



# HISTORIA DE LA REGULACIÓN DEL CLORPIRIFOS EN ESTADOS UNIDOS: SU PROHIBICIÓN DEFINITIVA EN COLOMBIA

*History of chlorpyrifos regulation in the united states: its definitive ban in colombia*

David A Gómez Beltrán<sup>1</sup>

 <https://orcid.org/0000-0002-3223-1159>

 [dagomezb@agrosavia.co](mailto:dagomezb@agrosavia.co)

<sup>2</sup>David Villar Argaiz

<https://orcid.org/0000-0002-2154-4387> 

[davidvillar2003@yahoo.com](mailto:davidvillar2003@yahoo.com) 

<sup>1</sup>Corporación Colombiana de Investigación Agropecuaria (AGROSAVIA), Centro de Investigación La Libertad, Villavicencio, Meta Colombia.

<sup>2</sup>Universidad de Antioquia, Facultad de Ciencias Agrarias, Grupo CIBAV, Escuela de Medicina Veterinaria, Medellín, Colombia.

## RESUMEN

Presentación del problema: El clorpirifos, un insecticida usado desde 1965, ha sido regulado debido a sus efectos adversos en la salud humana, especialmente en el desarrollo neurológico infantil. La EPA en Estados Unidos estableció niveles de “tolerancia” para su uso agrícola, pero estudios epidemiológicos mostraron que estos niveles no eran seguros para niños expuestos durante la gestación. Objetivo: Analizar la evolución de la regulación del clorpirifos en Estados Unidos y Colombia, resaltando los estudios que llevaron a su prohibición definitiva, con énfasis en los efectos de la exposición crónica en poblaciones vulnerables. Metodología: Se realizó una revisión de literatura basada en fuentes primarias de la EPA, EFSA, PubMed y otras bases de datos académicas, utilizando palabras clave sobre toxicidad, regulación y efectos neurotóxicos del clorpirifos en salud humana y animal. Resultados: Estudios recientes identificaron cambios regulatorios significativos para el clorpirifos a partir de evidencia de efectos neurológicos y reproductivos en el desarrollo infantil. Estos estudios, ignorados inicialmente por la industria, llevaron a que la EPA prohibiera el clorpirifos en 2021, siguiendo la decisión de la Unión Europea en 2020. En Colombia, la Resolución 06365 de 2023 del ICA prohibió su uso inmediato. Conclusiones: La historia regulatoria del clorpirifos subraya la necesidad de supervisión independiente en la investigación sobre pesticidas. Las evidencias muestran que el clorpirifos representa un riesgo significativo para la salud pública y el medio ambiente, justificando su prohibición en Colombia y en otras regiones del mundo.

**Cómo citar:** Fecha recepción: 16 de Mayo de 2024 / Fecha Aprobación: 30 de Agosto 2024 / Fecha Publicación: 30 de Septiembre 2024

Gómez Beltrán, D. A. & Villar Argaiz, D. (2024). *Historia de la regulación del clorpirifos en estados unidos: su prohibición definitiva en colombia*. Revista. FAGROPEC. Vol. 16(2), ppt 54-73



**PALABRAS CLAVES:**

Clorpirifos, Colombia, Insecticidas, Legislación sobre plaguicidas, Salud pública, Evaluación de riesgos, Agricultura sostenible

**ABSTRACT**

Problem Statement: Chlorpyrifos, an insecticide used since 1965, has been regulated due to its adverse effects on human health, especially on children’s neurological development. The EPA in the United States set “tolerance” levels for its agricultural use, but epidemiological studies showed these levels were unsafe for children exposed during pregnancy. Objective: To analyze the evolution of chlorpyrifos regulation in the United States and Colombia, highlighting the studies that led to its definitive ban, with a focus on the effects of chronic exposure in vulnerable populations. Methodology: A literature review was conducted using primary sources from the EPA, EFSA, Pub-Med, and other academic databases, employing keywords related to chlorpyrifos toxicity, regulation, and neurotoxic effects on human and animal health. Results: Recent studies identified significant regulatory changes for chlorpyrifos based on evidence of neurological and reproductive effects on children’s development. Initially overlooked by the industry, these studies led the EPA to ban chlorpyrifos in 2021, following the European Union’s 2020 decision. In Colombia, ICA Resolution 06365 of 2023 ordered its immediate prohibition. Conclusions: The regulatory history of chlorpyrifos highlights the need for independent oversight in pesticide research. The evidence shows chlorpyrifos poses a significant risk to public health and the environment, justifying its ban in Colombia and other regions worldwide..

**KEYWORDS:**

Chlorpyrifos, Colombia, U.S. EPA, neurotoxicity, endocrine disruptor, regulation

## INTRODUCCIÓN

El clorpirifos [O,O-dietil O-(3,5,6-tricloro-2-piridil) fosforotioato] es un insecticida, acaricida, y nematocida que se ha venido usando recientemente desde 1965 en productos agrícolas, de uso animal, y hogares domésticos.

Desde que se registró por primera vez en 1965, la Agencia del Medio Ambiente Americana (*Environmental Protection Agency, EPA*) ha realizado numerosas revisiones sobre los niveles aceptables, también llamados de tolerancia, en productos alimenticios y usos permitidos para renovar sus registros. Los parámetros derivados de resultados de exposiciones prolongadas para valorar efectos crónicos han sido la NOAEL (del inglés *No Observed Adverse Effect Level*), a partir de los cuales se determinan las dosis aceptables de exposición teniendo en cuenta factores de incertidumbre para extrapolar estudios en animales al hombre. Sin embargo, los estudios hasta el año 2016, no incluyeron evidencias concluyentes de estudios epidemiológicos rigurosos (i.e., de cohortes prospectivos) que mostraban trastornos neurológicos y del desarrollo graves en niños de mujeres expuestas al clorpirifos durante el embarazo (Rauh et al. 2006, 2011 y 2012; vanWendel de Joode et al., 2014), o en niños que posteriormente eran expuestos durante la infancia (van Wendel de Joode et al., 2016). En base a dichos estudios no han podido establecer niveles seguros del pesticida para la salud pre- y postnatal de niños, y ya está prohibido su uso en USA, Unión Europea, y en Colombia desde el año 2023.

En este trabajo no se han tenido en cuenta estudios de toxicidad aguda por considerar que del punto de vista legislativo lo importante es la exposición crónica a los pesticidas. El objetivo es revisar en orden cronológico todos los cambios legislativos por los que ha pasado la comercialización del clorpirifos en Estados Unidos, hasta su retirada permanente del mercado en 2021. También se citan los productos que hasta el 2021 estaban registrados por el Instituto Colombiano Agropecuario (ICA), y la Resolución 06365 de 2023 para la suspensión inmediata de la importación, comercialización y uso de productos químicos de uso agropecuario que en su composición contengan clorpirifos. Actualmente, los estudios más recientes no han sido capaces de establecer niveles seguros del pesticida para la salud pre- y postnatal de niños, y ya está prohibido su uso en USA.

## METODOLOGIA

Los datos se recopilieron utilizando fuentes primarias que incluyeron las principales publicaciones de las agencias reguladora EPA, Autoridad Europea para la Seguridad de Alimentos (EFSA), y de revistas indexadas en la Biblioteca Nacional de Medicina y los Institutos Nacionales de la Salud de los Estados Unidos (PubMed). Las búsquedas utilizadas incluyeron Google, Google

Académico, Pubmed, Chemical Abstracts, Academic Search Ultimate Plus, Scopus, y citas en publicaciones recuperadas de artículos sobre el clorpirifos que incluían las siguientes palabras clave en español (e inglés): clorpirifos (chlorpyrifos), toxicidad (toxicity), niños (children), reglamentación (regulation), U. S. EPA, European Food Safety Agency

(EFSA), neurotoxicidad (neurotoxicity), carcinogeno (carcinogen), Instituto Colombiano Agropecuario (ICA), Colombia.

