentarse a ellas". Con base en esta constatación se inserta la necesidad de una ciencia crítica, que actúe éticamente en la protección de la salud.

La adopción de una legislación protectora, que proponga la prohibición de los agrotóxicos por sus graves efectos, como los mutagénicos, carcinogénicos, la desregulación endocrina, los teratogénicos y reproductivos, choca con los intereses ambiciosos de las industrias. El biopoder se vale entonces de diversos mecanismos, desde intervenir en la defini- ción de los conceptos que le favorecen, como crear criterios muy específicos para definir qué son los disruptores endocrinos[5]; presionar por la realización, interpretación y difusión de los estudios; hasta perseguir a los científicos independientes que revelan hallazgos contrarios a sus intereses[6]. Develar los fenómenos causan- tes de daño sustentados en los mecanismos de la biopolítica y el biopoder requiere comprender la complejidad del proceso salud-enfermedad. La complejidad no es susceptible de simplificación, y aparece donde la unidad produce emergencias; se pierden las distinciones y la claridad de las identidades y las causalidades; los desórdenes y las incertidumbres trastornan los fenómenos; el sujeto-observador descubre su propio rostro en el objeto observado; las antinomias vagan en el curso del razonamiento[7].

Los fenómenos de la salud son complejos, surgen en diferentes planos y tienen interfaces jerárquicas interdependientes, con una gran cantidad y diversidad de información. Estos planes contienen subsistemas en diferentes niveles de integración – microestructurales, microsistemas, subindividuales, epidemiológicos, ecosociales, económicos, políticos y simbólicos – y se encuentran sometidos jerárquicamente, de tal forma que lo más complejo supera y preserva lo menos complejo y lo resignifica[3].

Estas herramientas cognitivas permiten comprender las interacciones y mediaciones existentes en los procesos de determinación, como las condiciones económicas, sociales, ambientales, políticas y culturales, considerando las diferencias de vulnerabilidad, susceptibilidad y resiliencia no consideradas en los efectos observables en los análisis de laboratorio. Los fenómenos biológicos se observan en los distintos planos de interacción, extrapolando la relación dosis-respuesta. En situaciones complejas, las predicciones no pueden basarse en el conocimiento de una sola rama de la ciencia, sino que requieren una amplia comprensión de su relación con la sociedad[8].

Críticas al modelo dominante: limitaciones de la toxicología clásica

La toxicología estudia la interacción entre los agentes químicos, biológicos y físicos con los organismos vivos y los ecosistemas, incluyendo la descripción, prevención y el tratamiento de los efectos y daños resultantes, así como la evaluación de la probabilidad de que ocurran. Uno de sus principales paradigmas es la creencia en la relación dosis-respuesta lineal, que sostiene que un efecto será más pronunciado cuanto mayor sea la dosis de exposición, lo que permite calcular una dosis 'segura' de exposición que no afectará a la salud humana, estableciendo así un 'riesgo aceptable'.Esta tesis se basa en imprecisiones en la traducción del texto original de Paracelso (1492-1541), que desvirtúan su significado[9]. La premisa errónea de la existencia de 'límites de exposición seguros' ha encontrado sustento en la toxicología y respalda los procesos regulatorios, basados en la evaluación de riesgos[10]. De este modo, se establecen "criterios negociados", resultantes de la incorporación-integración de límites de naturaleza no científica, pero de orden tecnológico, económico, social o político[11].

Las metodologías adoptadas y la forma de evaluar los riesgos responden a los intereses del mercado, que propone la existencia de escenarios supuestamente seguros basados en datos presentados como seguros por las industrias, que pueden provenir de fuentes no reconocidas o sesgadas, insuficientes para identificar los daños potenciales[10].

Un ejemplo es el proceso de reevaluación del glifosato, iniciado en 2008 y finalizado en 2019, por la Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria (Anvisa), que decidió que se mantenga en el país[12,13]. Hay pruebas de que los estudios realizados por investigadores independientes tuvieron menos peso en la toma de decisiones. La conclusión oficial de que el glifosato no presenta características mutagénicas, teratogénicas o carcinogénicas, ni es un disruptor endocrino o tóxico para la reproducción se basó en las conclusiones presentadas por el grupo de trabajo (task force) para la reevaluación del glifosato. Los grupos de trabajo son formados por las empresas registradoras para trabajar con las agencias reguladoras en los procesos de aprobación de sus productos y, en el caso del glifosato, hicieron caso omiso de los estudios de la Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer (IARC) que clasificaron este agroquímico como probable carcinógeno para los humanos.

Sin embargo, se comprobó, a través de la divulgación judicial de documentos internos de Monsanto, uno de los mayores productores de agroquímicos formulados con glifosato, que la transnacional no evaluó adecuadamente la toxicidad de sus productos, ocultó estudios con resultados desfavorables para la empresa, contrató "escritores fantasma"

(investigadores de renombre que, aunque no participaron en los estudios financiados por la industria, firmaron como autores para dar credibilidad a las publicaciones), interfirieron en el proceso de revisión por pares de los artículos presentados a las revistas científicas, influyeron en la creación de un sitio web supuestamente académico para defender sus productos y persiguieron a instituciones e investigadores independientes que publicaron estudios que revelaban la toxicidad del glifosato[6,14,15].

Estas acciones directas sobre el proceso científico, alterando o suprimiendo los hallazgos científicos y distorsionando las conclusiones para obtener ventajas, representan el "abuso político de la ciencia"[16], que a menudo se pone de manifiesto en el proceso de regulación de sustancias peligrosas. Pretenden que los procesos de regulación de las sustancias peligrosas se vean respaldados por un supuesto rigor técnico y científico, neutral e imparcial, pero orientado a servir a los intereses del mercado[17].

En países con instrumentos contractuales y protecciones sociales más débiles, como Brasil, donde la estructura legal y la organización de servicios de vigilancia sanitaria y asistencia social son bastante precarias, los niveles de educación son bajos y la tasa de desempleo es alta, se crean las condiciones para una cultura de aceptación de peligros y riesgos, así como de negociación de criterios de exposición fuertemente determinados por el sector regulado, en los que la influencia de los trabajadores, los sindicatos y la sociedad es prácticamente inexistente[11].

Las estrategias de manipulación de la toxicología por parte de la tecnociencia, especialmente en la regulación sanitaria, crean artimañas para la aceptación de los peligros. El enfoque crítico anuncia vías de superación, basadas en la salud colectiva, cuyos corolarios señalan las interacciones, mediaciones, planos e interfaces de los fenómenos, permitiendo manejar la toxicología y darle consecuencias interpretativas para la protección de la salud y la vida.

Evaluación de riesgos: definición y práctica

La evaluación de riesgos es un procedimiento para estimar la probabilidad de que un agente produzca efectos adversos en la población en determinadas condiciones de exposición, y debe agregar información cualitativa y cuantitativa, pero sobre todo debe describir las incertidumbres y la variabilidad del proceso. Los autores de los principales libros de texto actuales sobre toxicología reconocen que muchos usuarios equiparan la evaluación de riesgos a un proceso cuantitativo, produciendo un número excesivamente preciso de estimaciones de riesgo, pero ignorando información crucial sobre las incertidumbres de la evaluación de riesgos, los modos de acción y los tipos de efectos en especies o contextos[18].

En Brasil, Anvisa es la agencia responsable del proceso de evaluación del riesgo para la salud humana debido a la exposición a los agrotóxicos, proceso que se basa en el análisis de los resultados de los estudios realizados por el solicitante. Para ello, la Agencia utiliza la definición de los límites de seguridad, la linealidad de las curvas dosis-efecto y la determinación de los 'riesgos aceptables'.

Teniendo en cuenta las fórmulas de extrapolación de las dosis probadas en condiciones controladas, se realizan cálculos de probabilidad para estimar quienes mueren, quienes se enferman y el costo-beneficio para los sectores privados por la socialización de los daños[10].

Ahora bien, la determinación del máximo nivel de dosis al que supuestamente puede estar expuesta una persona sin efectos graves es contraria a la perspectiva de adoptar medidas que protejan más la salud y el medio ambiente. Esto requeriría un esfuerzo para eliminar o reducir al máximo los niveles de exposición a las sustancias tóxicas, empezando por la dosis mínima[19]. El proceso de evaluación de riesgos, que está repleto de distintas limitaciones, se divide en cuatro etapas: identificación del peligro, evaluación de la exposición, evaluación dosis-respuesta y caracterización del riesgo, como se muestra en la *figura 1*.

En una perspectiva crítica para proteger la salud, la evaluación de riesgos debe partir del conocimiento de cómo los productos y procesos productivos pueden representar peligros, vulnerabilidades diferenciales, exposición y efectos en los contextos socioambientales en los que se insertan. Debe incorporar dimensiones temporales, espaciales, culturales, económicas, éticas y políticas, que pueden modificar la posibilidad de ocurrencia de eventos negativos, como la enfermedad, la muerte, el sufrimiento y las pérdidas materiales y simbólicas. Estos elementos deben integrarse en planos jerárquicos, desde los niveles molecular, celular, clínico, epidemiológico, social, cultural, ambiental, en los que intervienen de forma interdependiente la microestructura biológica y las macroestructuras sociales, económicas, culturales y políticas, guiando la toma de decisiones. Es necesario superar los

Figura 1. Pasos y conceptos de la evaluación y principales limitaciones

modelos de evaluación basados en la observación fragmentada y la cuantificación aislada de los acontecimientos, que representan meras abstracciones probabilísticas medidas de forma ahistórica y fuera del contexto en el que se produce realmente la exposición.

