

**Efecto de la aspersión de glifosato en la mortalidad por cáncer en la población rural colombiana**

**Autor:**

Caro - Gutiérrez, Haydi Magali, MD -Pontificia Universidad Javeriana

**Tutor:**

Vecino - Ortiz, Andrés Ignacio, PhD - Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health

## **Efecto de la aspersión de glifosato en la mortalidad por cáncer en la población rural colombiana**

### **Resumen**

La evidencia sobre la toxicidad del glifosato en el largo plazo es escasa, especialmente cuando se realiza a través de aspersión aérea, donde la distribución no es controlada. Este estudio procura evaluar el potencial efecto que la aspersión por glifosato puede tener en la mortalidad específica por cáncer y algunos subtipos de cáncer en Colombia utilizando los datos disponibles.

Este trabajo incluyó datos del Departamento Administrativo Nacional de Estadística (DANE) sobre mortalidad específica por cáncer en individuos residentes de áreas rurales y variables de cultivos y erradicación por medio de aspersión aérea proveniente del monitoreo de la Oficina de las Naciones Unidas contra la droga y el delito. Se construyó un pseudopanel cuya unidad de análisis fue la población a nivel departamental por año con variables de mortalidad por cáncer y cultivos de coca.

Este estudio tiene un diseño ecológico y evalúa los efectos de la aspersión en la mortalidad específica por cáncer en la población rural colombiana utilizando diferentes métodos: un modelo de estimadores generalizados de ecuaciones y un modelo de variables instrumentales para conteos y tasas cuya unidad de análisis son los departamentos, dada la imposibilidad de observar la exposición individual; una regresión de panel de efectos fijos y aleatorios de forma comparativa y el método Wild Cluster.

En el modelo con estimadores generalizados de ecuaciones para conteos, se encuentra en general un efecto positivo en la mortalidad por cáncer estadísticamente significativo, pero con coeficientes muy pequeños entre fumigación en el departamento y desarrollo de todos los tipos de cáncer y de cáncer hematopoyético. Esta relación se mantiene débilmente en los rezagos, aunque también hay efectos negativos. En promedio, una hectárea adicional asperjada con glifosato incrementa el número de muertes por cualquier tipo de cáncer en los años posteriores a la exposición al herbicida entre 0,0000004 y 0,000010, ( $p < 0.05$ ). En los casos de mortalidad por cáncer hematopoyético después de la exposición al herbicida el rango del coeficiente está entre -0,000030 y 0,000010; el de linfoma Hodgkin entre 0,000005 y -0,000007; y no tiene efecto en el número de muertes por Linfoma no Hodgkin.

Los resultados comparativos de la regresión panel de efectos fijos a nivel de departamento y año con errores estándar clusterizados y la regresión panel de efectos aleatorios no demuestran efecto de la aspersión en los desenlaces excepto en linfoma Hodgkin para las variables de aspersión rezagada a 1 y 2 años con significancia estadística. Los coeficientes de cada regresión en general no son diferentes, lo cual indicaría la no endogeneidad.

Con el método de combinación de “Wild-Bootstrap” con clusterización, no se encuentra efecto de la aspersión en ninguno de los desenlaces.

Cuando se instrumenta la variable independiente hay una medición más consistente, pequeña pero estadísticamente significativa del efecto de la aspersión en el conteo de muertes por todos los tipos de cáncer, Linfoma no Hodgkin y Linfoma Hodgkin. Sin embargo, ese

efecto se desvanece cuando se realiza la estimación con tasas de mortalidad. Este estudio no encontró efectos significativos de la aspersión de glifosato en la mortalidad por cáncer en áreas rurales de Colombia.

## **1. Introducción**

El Glifosato es un “químico compuesto de la sal isopropilamina de N- fosfometilglicina, potasio, amonio, y otros agentes inorgánicos, utilizado principalmente en la agricultura y en la jardinería como herbicida” (Myers, y otros, 2016). También se le ha dado uso en las estrategias de control de cultivos ilícitos principalmente en la erradicación de la coca y la amapola, aunque en una proporción relativamente menor que en su uso comercial, donde se estima que se dedica entre el 85% y 90% de su mercado. (Solomon, K; Anedón, A; Cerdeira, A; Marshall, J; Sanín, L, 2005)

Inicialmente los plaguicidas que contienen glifosato fueron clasificados por la Environmental Protection Agency (EPA) en la categoría toxicológica III (ligeramente tóxico) y en el grupo E de oncogenicidad como no carcinogénico para humanos. (United States Environmental Protection Agency. (EPA), 1993), pero La Agencia Internacional para la Investigación sobre el Cáncer (IARC) reclasificó

en 2015 el glifosato en la categoría 2A, probablemente cancerígeno para los humanos. (Kathryn, y otros, 2015) y (International Agency for Research on Cancer, 2015).

La evidencia disponible en Colombia y el mundo sobre los potenciales efectos carcinogénicos de este producto es escasa. Especialmente en el contexto de la fumigación a cultivos ilícitos, dado que este compuesto es asperjado en forma incontrolada (e.g. fumigación aérea) y sin el uso de dispositivos de protección por parte de aquellos expuestos como ocurre en la aplicación ocupacional. Este estudio procura utilizar los datos disponibles en el país para contribuir con la literatura científica en cuanto a la relación entre fumigación aérea con glifosato y mortalidad por cáncer.

## **2. Revisión de la literatura**

Se han propuesto diversas taxonomías para clasificar los distintos tipos de estudios clínicos, de acuerdo con el tipo de asignación a la exposición, a la temporalidad de la ocurrencia del evento y a la unidad de análisis. Por tipo de estudio tenemos ensayos aleatorizados, pseudo experimentales, cohorte, casos y controles, y ecológicos. Según la asignación de la exposición pueden ser aleatorios, por conveniencia o fuera de control del investigador. Por temporalidad se pueden clasificar en prospectivos o retrospectivos; y según la unidad de análisis pueden ser individuales o poblacionales. (Hernández, Garrido, & López, 2000)

El presente estudio se ubica en el grupo de los estudios ecológicos o de conglomerado, pues para el análisis se contó con información de la exposición no controlada de la población por departamento, es decir, la unidad de análisis no es individual sino poblacional.

Con respecto a la asignación de la exposición ésta se puede clasificar en experimental, ocupacional, o de exposición indirecta. La exposición experimental o quasi-experimental en ambientes controlados es utilizada muchas veces en estudios biomoleculares. La exposición ocupacional es la que ocurre en el lugar de trabajo, y para el caso del glifosato puede ocurrir por contacto directo o por inhalación, ya sea por uso en la agricultura o en la estrategia de control de cultivos ilícitos. La exposición indirecta es a través del ambiente, por ingestión de alimentos o agua e inhalación de aire contaminados.

En la literatura se describen estudios con exposición experimental en ambientes controlados, por ejemplo, en células humanas normales (Monroy, Cortés, Sicard, & Groot, 2005) concluye que el glifosato tiene efectos dosis-dependientes que alteran la estructura del ADN (Ácido desoxirribonucleico), paso inicial de la carcinogénesis. Otros estudios encontraron toxicidad de glifosato para las células reproductivas humanas al desencadenar apoptosis y necrosis. (Richard, Moslemi, Sipahutar, Benachour, & Seralini, 2005) y (Benachour, 2009). Estudios realizados en el norte de Ecuador (Paz, y otros, 2007) encuentran un mayor grado de daño en el ADN de personas expuestas a la fumigación aérea con glifosato en comparación con controles. En otros casos se sugiere que el daño genotóxico asociado con la aspersion con glifosato es pequeño y parece ser transitorio, (Bolognesi, Carrasquilla, Volpi, Solomon, & Marshall, 2009) al no encontrar asociación significativa entre el contacto directo auto reportado con los aerosoles de erradicación y la frecuencia de linfocitos

binucleados con micronúcleos. En otro estudio molecular (Martínez, Reyes, Geliebter, & Reyes, 2006) se confirma el efecto citotóxico para células humanas como base molecular de la exposición a glifosato y el desarrollo de Linfoma No Hodgkin (LNH).

### **2.1. Evidencia de toxicidad humana por glifosato**

Estudios secundarios como las revisiones sistemáticas sobre los efectos en la salud del ser humano (Sanborn, 2007), (Higgins, J; Green,S, 2011) y (Rico, Scoppetta, Alzate, & González, 2016), coinciden en que la exposición indirecta a glifosato se relaciona con síntomas dermatológicos, neurológicos menores, oftalmológicos como inyección conjuntival, lagrimeo y visión borrosa, problemas respiratorios indefinidos y manifestaciones del sistema reproductivo como disfunción sexual y problemas de fertilidad (Mink & Mandel, 2011).