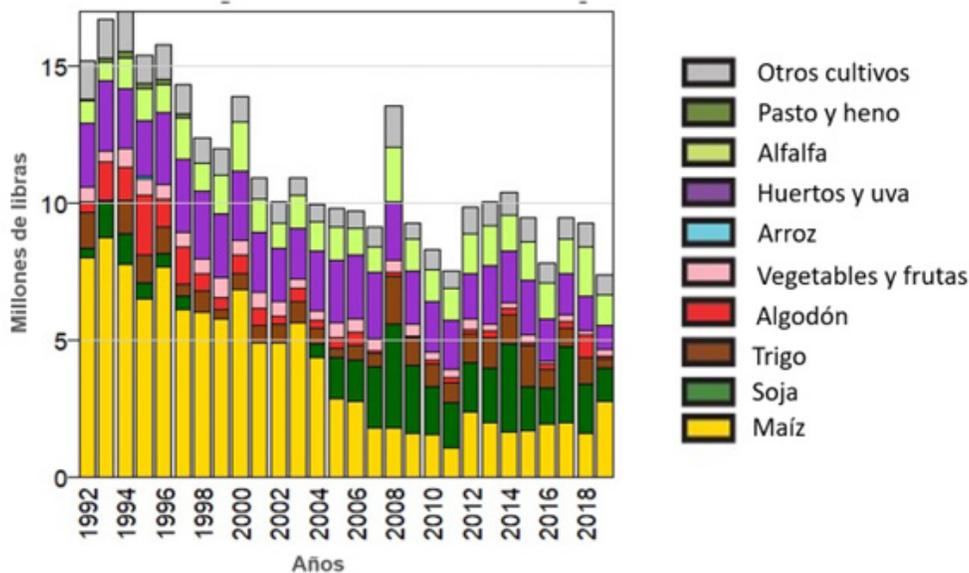
## DESARROLLO DEL TEMA

### Historia del clorpirifos en Estados Unidos de América.

En Estados Unidos, aproximadamente 4.500 toneladas anuales se han venido usando en años recientes (2014-2018) en agricultura, la mitad de las cuales para cultivos de maíz y soya, y el resto en frutos cítricos, manzanas, fresas y múltiples verduras (Figura 1) (U.S. Geological Survey, 2021). A parte, también se ha usado en plantaciones no comestibles como forrajes, campos de golf, invernaderos, viveros, entre otros (Giesy et al., 1999).

**Figura 1.**

Uso estimado en millones de libras de clorpirifos en EE. UU. de 1992-2017.



**Fuente:** U.S. Geological Survey, 2021.

La Tabla 1 provee una cronología de hechos importantes relacionados con la reglamentación del clorpirifos en Estados Unidos de América. Es importante resaltar que en los estudios aportados y financiados por la compañía química productora del clorpirifos, la Dow Chemical Company, para renovar los registros ante la EPA, se omitieron datos críticos que mostraban efectos tóxicos a dosis por debajo de los reportados en los informes que se venían presentando ante la EPA (Anon, 1998; Coulston et al., 1972). Recientemente, el análisis de dichos datos realizado por expertos sin conflicto de intereses reveló graves y múltiples falencias que han sido trascendentales para prohibir definitivamente el uso del clorpirifos en 2021 (Mie A et al., 2018; Sheppard L et al., 2020). No obstante, si se hubiese realizado un análisis más exhaustivo de los datos, es probable que muchos de los usos registrados para el clorpirifos se habrían revocado mucho antes.

**Tabla 1.**  
Cronología de registro y uso del clorpirifos en los Estados Unidos de América

Año	Tipo de regulación o acontecimiento	Referencia
1965	Registro por la USDA a la compañía química Dow para uso en jardines y cultivos	U.S. EPA 2006
1970	La U.S. EPA se crea y transfiere el registro de la USDA a la EPA	U.S. EPA 1985
1972	Se completa la evaluación de seguridad en humanos	Coulston et al., 1972
1972	Nuevo requerimiento para los registrantes de demostrar que no existen “efectos adversos para la salud humana” siempre que se use como recomendación	U.S. EPA 1985
1973	La Organización Mundial de la Salud (OMS) utiliza el estudio de Coulston para establecer una NOAEL de 0.014 mg/Kg/día	FAO/WHO, 1973
1975	Se aprueba el registro para tratamiento de pulgas en mascotas	NPIC, 2019
1982	Laird y Ware describen un nuevo algoritmo para estimación de modelos mixtos lineales	Laird and Ware, 1982
1986	La EPA usa la NOAEL de 0.03 mg/Kg/día del estudio de Coulston para establecer puntos de partida en la valoración de riesgos	U.S. EPA 1998
1987	La EPA permite usos múltiples del clorpirifos en ambientes residenciales	U.S. EPA 1987
1987	El Departamento de Alimentación y Agricultura de California junto con el Departamento de Salud alertan sobre los riesgos del uso de pesticidas organofosforados para uso residencial	Knaak et al., 1987
1988	El clorpirifos se convierte en el principal pesticida para suplementar el clordano	ATSDR, 2019
1996	La ley de Protección de la Calidad de Alimentos exige reevaluar todos los niveles de tolerancia para los pesticidas y aplicar un factor de incertidumbre nuevo para niños	U.S. EPA 1998
1997	Múltiples usos de interior en residencias se retiran por los registrantes en vista de los nuevos métodos de valoración exigidos por la ley de Protección de Calidad de los Alimentos	U.S. EPA 1997
1998	La dosis de referencia se reduce a 0.0003 mg/Kg/día para cumplir con los requerimientos de la ley de Protección de los Alimentos y así proteger a los niños	U.S. EPA 1998
2000	La valoración de riesgos para la salud humana es revisada basada en datos animales y resulta en la prohibición de la mayoría de los registros para uso residenciales	U.S. EPA 2006
2002	La EPA dictamina nuevas restricciones para uso en algunos cultivos	U.S. EPA 2006
2006	La EPA establece un Comité de Revisores Institucional para estudios humanos con el fin de evaluar aquellos reportes que implican exposiciones humanas	U.S. EPA 2019
2009	La compañía Dow retira el estudio de Coulston para que no sea evaluado por el Comité de Revisores Institucional	U.S. EPA 2009ba
2009	La EPA realiza una valoración de riesgos para especies que están amenazadas o el peligro extinción	U.S. EPA 2009a
2016	Una nueva evaluación de riesgo para la salud de la EPA recomienda una nueva “dosis de referencia” que implicaría retirar todos los registros y usos del clorpirifos	U.S. EPA 2016
2017	El nuevo administrador de la EPA (bajo el mandato del presidente Trump) mantiene todos los registros existentes a pesar de las recomendaciones de científicos de la EPA	U.S. EPA 2017
2018	Un tribunal dictamina que la EPA debe usar todas las investigaciones para justificar sus decisiones regulatorias	Lulac versus Wheeler, 2018
2021	LA EPA retira todos los registros existentes para el clorpirifos y prohíbe todos sus usos	U.S. EPA 2021

### 2000s – Acuerdos voluntarios para eliminar y modificar algunos usos.

En el año 1996, la ley de la Protección de la Calidad de los Alimentos (*Food Quality Protection Act* – FQPA) estableció estándares más rigurosos para numerosos pesticidas

(U.S. EPA, 1998). En el año 2000, los registrantes del clorpirifos voluntariamente acordaron en eliminar y modificar algunos usos, entre ellos: a) quitarlos del mercado para uso en hogares domésticos para matar cucarachas, hormigas, mosquitos, b) suspender todos los usos en tomates y restringir el uso en manzanas solo antes de la floración y estadios latentes, c) bajar en nivel de tolerancia para uvas y manzanas (U.S. EPA, 2006).