Limitaciones metodológicas en el proceso regulatorio

Limitación de las pruebas requeridas para la evaluación toxicológica

La evaluación toxicológica con el fin de regular diferentes productos utiliza los resultados de las pruebas toxicológicas descritas en las guías internacionales, como las de la Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económico (OCDE) (*cuadro 1*). Las guías son elaboradas por diferentes organizaciones internacionales y determinan los diseños metodológicos de las pruebas que son presentadas por el sector privado como requisito para que sus productos sean autorizados, en las cuales los resultados de los estudios experimentales determinan la seguridad humana y ambiental[20].

Entre las 70 guías vigentes de la OCDE, 15 se destinan a clasificar los efectos agudos, subagudos, subcrónicos y crónicos, que no investigan en profundidad ciertos desenlaces, especialmente las funciones que no son objeto de guías específicas, como la desregulación hormonal, inmunológica, nefrológica, hepática y cardiotoxicidad.

Cuadro 1. Lista de guías recomendadas por la OCDE para la evaluación de los efectos en la salud humana, clasificadas por tipo de prueba de toxicidad.

Tipo de prueba	Número de guía (Año de publicación) (vía de exposición/especie)		
Aguda	TG 420 (2002) (Oral - Dosis fija/roedores) TG 436 (2009) (Inhalatoria/ ratas)	TG 403 (2009) (Inhalatoria/ ratas) TG 433 (2018) (Inhalatoria – Dosis Fija/ratones)	TG 402 (2017) (Dérmica/ ratas)
Subaguda	TG 407 (2008) (Oral/ roedores)	TG 412 (2018) (Inhalatoria/ roedores)	TG 410 (dérmica 21/28-días/ratas, conejos o conejillos de Indias)
Subcrónica	TG 409 (1998) (Oral/no roedores) TG 408 (2018) (Oral/ roedores)	TG 411 (1981) (Dérmica/ ratas, conejos o conejillos de Indias)	TG 413 (2018) (Inhalatoria/ ratas)
Crónica	TG 453 (2018) (oral, dérmica o inhalatoria/ crónica y carcinogenicidad/ roedores)	TG 452 (2018) (oral, dérmica o inhalatoria/ crónica/ roedores)	TG 451 (2018) (carcinogenicidad/roedores)
Sensibilización dérmica	TG 427 (2004) (ratas) TG 406 (1992) (cobaya) TG 442A (2010) (in vitro)	TG 429 (2010) (in vivo/ ratones) TG 442B (2018) (in vivo/ ratones);	TG 442D (2018) (in vitro) TG 442E (2018) (in vitro) TG 442C (2020) (in chemico)
Reproductiva y Desarrollo	TG 416 (2001) (oral/dos generaciones/roedores) TG 414 (2018) (oral/ prenatal/ratas y conejos)	TG 421(2016) (oral/prueba de tamizaje reproductiva y desarrollo/ratas) TG 422 (2016) (oral/prueba de tamizaje combinada reproductiva y desarrollo/ ratas)	TG 443 (2018) (Vía de administración depende de la información disponible/ Una generación extendida/ ratas

Cuadro 1. Lista de guías recomendadas por la OCDE para la evaluación de los efectos en la salud humana, clasificadas por tipo de prueba de toxicidad.

Tipo de prueba	Número de guía (Año de publicación) (vía de exposición/especie)		
Genotoxicidad	TG 486 (1997) Síntesis de DNA no programada (UDS) con células de mamíferos in vivo TG 485 (1986) (oral, intubación, intraperitoneal/ Ensayo de traslocación hereditaria/ratones) TG 471 (2020) (mutación inversa en bacterias) TG 489 (2016) (vía más adecuada al tipo de exposición/prueba de cometa/roedores)	TG 478 (2016) (oral o intraperitoneal/dominancia letal/roedores) TG 476 (2016) (mutación genética en células de mamífero/in vitro) TG 474 (2016) (Vía más adecuada al tipo de exposición/Micronúcleo en eritrocito de mamífero/ roedores) TG 490 (2016) (mutación genética en células de mamíferos)	TG 473 (2016) (aberración cromosómica en mamíferos/in vitro) TG 488 (2020) (mutación en células somáticas y germinativas en roedores transgénicos) TG 487 (2016) (prueba de micronúcleo en célula de mamífero/in vitro)
Neurotoxicidad	TG 424 (1997) (Oral/28, 90 o crónico/roedores) TG 426 (2007) (Oral/ Neurotoxicidad del desarrollo/ratas)	TG 418 (1995) (Oral/ Neurotoxicidad tardía de organofosforados/aguda/ gallinas)	TG 419 (1995) (Oral/ Neurotoxicidad tardía de organofosforados/28 días/ gallinas)
Irritación/ Corrosión dérmica	TG 435 (2015) (Prueba de barrera de membrana para corrosión dérmica/in vitro) TG 404 (2015) (Aguda/ Irritación/corrosión/conejo)	TG 430 (2015) (Corrosión dérmica: Resistencia eléctrica transcutánea/in vitro)	TG 439 (2020) (Irritación dérmica epidermis humana reconstruida)
Desregulación endócrina	TG 493 (2015) (Afinidad de unión a receptor de estrógeno/in vitro) TG 440 (2007) (Oral o subcutánea/Prueba de uterotrópico en ratas)	TG 456 (2011) (Ensayo de esteroidogénesis in vitro) TG 441 (2009) (Oral o subcutánea/Prueba de Hershberger/ratas)	TG 455 (2016) (Detección de agonistas y antagonistas de receptor de estrógeno in vitro)
Daño ocular	TG 491 (2020) (exposición de corto plazo in vitro para identificar daño ocular) TG 437 (2020) (Prueba de permeabilidad y opacidad corneal bovina para identificar daño ocular)	TG 460 (2017) (Identificación de corrosivos oculares e irritantes graves) TG 496 (2020) (Prueba macromolecular in vitro para identificar daño ocular) TG 405 (2020) (Irritación, corrosión ocular aguda/ conejo)	TG 494 (2020) (Prueba Vitrigel para identificar irritación ocular) TG 492 (2020) (Epitelio humano reconstruido para identificar daño ocular) TG 438 (2018) (Prueba de ojo aislado de pollo para identificar daño ocular)
Fototoxicidad	TG 432 (2020) Prueba de fototoxicidad in vitro	TG 495 (2020) (prueba de fotorreactividad con especies reactivas de oxígeno)	
Toxicocinética	TG 417 (2010) (Oral/ Toxicocinética/ratas)	TG 428 (2004) (absorción dérmica/in vitro)	

Fuente: Elaboración propia basada en la Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económico. OECD Guidelines for the Testing of Chemicals, Section 4: Health Effects, 202020.

Los estudios que exigen las guías internacionales y empleados con fines regulatorios se basan en pruebas experimentales in vivo (animales de laboratorio), in vitro (cultivos celulares) o in silico (modelos informáticos), y sus resultados respaldan la evaluación de riesgos. Los estudios independientes, en general, no se restringen a las metodologías propuestas en estas guías, que limitan la selección del número de dosis, los modelos y son reduccionistas

en cuanto a los desenlaces observados. Por lo tanto, abordan otros aspectos relevantes, identificando las repercusiones en diferentes funciones fisiológicas e investigando las interacciones entre sustancias.

Aunque las pruebas tienen metodologías estandarizadas a nivel internacional, la lista de aquellas exigidas con fines regulatorios puede diferir entre los países. Los que requieren menos pruebas son destinos preferentes en el mercado de productos asociados a daños a la salud y al medio ambiente, y cuyo registro no sería aprobado en países más estrictos en cuanto a la seguridad sanitaria y medioambiental. Las agencias reguladoras tienen derecho a exigir que se completen los estudios, pero en Brasil, este tipo de solicitudes no siempre son respetadas por las empresas. Esto reitera la fragilidad del Estado frente a sectores económicos poderosos, a menudo organizados en grandes grupos como los grupos de trabajo recientemente observadas en Brasil en la reevaluación del glifosato y del 2,4-D13,21.

No se evalúa la formulación del producto sólo el principio activo

Los agrotóxicos se formulan con sustancias que pueden aumentar su toxicidad, pero que rara vez se detallan en la etiqueta y ficha técnica que la acompaña, como otras sustancias activas, surfactantes, tensioactivos, contaminantes e impurezas toxicológicamente importantes que pueden estar asociados a daños graves a la salud o al medio ambiente. Estudios independientes y documentos internos de Monsanto han revelado que los productos formulados con glifosato probaron ser más tóxicos que la sustancia activa (SA) por sí sola, lo que ha provocado un mayor debate sobre cuestiones científicas y regulatorias[15,22].

Aunque los productos formulados no se someten a todas las pruebas toxicológicas a las que se someten las sustancias activas[23], paradójicamente, las investigaciones independientes que les realizan ensayos y que presentan resultados más cercanos a la realidad de la exposición tienen menos peso en la toxicología regulatoria, que centra el análisis en la SA.

No se caracterizan los contextos de exposición

La evaluación de riesgos adoptada en la práctica para el registro de agrotóxicos en general favorece los intereses del biopoder al presentar diseños experimentales limitados e insuficientes para detectar toda la diversidad de daños a la salud que puede causar un agente químico en escenarios reales de exposición[24,25].

Los estudios epidemiológicos siguen guías éticas y metodológicas, inherentes a la investigación con seres humanos. En la regulación de los agrotóxicos, las agencias reguladoras consideran principalmente en su análisis los estudios realizados con poblaciones expuestas de forma demostrable al agrotóxico objeto de la prueba, exigiendo en ocasiones pruebas analíticas de que no existió ninguna otra exposición. Obviamente, los diseños de los estudios epidemiológicos rara vez cumplen estos requisitos, ya que la realidad concreta es la exposición múltiple a distintos agrotóxicos. Por ejemplo, el Grupo de Trabajo del 2,4-D consideró limitado un estudio epidemiológico que mostraba cambios en la fertilidad masculina tras la exposición al herbicida 2,4-D en su Dictamen Técnico de Reevaluación de Anvisa porque no fue posible descartar la presencia de otros agrotóxicos21. Además, la industria del veneno descalifica sistemáticamente estos

hallazgos, amplificando artificialmente las incertidumbres y desplazándolas a favor de sus intereses, ignorando el principio de precaución[17,26].