Cheruki y otros (Cherukuri, y otros, 2014) observaron que la mortalidad en los casos de intoxicación aguda con glifosato se debe a la toxicidad inherente y a la falta de un tratamiento eficaz.

Otros estudios señalan efectos adversos de mayor gravedad en la población expuesta, como nefrotoxicidad, hepatotoxicidad, efectos en los sistemas gastrointestinal y cardiovascular y han descrito letalidad hasta 30% cuando es ingerido (Wunnapuk, y otros, 2014).

Adicionalmente (Sanborn, 2007) y (Solomon, K; Anedón, A; Cerdeira, A; Marshall, J; Sanín, L, 2005) han encontrado una correlación entre la exposición a herbicidas antes de la concepción, con abortos espontáneos y mayor riesgo de muerte fetal.

Existen algunos estudios colombianos sobre los efectos de la exposición indirecta a glifosato en la salud. Por ejemplo, Idrovo (Idrovo J. , 2004) describe los potenciales efectos adversos sobre la salud humana por el uso de plaguicidas en el programa de erradicación de cultivos ilícitos, evidencia lesiones dérmicas, conjuntivitis e infecciones gastrointestinales y respiratorias, como los síntomas más frecuentemente asociados a la exposición a este químico. Más recientemente, una revisión sistemática de la literatura publicada en Colombia (Campuzano, 2017) encuentra efectos agudos como náuseas, vómito, dolor abdominal y retro esternal cuando es ingerido; cefalea, malestar general, mialgias y parestesias cuando han tenido contacto por derrame en las prendas de los individuos; ardor, eritema, edema y prurito a nivel local cuando han tenido contacto cutáneo directo; y efectos crónicos como edema pulmonar, neumonitis, disfunción hepática, renal y disritmias, de la exposición a glifosato. Concluye que es toxico y compromete varios sistemas del organismo, en personas expuestas. Otros autores (Sanin, Carrasquilla, Solomon, Cole, & Marshall, 2009) encontraron que las mujeres que viven en regiones con mayor frecuencia de aspersión (Boyacá, Sierra Nevada de Santa Marta, Nariño, Putumayo y Valle del Cauca) informaron un mayor tiempo en la recuperación de la fertilidad después de la fumigación;

sin embargo, la fecundidad reducida en otras regiones no se asoció con el patrón de aspersión aérea y concluyen que “las diferencias observadas pueden ser producidas por exposiciones a factores ambientales, programas anticonceptivos en la región o angustia psicológica.”

Dado que otro uso importante del glifosato es en la agricultura, existe exposición ocupacional en trabajadores del campo y, por lo tanto, los efectos asociados al glifosato no pueden ser relacionados únicamente con la aspersión. En el reporte del Instituto Nacional de Salud de 2007 se evidencia que el herbicida glifosato se utiliza ampliamente en la agricultura (Londoño, Gloria Instituto Nacional de Salud, 2007). Un estudio descriptivo realizado en personas procedentes de áreas asperjadas por glifosato como herbicida en agricultura (exposición ocupacional) en Huila, Tolima, Putumayo, Guaviare, Santander, Antioquia, Magdalena y La Guajira, durante 2005 y 2006 (Varona, y otros, 2009), no encontró una asociación fuerte entre la exposición a glifosato asperjado y los efectos en la salud.

Un pseudo experimento (Camacho & Mejía, 2017) que metodológicamente empleó un panel de registros de salud individuales para estudiar los efectos de la fumigación aérea de glifosato, controló la extensión del cultivo de coca en el municipio de residencia y las fechas específicas de aspersión. Incluyó efectos fijos individuales, comparó la prevalencia de afecciones médicas para la misma persona en diferentes niveles de exposición al herbicida utilizado en las campañas de fumigación aérea. Encuentran un aumento en el número de consultas médicas relacionadas con enfermedades dermatológicas y respiratorias y el número de abortos espontáneos en expuestos (Camacho & Mejía, 2017).

## **2.2. La relación del glifosato con el cáncer**

La mayoría de los estudios en cuanto a la asociación entre la exposición y la incidencia de cáncer, se han desarrollado en un ambiente de exposición ocupacional. Por ejemplo, un estudio (De Roos, y otros, 2005) de cohorte prospectiva a 57.311 agricultores usuarios de pesticidas en Iowa y Carolina del Norte, mediante una regresión de Poisson no encuentra una asociación entre la exposición a glifosato y la incidencia de cáncer total o en subtipos de cáncer.

Estudios de casos y controles (Hardell & Eriksson, 1999); (Hardell, Eriksson, & Nordstrom, 2002) han demostrado una relación entre el glifosato y riesgo de linfoma No Hodgkin tres veces superior. En Canadá, se encontró un riesgo incrementado de desarrollo de LNH asociado con el uso de glifosato usado por más de 2 días al año (OR = 2,1). Así mismo, después de controlar por otros pesticidas un estudio del Instituto Nacional de Cáncer en este mismo país, evidencia un mayor riesgo de LNH en hombres asociado al uso de glifosato (OR = 2,1) (Elbetieha, Da'as, Khamas,, & Darmani, 2001).

Una investigación (Sorahan, 2015) llevada a cabo en usuarios de pesticidas reclutados en el estudio estadounidense de salud en agricultura (AHS) desarrollado para encontrar una relación entre el mieloma múltiple en 1993 a 2001 y el uso de glifosato, encontró 22

casos de mieloma múltiple en una base de datos de 40.719 personas. Esta relación no resultó estadísticamente significativa para el riesgo de mieloma múltiple en relación con los días acumulados reportados por el uso de glifosato.

Una revisión sistemática y una serie de metaanálisis sobre el linfoma no Hodgkin (LNH) y la exposición ocupacional agrícola, incluyó estudios realizados en países de altos ingresos e informó asociación entre las exposiciones a los pesticidas en entornos agrícolas ocupacionales y subtipos de LNH (Schinasi & Leon, 2014).

### **2.3. Aspersiones con glifosato para combatir cultivos ilícitos en Colombia**

Según el monitoreo de la Oficina de las Naciones Unidas contra el Delito y la Droga (UNODC) que hace censos anuales basados en el análisis de imágenes de satélite que cubre todo el territorio nacional, excepto las islas de San Andrés y Providencia, las cifras de cultivos de coca en Colombia se estiman en 146.000 hectáreas (ha) en 2016. Seis departamentos tienen menos de 50ha de coca: Santander, Magdalena, Cesar, Guainía, Boyacá y Arauca. Por el contrario, Nariño, Putumayo y Norte de Santander concentran el 63% de todos los cultivos de coca del país. En el censo de 2016 se mantienen tres departamentos libres de cultivos de coca: Caldas y Guajira desde 2014 y Cundinamarca desde el año 2012. (Oficina de las Naciones Unidas contra la Droga y el Delito, 2017)

Desde enero de 1992, el Consejo Nacional de Estupefacientes autorizó el inicio de la fumigación con herbicidas mediante aspersión aérea sobre cultivos ilícitos en Colombia. Años después, en 1999, en el contexto del Plan Colombia, la aspersión aérea se convierte en

una estrategia conjunta de los gobiernos de Colombia y los Estados Unidos como parte de la política antidrogas dirigida hacia la reducción de la producción mediante la fumigación y la erradicación manual de los cultivos. (Gaviria, 2016). Las fumigaciones aéreas continuaron hasta finales de 2015, cuando se suspendieron con motivo de los reportes de la IARC donde se declara su posible relación con cánceres de las células sanguíneas (hematopoyéticos) (Gobierno Nacional de Colombia, 2015).

Con esta revisión de la literatura, es claro que la evidencia sobre la toxicidad y el potencial carcinogénico del glifosato en el largo plazo es escasa, especialmente cuando se distribuye por aspersión aérea donde la distribución no es controlada, los mecanismos de exposición son potencialmente diferentes a aquellos en el contexto ocupacional y los individuos expuestos no tienen mecanismos de protección. Debido a los problemas analíticos que genera la baja incidencia y diagnóstico de cáncer en poblaciones rurales y la dificultad de observar la exposición a nivel individual, muy pocos estudios poblacionales se han realizado para evaluar la relación entre incidencia de cáncer y exposición a glifosato. Este estudio procura contribuir al cuerpo de la evidencia que está siendo generada en este aspecto por medio de un estudio poblacional y ecológico utilizando un proxy para exposición poblacional (el promedio de hectáreas asperjadas por departamento y año en Colombia) y un proxy de incidencia de cáncer en áreas rurales (mortalidad específica debida a cáncer y algunos subtipos de cáncer).