Para entonces la valoración del riesgo para la salud en humanos estaba principalmente basada en estudios en animales de laboratorio y usando como parámetro de toxicidad la inhibición de la colinesterasa sanguínea, que se consideraba el efecto adverso más sensible en todas las especies evaluadas. En animales, la inhibición de la colinesteras plasmática y de glóbulos rojos se presenta a dosis 5 veces más bajas que la que causa inhibición de la colinesterasa cerebral. La dosis repetida (11 días) que no causó efectos sobre las colinesterasas plasmáticas (*No Observed Adverse Effect Level* - NOAEL) en ratas fue de 0.1 mg/Kg/día (Marty et al., 2012; Cochran et al., 1995). Cuando se aplicaron factores de incertidumbre intra- y interespecies ( $10 \times 10 = 100$ ) la ingesta diaria aceptable en humanos era de  $0.1/(10 \times 10) = 0.001$  mg/Kg/día (1 µg/Kg/día).

En un estudio en voluntarios humanos realizado en 1972 por la compañía productora del clorpirifos, la dosis más alta administrada de 0.1 mg/Kg/día produjo sintomatología de intoxicación en 1 de 4 individuos, e inhibición de hasta el 64% de la colinesterasa plasmática al 9 día de su exposición continua (Coulston et al., 1972). La NOAEL para humanos se calculó en 0.03 mg/Kg/día (30 µg/Kg/día). Sin embargo, un análisis más riguroso de ese estudio realizado por investigadores sin conflicto de interés mostro que la NOAEL de 0.03 mg/Kg/día producía efectos adversos y que por tanto era errónea (Mie A et al., 2018).

Dicho estudio también cuestionaba que la NOAEL podría estar incluso por debajo de la dosis más baja usada de 0.01 mg/Kg/día. Para entonces, en Colombia el clorpirifos no tenía restricciones de uso y seguía comercializándose para múltiples usos agropecuarios.

## **2002 – Cambios en las etiquetas para garantizar la seguridad en trabajadores y medio ambiente.**

En el año 2002, la EPA estableció nuevas medidas para proteger el medio ambiente y los trabajadores, que incluían: a) establecer zonas “buffer” para mitigar el riesgo ecológico en cursos de agua, peces, y vida salvaje en general, b) reducir las tasas de aplicación en cada estación para cultivos como el maíz y frutos cítricos, así como aumentar los intervalos entre aplicaciones, y c) mejorar los equipos de protección personal para disminuir el riesgo de exposición en trabajadores agrícolas. Estas medidas entraron en vigor en Julio de 2006 (U.S. EPA, 2006). En dicho reporte todavía se consideraba que la exposición por consumo de cultivos agrícolas comestibles y agua de bebida no implicaba un riesgo para la salud (incluida la de los niños), siempre que no se superasen los niveles de tolerancia permitidos para cada producto comestible. Para entonces, si bien los niveles permitidos variaban según el tipo de alimento, en general se establecía un nivel de tolerancia de 0.1 ppm para residuos de clorpirifos para productos alimenticios preparados y servidos en restaurantes.

## 2009 – Valoración del riesgo para 10 especies silvestres amenazadas o en peligro de extinción.

Existen más de 1400 estudios de ecotoxicidad para el clorpirifos, por lo que es prácticamente imposible revisarlos todos. Para muchas especies se sobrepone la distribución de la especie (hábitat crítico) con los usos que estaban aprobados para el clorpirifos. En la valoración de riesgos para 10 especies silvestres consideradas como amenazadas o en peligro de extinción y protegidas por la Ley de Especies en Peligro (Endangered Species Act), la EPA empleo cocientes de riesgo (del inglés Risk Quotients) dividiendo las concentraciones esperadas ambientales por las que causan efectos adversos (U.S. EPA 2009a).

Dicho documento además cita la distribución, el tipo de hábitat y si está considerado crítico (esencial para la conservación de la especie y por tanto protegido), el ciclo reproductivo de cada especie y su dieta. Los resultados mostraron que una sola aplicación de clorpirifos implica un alto riesgo a pequeños mamíferos, pájaros, peces e invertebrados acuáticos. Este riesgo para especies no-destino (non-target) se ha corroborado por estudios de campo e incidentes de mortalidades descritos en la literatura. Por ejemplo, en Iowa se citan tres eventos que resultaron una gran mortandad de peces después de la aplicación de clorpirifos en maíz y soya cercana a arroyos (U.S. EPA 2004).

Como se muestra en la Tabla 2, el clorpirifos a las concentraciones estimadas esperadas de usos aprobados puede afectar siete especies no-destino directamente por mortalidad o por afectar el crecimiento y reproducción de la especie, o indirectamente por afectar el hábitat (i.e., reduciendo las presas de la dieta). Por ejemplo, basado en estudios de toxicidad aguda en el pez de agallas azules y en la rana africana, el riesgo de daño para ambas especies es muy alto (U.S. EPA 2009a). En todos los casos estudiados para peces, anfibios, e invertebrados los cocientes de riesgo superan los niveles de preocupación (level of concern, LC), tanto para exposiciones agudas como crónicas. Para los peces, las concentraciones que producen efectos agudos son de hasta dos órdenes de magnitud mayores que las que producen efectos crónicos; sin embargo, para anfibios e invertebrados, ambas concentraciones están dentro del mismo orden de magnitud. Los resultados de estos estudios son que el clorpirifos puede poner en peligro la vida de las 10 especies analizadas y muchas otras. Cabe resaltar que dichos estudios no sirvieron para establecer políticas que restringiesen el uso del clorpirifos.

**Tabla 2.**

Cocientes de riesgo agudos (RQ) del clorpirifos para peces, anfibios e invertebrados acuáticos.

Especies	Concentraciones pico ambientales esperadas (ppb) <sup>a</sup>	LC50 (ppb)	NOAEC (ppb)	RQ Agudo	Crónico
Pez de agallas azules ( <i>Lepomis macrochirus</i> )	45,1 0,3	1,8	-	25	-

Pez cabeza gorda ( <i>Pimephales promelas</i> )	11,9 (60d)	120	0,57	-	21,0
Pejerey del atlantico ( <i>Menidia menidia</i> )	20,1 (21d)	-	0,28	-	72,0
Rana africana de uñas ( <i>Xenopus laevis</i> )	45,1	0,6	-	75,1	-
	20,1 (21d)	-	0,1 (LOAEC)	-	201
Daphnid ( <i>Ceriodaphnia dubia</i> )	45,1	0,07	0,025	644	1804
Pulga de agua ( <i>Daphnia spp.</i> )	20,1 (21d)	0,1	0,04	-	503
Mosca negra ( <i>Simulium vittatum</i> )	16,3	0,06	-	272	-

<sup>a</sup>Las concentraciones pico ambientales esperadas varían entre 0,3 y 45,1 ppb según el tipo de aplicación. Por ejemplo, para plantas ornamentales en spray las concentraciones son de 45,1 ppb, mientras que para las aplicaciones en forma granular para alfalfa son de 0,3 ppb. Cuando se usan concentraciones medias por 21 o 60 días se indica entre paréntesis. Los valores de RQ  $\geq 0,05$  están sobresaltados y superan los niveles de preocupación para riesgos directos de exposiciones agudas o crónicas.

**Fuente:** U.S. EPA 2009ab

## 2011 – Valoración preliminar del riesgo para la salud humana.

En el año 2011, la EPA publicó un documento nuevo acerca del riesgo para la salud humana del clorpirifos (U.S. EPA, 2011). De nuevo, la agencia utilizó el 10% de inhibición de la acetilcolinestera eritrocítica en ratas como efecto biológico para extrapolar el riesgo a humanos con un factor de incertidumbre por defecto de 10x para extrapolar intra- y inter-especies. Sin embargo, para entonces ya se habían realizado nuevas investigaciones epidemiológicas que mostraban efectos neurológicos en humanos después de exposiciones durante el embarazo y período post-natal. Los primeros estudios publicados en 2003 mostraban una correlación entre las concentraciones de clorpirifos en sangre materno y del recién nacido con un menor peso y longitud del bebé al nacimiento (Perera et al., 2003; Whyatt et al., 2005). En dichos estudios se compararon niños expuestos a clorpirifos antes de que la EPA prohibiese todos los usos residenciales en 2001 con aquellos no expuestos después de la prohibición.