Estos ejemplos ilustran cómo se sobreestiman las certezas y la supuesta neutralidad de los actores que tienen un interés financiero en la venta de estos productos. Al mismo tiempo, los estudios de la industria se mantienen confidenciales, y no se permite a científicos independientes y a otros actores involucrados en la defensa del interés público evaluar e interpretar sus resultados.

Se ocultan las incertidumbres y vulnerabilidades en los modelos de estudios experimentales

La extrapolación de los resultados de los estudios en animales a seres humanos, en particular para establecer las dosis seguras de exposición, parte de supuestos relacionados con semejanzas toxicocinéticas (tasas de absorción, metabolización y eliminación) y toxicodinámicas entre especies,[27]. La extrapolación requiere suponer que las exposiciones son equivalentes, ignorando cuestiones que pueden dar lugar a diferentes estimaciones de riesgo entre especies. Además, las diferencias en las tasas de respiración, el tamaño de los órganos, el metabolismo basal, las tasas de recambio celular y la duración de la vida dificultan la comparabilidad entre especies[28,29].

Existe una gran variación en la dosis, la frecuencia y las condiciones de exposición en las exposiciones ambientales y laborales, y es imposible replicarlas en un laboratorio, un entorno controlado y artificial muy alejado de la realidad. La administración de un único producto, sin tener en cuenta la entrada simultánea a través de diferentes vías de exposición (oral, inhalación, dérmica), tiene poco en común con el escenario de exposiciones múltiples por diversas vías que puede ocurrir en los seres humanos[29].

Las vías de entrada al organismo influyen en la biotransformación, la depuración renal y determinan aspectos de los metabolitos producidos, incluyendo el tiempo necesario para su excreción27. Dado que no es posible minimizar el impacto de las diferencias entre los estándares de laboratorio y el mundo real, se simplifican los supuestos para trasladar la exposición animal a equivalentes humanos[29].

Tampoco se tienen en cuenta en los estudios con animales los factores conductuales (como los hábitos de fumar o beber, que interfieren en la absorción), la diversidad genética y la variabilidad de otros factores endógenos en los seres humanos, que estarían mejor representados en los estudios epidemiológicos[27,28].

Hay situaciones que no pueden ser reproducidas en condiciones experimentales, y suelen ser consideradas como factores de confusión o de interferencia6, como el saneamiento básico inadecuado, los aspectos nutricionales, la densidad de vivienda, la desigualdad social, la violencia y la dificultad de acceso a las políticas públicas.

Si bien el entorno controlado de los estudios con animales puede ser útil para identificar relaciones causales, los estudios con humanos son necesarios para evaluar la exposición a mezclas e interacciones entre diferentes agentes y caracterizar el estado real de la afección. Por lo tanto, los resultados de los estudios epidemiológicos en personas expuestas a estas sustancias en condiciones reales de uso reducen el impacto de las incertidumbres inherentes a la extrapolación de los datos de los estudios en animales[29]. Sin embargo, esto sólo sería posible después del registro, una vez

autorizadas las sustancias. Por este motivo, la revisión periódica del registro es crucial, y los resultados de los estudios epidemiológicos deberían tener más peso.

Otra limitación se encuentra en la interpretación de los estudios cuantitativos que investigan la asociación entre exposición y efecto. Cuando estas no alcanzan significación estadística estipulada en la metodología, se acepta la hipótesis nula, de no asociación[30].

Estas cuestiones señalan que es precisamente la aproximación a la realidad, con la incorporación de incertidumbres y subjetividades, lo que aporta mayor confiabilidad a los hallazgos de los estudios epidemiológicos en humanos, mostrando el comportamiento real de las sustancias ante la multiplicidad de condiciones que interfieren en la contaminación ambiental o la exposición humana.

Falta de integración de los ejes neurológico, inmunológico y endócrino

En general, los estudios experimentales considerados con fines regulatorios son poco sensibles para detectar desenlaces precursores de enfermedades neurológicas, reacciones o enfermedades autoinmunes, disminución de la respuesta inmunológica (inmunosupresión), alteración de las funciones relacionadas con hormonas (desregulación endocrina) y otras manifestaciones crónicas.

Las pruebas de neurotoxicidad recomendadas por la OCDE prevén la observación de parámetros conductuales, a veces subjetivos, de los animales de laboratorio (*cuadro 1*). Aunque ciertas medidas como el uso del propio observador para evaluar los grupos estudiados pueden resolver algunos sesgos, no se descarta la subjetividad durante la observación y la interpretación de los resultados. La neurotoxicidad actúa a través de varios mecanismos que dan lugar a diversas enfermedades. Los estudios experimentales y epidemiológicos correlacionan la exposición a algunos agrotóxicos con trastornos neurodegenerativos, como Alzheimer y Parkinson[17,31], y los daños al desarrollo y la maduración neuroconductual [32-34].

Muchos trastornos neurodegenerativos no se investigan adecuadamente ni se incorporan en la evaluación de riesgos. Por ejemplo, los estudios experimentales para evaluar una posible asociación entre la exposición a los agrotóxicos organofosforados y Parkinson se llevaron a cabo sólo tres décadas después de que se informara del primer caso sospechoso en humanos[17].

Los estudios de inmunotoxicidad han abundado desde 1970; aun así, la comprensión de su magnitud y la incorporación de estos efectos en la evaluación de riesgos son limitadas. Incluso los estudios realizados por grupos independientes se han centrado más en la investigación de las manifestaciones alérgicas que en los cambios que aumentan la susceptibilidad a las infecciones y enfermedades como el cáncer y las respuestas inflamatorias[35]. Las guías de la OCDE incluyen pocas pruebas específicas para la investigación de la inmunotoxicidad, en su mayoría destinadas a identificar respuestas locales como la sensibilización dérmica. La inmunotoxicidad engloba los daños resultantes de la estimulación e inhibición de las respuestas inmunitarias. En el primer caso, las reacciones alérgicas, la hipersensibilidad, la sensibilización dérmica y la autoinmunidad pueden estar asociadas a la exposición a sustancias químicas como los agrotóxicos. El compromiso de la capacidad de respuesta inmunitaria puede conducir a la inmunosupresión, reduciendo las defensas contra infecciones y la capacidad de eliminar las células potencialmente neoplásicas [36]. La IARC considera que

la inmunosupresión es uno de los mecanismos precursores del desarrollo del cáncer en el ser humano[37], provocando tumores, aunque no se hayan observado en las pruebas que habitualmente se realizan en modelos experimentales.

La identificación de los principales mecanismos de acción de los disruptores endocrinos también es limitada en las guías disponibles. Los principales mecanismos de acción de las alteraciones endocrinas pueden agruparse en diez grupos clave de características (*Cuadro 2*). Estos pueden incluir componentes de los ejes hormonales que actúan, por ejemplo, sobre el crecimiento, el desarrollo sexual, la lactancia, los procesos metabólicos, el apetito, el sueño, el estado de ánimo, el comportamiento, el estrés, la temperatura corporal[38], lo que señala la magnitud de la interferencia.

Cuadro 2. Características clave compartidas por sustancias químicas desreguladoras endócrinas para seres humanos

Características clave	Breve descripción	Guías que pueden identificar la característica
1. Interacción o activación de receptores de hormonas	Las hormonas actúan por medio de la unión a receptores. La interacción o la activación inadecuada del receptor pueden causar daños que dependen de la función desempeñada por la hormona relacionada	TG 493 (2015) Unión al receptor de estrógeno (ratas) TG 455 (2016) Activación transcripcional del receptor de estrógeno TG 458 (2020) Activación transcripcional del receptor de andrógeno TG 440 (2007) Uterotrópico (ratas) TG 441 (2009) Hershberger
2. Antagonismo de receptor de hormona	La inhibición o el bloqueo de las acciones hormonales por la unión al receptor de hormonas puede provocar daños como esterilidad y retraso en el desarrollo de los parámetros reproductivos, etc.	TG 455 (2016) Activación transcripcional de receptor de estrógeno TG 458 (2020) Activación transcripcional de receptor de andrógeno (humano) TG 441 (2009) Hershberger
3. Alteración de la expresión de receptores de hormonas	La expresión de los receptores influye en la función de las hormonas y, cuando se altera, puede repercutir en sus funciones. Además de la expresión génica alterada, también puede producirse la internalización o degradación de estos receptores, interfiriendo en la acción adecuada y oportuna de las hormonas.	No se encontraron guías
4. Alteración en la transducción de señales en células responsivas a hormonas	La unión de la hormona al receptor desencadena respuestas intracelulares específicas que varían según el receptor, las propiedades específicas del tejido y la célula objetivo	No se encontraron guías
5. Inducción de modificaciones epigenéticas en la producción o en la respuesta de las células a hormonas	Las hormonas pueden ejercer efectos permanentes; especialmente durante el desarrollo y la diferenciación, modificando los procesos epigenéticos, incluyendo modificaciones del ADN, histonas y expresión del ARN no codificante.	No se encontraron guías

Cuadro 2. Características clave compartidas por sustancias químicas desreguladoras endócrinas para seres humanos