### **3. Métodos**

#### **3.1.Datos**

En este estudio utilizamos el consolidado de defunciones codificado por causas de muerte, validado y procesado por el Departamento Administrativo Nacional de Estadística (DANE) para el periodo comprendido entre los años 2008 a 2016. Esta base de datos contiene información del país por departamento de residencia y ocurrencia, área, sexo, nivel educativo, edad y régimen de afiliación al sistema general de seguridad social del fallecido, entre otros datos tomados a partir de certificados de defunción físicos y digitales. La causa básica de muerte fue identificada en todos los individuos y se encuentra codificada bajo la clasificación estadística internacional de enfermedades (CIE 10) y para obtener los desenlaces de interés se sustrajo el código a dos cifras de tal forma que se obtuvieron todos los casos de muertes causados por problemas de salud relacionados con cáncer de cualquier tipo, cáncer de tipo hematopoyético, linfoma Hodgkin y linfoma no Hodgkin.

La base de datos del DANE incluye 1,845,651 muertes en los 9 años observados. Excluimos las observaciones que corresponden a defunciones de individuos con residencia urbana debido a que estos tienen una probabilidad cercana a cero de estar expuestos a las aspersiones con glifosato, las cuales se realizan en áreas rurales. También se excluyeron las observaciones sin dato de la variable área

de residencia. Se realizó una prueba de robustez mediante  $\chi^2$  para evaluar la existencia de diferencias entre las variables categóricas sexo y edad del grupo excluido (área de residencia sin dato) y el grupo incluido en la muestra (área de residencia rural) y se encontró que existen diferencias significativas entre los dos grupos ( $p < 0,001$ ) para ambas variables. Probablemente estas diferencias entre los individuos participantes y no participantes originen diferencias en la variable resultado; este sesgo conocido como sesgo de selección se tiene en cuenta en la discusión del artículo.

La base de datos de mortalidad se unió con la base departamental de fumigación aérea con glifosato, cultivos de coca y áreas objeto de erradicación manual, obtenida del monitoreo de la Oficina de las Naciones Unidas contra el Delito y la Droga (UNODC) que recopila departamentos afectados desde el año 2001 a 2016.

La muestra utilizada en este estudio incluye departamentos afectados por mortalidad por cáncer y cultivos de coca tomados a través de registros individuales con los siguientes criterios: 1) residencia en un centro poblado o en un área rural dispersa; 2) la causa básica de la muerte es algún tipo de cáncer y 3) fallecidos entre 2008 y 2016. Basados en estos criterios de inclusión nuestra muestra final comprende un pseudopanel que describe el conteo de defunciones por cáncer, tasas brutas de mortalidad y el número de hectáreas cultivadas, asperjadas y erradicadas manualmente de hoja de coca por departamento y año en 33 departamentos y a lo largo de 7 años, puesto que las fumigaciones fueron suspendidas en el año 2015.

En la tabla 1 se muestra el promedio de hectáreas de cultivo de coca, hectáreas objeto de aspersión aérea y erradicación manual, obtenido del censo de la Oficina de las Naciones Unidas en Colombia para cada departamento durante el periodo 2008 a 2016. En 24 departamentos se encontraron cultivos o aspersión o erradicación en el periodo de estudio.

**<Insertar tabla 1>**

Se debe tener en cuenta que en los estudios ecológicos como el nuestro de grupos múltiples las unidades de observación son los diferentes departamentos en varios periodos de tiempo (años) a partir de las cuales se comparan las tasas de mortalidad por cáncer y conteos de muertes por cáncer, como se describirá en la metodología más adelante. Los diseños ecológicos son también llamados incompletos debido a que desconoce la distribución de las características a nivel de cada individuo (Kleinbaum, Kupper, & Morgenstern, 1982). Es por esto que con los datos de mortalidad y con base en la literatura médica resumida anteriormente, en nuestro ejercicio empírico construimos cuatro grupos de desenlaces basados en la causa básica de muerte codificada según la clasificación internacional de enfermedades (CIE 10) de acuerdo al tipo de cáncer por departamento y por año: 1) mortalidad por cualquier tipo de cáncer; 2) mortalidad por cáncer de los órganos hematopoyéticos; 3) mortalidad por linfoma Hodgkin; 4) mortalidad por Linfoma No Hodgkin.

La tabla 2 muestra la estadística descriptiva de los diagnósticos considerados en las estimaciones, y las variables independientes. Las cifras de muertes por cáncer constituyen el promedio del número de casos por departamento y año en 24 departamentos en los que se

identificaron cultivos de coca, aspersiones y erradicación manual en el periodo 2008-2016. Los valores de aspersión y erradicación representan el número de hectáreas (Ha) de cultivos, aspersión y erradicación por departamento y año.

**<Insertar tabla 2>**

### **3.2. Estrategia empírica**

Nuestra estrategia empírica propone evaluar la relación entre mortalidad por cáncer y exposición a fumigación aérea por glifosato. Utilizamos cuatro métodos de estimación. Primero, utilizamos un modelo de estimación de ecuaciones generalizadas (GEE, Generalized Estimating Equations) con forma funcional binomial negativa. Segundo, se estimó un modelo con mínimos cuadrados ordinarios con el método que combina Wild- Bootstrap con clusterización, ya que toma en cuenta la posible autocorrelación temporal del término error debido a que puede haber grupos de departamentos afectados por características de la zona. Tercero, se realiza una regresión panel con efectos fijos a nivel de departamento y año con errores estándar clusterizados y de forma comparativa una regresión panel de efectos aleatorios por año para evaluar la heterogeneidad no observable. Cuarto, realizamos un modelo de variables instrumentales con dos instrumentos diferentes usados por separado para tratar la potencial endogeneidad derivada de la relación inversa existente entre vivir en zonas susceptibles a ser fumigadas y la incidencia de cáncer.

### **3.3. Estimación de ecuaciones generalizadas**

La primera aproximación empírica utiliza un modelo de ecuaciones de estimación generalizadas con familia binomial negativa a nivel de departamento. También un modelo con especificación lineal fue realizado.

Las estimaciones son consistentes bajo el supuesto de que se utiliza un desenlace de conteo (muertes) con varianza superior a la media (razón para utilizar regresión binomial negativa versus Poisson), con correlaciones temporales y en el que el término de error se supone ortogonal a la aspersión aérea.

Este modelo tiene en cuenta la falta de independencia en el tiempo entre las observaciones, al modelar de forma separada la asociación dentro de las observaciones que sería la respuesta promedio esperada y la asociación entre las respuestas repetidas del mismo departamento. Esto permite obtener coeficientes que describen el cambio en el tiempo de la respuesta promedio en la población y la manera como ese cambio es afectado por las variables explicativas (Liang & Zeger, 1986).

Para evaluar el efecto en el tiempo de la exposición a glifosato, quisimos incluir valores rezagados de la variable explicativa aspersión e incluimos como control en el modelo rezagos de 1 y 2 años, los cuales asumimos están relacionados al potencial tiempo de carcinogénesis y oncogénesis del glifosato desde el momento de la exposición hasta el momento de la muerte. Sin embargo, se debe tener en cuenta que no se ha documentado un periodo de tiempo específico debido a las características propias de la carcinogénesis, al desarrollo multifactorial, y que las pruebas de la carcinogenicidad del glifosato en humanos y su temporalidad son limitadas a pesar de que existe fuerte evidencia de carcinogenicidad del glifosato en animales experimentales (International Agency for Research on Cancer, 2015).

### 3.3.1. Estimación de tasas de mortalidad

Con los registros de muertes y las proyecciones de población rural del Dane por departamento y año, se estimaron las tasas brutas de mortalidad por cáncer y subtipos de cáncer, que expresa el número de fallecidos en cada periodo (año), por cada 100.000 habitantes de la población rural por departamentos.

Se desarrolló el modelo de ecuaciones de estimación generalizadas con familia binomial negativa a nivel de departamento, teniendo en cuenta como variables dependientes las tasas brutas de mortalidad específica por cáncer con transformación logarítmica dado que asumimos una muestra pequeña y una distribución no normal y como variables independientes la aspersión y las variables rezagadas de la aspersión.

### 3.4. Variables instrumentales

Debido a la existencia de endogeneidad entre el término de error y la variable independiente (aspersión), se realizaron dos modelos de variables instrumentales con dos instrumentos diferentes para aproximar el estimador de la variable independiente a su valor real.

Los instrumentos propuestos son erradicación manual y tasa representativa del mercado, utilizados por separado y se considera son teóricamente exógenos.