Posteriormente, estudios publicados entre 2006 y 2014 por los mismos investigadores y en esos mismos niños mostraron que tenían menor coeficiente intelectual, trastornos psicomotores, déficits cognitivos relacionados con la capacidad de aprendizaje, atención y memoria de trabajo, y alteraciones morfológicas del cerebro que eran visibles por resonancia magnética (Rauh et al., 2006; Rauh et al., 2012). En el estudio en niños de 3 años, la probabilidad de tener menor Índice de Desarrollo psicomotor e Índice de Desarrollo Mental era de 5 y 2,4 veces mayor en aquellos niños con mayor exposición al clorpirifos, respectivamente (Rauh et al., 2006). En el estudio que midieron el coeficiente intelectual y memoria de trabajo en los niños a los 7 años, observaron que por cada incremento de una desviación estándar a la exposición al clorpirifos (4,6 pg/g), ambos parámetros disminuían en 1,4% y 2,8%, respectivamente (Rauh et al., 2011). Un estudio posterior cuando

los niños tenían 6-11 años corroboraron la asociación entre la exposición prenatal al clorpirifos con alteraciones estructurales en distintas áreas del cerebro (por imagen de resonancia magnética) relacionadas con funciones cognitivas y de comportamiento (Rauh et al., 2012). Específicamente, los niños con mayor exposición prenatal al clorpirifos tenían una reducción significativa del cortex frontal y parietal.

Otro estudio en Costa Rica mostró que las mujeres (n=387 pares madre-hijo) expuestas al clorpirifos, y excretando sus metabolitos en la orina durante el tercer trimestre de embarazo, daban a luz a niños con circunferencia cerebral más pequeña en ambos sexos [-0,66 cm (95% IC: -1,29; -0,04) por aumento de unidad log<sub>10</sub>] (Van Wendel de Joode et al., 2014). Estudios posteriores en una cohorte de 140 niños costarricenses de 6 a 9 años, aquellos con mayores concentraciones de clorpirifos en orina se asociaron con una peor coordinación visomotora, mayor prevalencia de problemas cognitivos de acuerdo a los padres, menor capacidad para discriminar colores, y peor memoria de trabajo (van Wendel de Joode et al., 2016). Trastornos neurológicos análogos a los encontrados en niños fueron reproducidos posteriormente en ratas a dosis exactas inferiores a la AChE inhibida (Berg et al., 2020; Russell et al., 2017). En concreto, las ratas mostraban una menor capacidad de aprendizaje, menor hiperactividad y vocalización ultrasónica para demandar cuidados maternos, menor interacción social, menor ansiedad (Berg EL et al., 2020; Russell LC et al., 2017), así como daños irreversibles en los cerebros de ratas expuestas in utero (Mie et al., 2018).

Además de los efectos en los niños, el clorpirifos es un disruptor endocrino y carcinógeno mamario. Mujeres de aplicadores de pesticidas (agricultores), y que han usado el clorpirifos en sus hogares presentan mayor riesgo de desarrollar cáncer de mama (índice de riesgo = 1,4; IC del 95 %: 1,0-2,0). El riesgo es más pronunciado para las mujeres diagnosticadas con cáncer de mama antes de la menopausia (Engel et al., 2017). Ratas alimentadas con dosis bajas de clorpirifos durante varias semanas presentaron anomalías morfológicas en los órganos reproductivos, incluyendo cambios en las glándulas mamarias que son predictivos del desarrollo posterior de tumores mamarios malignos (Nishi y Singh-Hundal, 2013; Ventura et al., 2016). El efecto se sospecha produce por inducción de células cancerosas a través del receptor de estrógeno alfa (ER $\alpha$ ) en la glándula mamaria (Ventura et al., 2016). Dichos estudios concluyeron que si bien los agricultores y sus familias son la población más vulnerables, los consumidores de productos fumigados con clorpirifos también podrían estar en riesgo de padecer cáncer mamario (Ventura et al., 2016).

Varios estudios han estimado los costes económicos directos (por tratamiento) e indirectos (por pérdida de productividad) asociados a exposiciones al clorpirifos y otros organofosforados (Attina et al., 2016; Bellanger et al., 2015). En un estudio de la Unión Europea se determinó que se pierden 13.0 millones de puntos de coeficiente intelectual anualmente y se afectan 59.300 nuevas personas por incapacidad intelectual (autismo y trastornos de déficit de atención), sumando 146 billones de euros en costos sociales, equivalente a 171 billones de dólares (Bellanger et al., 2015). El estudio realizado en Estados Unidos mostró que los costes sociales por enfermedades asociadas a todos los

disruptores endocrinos, incluidos el clorpirifos, eran mucho más altos que en la Unión Europea, de alrededor de 340 billones de dólares (Attina et al., 2016). Sin embargo, los costes asociados a organofosforados en USA eran menores que en la Unión Europea: 1.8 millones puntos perdidos de coeficiente intelectual con 7500 nuevos casos anuales, y que se estima producen pérdidas de 45 billones de dólares. Ambos estudios muestran que los beneficios de prevenir la exposición estarían relacionados con menores costes por tratamiento de enfermedades relacionadas con exposición a disruptores endocrinos y mayor productividad de la población.

### **2015 – El tribunal de apelaciones del circuito nueve dictamina la prohibición del clorpirifos.**

El 10 de agosto de 2015, el tribunal de apelaciones ordenó a la EPA que responda a las peticiones de la Red de Acción sobre Pesticidas Norteamericana (Pesticide Action Network North America – PANNA) suspendiendo todas las tolerancias para el clorpirifos. En respuesta, el 30 de octubre de 2016, la EPA revaluó la propuesta de prohibición después de tener en cuenta las recomendaciones de su panel asesor científico que rechazaba la metodología previa que se había usado para valorar los riesgos de salud en niños (U.S. EPA, 2016). En esta ocasión el enfoque para valorar posibles efectos en la salud fue distinto y basado en estudios epidemiológicos publicados entre 2003 y 2014. Los estudios epidemiológicos de Rauh et al., (2006, 2011 y 2012) establecían un nuevo parámetro de toxicidad que consistía en correlacionar concentraciones de clorpirifos en sangre umbilical (en el momento del nacimiento) con trastornos del neurodesarrollo en niños. Dichos estudios sugerían que se producen efectos adversos para la salud a concentraciones de clorpirifos por debajo de aquellos que inhiben la acetilcolinesterasa eritrocítica en un 10%, y que se venía usando como el parámetro de referencia más sensible a los efectos del clorpirifos (US EPA, 2016) El razonamiento que se había venido usando es que, si no se inhibe la acetilcolinesterasa, el individuo estaría protegido ante una exposición al clorpirifos. Ambos modelos de calcular el riesgo apuntaban en direcciones opuestas; uno sugiriendo un alto riesgo para la salud y el otro relativamente poco riesgo. De acuerdo con el nuevo modelo, la recomendación de la EPA era de establecer una nueva dosis aceptable de 0.0012 – 0.002  $\mu\text{g}/\text{Kg}/\text{día}$ , valores que están muy por debajo de la dosis aceptable anterior de 1  $\mu\text{g}/\text{Kg}/\text{día}$  basado en estudios en ratas. La EPA concluyó que, aunque todavía existen incertidumbres, los estudios epidemiológicos proveen “suficiente evidencia” que los niños experimentan problemas de neurodesarrollo, incluso a niveles muy bajos de exposición al clorpirifos que no afectan la acetilcolinesterasa. Sin embargo, la EPA no completó la acción de prohibir el clorpirifos al término de la administración Obama, y el 29 de Marzo de 2017, el nuevo presidente de la EPA, nombrado por la administración Trump, revocó el veredicto de prohibición y negó la petición de la PANNA de abolir el clorpirifos.