Características clave	Breve descripción	Guías que pueden identificar la característica
6. Alteración en la síntesis de hormonas	La síntesis hormonal está regulada por vías intracelulares y mecanismos de retroalimentación. Tras la transcripción y la traducción, se almacenan las proteínas y las hormonas peptídicas.	TG 456 (2011) Esteroidogénesis (humana)
7. Alteración del transporte de hormona por medio de membranas celulares	Las hormonas lipofílicas pueden atravesar las membranas de forma pasiva; otras, sólo de forma selectiva, dependiendo de transportadores específicos. Los cambios en los canales de transporte también afectan su función.	No se encontraron guías
8. Alteración de la distribución de hormonas o niveles de hormona circulante	Según su estructura, las hormonas pueden circular "libres" (sin ligandos) o conjugadas con proteínas. Las interferencias en este proceso de circulación, como la degradación de los ligandos, afectan a la llegada de las hormonas a las células objetivo.	No se encontraron guías
9. Alteración del metabolismo o liberación hormonal	Tras su secreción y funcionamiento, las hormonas son degradadas por las proteasas o inactivadas, lo que las hace más hidrosolubles, facilitando su excreción. Las interferencias en este proceso pueden provocar una degradación inadecuada de las hormonas.	No se encontraron guías
10. Modifica el destino de las células productoras de hormonas o que responden a ellas.	Las hormonas desempeñan sus funciones afectando la estructura y organización de los tejidos a través de la proliferación, migración y diferenciación celular y la muerte celular programada a lo largo de la vida.	No se encontraron guías

Fuente: Elaboración propia, modificado a partir de Merrill et al., 202039; Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económico. OECD Guidelines for the Testing of Chemicals, Section 4: Health Effects, 202020.

Las funciones del eje neuro-inmuno-endocrino también comparten otras características, como mayor vulnerabilidad a la toxicidad en periodos críticos para el desarrollo, que pue-de llevar a la manifestación de enfermedades en la edad adultao, a daños causados por la exposición a dosis bajas y curvas de dosis-res-puesta no lineales[38,41]. Teniendo en cuenta la relación entre estos ejes, el potencial de de-sencadenar efectos graves, persistentes y potencialmente irreversibles que pueden afectar a las generaciones futuras, la identificación de los daños en estos sistemas, muchos de ellos ya previstos en las pruebas recomendadas por las directrices internacionales, debería ser obligatoria a efectos de regulación.

Los disruptores endocrinos también pueden dañar los sistemas nervioso e inmunitario, y viceversa. La comunicación bidireccional entre los sistemas, que se inicia en el periodo embrionario y se mantiene a lo largo de toda la vida, se establece al compartir ligandos (como neurotransmisores, neuropéptidos, factores de crecimiento, citocinas, hormonas),

mecanismos de transporte (proteínas transportadoras, canales de entrada o salida en las células y núcleos) y receptores compartidos[40].

Estas características, sumadas a la diversidad, complejidad y distribución tisular de las estructuras de estos sistemas que son objetivos potenciales de la interacción de agentes tóxicos, hacen que el modelo tradicional de evaluación de riesgos sea insuficiente para identificar los daños.

Abordaje limitado de los mecanismos de genotoxicidad y carcinogenicidad

Los agrotóxicos contribuyen a la carcinogénesis de diversas maneras, considerando todas las vías intermedias de los mecanismos moleculares y bioquímicos (*Cuadro 3*). Estos mecanismos pueden agruparse en categorías relacionadas con diez mecanismos de acción carcinogénica: 1) activación metabólica o electrofilia; 2) genotoxicidad; 3) inestabilidad genómica; 4) capacidad de causas/modificaciones epigenéticas; 5) estrés oxidativo; 6) inmortalización celular; 7) inmunosupresión; 8) modulación de receptores; 9) inmortalización celular; e 10) alteración de la proliferación celular[37]. Las posibilidades de que se produzca un cáncer aumentan cuando los agrotóxicos se asocian a uno o más eventos.

El 2,4-D, por ejemplo, clasificado como posible carcinógeno humano (2B), presenta una fuerte asociación con la inducción de estrés oxidativo[42]. Sin embargo, en la reevaluación del

Cuadro 3. Características clave compartidas por sustancias químicas reconocidas como cancerígenas para los seres humanos

Características clave	Breve descripción	
1. Electrofilia con o sin activación metabólica previa	El compuesto original o su metabolito tiene estructura electrofílica, formación de aductos ADN/proteínas	TG 442C (2020) Sensibilización dérmica in chemico – TG 442D (2018) Sensibilización dérmica in vitro
2. Genotoxicidad	Daños en el ADN (ruptura de la cadena de ADN, enlaces cruzados ADN-proteína, síntesis de ADN no programada), intercalación, mutaciones genéticas, cambios citogenéticos (por ejemplo, aberraciones cromosómicas, micronúcleos).	TG 485 (1986) Ensayo de traslocación hereditaria en ratones TG 486 (1997) Síntesis de ADN no programada (UDS) con células hepáticas de mamíferos in vivo TG 471 (2020) (mutación inversa en bacterias) TG 490 (2016) (mutación genética en células de mamíferos) TG 489 (2016) Ensayo Cometa Alcalino Mamíferos in vivo TG 487 (2016) Micronúcleo en células de mamíferos in vitro TG 483 (2016) Aberración cromosómica en espermatogonias de mamíferos TG 475 (2016) Aberración cromosómica en médula ósea de mamíferos TG 474 (2016) Micronúcleo en eritrocitos de mamíferos TG 473 (2016) Aberración cromosómica en mamíferos in vitro TG 478 (2016) (oral o intraperitoneal/ dominancia letal/roedores) TG 476 (2016) (mutación genética en células de mamífero/in vitro) TG 488 (2020) (mutación en células somáticas y germinativas en roedores transgénicos)

Cuadro 3. Características clave compartidas por sustancias químicas reconocidas como cancerígenas para los seres humanos

Características clave	Breve descripción	
3. Alteraciones en la reparación del ADN o la inestabilidad genómica	Alteraciones en la replicación o reparación (por ejemplo, Topoisomerasa II, escisión de bases, rupturas bicatenarias)	TG 486 (1997) Síntesis de ADN no programada (UDS) con células hepáticas de mamíferos in vivo TG 489 (2016) Ensayo Cometa Alcalino Mamíferos in vivo TG 471 (2020) (mutación inversa en bacterias)
4. Inducción de alteraciones epigenéticas	Metilación del ADN, modificación de histona, microARN	No se identificaron guías
5. Inducción de estrés oxidativo	Estrés oxidativo, especies reactivas de oxígeno, daño oxidativo a macromoléculas (ej.: ADN, lípido)	TG 495 (2020) (prueba de fotorreactividad con especies reactivas de oxígeno)
6. Inducción de inflamación crónica	Aumento de leucocitos, actividad de la mieloperoxidasa, producción de citocinas	No se identificaron guías
7. Inmunosupresión	Disminución de la inmunovigilancia, de la capacidad de luchar contra los agentes patógenos y las células con potencial de malignidad, disfunción del sistema inmunológico	TG 407 (2008) 28 días de dosis repetida (Oral/ roedores) TG 443 (2018) Toxicidad reproductiva de una generación extendida
8. Modulación de efectos mediados por el receptor	Activación o inactivación de receptores (por ejemplo, de estrógenos, andrógenos) o modulación de ligandos endógenos (incluyendo hormonas	TG 455 (2016) Activación transcripcional del receptor de estrógeno TG 458 (2020) Activación transcripcional del receptor de andrógeno TG 493 (2015) (Afinidad de unión a receptor de estrógeno/in vitro)
9. Inmortalidad celular	Inhibición de envejecimiento celular y transformación celular	No se identificaron guías
10. Alteración de proliferación, muerte celular o provisión de nutrientes	Aumento de la proliferación celular, disminución de la apoptosis, cambios en los factores de crecimiento, vías de señalización relacionadas con la replicación celular o el control del ciclo celular y la angiogénesis	TG 489 (2016) Ensayo Cometa Alcalino Mamíferos in vivo

Fuente: Elaboración propia, adaptado de Smith et al., 201637 y la Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económico. OECD Guidelines for the Testing of Chemicals, Section 4: Health Effects, 202020.

2,4-D, Anvisa ignoró las pruebas presentadas por la Fundación Oswaldo Cruz, un año antes de la publicación de la decisión de la IARC, sobre la potencial inducción de estrés oxidativo de este herbicida[43]. El malatión, utilizado en Brasil para controlar los transmisores de arbovirosis, clasificado como probable carcinógeno (2A), se asocia con cinco de los diez mecanismos de acción carcinogénica[37]. Identificar la incidencia de efectos como la inducción de inflamación crónica, la inmunosupresión y la modulación de los receptores, incluyendo las hormonas, que son mediadas por componentes del sistema inmunitario y endocrino y que pueden desencadenarse a partir de la exposición a dosis muy bajas, es esencial para la adopción de medidas que puedan prevenir el cáncer y otras enfermedades crónicas. Algunos de estos efectos, como el estrés oxidativo, también pueden estar asociados a enfermedades

neurodegenerativas, cardiovasculares e inflamatorias crónicas[37], cuya aparición simultánea puede dificultar la recuperación de los afectados.

No consideración de interacciones entre mezclas

La exposición a varios agrotóxicos distintos al mismo tiempo o a lo largo del tiempo pueden desencadenar efectos tóxicos imprevistos, incluso en dosis bajas, especialmente si los agentes implicados actúan a través de mecanismos de acción similares o que estén de alguna manera interrelacionados. La interacción entre estas sustancias puede aumentar la potencia de los efectos tóxicos o iniciar efectos no observados en exposiciones individuales. La exposición múltiple incluye otros estresores biopsicosociales y ambientales, como los patógenos, la radiación ultravioleta, el calor, los aditivos alimentarios, entre otros, que interfieren en la toxicidad[44]. Dependiendo del daño causado y del intervalo entre las exposiciones, el daño puede magnificarse[27].