El primer instrumento erradicación manual se utilizó porque es una alternativa de control de cultivos ilícitos que se hace de forma manual y directa con las plantas al ser arrancadas de raíz. Esta variable varía en función de las áreas con mayor afectación de cultivos, y no afecta la mortalidad por cáncer (Oficina de las Naciones Unidas contra la Droga y el Delito, 2017).

El segundo instrumento es la Tasa Representativa del Mercado (TRM) y se utilizó porque sus comportamientos pueden influir en la determinación del precio al que es vendida la pasta de coca a los compradores internacionales. El incremento del precio del dólar es un incentivo para incrementar su producción (Oficina de las Naciones Unidas contra la Droga y el Delito, 2017). El mercado de la coca es regido por las reglas básicas de oferta y demanda (Jaén & Dynner, 2007), por tanto, la evolución de los precios tiene una relación positiva con la oferta, lo que se traduce en incremento de los cultivos y a su vez en medidas del gobierno para tratar de contenerlos. Entonces la TRM se relaciona con la aspersión con glifosato, pero no se esperaría que tuviera relación con la mortalidad por cáncer.

La instrumentación de la variable aspersión se realizó con dos instrumentos usados de forma separada y en cada regresión se usó efectos fijos de año y también por departamento.

Las variables instrumentales deben ser plausibles para evaluar el impacto y deben cumplir las condiciones de relevancia y de exogeneidad. El supuesto de relevancia requiere que el instrumento sea estadísticamente significativo en la primera etapa de la estimación de mínimos cuadrados en dos etapas. (Bernal & Peña, 2011). En la regresión de la primera etapa, el estadístico F de significancia de la variable instrumental erradicación es 13,27 estadísticamente significativo al 1% y el de la variable instrumental tasa representativa del mercado es de 12 estadísticamente significativo al 1%, lo que indica que cada instrumento es relevante. La condición de exogeneidad del instrumento implica establecer la correlación entre el instrumento y el error, deben estar relacionados con la variable independiente aspersión, pero no con la dependiente mortalidad por cáncer, razón por lo cual se realizaron pruebas para evaluar la validez de los instrumentos utilizados. Estas pruebas se encuentran en la tabla número 3. La variable endógena aspersión se instrumenta con las variables erradicación y TRM de forma separada. El coeficiente de determinación  $R^2$ , se obtiene como medida de bondad de ajuste de la relación entre cada instrumento y la variable instrumentada.

Adicionalmente realizamos una prueba de falsificación donde falsificamos el efecto de los dos instrumentos en la muerte por evento cerebrovascular sin encontrar ningún efecto.

**<Insertar tabla 3>**

El estimador LATE (en inglés local average treatment effect) fue propuesto para identificar el impacto de la aspersión ante cambios locales del instrumento, cuando el efecto del tratamiento es heterogéneo (Imbens & Angrist, 1994). Mide el efecto de la aspersión sobre el subgrupo sobre el cual se aplica un cambio en la variable instrumental (Frölich, 2007).

#### **4. Resultados**

Los resultados que presentamos a continuación se obtuvieron de los diferentes modelos planteados en la estrategia empírica en 24 departamentos afectados por cultivos. Y de forma comparativa se corrieron los mismos modelos incluyendo los departamentos sin afección por cultivos (Ver anexos).

Utilizamos cuatro variables dependientes diferentes que corresponden a los diagnósticos de causa básica de muerte identificados en la base del estudio que la literatura previa ha relacionado con la exposición al glifosato (International Agency for Research on Cancer, 2015). La Tabla 4 presenta nuestras estimaciones de referencia de la ecuación para los desenlaces por cáncer utilizando los estimadores

generalizados de ecuaciones, que asume exogeneidad de la aspersión y se encuentra en general una relación positiva estadísticamente significativa, pero con coeficientes muy pequeños entre fumigación en el departamento y desarrollo de todos los tipos de cáncer y de cáncer hematopoyético. Esta relación se mantiene débilmente en los rezagos, aunque también hay efectos negativos, por lo que consideramos que estos hallazgos no son claros y demuestra endogeneidad de la aspersión.

**<Insertar tabla 4>**

Con el método de combinación de “Wild-Bootstrap” con clusterización, los coeficientes son negativos para todos los desenlaces (Tabla 5).

**<Insertar tabla 5>**

De forma comparativa se presentan los resultados de una regresión panel de efectos fijos a nivel de departamento y año con errores estándar clusterizados y una regresión panel de efectos aleatorios. No se encuentra efecto de la aspersión en los desenlaces excepto en linfoma Hodgkin para las variables de aspersión rezagada a 1 y 2 años con significancia estadística. Los coeficientes en cada regresión no son diferentes en general, lo cual señalaría la no endogeneidad. (Tabla 6).

**<Insertar tabla 6>**

En la tabla 7 se pueden encontrar los resultados del modelo con las variables instrumentales. Cuando se evalúan los resultados con métodos de conteo, se encuentra una relación estadísticamente significativa del efecto de la aspersión en la mortalidad por todos los tipos de cáncer, Linfoma no Hodgkin y Linfoma Hodgkin. El modelo de variables instrumentales con dos instrumentos diferentes (erradicación manual y tasa de cambio promedio anual) se controla por dummies de departamento y año. Con el primer instrumento se encuentra que, en promedio, un aumento de una hectárea de erradicación manual incrementa en 0,00003 el número de muertes por cualquier tipo de cáncer, linfoma no Hodgkin y linfoma Hodgkin.

Con el segundo instrumento, la regresión muestra que en promedio un aumento de un peso en la TRM aumenta el número de muertes por cualquier tipo de cáncer en 0,00003, por linfoma no Hodgkin y linfoma Hodgkin.

Un aumento de la TRM estaría relacionado con un aumento en los precios internacionales de la coca y por la ley de oferta y demanda se aumentaría la producción de cultivos de coca y por ende las medidas de control y erradicación.

Para entender de otra forma el impacto tuvimos en cuenta también el efecto relativo donde el cambio porcentual producido en el número total de muertes por cualquier tipo de cáncer ante un cambio absoluto en las hectáreas objeto de erradicación manual es de 0,027%, por cáncer de tipo hematopoyético es 0,026%, por linfoma no Hodgkin 1,87% y por linfoma Hodgkin 8,5%.

El cambio porcentual producido en el número total de muertes por cualquier tipo de cáncer ante un cambio absoluto en la TRM es de 0,029%, por cáncer de tipo hematopoyético es 0,027%, por linfoma no Hodgkin 2,01% y por linfoma Hodgkin 8,42%.

**<Insertar tabla 7**

Adicionalmente se tuvo en cuenta una tercera estrategia con desenlaces medidos como el logaritmo natural de las tasas brutas de mortalidad por cáncer con el modelo de ecuaciones generalizadas, que expresa el número de fallecidos en cada periodo (año), por cada 100.000 habitantes de la población rural por departamentos. No se encontró efecto de la aspersión con glifosato en las tasas de mortalidad por cáncer (Tabla 8).

**<Insertar tabla 8>**

Adicionalmente el efecto de la aspersión en las tasas de mortalidad también fue evaluado con el modelo de variables instrumentales y tampoco se encontró un efecto positivo (Tabla 9).

**<Insertar tabla 9>**

## 5. Discusión

Este estudio evalúa los efectos de la fumigación aérea con glifosato, usado para controlar los cultivos ilícitos, en la mortalidad por cáncer en la población rural colombiana. Mediante el uso de datos en mortalidad y población del DANE a nivel departamental, e información del censo de la UNODC sobre el alcance de las áreas de fumigación aérea a nivel departamental, se construyó un pseudo-panel de departamentos durante siete años de observación.

La muestra incluyó observaciones procedentes del área rural y se excluyó las “sin dato” en la variable área de procedencia. Se encontró diferencias estadísticamente significativas en algunas variables entre el grupo excluido (sin dato del área residencia) y el grupo incluido (con área de residencia rural), lo cual debe tenerse en cuenta por el posible sesgo de selección.

Nuestros resultados indican solamente mortalidad, no incidencia de cáncer, por tanto, hay variables asociadas a la mortalidad condicional en la incidencia que podrían estar afectando los resultados. No existen datos de exposición a glifosato ni incidencia de cáncer a nivel individual por lo cual no es posible evaluar la variabilidad en la exposición individual para hacer estimaciones a este respecto. Es por esta razón que tratamos de circunscribir la población expuesta (denominador) tanto como fue posible a la población rural de departamentos con presencia de hoja de coca. Con los datos disponibles actuales, estimaciones ecológicas como esta, aunque imperfectas, son la mejor metodología posible para estimar empíricamente los efectos poblaciones del glifosato.