En base a la decisión tomada por la EPA, La Academia Americana de Pediatristas (American Academy of Pediatrics) respondió que estaban “profundamente alarmados” por la decisión de continuar el uso del pesticida. Si bien la administración del presidente Trump retrasó la implementación del dictamen de prohibición, bajo la nueva administración del

presidente Biden, un tribunal de apelación federal dictaminó que la EPA debía mostrar pruebas irrefutables de que el pesticida es seguro para niños o retirarlo definitivamente de circulación. Para entonces, nuevas investigaciones en ratas mostraban efectos similares a los observados en humanos a dosis de clorpirifos que no inhibían la acetilcolinesterasa y que incluían: menor capacidad de aprendizaje, menor hiperactividad y vocalización ultrasónica para demandar cuidados maternos, menor interacción social, menor ansiedad (Berg EL et al., 2020; Russell LC et al., 2017), y daños irreversibles en los cerebros de ratas expuestas in utero (Mie et al., 2018).

Uno de los mecanismos de acción por el que el clorpirifos se especula que altera dichos comportamientos a dosis que no afecta la colinesterasa es por inhibición de la enzima endocannabinoide que hidroliza los ácidos grasos y que conlleva a un aumento de la anandamida (Russell LC et al., 2017). Se sabe que el sistema endocannabinoide juega un papel vital en el desarrollo del sistema nervioso. El estudio de Mie et al., (2018) mostró que en los datos que la compañía Dow Agrosiences había remitido a la EPA, y que la administración Trump utilizó para continuar el uso del clorpirifos, se habían omitido resultados que indicaban los daños estructurales del clorpirifos en cerebros de ratas expuestas durante la gestación.

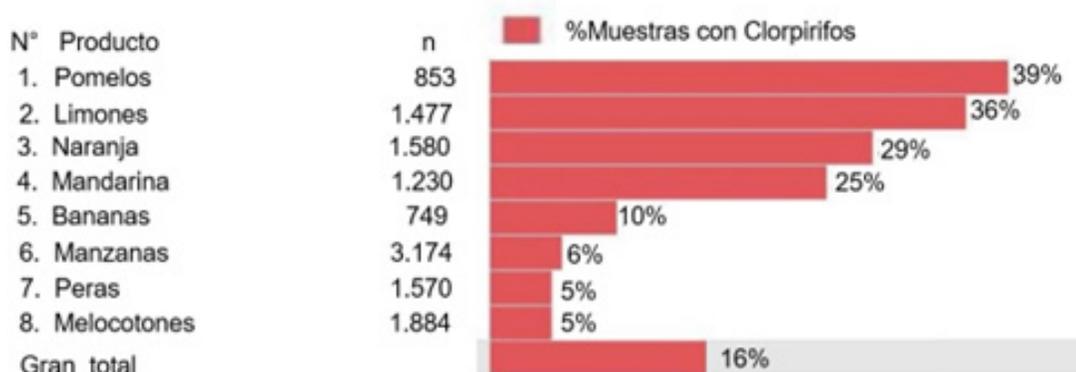
En cumplimiento del Acta Federal de Insecticidas, Fungicidas y Rodenticidas (Federal Insecticide, Fungicide and Rodenticide Act – FIBRA) el 18 de agosto de 2021, la EPA dictaminó finalmente su prohibición en productos agrícolas de consumo humano. A partir de dicha resolución (U.S. EPA, 2021), se abolieron niveles de tolerancia y cualquier producto con contenga residuos de clorpirifos se considera adulterado. Con esto se cumplían las campañas por grupos ambientalistas y organizaciones laborales que por casi 14 años habían intentado su prohibición.

### **Efecto cascada en la Unión Europea sobre la reglamentación del clorpirifos**

El 6 de diciembre de 2019, la Unión Europea, adelantándose a la nueva prohibición en Estados Unidos, anunció que no permitía el uso del clorpirifos a partir del 31 de enero de 2020. Argumentó que existía evidencia epidemiológica que respalda la hipótesis de que el clorpirifos es un neurotóxico para el desarrollo cerebral y puede causar déficits cognitivos y de conducta tras una exposición prenatal (EFSA, 2018). Los efectos toxicológicos reportados clasificaban el clorpirifos como tóxico con clasificación 1B para la reproducción (neurodesarrollo del feto). En 2019, la organización no gubernamental europea “Alianza para la Salud y Medioambiente” (Health and Environmental Alliance – HEAL) publicó un reporte resumido de la EFSA (European Food Safety Authority) que había sido publicado en junio del 2018 (EFSA, 2019), donde se mostraba el porcentaje de frutas y verduras con residuos de clorpirifos en mercados de la Unión Europea (HEAL, 2019). En la Figura 2, se presentan los resultados del porcentaje de distintas frutas que dieron positivas a residuos de clorpirifos. De 165 pesticidas analizados, el clorpirifos estaba entre los cinco más detectados, y de todos era el que más frecuentemente excedía los niveles máximos permitidos.

**Figura 2.**

Residuos de Clorpirifos: frutas vendidas en el mercado de la Unión Europea con la mayor frecuencia de detección.



**Fuente:** Health and Environment Alliance [HEAL], 2019.

**Prohibición del uso del clorpirifos en Colombia:** en Colombia, dando cumplimiento a lo ordenado por la Honorable Corte Constitucional, en la sentencia T-343 de 2022, el ICA mediante Resolución 06365 de 2023, dispuso la suspensión inmediata de la importación, comercialización y uso de productos químicos de uso agropecuario que en su composición contengan Clorpirifos. En Colombia, el clorpirifos ha sido el principal insecticida empleado en agricultura y ganadería, con valores promedios “oficiales” de 2.692 toneladas anuales para los años 2017-2019 (ICA, 2019).

En la lista de plaguicidas registrados por el ICA en septiembre de 2021, existían 28 productos comerciales a base de clorpirifos, sus usos y empresas productoras se presentan en la Tabla 3 (ICA, 2021). En esa lista no están incluidos los productos de uso ganadero, sino tan solo agrícolas. Comparativamente, para el año 2009, en Estados Unidos había 26 casas comerciales con 99 productos de clorpirifos en el mercado (U.S. EPA, 2009b). Es importante resaltar que, si bien la mayoría de las empresas que lo comercializaban son colombianas como lo muestra la columna de país productor, la materia prima la importan del exterior ya que no se produce en Colombia (comunicación personal de varias empresas). Las categorías toxicológicas de casi todos productos, según el ICA (2020), eran de II (moderadamente) y III (ligeramente) tóxicos. Sin embargo, dicha clasificación está basada en estudios de toxicidad aguda, principalmente la DL50 en roedores, por lo que no es aplicable a los efectos del clorpirifos en exposiciones prolongadas, y a los niveles bajos que se encuentran en residuos de alimentos. Hubiese sido necesario realizar estudios midiendo la concentración de residuos en alimentos tratados; no obstante, los estudios en otros países demuestran que probablemente se detectarían residuos y los niveles que anteriormente se consideraban aceptables ya no están permitidos en países de la Unión Europea y Estados Unidos.

En 2022, se importaron cantidades significativas de Clorpirifos en Colombia, alcanzando 1.874.967 kilogramos y 1.790.835 litros, según los datos disponibles (ICA, 2022). Aunque las normativas internacionales han presionado para limitar el uso de este plaguicida debido a sus efectos adversos en la salud humana, aún existen remanentes de Clorpirifos que circulan en el mercado clandestino, prolongando su presencia en el sector agrícola colombiano. Este uso no regulado representa una amenaza continua para la salud pública, ya que el Clorpirifos se asocia con problemas neurológicos, respiratorios y hormonales, especialmente en poblaciones vulnerables como niños y trabajadores rurales. La persistencia de este químico en los productos agrícolas aumenta el riesgo de exposición a través de los alimentos, afectando tanto a quienes trabajan en el campo como a los consumidores.