Como ejemplo, las interacciones toxicológicas que implican la mezcla de insecticidas, incluso en dosis bajas, provocaron efectos sinérgicos y aditivos tras la administración de distintas dosis y combinaciones de agrotóxicos como acetamiprid, clorpirifos, deltametrina y fipronil[45,46].

Aunque se produzca la eliminación de los agrotóxicos y sus metabolitos del organismo (toxicocinética), algunos efectos moleculares, bioquímicos y enzimáticos (toxicodinámica) y los daños tóxicos a los tejidos y células pueden ser duraderos y/o irreversibles, y el tiempo entre exposiciones puede no ser suficiente para la recuperación de la homeostasis[27]. Este enfoque también puede extenderse a los daños medioambientales, en los que los componentes son interdependientes.

Las contaminaciones consecutivas pueden afectar a diferentes seres del mismo hábitat, como los microorganismos del suelo, los polinizadores, los reptiles anfibios y otros, provocando un desequilibrio irreversible.

No consideración de las curvas no lineales de respuesta a la exposición

La determinación de límites de seguridad y niveles de exposición seguros mediante la identificación de la dosis más alta en la que no se observan efectos adversos (tóxicos), que es fundamental en los procesos de evaluación de riesgos, tiene una validez externa cuestionable y rara vez se verifica en condiciones reales de exposición. Este paso se basa únicamente en el supuesto de que la relación dosis-efecto es lineal (monótona), es decir, al aumentar la dosis, la respuesta también se incrementa de forma previsible y viceversa.

Esta lógica supone inequívocamente que no puede producirse ningún efecto adverso por debajo de la dosis más alta a la que no se observó efecto adverso (NOAEL, del inglés: no observed adverse effect level). Sin embargo, varias sustancias y mezclas se comportan presentando efectos a dosis bajas e inhibición a dosis altas, un fenómeno llamado hormesis, lo que indica que el paradigma predominante es limitado y requiere ser revisado e incorporado a la evaluación de riesgos y los procesos regulatorios[27,48,49].

Cabe destacar que la base científica que establece la linealidad entre dosis y respuesta se basa en un error de extrapolación de los resultados de algunos estudios. Esta comprensión se consolidó y se convirtió en política pública, respaldando el modelo de evaluación de ries-

gos en las hipótesis realizadas a partir de este error[49].

Al no considerar la hormesis, la ciencia tiende a ignorar los daños de exposiciones en dosis bajas, y puede llevar a la definición inadecuada de los límites de exposición considerados seguros, como los aceptados para la contaminación del agua y alimentos.

Evaluación insuficiente de la exposición humana en etapas críticas para el desarrollo intra y extrauterino

Los estudios ambientales, epidemiológicos y experimentales han demostrado que la exposición a agrotóxicos y otros contaminantes puede causar daños en diferentes etapas del desarrollo[50-52]. La exposición intrauterina o en los primeros años de vida a contaminantes ambientales influye en el desempeño de las funciones fisiológicas y en el riesgo de desarrollar enfermedades en la vida adulta[50,53].

Los daños pueden ser graves y permanentes, dependiendo del efecto y del momento en que se produzcan. Los cambios en los niveles de determinadas hormonas, por ejemplo, pueden tener consecuencias irreversibles si se producen en momentos críticos del desarrollo[45], aunque poco después vuelvan a niveles considerados normales.

Se considera que las etapas más críticas de exposición son[50-52]:

i) Periodo de desarrollo de las células germinales masculinas y femeninas: comienza en la vida intrauterina y madura en la pubertad o continúa su diferenciación hasta la edad adulta. Los efectos sobre estos procesos pueden provocar esterilidad o problemas congénitos en las generaciones posteriores.
ii) Intrauterino: el desarrollo embrionario y fetal se produce rápidamente y los daños en los primeros días tras la concepción pueden provocar la pérdida del feto y, posteriormente, anomalías congénitas, crecimiento inadecuado y daños fisiológicos y funcionales, que pueden manifestarse hasta la edad adulta.
iii) Infancia: periodo en el que se desarrollan y maduran los sistemas nervioso e inmunológico, en el que la exposición a sustancias químicas puede provocar daños motores y cognitivos, mayor propensión a manifestaciones alérgicas, reacciones autoinmunes o reducción de la respuesta a la vacunación y a los agentes patógenos.
iv) Pubertad: periodo de mayor expresión del desarrollo físico y maduración de los órganos sexuales, con posibles efectos en la reproducción.

En estas etapas, hitos importantes del desarrollo pueden retrasarse debido a la exposición, como jugar, interactuar, sentir, expresar deseos y sentimientos, comer, caminar y hablar. La interacción con otras personas y seres vivos, los factores psicosociales, culturales y económicos que serán importantes en la formación como individuo y su inserción en la sociedad también pueden verse afectados debido a los daños causados por los contaminantes ambientales[50,54].

Alternativas en la perspectiva de la toxicología crítica

Las limitaciones de los procesos regulatorios han sido señaladas en la literatura científica y abordan el uso y la interpretación de los estudios toxicológicos orientados a la comprensión de los fenómenos reales[19,41], revelando la necesidad de buscar alternativas menos dañinas[19,55]. La literatura científica y las orga-

nizaciones internacionales presentan marcos estructurados para comparar los impactos sanitarios y medioambientales entre las alternativas disponibles[19,55]. Estas evaluaciones de alternativas se diferencian de la evaluación de riesgos en que tratan de comparar el agente autorizado con otras opciones, promoviendo que se prioricen alternativas menos dañinas.

La legislación brasileña sobre agrotóxicos prevé que sólo se registren productos menos tóxicos que otras opciones existentes con la misma finalidad agronómica, aunque no indica que deban prohibirse los ya registrados, para los que ya existen alternativas[55]. La asimetría de la información, la falta de transparencia en los procesos y los criterios adoptados para clasificar los productos como "menos tóxicos" pueden representar barreras para la sustitución por productos menos dañinos.

La legislación europea también prevé el registro obligatorio de los productos con menor toxicidad[56]. En el proceso de renovación del registro del glifosato, el Parlamento Europeo aceptó la determinación de la agencia reguladora, pero concluyó que la Comisión y los Estados miembros deberían buscar alternativas menos riesgosas en la próxima reevaluación[57]. Las evaluaciones de las alternativas también tendrían la función de señalar las áreas que requieren investigación y desarrollo de opciones más seguras[54]. La adopción de alternativas que no incluyan productos químicos se enfrenta a la resistencia de los sectores regulados y reguladores. Los pasos clave en el proceso de evaluación de alternativas incluyen: a) definir el alcance de uso, formular el problema e identificar las alternativas por considerar; b) identificar los daños y evaluar la exposición comparativa; c) evaluar la viabilidad técnica; d) evaluar la viabilidad económica; e) considerar otros aspectos y grupos impactados (cambio climático, ecosistemas, etc.); f) definir las vías para la toma de decisiones[55].

La Agencia Europea de Sustancias y Mezclas Químicas (ECHA) defiende que se incorporen análisis socioeconómicos para evaluar los costos y beneficios para la sociedad, incluyendo: grupos y sectores involucrados a lo largo de la cadena de producción; disponibilidad de empleo; impactos económicos; cuestiones locales, regionales, nacionales e internacionales; análisis y distribución (espacial y poblacional) de costos y beneficios[58].

En Brasil, los productos biológicos para producción orgánica deben considerarse en la evaluación comparativa en el proceso de evaluación del registro de nuevos productos agroquímicos. Sin embargo, el menor número de productos ecológicos en la lista de información autorizada por Anvisa podría ser más una consecuencia que una causa de la preferencia por los productos químicos. Por esta razón, el financiamiento de la investigación y el desarrollo de productos biológicos debe entrar en la agenda de las políticas públicas, las agencias reguladoras, así como existe el fomento del sector privado, incluyendo las instituciones públicas para el desarrollo de nuevas funciones para las moléculas existentes o nuevos productos agrotóxicos.

Las propuestas de evaluación de las alternativas reportadas en la literatura citada muestran importantes avances en el proceso de toma de decisiones enfocado en autorizar o no la exposición a agentes tóxicos. Sin embargo, algunas limitaciones del modelo actual de evaluación de riesgos no parecen superarse del todo en estos modelos, especialmente las relacionadas con la evaluación toxicológica o ecotoxicológica para identificar los posibles daños a la salud y al medio ambiente, y que en la perspectiva actual son poco protectoras.

El abordaje de la complejidad de los fenómenos de enfermedad por exposición a agentes químicos tampoco parece contemplarse en su totalidad a partir de la evaluación socioeconómica, ya que no se explicita cómo se pueden incorporar los contextos de vulnerabilidad en la evaluación de alternativas.

Propuestas para un enfoque crítico de la toxicología

La investigación interdisciplinaria presupone que se compartan marcos epistémicos, conceptuales y metodológicos entre los diferentes actores que participan en el análisis del problema.

Otro aspecto indispensable es la multiplicidad de formación de los profesionales implicados, que debe ser lo más diversa posible, y no sólo varias personas con formación similar.

Los modelos para una perspectiva crítica requieren una triangulación metodológica, en un proceso de integración-diferenciación-integración[8]. El contexto del uso de agrotóxicos visto en su totalidad sería el punto de partida de la investigación, en la que el análisis toxicológico es uno de los momentos de diferenciación especializada, que culmina en la toma de decisiones. A nivel de contexto, debemos considerar todas las condiciones que pueden modificar la toxicidad del producto y cómo este puede producir daños que afecten retroactivamente a la salud, la economía, el medio ambiente y otros aspectos relevantes. Los estudios toxicológicos analíticos deben extraer resultados significativos de esta complejidad, y sus limitaciones deben presentarse de forma clara e independiente.