En nuestras estimaciones, utilizamos varios modelos de panel asumiendo la exogeneidad de la relación entre glifosato y mortalidad por cáncer. Para esto, se realiza un primer modelo con estimadores generalizados de ecuaciones de familia binomial negativa, a lo largo de 7 años para conteos y se encuentra en general un efecto positivo estadísticamente significativo, pero con coeficientes muy pequeños entre fumigación en el departamento y mortalidad por todos los tipos de cáncer y de cáncer hematopoyético. Esta relación se mantiene débilmente en los rezagos, aunque también hay algunos efectos negativos.

En el modelo con estimadores generalizados de ecuaciones para tasas brutas de mortalidad por cáncer, tampoco se encontró un efecto consistente de la aspersión con glifosato.

Con el método que combina Wild- Bootstrap con clusterización, no se encontró efecto de la aspersión en la mortalidad por cáncer.

En el comparativo de una regresión panel de efectos fijos a nivel de departamento y año con errores estándar clusterizados y una regresión panel de efectos aleatorios no se encuentra efecto de la aspersión en los desenlaces excepto en linfoma Hodgkin para las variables de aspersión rezagada a 1 y 2 años con significancia estadística.

La siguiente fase fue evaluar la relación entre la fumigación por glifosato y la incidencia de cáncer utilizando un modelo que asume la endogeneidad de la relación. Para esto, instrumentamos esta relación utilizando dos instrumentos diferentes por separado, erradicación manual de hoja de coca y la tasa representativa del mercado del dólar. Se evaluó la fortaleza de estos instrumentos y se demostró que cada uno de ellos es relevante con significancia estadística del estadístico F.

Con el instrumento erradicación podría pensarse que existiera una relación con la variable dependiente, por ejemplo, en una población socialmente fuerte que rechace la aspersión y prefiera el método manual, y a su vez cuente con servicios de salud apropiados que le permitan diagnosticar en mayor medida el cáncer. Para evaluar esta hipótesis, evaluamos el índice de necesidades básicas insatisfechas (NBI) publicada por el DANE para el año 2005, que es un indicador simple de pobreza de las poblaciones, y se buscó la correlación entre la variable erradicación y la proporción de personas con necesidades básica insatisfechas por departamento. Encontramos una correlación positiva (0.0385) entre estas dos variables, es decir, en los departamentos con mayor número de hectáreas de erradicación manual, el índice NBI es mayor, razón que nos permite rechazar la hipótesis de que el instrumento es endógeno por cuenta de que es un proxy de empoderamiento de la población, si se acepta la teoría de que una población más pobre tendrá menos recursos para empoderarse de esta manera.

Una vez validados los instrumentos se corre el modelo con variables instrumentales y se asume endogeneidad en un pseudo panel departamental. Cuando se instrumenta la variable independiente hay un efecto positivo pequeño, pero estadísticamente significativo de la aspersión en el conteo de muertes por todos los tipos de cáncer, Linfoma no Hodgkin y Linfoma Hodgkin. Ese efecto se desvanece cuando se controla por población utilizando tasas de mortalidad a nivel departamental. Probablemente la razón es que no hay un real efecto en la mortalidad por cáncer a nivel departamental; y se debe tener en cuenta que las tasas se hicieron con proyecciones de población rural que en general tienen dificultad de medición. Adicionalmente donde hay menos población hay menor incidencia y más letalidad condicional en que se tiene cáncer, y dado que la aspersión ocurre predominantemente en áreas rurales y en estas zonas es menos probable

realizar un diagnóstico de cáncer por las limitaciones de acceso a servicios de salud, es posible que exista una correlación inversa entre aspersión y diagnóstico de cáncer. Así mismo, la incidencia para algunos tipos de cáncer es menor en zonas rurales debido a la menor exposición a carcinógenos ambientales y menos probabilidades de tener acceso a los servicios de prevención, diagnóstico y tratamiento (Matthews, y otros, 2017).

Se presentaron resultados teniendo en cuenta 24 departamentos afectados por cultivos, y de forma comparativa resultados al aumentar la muestra con la inclusión departamentos sin aspersión, y no se encontraron cambios significativos en los coeficientes estimados.

Este estudio realizó diferentes estimaciones econométricas para el análisis de los mejores datos disponibles en el país. Con los modelos panel asumiendo exogeneidad en dicha relación de glifosato y conteos y tasas brutas de mortalidad por cáncer no fue posible rechazar la hipótesis nula de que no existe un efecto, los resultados son inconsistentes como muchos otros en la literatura. Sin embargo, con el modelo de variables instrumentales con conteo que asume endogeneidad, hay un efecto positivo estadísticamente significativo para tres de los cuatro desenlaces planteados en el estudio; mortalidad por linfoma Hodgkin, Linfoma no Hodgkin y mortalidad general por cáncer descritos previamente por la literatura.

Debe tenerse en cuenta que el proceso general de carcinogénesis depende de un gran número de factores involucrados, así como el intervalo de latencia entre la acción de un factor y la manifestación clínica de la enfermedad, lo que dificulta la importancia etiológica de un solo factor inductor del cáncer o carcinogénico (Baba & Cătoi, 2007).

El alcance de este estudio ecológico es la observación de muertes por cáncer en áreas rurales con posible baja cobertura de los servicios de salud. No mide incidencia, y en general estos datos no son de fácil medición pues no son enfermedades de vigilancia. Los resultados son útiles alrededor de las hipótesis etiológicas de la mortalidad por cáncer, pero se requieren a futuro estudios epidemiológicos que compare las frecuencias de mortalidad ajustadas entre las diferentes regiones geográficas y las frecuencias de exposición promedio.

Es por esto por lo que en el futuro los autores se plantearán un estudio del efecto de la aspersión en incidencia teniendo en cuenta datos de cáncer tanto en el régimen contributivo como subsidiado, así como mejores proyecciones de población.

Este estudio contribuye al cuerpo de la literatura científica sobre la relación del glifosato en la salud de la población expuesta concretamente en la mortalidad por cáncer.

## Tablas

Tabla 1.

Promedio de hectáreas de cultivos de hoja de coca, aspersión y erradicación para el periodo 2008-2016 por departamento.

<b>Departamento</b>	<b>Cultivos</b>	<b>Aspersión</b>	<b>Erradicación</b>
Antioquia	4.170.619	5.016.584	3.458.018
Atlántico	0	0	0
Bogotá	0	0	0
Bolívar	2.849.744	2.651.693	1.005.019
Boyacá	7.302.033	3.135.797	6.299.345
Caldas	5.381.659	177.893	45.224
Caquetá	5.067.974	7.808.644	1.013.559
Cauca	6.747.635	6.841.162	5.443.569
Cesar	1.166.845	0	1.155.906
Córdoba	1.717.656	1.205.152	1.540.184
Cundinamarca	6.519.614	0	588.993
Chocó	2.241.044	3.711.216	6.039.688
Huila	0	0	0
Guajira	5.114.845	0	2.277.892
Magdalena	9.105.978	0	5.461.432
Meta	4.139.688	3.587.892	1.428.213
Nariño	20748.45	23964.67	6.391.825
Norte Santander	7.495.472	5.364.306	1.005.673
Quindío	0	0	0
Risaralda	0	0	0
Santander	4.744.423	2.074.037	3.957.999

Sucre	0	0	0
Tolima	0	0	0
Valle	8.376.177	5.256.338	3.185.556
Arauca	1.635.938	2.617.289	0
Casanare	0	0	0
Putumayo	11892.74	7.869.018	4.040.755
San Andrés	0	0	0
Amazonas	2.402.912	0	1.569.362
Guainía	2.554.918	0	0
Guaviare	6.145.266	9.590.832	6.298.854
Vaupés	3.058.002	0	1.055.211
Vichada	1.610.379	1.191.288	1.604.073

Fuente: monitoreo de territorios afectados por cultivos ilícitos de la Oficina de las Naciones Unidas contra el Delito y la Droga (UNODC) 2016.

Tabla 2.

Datos descriptivos del pseudo panel en la población rural colombiana para los desenlaces y variables independientes.