En 2023, continuaron las importaciones de Clorpirifos en Colombia, destacándose productos como “Clorpirigroz 480 EC” y “Clorpyrifos Agrogen 480 EC,” con volúmenes de importación de 4.816 y 104.033 litros, respectivamente (ICA, 2023). Este tipo de agroquímico, ampliamente utilizado en el control de plagas agrícolas, ha generado gran preocupación en la comunidad científica y de salud pública debido a sus efectos adversos en la salud humana. A pesar de las restricciones internacionales, los remanentes de Clorpirifos siguen circulando en mercados clandestinos, prolongando su exposición en el entorno agrícola y alimentario colombiano. La presencia no regulada de este químico representa un riesgo significativo, especialmente para trabajadores agrícolas y comunidades rurales, incrementando la incidencia de problemas de salud como trastornos neurológicos y endocrinos.

Esta situación resalta la urgencia de fortalecer los mecanismos de control y vigilancia para evitar que estos productos obsoletos sigan poniendo en riesgo la salud de los colombianos. Es necesario implementar políticas más estrictas que fomenten el uso de alternativas menos perjudiciales, garantizando así la seguridad alimentaria y protegiendo la salud pública en el país.

**Tabla 3.**

Productos comerciales con ingrediente activo Clorpirifos utilizados en el sector agrícola.

NOMBRE DEL PRODUCTO	CAT TOXIC	CULTIVO	NOMBRE EMPRESA	PAIS DE ORIGEN DEL PRODUCTO FORMULADO
POLY D YANBER	III	Banano	Corporación De plásticos Agrícolas-Corpoagro S.A.S	Costa Rica
CLORPIRIFOS 2.5 DP AGRICENSE	III	Arroz, algodón, sorgo, maíz	Agricense Ltda	Colombia
SILEX 75 WG	III	Papa, café, pompón	Dow Agrosociencias De Colombia S. A	Austria
CLORFOS	III	Frutales, hortalizas	Laboratorios Chalver De Colombia S. A	Colombia

LORSBAN 2.5 DP	III	Algodón, papa, cacao, yuca, naranja, ciprés, papaya, ornamentales, café	Sodiak S. A	Colombia India
VEXTER 2.5 DP	III	Algodón, cacao, yuca, naranja, ciprés, papaya, ornamentales	Dow Agrosciences De Colombia S.	Colombia
ARRIERO® 2.5 DP	III	Café, naranja, pastos, papa, limón, mandarina, lima, angeló, toronja, plátano, pino, eucalipto	Adama Andina B.V. Sucursal Colombia	Colombia
PYRINEX® 4 EC	II	Papa, maíz, potreros, café, pino, eucalipto	Adama Andina B.V. Sucursal Colombia	Colombia Israel
RELAMPAGO®550 EC	IA	Papa, tomate, arroz	Adama Andina B.V. Sucursal Colombia	Colombia
LORSBAN 4 EC	II	Algodón, maíz, sorgo, café, papa, pastos, piña, habichuela, tomate, banano	Sodiak S.A,	Colombia, India, China
VEXTER 550 EC	IA	Café, algodón, sorgo, papa	Dow Agrosciences De Colombia S. A	Colombia
VEXTER 4 EC	II	Algodón, maíz, sorgo, café, papa, pastos, piña, habichuela, tomate, banano	Dow Agrosciences De Colombia S. A	Colombia
VEXTER 4 EC	II	Algodón, maíz, sorgo, café, papa, pastos, piña, habichuela, tomate, banano	Dow Agrosciences De Colombia S. A	Colombia
TRAPPER® EC	II	Algodón, maíz, sorgo, café, papa, pastos, piña habichuela, tomate, banano	Invesa S. A	Colombia
RAFAGA®4 EC	II	Pastos, café, papa, tomate	Dow Agrosciences De Colombia S. A	Colombia
LATIGO®EC	III	Café, algodón, sorgo, papa	Tecnoquimicas S. A	Colombia
NIFEREX®2.5 DP	II	Café	Tecnoquimicas S. A	Colombia
NIFEREX®48 EC	II	Café, papa, maíz, aguacate	Arysta Lifescience Colombia S.A.S	China Colombia
CLORPIRICOL®4 EC	II	Café, sorgo, maíz habichuela, papa, tomate	Fmc Colombia S.A.	China Colombia India
NUFOS®4 EC	II	Café, maíz, arroz, sorgo, papa	Fmc Colombia S.A.S	Dinamarca
PYRITILENE®1%	III	Banano	Adama Andina B.V. Sucursal Colombia	Colombia
TERMINUS®220 EC	II	Pastos	Arysta Lifescience Colombia S.A.S	Bélgica
CLORPIRIFOS + CIPERMETRINA RAINBOW 550 EC	II	Potreros	Rainbow Agrosciences S.A.S	China
CLORPIRIGROZ 480 EC	II	Papa, arroz	Agroquimicos Arroceros De Colombia "Agroz S.A"	India Colombia China
CLORPYRIFOS AGROGEN 480 EC	II	Café, potreros, arroz, papa	Sumitomo Chemical Colombias. A. S	India China
BANACLOR	II	Banano, plátano	Banaplast S.A.S	Colombia
CLORPIRIFOS + CIPERMETRINA DEL MONTE 550 EC	II	Pastos	Del Monte Agrosciences S.A.S	China
FORAGRO COLOMBIA S.A.S	III	Banano	Foragro Colombia S.A.S	Guatemala
CLORPAZ 480 EC	II	Potreros	Caccolombia Cropscience S.A.S.	China

**Fuente:** Registros nacionales de Venta ICA a septiembre 2021 (ICA, 2021)

En conclusión, el clorpirifos se ha demostrado que produce déficits en el neurodesarrollo tanto en animales como humanos. Estudios que han calculado el coste por pérdidas en el coeficiente intelectual y déficits en el desarrollo cerebral por exposición al clorpirifos y otros organofosforados durante el embarazo sugieren pérdidas de billones de dólares anualmente. Este es un ejemplo que demuestra varias cosas que habría que rectificar en los procesos de evaluación de pesticidas. Por una parte, se debería requerir que todos los estudios financiados por la industria sean comisionados por las autoridades regulatorias para que no existan conflictos de interés. Aparte, el laboratorio escogido debería demostrar la capacidad de llevar a cabo las pruebas necesarias para poder identificar satisfactoriamente todos los efectos posibles (ie., trastornos en el neurodesarrollo para el clorpirifos). Es necesario que científicos no afiliados a las compañías productoras ni financiados por estas puedan tener acceso a toda la documentación y que no sea información confidencial. Estudios epidemiológicos realizados por investigadores independientes no afiliados a la industria deberían incluirse en la valoración de riesgos y proceso de autorización de pesticidas. Aparte, la política a menudo alineada con los intereses de la industria, como se vio en la administración Trump, no debería interferir en los procesos evaluativos y decisiones de las agencias reguladoras. En Colombia, y siguiendo el ejemplo de las autoridades sanitarias europeas y americanas, el ICA dispuso mediante la Resolución 06365 de 2023, la suspensión inmediata de la importación, comercialización y uso de productos químicos de uso agropecuario que en su composición contengan clorpirifos.

## REFERENCIAS

- Anon. (1998). *Developmental neurotoxicity study of chlorpyrifos administered orally via gavage to Crl®BR VAF/Plus® presumed pregnant rats.*
- ATSDR [Agency for Toxic Substances and Disease Registry]. (2019). *Toxic Substances Portal – Chlordane.* Agency for Toxic Substances and Disease Registry, Centers for Disease Control and Prevention. Recuperado el 6 de diciembre de 2022 de <https://www.atsdr.cdc.gov/phs/phs.asp?id=353&tid=62>
- Attina, T. M., Hauser, R., Sathyanarayana, S., Hunt, P. A., Bourguignon, J. P., Myers, J. P., DiGangi, J., Zoeller, R. T., & Trasande, L. (2016). *Exposure to endocrine-disrupting chemicals in the USA: A population-based disease burden and cost analysis. The Lancet Diabetes & Endocrinology, 4(2), 996–1003.* [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(16\)30275-3](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(16)30275-3)
- Bellanger, M., Demeneix, B., Grandjean, P., Zoeller, R. T., & Trasande, L. (2015). *Neuro-behavioral deficits, diseases, and associated costs of exposure to endocrine-disrupting chemicals in the European Union. Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 100(4), 1256-1266.* <https://doi.org/10.1210/jc.2014-4323>
- Berg, E. L., Ching, T. M., Bruun, D. A., Rivera, J. K., Careaga, M., & Ellegood, J. (2020). *Translational outcomes relevant to neurodevelopmental disorders following early life exposure of rats to chlorpyrifos. Neurotoxicity Research, 12(1), 40.* <https://doi.org/10.1007/s12017-020-00000-0>