En una perspectiva crítica para la toxicología, el *cuadro 4* presenta algunos elementos necesarios para una evaluación más integral de la nocividad de los productos y procesos y sus consecuencias ante la demanda de registro de un nuevo ingrediente activo agrotóxico.

Cuadro 4. Elementos necesarios para la evaluación de la nocividad de las sustancias activas y los productos agroquímicos desde la perspectiva de la toxicología crítica

A) Nivel de contexto (momento de comprensión integral del problema - interdisciplinario)
Conocer las solicitudes agronómicas de registro del Ingrediente Activo (IA) o producto y las declaradas por el sector agrícola nacional y el contexto de mercado en el que se inserta
Conocer el historial de los procesos de regulación del IA o producto en otros países, las recomendaciones, las restricciones y si existen prohibiciones
Conocer los cultivos a los que se destina la IA o producto
Conocer la ecología de las especies blanco y no blanco a las que se destina la IA o producto
Caracterizar los grupos de población potencialmente expuestos según sus vulnerabilidades y susceptibilidades, incluyendo la incidencia y prevalencia de enfermedades y afecciones
Caracterizar las vulnerabilidades de la biodiversidad y la dinámica hídrica, del suelo, viento y climática
Conocer el contexto social y ambiental donde se utilizará la IA o producto, incluyendo las características climáticas, la incidencia de otros procesos productivos y sus respectivos contaminantes
Evaluar los posibles impactos ecosistémicos según las características de los territorios, empleando el principio de precaución
Evaluar los posibles impactos a la salud humana, empleando el principio de precaución

Cuadro 4. Elementos necesarios para la evaluación de la nocividad de las sustancias activas y los productos agroquímicos desde la perspectiva de la toxicología crítica

Conocer el perfil de morbimortalidad y establecer las medidas mínimas necesarias para la vigilancia longitudinal de futuras afectaciones a la salud
Contemplar procesos de reparación social y mitigación ambiental para posibles daños
B) Nivel de estudios analíticos (momento de diferenciación)
Revisión crítica y sistemática de la literatura sobre los posibles daños a la salud y al medio ambiente
Analizar de forma crítica la metodología de evaluación de riesgos llevada a cabo y la más adecuada para el contexto y la aplicación previstos
Dar prioridad a los resultados de los estudios científicos realizados de manera independiente
Utilizar metodologías validadas por pares independientes para llevar a cabo los pasos de la evaluación/reevaluación toxicológica, dando prioridad a la conducción de estudios doble ciego e interlaboratoriales
Incluir la posibilidad de efectos no lineales al definir las condiciones de seguridad
Conocer los sesgos de los resultados e interpretaciones
Evaluar las interacciones entre sustancias químicas comunes en los contextos de exposición previstos
Evaluar la toxicidad observada en diferentes órganos y funciones fisiológicas de forma integral, así como sus interrelaciones para mantener la calidad de vida y la salud
Evaluar la toxicidad según las diferentes vías de exposición
Permitir cambios en la estrategia de evaluación de riesgos: a) crear marcos de evaluación para determinar el daño por debajo de los umbrales toxicológicos tradicionalmente establecidos; b) crear marcos para modificar cuantitativamente la magnitud de los factores de incertidumbre en el proceso de evaluación de riesgos c) analizar, definir y comunicar al público las limitaciones inherentes a las evaluaciones realizadas
C) Nivel de toma de decisiones (momento de reincorporación - interdisciplinario)
Reconocer los conflictos de intereses y proceder con cautela ante posibles relaciones conflictivas/entre agentes públicos y privados
Considerar que ni siquiera los estudios independientes son neutrales, rigiendo el análisis por el pensamiento crítico y una metodología centrada en el reconocimiento de la complejidad y la interdependencia de los procesos
Asegurarse de que se tomen en cuenta las incertidumbres al tomar decisiones cautelares, con el fin de evitar efectos perjudiciales
Considerar los contextos de mayor vulnerabilidad socioambiental en los análisis de peligrosidad, la multifactorialidad y la determinación social como factores condicionantes del proceso salud-enfermedad, que deben ajustarse a las características de los lugares de mayor uso y sus particularidades territoriales
Dar prioridad a la participación de la sociedad civil, especialmente de las poblaciones más vulnerables a ser expuestas, especialmente a través de consultas públicas dirigidas, estimulando la adopción de una pedagogía del consentimiento verdaderamente informado, que requiere el uso de métodos de transparencia y de amplia y correcta información y comunicación social

Fuente: Elaborado por las autoras.

Las prácticas basadas en la agroecología deben considerarse en las evaluaciones de las alternativas, teniendo en cuenta el potencial daño a la salud, el medio ambiente y los ecosistemas, una menor demanda de energía y agua, la deforestación y el cambio climático, así como la distribución de costos y beneficios y análisis socioeconómicos, incluyendo la consideración de la subjetividad en la determinación social de la salud. En este sentido, se pueden adoptar metodologías específicas que permitan la evaluación comparativa entre los modos de agricultura convencional y agroecológica.

Conclusiones

La toxicología es un área que se encuentra bajo disyuntivas epistémicas, metodológicas y éticas. La perspectiva de una toxicología crítica considera la integralidad del problema en el contexto socioeconómico, político, cultural en el que se produce la exposición, reduciendo los sesgos surgidos de las decisiones regulatorias basadas únicamente en estudios realizados y/o financiados por la industria o apoyados en paradigmas cientificistas estructurados en una perspectiva acrítica, y propone, en cambio, un enfoque sistémico para su funcionamiento.

La toxicología no debe aplicarse fuera de los contextos de exposición, con todos las diferencias que se observan en la realidad de la vida y el trabajo. La perspectiva crítica permite que el tomador de decisiones esté al tanto del biopoder que está presente en los conflictos de intereses que son observados en los procesos regulatorios del Estado. La participación efectiva de la sociedad es un mecanismo que garantiza procesos más equitativos con el fin de reducir el abuso de la propia ciencia que busca favorecer la aprobación de sustancias tóxicas. Esta estrategia reduce el ocultamiento o la minimización de los riesgos y dificulta la manipulación de los procesos de decisión para satisfacer los intereses del mercado. Dentro de esta perspectiva, este ensayo introduce elementos que buscan construir una toxicología crítica, en un primer momento, como herramienta para dilucidar los procesos de exposición, enfermedad y muerte observados en situaciones de exposición a contaminantes ambientales, como los agrotóxicos.

Colaboradoras

Las autoras Friedrich K (0000-0002-3661-6179)*, Gurgel AM (0000-0002-5981-3597)*, Sarpa M (0000-0001-8976-4653)*, Bedor CNG (0000-0002-1614-7539)*, Siqueira MT (0000-0003-0016-4673)*, Gurgel IGD (0000- 0002-2958-683X)* y Augusto LGS (0000-0002-2771-7592)* contribuyeron en partes iguales al diseño, redacción y revisión del manuscrito.

*Orcid (Open Researcher and Contributor ID).

Referencias

1. Furtado RN, Camilo JAO. O Conceito de Biopoder no Pensamento de Michel Foucault. Rev Subjetividades. 2017 [acceso en 2020 sept 15]; 16(3):34. Disponible en: http://pepsic.bvsalud.org/pdf/rs/v16n3/03.pdf.

2. Foucault M. The Politics of Truth. Semiotext(e), edi- tor. Los Angeles: Semiotext(e); 2007.

3. Samaja J. Epistemología de la salud: reprodución so- cial, subjetividad y transdisciplina. 2. ed. Buenos Ai- res: Lugar Editorial; 2009.

4. Marques L. Capitalismo e colapso ambiental. 3. ed. São Paulo: Ed. Unicamp; 2018.

5. Bars R, Fegert I, Gross M, et al. Risk assessment of endocrine active chemicals: Identifying chemicals of regulatory concern. Regul Tox. Pharm. 2012 [acceso en 2020 sept 15]; 64(1):143-54.

6. McHenry LB. The Monsanto Papers: Poisoning the scientific well. Int J Risk Saf Med. 2018 [acceso en 2020 sept 15]; 29(3-4):193-205.

7. Morin E. Introdução ao Pensamento Complexo. 5. ed. Porto Alegre: Ed. Sulina; 2015.

8. Garcia R. Sistemas complejos: conceptos, método y fundamentación epistemológica de la investigación interdisciplinaria. Barcelona: Gedisa; 2006.

9. Deichmann WB, Henschler D, Holmstedt B, et. What is there that is not poison? A study of the Third De- fense by Paracelsus. Arch Toxicol. 1986 [acceso en 2020 sept 15]; 58(4):207-13.

10. Friedrich K, Almeida VES. Agrotóxicos no Brasil, "ris- co aceitável" ou "risco forçado"? In: Souza MMO, Fol- gado CAR, organizadores. Agrotóxicos e agroecologia: enfrentamentos científicos, jurídicos, políticos e socio- ambientais. Anápolis: Ed. UEG; 2019. p. 187-202.

11. Pivetta F, Machado JM, Araújo UC, et al. Biological monitoring: concepts and applications in public health. Cad. Saúde Pública. 2001 [acceso en 2020 jul 26]; 17(3):545-54. Disponible en: https://www.scielo.br/j/csp/a/4yY5gMcqqD8zv9sLZ95P9gt/?lang=pt.

12. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Re- solução da Diretoria Colegiada (RDC) nº 48, de 07 de julho de 2008. Diário Oficial da União. 7 Jul 2008. nº 129, seção 1; 2008. p. 10-3.

13. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Nota Técnica no 23/2018/Sei/Creav /Gemar/Ggtox/Dire3/ Anvisa. Processo no 25351.056754/2013-17. Brasí- lia, DF; 2019. [acesso em 2020 jul 26]. Disponible en: http://portal.anvisa.gov.br/documents/111215/117833/Nota+técnica+23+de+2018+-+Glifosato/faac89d6-d8b6-4d8c-8460-90889819aaf7.

14. Associação Brasileira de Saúde Coletiva. Parecer Téc- nico sobre processo de reavaliação do ingrediente ati- vo de agrotóxico glifosato utilizado na agricultura e como produto domissanitário. 2019. [acceso en 2020 sept 25]. Disponible en: https://www.abrasco.org.br/ site/wp-content/uploads/2019/06/Parecer-tecnico-glifosato-GT-SA-26_06_2019-1.pdf.

15. Krimsky S, Gillam C. Roundup litigation discovery documents: implications for public health and jour- nal ethics. J Public Health Pol. 2018 [acceso en 2020 jul 26]; 39(3):318-26. Disponible en: https:// doi.org/10.1057/s41271-018-0134-z.

16. Mooney C. The Manufacture of Uncertainty. Am Prospect. 2008 [acesso em 2020 jul 12]; 19(4):1-2. Dispo- nible en: http://prospect.org/article/manufacture-uncertainty.

17. Gurgel AM. Neurotoxicidade dos agrotóxicos or- ganofosforados e regulação estatal: da indústria da dúvida científica à ocultação de perigo para a saúde humana. [tese]. [Recife]: Centro de Pesquisas Aggeu Magalhães, Fundação Oswaldo Cruz; 2017. 228 f.

18. Faustman EM. Risk Assessment. In: Klaassen CD. Casarett and Doull's Toxicology: The Basic Science of Poisons. 9. ed. Kansas: McGraw-Hill Education; 2019. p. 127-55.

19. O'Brien M. Making Better Environmental Decisions: An Alternative to Risk Assessment by Mary. Cambrid- ge: MIT Press; 2001.

20. Organização para a Cooperação e Desenvolvimen- to Econômico. OECD Guidelines for the Testing of Chemicals, Section 4: Health Effects. Paris: OECDi- Library; 2020. [acceso en 2020 sept 25]. Disponible en: https://www.oecd-ilibrary.org/environment/ oecd-guidelines-for-the-testing-of-chemicals-sec- tion-4-health-effects_20745788.

21. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Parecer técnico de reavaliação no 07, de 2015/GGTOX/ Anvisa – 2,4-D. Brasília, DF; 2015. [acceso en 2020 jul 26]. Disponible en: http://portal.anvisa.gov.br/ documents/10181/2719308/Parecer+Técnico+de+Re avaliação+no+7-2015+-+GGTOX.pdf/055bdca1-a19d-4ee0-a50c-975e8ef43577.

22. Myers JP, Antoniou MN, Blumberg B, et al. Concerns over use of glyphosate-based herbicides and risks associated

with exposures: a consensus statement. Env. Health. 2016 [acceso en 2020 sept 25]; (15):1-13. Dis- ponible en: http://ehjournal.biomedcentral.com/ar- ticles/10.1186/s12940-016-0117-0.

23. Gurgel AM, Búrigo AC, Friedrich K, et al. Agrotóxicos e Saúde. Rio de Janeiro: Fiocruz; 2018.

24. Tweedale AC. The inadequacies of pre-market chemical risk assessment's toxicity studies – the impli- cations. J Appl Toxicol. 2017; 37(1):92-104.

25. Myers JP, vom Saal FS, Akingbemi BT, et al. Why public health agencies cannot depend on good laboratory prac- tices as a criterion for selecting data: The case of bisphe- nol A. Env. Health Perspect. 2009; 117(3):309- 15.

26. Friedrich K. Desafios para a avaliação toxicológica de agrotóxicos no Brasil: desregulação endócrina e imuno- toxicidade. Vigilância Sanitária em Debate. Rio de Janeiro. 2013 [acceso en 2016 mayo 16]; 1(2):2-15. Disponible en: https://visaemdebate.incqs.fiocruz. br/index.php/visaem- debate/article/view/30.

27. Aleksunes LM, Eaton DL. Principles of Toxicology. In: Klaassen CD. Casarett and Doull's Toxicology: The Basic Science of Poisons. 9. ed. Kansas: McGraw-Hill Educa- tion; 2019. p. 25-64.

28. Nachman KE, Fox MA, Sheehan MC, et al. Leveraging epi- demiology to improve risk assessment. Open Epid. J. 2011; 4(1):3-29.

29. Hertz-Picciotto I. Public Health Policy Forum Epidemiology and Quantitative Risk Assessment: A Brid- ge from Science to Policy. Am J Public Health. 1995; 85(4):484-91. [acceso en 2020 jul 14]. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/ pmc/articles/ PMC1615131/pdf/amjph00442-0022.pdf.

30. Axelson O. Negative and non-positive epidemiological studies. Int J Occup Med Env. Health. 2005; (11):159-67.

31. Mostafalou S, Abdollahi M. The link of organophosphorus pesticides with neurodegenerative and neurodevelop- mental diseases based on evidence and me- chanisms. Toxicology. 2018 [acceso en 2020 jul 26]; (409):44-52. Disponible en: https://doi.org/10.1016/j. tox.2018.07.014.

32. Sagiv SK, Harris MH, Gunier RB, et al. Prenatal organo- phosphate pesticide exposure and traits related to au- tism spectrum disorders in a population living in proximity to agriculture. Env. Health Persp. 2018; 126(4).

33. Shelton JF, Geraghty EM, Tancredi DJ, et al. Neurodevelop- mental disorders and prenatal residential proximity to agricultural pesticides: The charge stu- dy. Env Health Perspect. 2014; 122(10):1103-9.

34. Engel SM, Bradman A, Wolff MS, et al. Prenatal organo- phosphorus pesticide exposure and child neuro- develop- ment at 24 months: An analysis of four birth cohorts. Env Health Perspect. 2016; 124(6):822-30.

35. Heindel JJ, Balbus J, Birnbaum L, et al. Developmental origins of health and disease: Integrating environ- mental influences. Endocrinology. 2016; 1(17):17-22.

36. Mokarizadeh A, Faryabi MR, Rezvanfar MA, et al. A com- prehensive review of pesticides and the immu- ne dys- regulation: Mechanisms, evidence and conse- quences. Tox. Mech Methods. 2015; 25(4):258-78.

37. Smith MT, Guyton KZ, Gibbons CF, et al. Key characteristics of carcinogens as a basis for organizing data on mecha- nisms of carcinogenesis. Env. Health Persp. 2016; 124:713-21.

38. Diamanti-Kandarakis E, Bourguignon JP, Giudice LC, et al. Endocrine-disrupting chemicals: an endocrine society scientific statement. Endocr Rev. 2009; 30(4):293-342.

39. Merril MAL, Vandenberg LN, Smith MT, et al. Consensus on the key characteristics of endocrine-dis- rupting chemicals as a basis for hazard identification. Nature Rev Endocr. 2020; (16):45-57.

39. Dietert RR. Developmental Immunotoxicity, Perinatal Programming, and Noncommunicable Diseases: Focus on Human Studies. Adv Med. 2014; 1-18.

40. Grandjean P. Paracelsus Revisited: The Dose Concept in a Complex World. Basic and Clinical Pharmacology and Toxicology. 2016; (119):126-32.

41. Guyton KZ, Rusyn I, Chiu WA, et al. Application of the key characteristics of carcinogens in cancer hazard identifica- tion. Carcinogenesis. 2018; 39(4):614- 22.

42. Friedrich K. Avaliação dos efeitos tóxicos sobre o sistema reprodutivo, hormonal e câncer para seres hu- manos após o uso do herbicida 2,4-D. Rio de Janei- ro: Fundação Oswaldo Cruz; 2014.

43. Lehman-McKeeman LD. Mechanisms of Toxicity. In: Klaassen CD. Casarett and Doull's Toxicology: The Basic Science of Poisons. 9. ed. Kansas: McGraw-Hill Education; 2019. p. 65-125.

44. Bano F, Mohanty B. Thyroxine modulation of immune toxicity induced by mixture pesticides mancozeb and fipronil in mice. Life Sci. 2020; (240):117078.

45. Taillebois E, Thany S. The Differential Effect of Low--Dose Mixtures of Four Pesticides on the Pea Aphid Acyrthosiphon pisum. Insects. 2016 [acceso en 2020 sept 25]; 7(4):53. Disponible en: http://www.mdpi. com/2075-4450/7/4/53.

46. Russo R, Becker JM, Liess M. Sequential exposure to low levels of pesticides and temperature stress increase toxicological sensitivity of crustaceans. Sci Total Environ. 2018; (610-611):563-9.

47. Vandenberg LN. Non-monotonic dose responses in studies of endocrine disrupting chemicals: bisphenol a as a case study. Dose Response. 2014; 12(2):259-76 [acesso em 2017 set 12]. Disponible en: http://www. ncbi.nlm.nih. gov/pubmed/24910584.

48. Calabrese EJ. Hormesis: why it is important to toxicology and toxicologists. Env Toxicol Chem. 2008 [acesso em 2020 sept 25]; 27(7):1451-74.

49. Environmental Protection Agency. Critical periods in development. Washington, DC; 2003.

50. International Programme on Chemical Safety. Global assessment of the state-of-the-science of endocrine disruptors. Geneva: WHO/PCS/EDC/02.2; 2002.