<b>Variables</b>	<b>Observaciones</b>	<b>Media</b>	<b>Desviación estándar</b>	<b>Varianza</b>
<b>Dependientes</b>				
Todos los cánceres	216	151,12	182,33	33245,72
Hematopoyéticos	216	14,39	18,71	350,35
Linfoma No Hodgkin	216	3,73	5,58	31,18
Linfoma Hodgkin	216	0,71	1,12898	1,37
<b>Independiente</b>				
Aspersión (Ha por año)	216	3165,93	6874,27	4,73e+07
<b>Instrumentos</b>				
Erradicación (Ha por año)	216	1043,60	2941,27	8651112
Tasa de cambio (COP peso colombiano)	216	2148,4	420,68	176979,3

Desenlaces de cáncer agrupados en 4 categorías de acuerdo con los códigos CIE10 como causa básica de la muerte. Las cifras de muertes por cáncer constituyen el promedio del número de casos por departamento y año en 15 departamentos en los que se identificaron cultivos de hoja de coca, se reportaron aspersiones o en los que se realizó erradicación manual de cultivos en el periodo 2008-2016. Sólo se incluyeron muertes de individuos con residencia en centros poblados o zonas rurales dispersas. Los valores de aspersión y erradicación representan el número de hectáreas (Ha) de cultivos, aspersión y erradicación por departamento y año.

Tabla No. 3.

Pruebas de validez de las variables instrumentales

Pruebas / instrumentos	Instrumento 1: Erradicación			Instrumento 2: Tasa representativa del mercado		
	Coefficiente	gL	<i>p</i>	Coefficiente	gL	<i>p</i>
R cuadrado	0.30			0.03		
Primera fase de la regresión						
Estadístico F	13,27		0,000	12,01		0,000
Log Likelihood sin VI's	-2094,9971	31	p<0,001	-2094,9971	31	p<0,001
Log Likelihood con VI's	-2084,8832	32		-2103,2884	31	
Prueba de falsificación						
Evento cerebrovascular	8,60e-06		0,61	8.34e-06	0,64	

Instrumentos: Tasa Representativa anual del mercado (TRM) del dólar estadounidense en pesos colombianos durante el periodo 2008-2014 y número de hectáreas de erradicación manual de cultivos.

La variable endógena aspersión se instrumenta con las variables erradicación y TRM. El coeficiente de determinación R<sup>2</sup>, se obtiene como medida de bondad de ajuste de cada instrumento con la variable instrumentada para determinar la fuerza del instrumento en predecir la instrumentada.

El estadístico F se utilizó para evaluar la relevancia de cada instrumento por separado en la regresión de primera etapa.

La prueba de falsificación utiliza eventos cerebrovasculares como desenlace con cada uno de los instrumentos.

Tabla 4.

Efecto de la aspersión con glifosato en el número de muertes por tipo de cáncer con el método panel Estimadores generalizados de ecuaciones.

Variables dependientes y modelos	Todos los cánceres			Hematopoyéticos			Linfoma No Hodgkin £			Linfoma de Hodgkin		
	Sin rezago	Rezago 1 año	Rezago 2 años	Sin rezago	Rezago 1 año	Rezago 2 años	Sin rezago	Rezago 1 año	Rezago 2 años	Sin rezago	Rezago 1 año	Rezago 2 años
Efecto mismo año	0,000010**	- 0, 000002	-0,000007	0,000010	-0,000105***	0,000007	-0,000110**	-0,000080	-0,000070	0,000005	-0,000006	-0,000005
ES	(0,000003)	(0,000004)	(0,000005)	(0,000005)	(0,000017)	(0,000014)	(0,000049)	(0,000054)	(0,000055)	(0,000018)	(0,000021)	(0,000021)
Rezago aspersión 1 año		0,000019***	- 0,000014**		0,000106***	0,000057***		-0,000067	-0,000052		0,000024	0,000027
ES		(0,000003)	(0,000004)		(0,000015)	(0,000013)		(0,000049)	(0,000052)		(0,000018)	(0,000020)
Rezago aspersión 2 años			0,0000004			-0,000030**			-0,000046			-0,000007
ES			(0,000004)			(-0,000012)			(0,000049)			(0,000019)
Observaciones	168	144	120	168	144	120	168	144	120	168	144	120
Wald chi2	8,82	31,67	65,12	3,09	53,56	23,13				0,08	1,98	0,5636

\*\*\* p<0.01, \*\* p<0.05, \* p<0.1. ES (Error estándar). Cada columna muestra variables dependientes: muertes por cáncer en las 4 categorías definidas en el estudio. Los resultados dados en números de muertes obtenidos como efecto de la variable aspersión mediante modelo de panel con estimadores generalizados de ecuaciones de familia binomial negativa, a lo largo de 7 años. A su vez cada desenlace está subdividido en 3 modelos así: modelo 1 mide el efecto de aspersión en el mismo año de ocurrencia de la muerte, el modelo 2 y 3 con rezagos en la aspersión a 1 año y 2 años y controlando por dummies de departamento.

£La regresión con linfoma No Hodgkin se realiza con familia Gaussiana dado que con binomial negativa el software no converge las estimaciones. En el apéndice se estiman los efectos de la aspersión con glifosato en el número de muertes utilizando familia Gaussiana para todos los desenlaces.

Tabla 5.

Efecto de la aspersión con glifosato en el número de muertes por tipo de cáncer regresión en panel con el método Wild-cluster

Variables dependientes y modelos	Todos los cánceres				Hematopoyéticos		Linfoma No Hodgkin			Linfoma de Hodgkin		
	Sin rezago	Rezago 1 año	Rezago 2 años	Sin rezago	Rezago 1 año	Rezago 2 años	Sin rezago	Rezago 1 año	Rezago 2 años	Sin rezago	Rezago 1 año	Rezago 2 años
Efecto mismo año	-0,00253***	-0,00145**	-0,00111**	-	-0,00024**	-0,00021**	-0,00012*	-0,00007	-0,00007	-0,000003	-0,00002	-0,00001
ES	(0,00056)	(0,00061)	(0,00054)	0,000320* *	(0,00009)	(0,000105)	(0,00006)	(0,00007)	(0,00007)	(0,00001)	(0,00001)	(0,00001)
Rezago aspersión 1 año		-0,00186**	-0,00143**		-0,00014	0,00010		-0,00008	-0,00008		0,00002	0,00002
ES		(0,00083)	(0,00058)		(0,00011)	(0,000013)		(0,00007)	(0,00005)		(0,00001)	(0,00002)
Rezago aspersión 2 años			-0,00104**			-0,00008			-0,000002			-0,000004
ES			(0,00048)			(0,00010)			(0,00006)			(0,00001)
Observaciones	216			216			216			216		
Wald chi2	32,93	21,60	21,45	7,41	14,40	10,50	3,36	5,50	4,75	0,10	2,21	2,05

\*\*\* p<0.01, \*\* p<0.05, \* p<0.1. ES (Error estándar). Cada columna muestra variables dependientes: muertes por cáncer en las 4 categorías definidas en el estudio.

Los resultados dados en números de muertes obtenidos como efecto de la variable aspersión mediante método Wild-Cluster que es una combinación Bootstrap con clusterización, que tiene en cuenta la correlación en el término error que pueda existir a través de las observaciones de los siete años. Este método trata un cluster como una observación y vuelve a muestrear clusters completos. Cada desenlace está subdividido en 3 modelos así: modelo 1 mide el efecto de aspersión en el mismo año de ocurrencia de la muerte, el modelo 2 y 3 con rezagos en la aspersión a 1 año y 2 años.

Tabla 6.

Comparación de una regresión panel con efectos fijos y una regresión panel con efectos aleatorios del efecto de la aspersión con glifosato en la mortalidad por de cáncer

Variables dependientes y modelos	Todos los cánceres			Hematopoyéticos			Linfoma No Hodgkin			Linfoma de Hodgkin		
	Sin rezago	Rezago 1 año	Rezago 2 años	Sin rezago	Rezago 1 año	Rezago 2 años	Sin rezago	Rezago 1 año	Rezago 2 años	Sin rezago	Rezago 1 año	Rezago 2 años
<b>Efectos fijos</b>												
Efecto mismo año	-0,00092**	-0,00055	-0,00049	-0,00010	0,00011*	0,00010*	0,00008*	0,00006*	0,00005*	-0,000009	-0,000007	-0,000005
(ES)	(0,00036)	(0,00034)	(0,00035)	(0,00066)	(0,00005)	(0,00005)	(0,00003)	(0,00002)	(0,00001)	(0,000007)	(0,000005)	(0,000006)
Rezago aspersión 1 año		-0,00090	-0,00078		0,00002	0,0002		0,00004*	0,00003*		0,00003*	0,00003*
(ES)		(0,00060)	(0,00052)		(0,00009)	(0,00009)		(0,00001)	(0,00001)		(0,00001)	(0,00001)
Rezago aspersión 2 años			-0,00038			-0,00001			-0,00003			-0,000007
(ES)			(0,00029)			(0,00003)			(0,00003)			(0,00001)
Observaciones	231			231			231			231		
R2	0,05	0,06	0,07	0,02	0,02	0,02	0,03	0,03	0,04	0,03	0,06	0,05
<b>Efectos aleatorios</b>												
Efecto mismo año	0,00161**	0,00145*	0,00097*	0,000320*	-0,00018	0,00021*	0,00010*	-0,00007	-0,00006	-0,000005	-0,00001	-0,000008
(ES)	(0,00052)	(0,00051)	(0,00057)	(0,00011)	(0,00011)	(0,00012)	(0,00005)	(0,00005)	(0,00005)	(0,00001)	(0,00001)	(0,00001)