[org/10.1186/s11689-020-09342-1](https://doi.org/10.1186/s11689-020-09342-1)

Cochran, R. C., Kishiyama, J., Aldous, C., Carr, W. C., & Pfeifer, K. F. (1995). *Chlorpyrifos: Hazard assessment based on a review of the effects of short-term and long-term exposure in animals and humans*. *Food and Chemical Toxicology*, 33(2), 165-172. [https://doi.org/10.1016/0278-6915\(94\)00124-7](https://doi.org/10.1016/0278-6915(94)00124-7)

Coulston, F., Golberg, L., & Griffin, T. (1972). *Safety evaluation of Dowco 179 in human volunteers*. Report of the Institute of Experimental Pathology and Toxicology, Albany Medical College, Albany, New York. Recuperado de <https://archive.epa.gov/osa/hsrb/web/pdf/1f3-science-rvw-coulston-052609.pdf>

EFSA [European Food Safety Authority]. (2018). *The 2016 European Union report on pesticide residues in food*. *EFSA Journal*, 16(7), 5348. <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2018.5348>

Engel, L. S., Werder, E., Satagopan, J., Blair, A., Hoppin, J. A., Koutros, S., Lerro, C. C., Sandler, D. P., Alavanja, M. C., & Beane-Freeman, L. E. (2017). *Insecticide use and breast cancer risk among farmers' wives in the Agricultural Health Study*. *Environmental Health Perspectives*, 125(9), 097002. <https://doi.org/10.1289/EHP1295>

EFSA [European Food Safety Authority]. (2019). *Statement on the available outcomes of the human health assessment in the context of the pesticides peer review of the active substance chlorpyrifos*. *EFSA Journal*, 17(8), 5809. <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2019.5809>

Giesy, J. P., Solomon, K. R., Coats, J. R., Dixon, K. R., Giddings, J. M., & Kenaga, E. E. (1999). *Chlorpyrifos: Ecological risk assessment in North American aquatic environments*. En Ware, G. W. (Ed.), *Reviews of Environmental Contamination and Toxicology: Continuation of Residue Reviews* (pp. 1-129). Springer. [https://doi.org/10.1007/978-1-4612-1498-4\\_1](https://doi.org/10.1007/978-1-4612-1498-4_1)

Health and Environment Alliance (HEAL). (2019). *Pesticide Action Network Europe, Générations Futures, & Pesticide Action Network Germany*. Recuperado el 6 de diciembre de 2022, de [https://www.env-health.org/wp-content/uploads/2019/06/June-2019-PAN-HEAL-Briefing-chlorpyrifos\\_web.pdf](https://www.env-health.org/wp-content/uploads/2019/06/June-2019-PAN-HEAL-Briefing-chlorpyrifos_web.pdf)

ICA [Instituto Colombiano Agropecuario]. (2020). *Boletín de estadísticas de comercialización de plaguicidas y herbicidas 2017-2019*. <https://www.ica.gov.co/getdoc/1908eb2c-254f-44de-8e21-c322cc2a7e91/estadisticas.aspx>

ICA [Instituto Colombiano Agropecuario]. (2021). *Registro de plaguicidas por el ICA a septiembre de 2021*. <https://www.ica.gov.co/getdoc/d3612ebf-a5a6-4702-8d4b-8427c1c-daeb1/registros-nacionales-pqua-15-04-09.aspx>

ICA [Instituto Colombiano Agropecuario]. (2022). *Registro de plaguicidas por el ICA a septiembre de 2022*. <https://www.ica.gov.co/areas/agricola/servicios/regulacion-y-control-de-plaguicidas-quimicos/estadisticas/estadisticas-pqua-2022-final.aspx>

ICA [Instituto Colombiano Agropecuario]. (2023). *Registro de plaguicidas por el ICA a*

septiembre de 2023. <https://www.ica.gov.co/getdoc/b240512d-0a30-4a59-9f00-0c1fa47692b4/PRODUCCION-IMPORTACION-Y-EXPORTACION-PQUA-2023.aspx>

- Knaak, J. B., Yee, K., Ackerman, C. R., Zweig, G., Fry, D. M., & Wilson, B. W. (1984). *Percutaneous absorption and dermal dose-cholinesterase response studies with parathion and carbaryl in the rat. Toxicology and Applied Pharmacology*, 76(2), 252-263. [https://doi.org/10.1016/0041-008X\(84\)90006-1](https://doi.org/10.1016/0041-008X(84)90006-1)
- Lulac vs. Wheeler. (2018). *On petition for review of an order of the Environmental Protection Agency. United States Court of Appeals for the Ninth Circuit*. Argued and submitted. <https://www.govinfo.gov/content/pkg/USCOURTS-ca9-20-70272/pdf/USCOURTS-ca9-20-70272-0.pdf>
- Marty, M. S., Andrus, A. K., Bell, M. P., Passage, J. K., Perala, A. W., Brzak, K. A., et al. (2012). *Cholinesterase inhibition and toxicokinetics in immature and adult rats after acute or repeated exposures to chlorpyrifos or chlorpyrifos-oxon. Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 63(2), 209-224. <https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2012.03.015>
- Mie, A., Ruden, C., & Grandjean, P. (2018). *Safety of safety evaluation of pesticides: Developmental neurotoxicity of chlorpyrifos and chlorpyrifos-methyl. Environmental Health*, 17, 77. <https://doi.org/10.1186/s12940-018-0421-y>
- Nishi, K., & Singh-Hundal, S. (2013). *Chlorpyrifos-induced toxicity in reproductive organs of female Wistar rats. Food and Chemical Toxicology*, 62, 732-738. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2013.10.006>
- Perera, F. P., Rauh, V., Tsai, W. Y., Kinney, P., Camann, D., Barr, D., & et al. (2003). *Effects of transplacental exposure to environmental pollutants on birth outcomes in a multiethnic population. Environmental Health Perspectives*, 111(2), 201-205. <https://doi.org/10.1289/ehp.5742>
- Rauh, V. A., Garfinkel, R., Perera, F. P., Andrews, H. F., Hoepner, L., Barr, D. B., et al. (2006). *Impact of prenatal chlorpyrifos exposure on neurodevelopment in the first 3 years of life among inner-city children. Pediatrics*, 118(6), e1845-e1859. <https://doi.org/10.1542/peds.2006-0338>
- Rauh, V. A., Arunajadai, S., Horton, M., Perera, F., Hoepner, L., Barr, D. B., & Whyatt, R. (2011). *Seven-year neurodevelopmental scores and prenatal exposure to chlorpyrifos, a common agricultural pesticide. Environmental Health Perspectives*, 119(8), 1196-1201. <https://doi.org/10.1289/ehp.1003160>
- Rauh, V. A., Perera, F. P., Horton, M. K., Whyatt, R. M., Bansal, R., Hao, X., et al. (2012). *Brain anomalies in children exposed prenatally to a common organophosphate pesticide. Proceedings of the National Academy of Sciences*, 109(20), 7871-7876. <https://doi.org/10.1073/pnas.1203396109>
- Russell, L. C., Armstrong, N. H., Buchanan, A. T., Eells, J. B., Mohammed, A. N., Ross, M. K., & Nail, C. A. (2017). *Decreased anxiety in juvenile rats following exposure to low levels of chlorpyrifos during development. Neurotoxicology*, 59, 183-190. <https://doi.org/10.1016/j.neuro.2015.11.016>