51. Bezek S, Ujházy E, Mach M, et al. Developmental origin of chronic diseases: Toxicological implica- tion. Interdiscip Toxicol. 2008 [acceso en 2020 set 25]; 1(1):29-31.

52. Grandjean P, Landrigan PJ. Neurobehavioural effects of developmental toxicity. Lancet Neurol. 2014 [acceso en 2020 jul 26]; 13(3):330-8.

53. National Research Council. Children's Health, the Nation's Wealth: assessing and improving child health. Children's Health, the Nation's Wealth. Washing- ton, DC: National Academies Press; 2004. [acceso en 2020 sept 25]. Disponible en: https://www.nap.edu/ download/10886#.

54. Tickner J, Weis CP, Jacobs M. Alternatives assessment: New ideas, frameworks and policies. J Epid. Community Health. 2017 [acceso en 2020 sept 25]; 71(7):655-6.

55. Brasil. Lei nº 7.802, de 11 de julho de 1989. Dispõe sobre a pesquisa, a experimentação, a produção, a embalagem e rotulagem, o transporte, o armazenamento, a comercialização, a propaganda comercial, a utilização, a importação, a exportação, o destino final dos resíduos e embalagens, o registro, a classificação, o controle, a inspeção e a fiscalização de agrotóxicos, seus componentes e afins, e dá outras providências. Diário Oficial da União. 11 Jul 1989. [acceso en 2020 sept 25]. Disponible en: http://www.planalto.gov.br/ ccivil_03/leis/ l7802.htm.

56. Unión Europea. Reglamento (CE) No 1107/2009 del Parlamento Europeo y del Consejo del 21 octubre 2009. 1.107 Strasbourg: Diario Oficial de la Unión Europea; 2009. p. 50. [acesso en 2020 sept 25]. Disponible en: http://eur-lex. europa.eu/legal-content/ EN/TXT/?uri=CELEX:32009R1107.

57. Parlamento Europeu. Renewing the approval of the active substance glyphosate. European Parliament. 2017. [acceso en 2020 sept 25]. Disponible en: https:// echa.europa.eu/ documents/10162/2d3a87cc-5ca1- 31d6-8967-9f124f1ab7ae.

58. Agencia Europea de Sustancias y Mezclas Químicas (ECHA). Documento de orientación sobre la preparación del análisis socioeconómico para una solicitud de autorización. Helsinki; 2011. [acceso en 2020 sept 25]. Disponible en: *https:// echa.europa.eu/documents/10162/2324906/sea_authorisation_es.pdf/9bb732fa-6d91-47c9-88eb-c42a98afc5ed*

Recibido el 28/09/2020 Aprobado el 26/07/2021 Conflicto de intereses: ninguno Apoyo financiero: ninguno

Acerca de las autoras

Karen Friedrich

Graduada en Biomedicina por la Universidad Federal del Estado de Rio de Janeiro (2000), Maestría (2003) y Doctorado (2008) en Salud Pública por la Escuela Nacional de Salud Pública Sérgio Arouca, Fundación Oswaldo Cruz, con énfasis en Toxicología y Salud. Actualmente es Servidora Pública (Tecnóloga Plena) en el Centro de Estudios en Salud Ocupacional y Ecología Humana, en la Escuela Nacional de Salud Pública Sergio Arouca, en la Fundación Oswaldo Cruz y en la Universidad Federal del Estado de Río de Janeiro (Profesor auxiliar). Fue miembro de la Comisión Técnica Nacional de Bioseguridad (CTNBIO) 2016-2018, designado por el Ministerio de Desarrollo Agrario (MDA). Asesora técnica de la Coordinación Nacional para la Defensa del Ambiente de Trabajo del Ministerio Público del Trabajo de Brasil. Tiene experiencia en el área de Vigilancia Sanitaria y Ambiental, con énfasis en evaluación toxicológica de plaguicidas, medicamentos y contaminantes ambientales.

Correo: karenfriedrich@hotmail.com
CV:http://lattes.cnpq.br/6725256372298444

Aline do Monte Gurgel

Investigadora en Salud Pública de la Fiocruz. Doctora en Salud Pública. Graduada en Biomedicina por la Universidad Federal de Pernambuco (2005), es especialista y maestra en Salud Pública. Integrante del grupo de investigación del Laboratorio de Salud, Medio Ambiente y Trabajo del Centro de Investigación Aggeu Magalhães, donde participa en proyectos de investigación, desarrollando actividades de investigación, docencia y promoción. Coordinadora del Grupo de Trabajo sobre Agrotóxicos de Fiocruz. Coordinadora del Programa Académico de Posgrado en Salud Pública - maestría y doctorado - del Instituto Aggeu Magalhães /Fiocruz. Coordinadora de la Maestría Profesional en Promoción y Vigilancia en Salud, Medio Ambiente y Trabajo, en alianza con Fiocruz Brasilia.

Correo: alinemgurgel@hotmail.com
CV: http://lattes.cnpq.br/0523633156750787

Marcia Sarpa

Es Licenciada en Ciencias Biológicas (Modalidad Médica) por la Universidad Federal del Estado de Rio de Janeiro (2000), Magíster en Salud Pública (Toxicología ocupacional y ambiental) por la Fundación Oswaldo Cruz (2003) y Doctora en Vigilancia en Salud (Toxicología) de la Fundación Oswaldo Cruz (2007). Es Profesora Asociada de Toxicología de la Universidad Federal del Estado de Rio de Janeiro (UNIRIO) y Toxicóloga del Instituto Nacional del Cáncer (INCA/MS). Actualmente es investigadora visitante en el Instituto Nacional del Cáncer - Institutos Nacionales de Salud - USA. Tiene experiencia en el campo de la Salud Pública, Salud Ocupacional, Epidemiología Molecular y Toxicología Ambiental y Ocupacional, trabajando principalmente en los siguientes temas: mutagénesis, carcinogénesis, inmunotoxicidad, toxicidad reproductiva, Prevención del cáncer relacionado con el yrabajo y el medio ambiente, solventes/ benceno, agrotóxicos y cáncer.

Correo: marciasarpa@gmail.com

Cheila Nataly Galindo Bedor

Licenciada en Ciencias Biomédicas por la Universidad Federal de Pernambuco (2000),

Magíster en Genética por la Universidad Federal de Pernambuco (2003) y Doctor en Salud Pública por el Centro de Investigaciones Aggeu Magalhães (CPQAm-Fiocruz) (2008). Actualmente es profesora asociada de la Universidad Federal del Valle de San Francisco (Univasf) y profesora del Programa de Posgrado en Ciencias Biológicas y de la Salud de la Univasf, en Pernambuco. Es miembro del Grupo de Trabajo Salud y Medio Ambiente de Abrasco. Tiene experiencia en el área de Salud y Medio Ambiente, trabajando principalmente en los siguientes temas: mutagenicidad y carcinogenicidad de plaguicidas y salud del trabajador.

Correo: cheila.bedor@univasf.edu.br
CV: http://lattes.cnpq.br/2164253878550042

Marília Teixeira de Siqueira

Graduada en Medicina por la Universidad Federal de Pernambuco (UFPE) en 1987; especialización en Salud Pública por la Escuela Nacional de Salud Pública Fundación Oswaldo Cruz (ENSP-Fiocruz) en 1987; Residencia en Medicina Preventiva y Social en la UFPE en 1991; especialización en Epidemiología por la ENSP-Fiocruz en 1989, especialización en Gestión Ambiental por la Facultad de Ciencias de la Administración de Pernambuco, Universidad de Pernambuco (FCAP-UPE) en 2003; Maestría en Salud Pública por la ENSP-Fiocruz en 1995, Doctorado en Salud Materno Infantil por el Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira (IMIP) en 2010; en formación en Ginecología Natural. Actualmente es profesora adjunta de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad de Pernambuco y médica jubilada de salud pública en el Departamento de Salud de Pernambuco.

Correo: marilia.teixeira@upe.br
CV: http://lattes.cnpq.br/1897517287764808

Idê Gomes Dantas Gurgel

Médico por la Universidad Federal de Paraíba- UFPB - CAMPUS 1 (1989), Máster (1998) y Doctor (2007) en Salud Pública por el Instituto Aggeu Magalhães (IAM)/Fundación Oswaldo Cruz-IAM/Fiocruz. Completó su pasantía doctoral (Doctorado Sándwich) en la Escuela de Medio Ambiente y Desarrollo de la Universidad de Manchester (Reino Unido). Actualmente es profesora e investigadora del Laboratorio de Salud, Ambiente y Trabajo (LASAT) del Departamento de Salud Pública/IAM/Fiocruz y es Vicedirectora de Educación e Información Científica/IAM/Fiocruz.

Correo: ide.gomes@fiocruz.br
CV: http://lattes.cnpq.br/9456859897868358

Lia Giraldo da Silva Augusto

Licenciada en Medicina por la Universidad de São Paulo (1974), Magíster en Medicina Interna por la Universidad Estatal de Campinas (1991) y Doctor en Ciencias Médicas por la Universidad Estatal de Campinas (1995). Actualmente es jubilada de la Fundación Oswaldo Cruz y de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad de Pernambuco. Continúa enseñando en el Programa de Posgrado en Salud Pública del Instituto Aggeu Magalhães de Pernambuco y en el Doctorado en Salud, Medio Ambiente y Sociedad de la Universidad Andina Simón Bolívar de Quito. Tiene experiencia en el campo de la Salud Colectiva, con énfasis en Salud Ambiental y del Trabajador, principalmente en los siguientes temas: enfoque ecosistémico, salud ambiental, salud del trabajador, atención primaria, plaguicidas, toxicología, epidemiología, y psicoanálisis.

Correo: lgiraldo@uol.com.br
CV: http://lattes.cnpq.br/6415897679989114.