Rezago aspersión 1 año	-	-										
	0,00186*	0,00143*			-0,00003	0,0001			-0,00005	-0,00004	0,00003	0,00003
	*	*										
ES	(0,00083)	(0,00053)			(0,00011)	(0,00011)			(0,00005)	(0,00005)	(0,00001)	(0,00001*)
Rezago aspersión 2 años (ES)												
		-0,00051				-0,00003				-0,00003		-0,000007
		(0,00051)				(0,0001)				(0,00005)		(0,00001)
Observaciones	231			231			231				231	
R2	0,05	0,07	0,07	0,05	0,05		0,06	0,07	0,08	0,06	0,12	0,11

\*\*\* p<0.01, \*\* p<0.05, \* p<0.1. ES (Error estándar robustos). Cada columna muestra variables dependientes: muertes por cáncer en las 4 categorías definidas en el estudio. Los resultados se presentan como un comparativo entre los coeficientes del efecto de la variable aspersión en las muertes por cáncer mediante regresión panel de efectos fijos a nivel departamento y año con errores estándar clusterizados y una regresión panel con efectos aleatorios por año para evaluar la heterogeneidad no observable.

Tabla 7.

Estimación del efecto de la aspersión en el número de muertes por cáncer con el método de variables instrumentales

Variables dependientes y modelo	Todos los cánceres			Hematopoyéticos			Linfoma No Hodgkin			Linfoma de Hodgkin		
	Efecto	ES	<i>p</i>	Efecto	ES	<i>p</i>	Efecto	ES	<i>p</i>	Efecto	ES	<i>p</i>
<b>Erradicación manual</b>	0,00003*	(0,00001)	0,09	0,00003	(0,00001)	0,11	0,00003**	(0,0000195)	0,05	0,00004***	(0,0000176)	0,01
R cuadrado	0,0017			0,0026			0,0056			0,0158		
<b>TRM promedio anual</b>	0,00003*	(0,00001)	0,08	0,00003	(0,00001)	0,11	0,00004**	(0,00002)	0,05	0,00004**	(0,00001)	0,02
R cuadrado	0,0018			0,0025			0,005			0,0137		
Observaciones	168			168			168			168		

\*\*\*  $p < 0.01$ , \*\*  $p < 0.05$ , \*  $p < 0.1$ . Se presentan los resultados del efecto, el error estándar (ES) y el valor P.

Variables dependientes: muertes por cáncer en las 4 categorías definidas en el estudio. Modelo de variables instrumentales con dos diferentes instrumentos (erradicación manual y tasa de cambio promedio anual) usados por separado controlando por dummies de departamento y año.

Tabla 8.

Efecto de la aspersión con glifosato en **las tasas brutas de mortalidad** por cáncer con el método panel Estimadores generalizados de ecuaciones.

Variables dependientes y modelos	Todos los cánceres			Hematopoyéticos			Linfoma No Hodgkin			Linfoma de Hodgkin		
	Sin rezago	Rezago 1 año	Rezago 2 años	Sin rezago	Rezago 1 año	Rezago 2 años	Sin rezago	Rezago 1 año	Rezago 2 años	Sin rezago	Rezago 1 año	Rezago 2 años
Efecto mismo año ES	-0,000002 (0,000007)	-0,0000001 (0,000008)	0,0000009 (0,000008)	0,0000009 (0,000008)	0,000003 (0,0000102)	0,000005 (0,0000105)	-0,000004 (0,000009)	-0,000001 (0,0000107)	-0,000002 (0,0000113)	-0,0000104 (0,000007)	-0,0000156 (0,0000105)	-0,000009 (0,0000117)
Rezago aspersión 1 año ES		-0,000005 (0,000007)	-0,000003 (0,000007)		-0,000004 (0,000009)	-0,000001 (0,0000101)		-0,000004 (0,0000102)	-0,000005 (0,0000109)		0,000007 (0,000009)	0,0000115 (0,0000106)
Rezago aspersión 2 años ES			-0,000005 (0,000007)			-0,000008 (0,000008)			0,000001 (0,000009)			-0,0000108 (0,0000101)
Observaciones	158	158	158	131	131	131	108	108	108	66	66	66
Wald chi2	0,12	0,62	1,13	0,25	1,13	1,13	0,23	0,47	0,50	1,93	2,40	3,60

\*\*\* p<0.01, \*\* p<0.05, \* p<0.1. ES (Error estándar). Cada columna muestra variables dependientes: tasas brutas de mortalidad por cáncer en las 4 categorías definidas en el estudio. Los resultados bajo la transformación logarítmica de las tasas brutas de mortalidad, que representa el número de muertes por cáncer en cada periodo por cada 100.000 habitantes y son obtenidos mediante modelo de conteo estimadores generalizados de ecuaciones de familia gaussiana, a lo largo de 7 años. A su vez cada desenlace está subdividido en 3 modelos así: modelo 1 mide el efecto de aspersión en el mismo año de ocurrencia de la muerte, el modelo 2 y 3 con rezagos en la aspersión a 1 año y 2 años y controlando por dummies de departamento.

Tabla 9.

Estimación del efecto de la aspersión en las tasas brutas de mortalidad por cáncer con el modelo de variables instrumentales

Variables dependientes y modelo	Todos los cánceres			Hematopoyéticos			Linfoma No Hodgkin			Linfoma de Hodgkin		
	Efecto	ES	<i>p</i>	Efecto	ES	<i>p</i>	Efecto	ES	<i>p</i>	Efecto	ES	<i>p</i>
<b>Erradicación manual</b>	0,000006	0,000012	0,61	0,000009	0,000010	0,36	0,000009	0,000009	0,32	-0,000016	0,000006	0,05
R cuadrado	0,001			0,006			0,009			0,057		
Observaciones	168			168			168			168		
<b>TRM promedio anual</b>	0,000005	0,000013	0,65	0,000008	0,000011	0,46	0,000010	0,000010	0,29	-0,000016	0,000008	0,06
R cuadrado	0,001			0,004			0,010			0,054		
Observaciones	158			131			108			66		

\*\*\*  $p < 0.01$ , \*\*  $p < 0.05$ , \*  $p < 0.1$ . Se presentan los resultados del efecto, el error estándar (ES) y el valor P. Variables dependientes: logaritmo natural de las tasas brutas de mortalidad por cáncer en las 4 categorías definidas en el estudio y representa el número de muertes por cáncer en cada periodo por cada 100.000 habitantes. El modelo de variables instrumentales con dos diferentes instrumentos (erradicación manual y tasa de cambio promedio anual) usados de forma separada en cada regresión, controlando por dummies de departamento y año.