- Sheppard, L., McGrew, S., & Fenske, R. A. (2020). *Flawed analysis of an intentional human dosing study and its impact on chlorpyrifos risk assessment*. *Environmental International*, 143, 105905. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2020.105905>
- U.S. EPA [Environmental Protection Agency]. (1985). *History (1970-1985)*. Recuperado el 10 de noviembre de 2021 de <https://archive.epa.gov/epa/aboutepa/epa-history-1970-1985.html>
- U.S. EPA [Environmental Protection Agency]. (1987). *Guidance for the reregistration of pesticide products containing chlorpyrifos as the active ingredient 059101*. Recuperado el 6 de diciembre de 2022 de <https://nepis.epa.gov/Exe/ZyPURL.cgi?Dockey=9101VKUO.TXT>
- U.S. EPA [Environmental Protection Agency]. (1997). *Agreement reached between EPA and chlorpyrifos pesticide registrants*. Press Advisory, Communications, Education and Public Affairs. Recuperado el 6 de diciembre de 2022 de [https://www.epa.gov/archive/epapages/newsroom\\_archive/newsreleases/e907eeff3f785ccd852564ae0050269c.html](https://www.epa.gov/archive/epapages/newsroom_archive/newsreleases/e907eeff3f785ccd852564ae0050269c.html)
- U.S. EPA [Environmental Protection Agency]. (1998). *Chlorpyrifos – FQPA requirement*. Report of the Hazard Identification Assessment Review Committee, Office of Pesticide Programs. Recuperado el 6 de diciembre de 2022 de [https://archive.epa.gov/scipoly/sap/meetings/web/pdf/hed\\_ra.pdf](https://archive.epa.gov/scipoly/sap/meetings/web/pdf/hed_ra.pdf)
- U.S. EPA [Environmental Protection Agency]. (2004). *Overview of the ecological risk assessment process in the Office of Pesticide Programs*. Office of Prevention, Pesticides, and Toxic Substances, Office of Pesticide Programs. Recuperado el 6 de diciembre de 2022 de <https://www.epa.gov/sites/default/files/2014-11/documents/ecorisk-overview.pdf>
- U.S. EPA [Environmental Protection Agency]. (2006). *Reregistration Eligibility Decision (RED) for Chlorpyrifos*. Recuperado de [https://www3.epa.gov/pesticides/chem\\_search/reg\\_actions/reregistration/red\\_PC-059101\\_1-Jul-06.pdf](https://www3.epa.gov/pesticides/chem_search/reg_actions/reregistration/red_PC-059101_1-Jul-06.pdf)
- U.S. EPA [Environmental Protection Agency]. (2009a). *Risks of chlorpyrifos use to federally threatened & endangered species: California red-legged frog (*Rana aurora draytonii*), California tiger salamander (*Ambystoma californiense*), San Francisco garter snake (*Thamnophis sirtalis tetrataenia*), California clapper rail (*Rallus longirostris obsoletus*), salt marsh harvest mouse (*Reithrodontomys raviventris*), Bay checkerspot butterfly (*Euphydryas editha bayensis*), valley elderberry longhorn beetle (*Desmocerus californicus dimorphus*), San Joaquin kit fox (*Vulpes macrotis mutica*), California freshwater shrimp (*Syncaris pacifica*), and Delta smelt (*Hypomesus transpacificus*)*. Environmental Fate and Effects Division, Office of Pesticide Information. Recuperado el 6 de diciembre de 2022 de <https://www3.epa.gov/pesticides/endanger/litstatus/effects/redleg-frog/chlorpyrifos/analysis.pdf>
- U.S. EPA [Environmental Protection Agency]. (2009b). *Withdrawal of Coulston et al. chlorpyrifos toxicity study from HSRB agenda*. Memorandum de D. Edwards, Director, Office of Pesticide Programs, a P. I. Lewis, Designated Federal Officer, Human Studies Review Board, Office of the Science Advisor, Office of Pesticides and Toxic Substances. Recuperado el 6 de diciembre de 2022 de <https://www.sciencedirect.com/scien>

[ce/article/pii/S0160412020318602](https://www.regulations.gov/document/EPA-HQ-OPP-2008-0850-0025)

- U.S. EPA [Environmental Protection Agency]. (2011). *Chlorpyrifos: Preliminary human health risk assessment for registration*. Office of Chemical Safety and Pollution Prevention. Recuperado el 6 de diciembre de 2022 de <https://www.regulations.gov/document/EPA-HQ-OPP-2008-0850-0025>
- U.S. EPA [Environmental Protection Agency]. (2016). *Chlorpyrifos: Revised human health risk assessment for registration review*. Office of Chemical Safety and Pollution Prevention. Recuperado el 6 de diciembre de 2022 de <https://www.regulations.gov/document/EPA-HQ-OPP-2015-0653-0454>
- U.S. EPA [Environmental Protection Agency]. (2017). *Chlorpyrifos: Order denying PANNA and NRDC's petition to revoke tolerances*, 82 Fed. Reg. 16, 581 (April 5). Recuperado el 6 de diciembre de 2022 de [https://www.epa.gov/sites/production/files/2017-03/documents/chlorpyrifos3b\\_order\\_denying\\_panna\\_and\\_nrdc27s\\_petition\\_to\\_revoke\\_tolerances.pdf](https://www.epa.gov/sites/production/files/2017-03/documents/chlorpyrifos3b_order_denying_panna_and_nrdc27s_petition_to_revoke_tolerances.pdf)
- U.S. EPA [Environmental Protection Agency]. (2019). *Basic information about human subjects research*. Office of the Science Advisor. Recuperado el 6 de diciembre de 2022 de <https://www.epa.gov/osa/basic-information-about-human-subjects-research-0>
- U.S. EPA [Environmental Protection Agency]. (2021). *Tolerance Revocations: Chlorpyrifos*. Recuperado el 6 de diciembre de 2022 de <https://www.regulations.gov/document/EPA-HQ-OPP-2021-0523-0001>
- U.S. Geological Survey (USGS). (2021). *National Water-Quality Assessment (NAWQA) Project*. Recuperado el 10 de noviembre de 2021 de [https://water.usgs.gov/nawqa/pnsp/usage/maps/compound\\_listing.php](https://water.usgs.gov/nawqa/pnsp/usage/maps/compound_listing.php)
- Van Wendel de Joode, B., Mora, A. M., Cordoba, L., Quesada, R., Cano, J. C., Faniband, M., Hoppin, J., Eskenazi, B., & Lindh, C. (2014). *In utero mancozeb and chlorpyrifos exposure is associated with decreased fetal growth in the Infants' Environmental Health Study (ISA), Costa Rica. ISEE Conference Abstracts, 2014(1), 2823*. <https://doi.org/10.1289/isee.2014.O-075>
- Van Wendel de Joode, B., Mora, A. M., Lindh, C. H., Hernández-Bonilla, D., Córdoba, L., Wesseling, C., Hoppin, J. A., & Mergler, D. (2016). *Pesticide exposure and neurodevelopment in children aged 6-9 years from Talamanca, Costa Rica. Cortex, 85, 137-150*. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2016.09.003>
- Ventura, C., Ramos-Nieto, M. R., Bourguignon, N., Lux-Lantos, V., Rodríguez, H., Cao, G., Randi, A., Cocca, C., Nuñez, M., Clara, et al. (2016). *Pesticide chlorpyrifos acts as an endocrine disruptor in adult rats causing changes in mammary gland and hormonal balance. Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology, 156, 1-9*. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2015.10.010>
- Whyatt, R. M., Camann, D., Perera, F. P., Rauh, V. A., Tang, D., Kinney, P. L., et al. (2005). *Biomarkers in assessing residential insecticide exposures during pregnancy and effects on fetal growth. Toxicology and Applied Pharmacology, 206(2), 246-254*. <https://doi.org/10.1016/j.taap.2004.11.027>

World Health Organization & Food and Agriculture Organization of the United Nations. (1974). *Pesticide residues in food: Report of the 1973 Joint Meeting of the FAO Working Party of Experts on Pesticide Residues and the WHO Expert Committee on Pesticide Residues, Geneva, 26 November – 5 December 1973*. World Health Organization