## Referencias

- Baba, A., & Cătoi, C. (2007). *Comparative oncology*. The Publishing House of the Romanian Academy.
- Benachour, N. S. (2009). Glyphosate formulations induce apoptosis and necrosis in human umbilical, embryonic, and placental cells. *Chem. Res. Toxicol.*, 22(1), 97–105.
- Bernal, R., & Peña, X. (2011). *Guía práctica para la evaluación de impacto*. Bogotá: Ediciones uniandes.
- Bolognesi, C., Carrasquilla, G., Volpi, S., Solomon, K., & Marshall, J. (11 de Agosto de 2009). Biomonitoring of Genotoxic Risk in Agricultural Workers from Five Colombian Regions: Association to Occupational Exposure to Glyphosate. *Journal of Toxicology and Environmental Health, Part A*, 72, 986-997.
- Camacho, A., & Mejía, D. (Julio de 2017). The health consequences of aerial spraying illicit crops: The case of Colombia. *Journal of Health Economics*, 54, 147-16.
- Camacho, A., & Mejía, D. (Julio de 2017). The health consequences of aerial spraying illicit crops: The case of Colombia. *Journal of Health Economics*, 54, 147-16.
- Campuzano, C. F. (27 de Junio de 2017). Efectos de la intoxicación por glifosato en la población agrícola: revisión de tema. . *CES Salud Pública*, 1(1), 121-133.
- Cherukuri, H., Rohini, D., Thunga, G., Vijaynarayana, K., Sreedharan, N., Varma, M., & Pandit, V. (2014). Demographics clinical characteristics and management of herbicide poisoning in tertiary care hospital. *Toxicology International*, 21(2), 209-13.
- De Roos, A., Rusiecki, J., Hoppin, J., Svec, M., Dosemeci, M., Sandler, D., & Alavanja, M. (2005). Cancer incidence among glyphosate-exposed pesticide applicators in the Agricultural Health Study. *Environmental Health Perspectives.*, 113(1), 49-54.
- Elbetieha, A., Da'as, S., K. W., & Darmani, H. (2001). Evaluation of the toxic potentials of cypermethrin pesticide on some reproductive and fertility parameters in the male rats. *Arch Environ Contam Toxicol*, 41, 522–528.
- Frölich, M. (2007). Nonparametric IV estimation of local average treatment effects with covariates. *Journal of Econometrics*, 139(1), 35-75.
- Gaviria, A. M. (2016). *Anti-Drug Policies in Colombia. Successes, Failures, and Wrong Turns*. (Vol. 126). Vanderal of Economic Behavior & Organization.
- Gobierno Nacional de Colombia. (2015). *Resolución 0006* . Obtenido de [https://www.odc.gov.co/Portals/1/Docs/pesig/resolucion\\_0006\\_29mayo\\_2015\\_suspension\\_aspersion.pdf](https://www.odc.gov.co/Portals/1/Docs/pesig/resolucion_0006_29mayo_2015_suspension_aspersion.pdf)

- Hardell, L., & Eriksson, M. (1999). A case-control study of non-Hodgkin lymphoma and exposure to pesticides. *Cancer*, 85, 1353–1358.
- Hardell, L., Eriksson, M., & Nordstrom, M. (2002). Exposure to pesticides as risk factor for non-Hodgkin's lymphoma and hairy cell leukemia: pooled analysis of two Swedish case-control studies. *Leuk Lymphoma*, 43, 1043–1049.
- Higgins, J; Green, S. (2011). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. The Cochrane Collaboration*. Obtenido de [www.cochrane-handbook.org](http://www.cochrane-handbook.org)
- Idrovo, J. (Julio de 2004). Plaguicidas usados en la Fumigación de Cultivos Ilícitos y Salud Humana: ¿una Cuestión de Ciencia o Política? *Revista de salud pública*, 6(2), 199-210.
- Idrovo, J. (Julio de 2004). Plaguicidas usados en la Fumigación de Cultivos Ilícitos y Salud Humana: ¿una Cuestión de Ciencia o Política? *REVISTA DE SALUD PUBLICA*, 6(2), 199-210.
- Imbens, G., & Angrist, J. (Marzo de 1994). Identification and Estimation of Local Average Treatment Effects. *Econometrica*, 62(2), 467-475.
- International Agency for Research on Cancer. (2015). *Volume 112: Some organophosphate insecticides and herbicides: tetrachlorvinphos, parathion, malathion, diazinon and glyphosate*. Lyon.
- Jaén, S., & Dyner, I. (Marzo de 2007). Comportamiento dinámico de los mercados de drogas ilícitas. *Revista de Dinámica de Sistemas*, 3 (1), 24-44.
- Kathryn, Z., Loomis, D., Grosse, Y., Fatiha, E., Benbrahim, L., & Guha, N. (1 de Mayo de 2015). Carcinogenicidad de tetraclorvinfos, paratión, malatión, diazinón y glifosato. *The lancet*, 16(5), 490-491.
- Liang, K., & Zeger, S. (Abril de 1986). Longitudinal data analysis using generalized linear models. *Biometrika*, 73(1), 13-22.
- Londoño, Gloria Instituto Nacional de Salud. (2007). *Evaluación luacion de los efectos del glifosato y otros plaguicidas en la salud humana en zonas objeto del programa de erradicacion de cultivos ilícitos en colombia*. Bogota.
- Martínez, A., Reyes, I., Geliebter, J., & Reyes, N. (2006). Análisis Toxicogenómico de Potenciales Alteraciones en la Expresión Genética en Linfocitos Humanos Expuestos a Glifosato: Implicaciones en el Desarrollo de Linfoma. *Salud UIS*, 38, 12-20.
- Matthews, K., Croft, J., Liu, Y., Lu, H., Kanny, D., Wheaton, A., & Cunningham, T. (3 de Febrero de 2017). Health-Related Behaviors by Urban-Rural County Classification — United States, 2013. *MMWR Surveillance Summaries*, 66(5), 1-8.

- Mink, P., & Mandel, J. L. (2011). Epidemiologic studies of glyphosate and non-cancer health outcomes: a review. *Regul. Toxicol. Pharm.*, 61 (2), 172–184.
- Monroy, C., Cortés, A., Sicard, D., & Groot, H. (2005). Citotoxicidad y genotoxicidad en células humanas expuestas in vitro a glifosato. *Biomedica. Revista del INS*, 25(3), 335-45.
- Myers, J., Antoniou, M., Blumberg, B., Carroll, L., Colborn, T., & Everett, L. (17 de Febrero de 2016). Concerns over use of glyphosate-based herbicides and risks associated with exposures: a consensus statement. *Environ Health*, 15:19, 2-13.
- Oficina de las Naciones Unidas contra la Drográ y el Delito. (Julio de 2017). *Colombia Monitoreo de territorios afectados por cultivos ilícitos 2016*. Gobierno de Colombia.
- Paz, C., Sánchez, M., Arévalo, M., Muñoz, M., Oleas, G., & Leone, P. (2007). Evaluation of DNA damage in an Ecuadorian population exposed to glyphosate. *Genetics and Molecular Biology*, 30(2), 456-460.
- Richard, S., Moslemi, S., Sipahutar, H., Benachour, N., & Seralini, G. (2005). Differential effects of glyphosate and roundup on human placental cells and aromatase. *Environ Health Perspect*, 113, 716– 720.
- Rico, D., Scoppetta, O., Alzate, J., & González, A. (2016). *Verdades científicas sobre glifosato y salud pública*. Fundación Ideas para la Paz, Bogotá. Recuperado el 06 de Noviembre de 2018, de <http://www.ideaspaz.org/>
- Sanborn, M. C. (2007). Non-cancer health effects of pesticides: systematic review and implications for family doctor. *Can. Fam. Physician*, 53 (10), 1712–1720.
- Sanin, L., Carrasquilla, G., Solomon, K., Cole, R., & Marshall, E. (2009). Regional differences in time to pregnancy among fertile women from five Colombian regions with different use of glyphosate. *Toxicol Environ Health A*, 72(15-16), :949-60.
- Schinasi, L., & Leon, \*. a. (2014). Non-Hodgkin Lymphoma and Occupational Exposure to Agricultural Pesticide Chemical Groups and Active Ingredients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int. J. Environ. Res. Public Health*, 11(4), 4449-4527.
- Solomon, K; Anedón, A; Cerdeira, A; Marshall, J; Sanín, L. (2005). *Estudio de los efectos del programa de erradicación de cultivos ilícitos mediante la aspersión aérea con el herbicida glifosato (PECIG) y de los cultivos ilícitos en la salud humana y en el medio ambiente*. Comisión Interamericana para el Control del Abuso de Drogas (CICAD), Bogotá.
- Sorahan, T. (2015). Multiple myeloma and glyphosate use: A re-analysis of US agricultural health study (AHS) data. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 12(2), 1548-59.

- United States Environmental Protection Agency. (EPA). (1993). *Registration eligibility decision facts. Glyphosate.* . Washington D.C: Publication No. EPA-738-F-93-011.
- Varona, M., Henao, G., Sonia, D., Lancheros, A., Murcia, Á., Rodríguez, N., & Álvarez, V. (2009). Evaluación de los efectos del glifosato y otros plaguicidas en la salud humana en zonas objeto del programa de erradicación de cultivos ilícitos. *Biomédica*(29), 456-75.
- Wunnapuk, K., Gobe, G., Endre, Z., P. P., G. J., Roberts, M., & Liu, X. (10 de Febrero de 2014). Use of a glyphosate-based herbicide-induced nephrotoxicity model to investigate a panel of kidney injury biomarkers. *Toxicol Lett*, 225(1), 192-200.

## Apéndice 1.

Efecto de la aspersión con glifosato en el número de muertes por tipo de cáncer: Estimadores generalizados de ecuaciones con regresión lineal.

Variables dependientes y modelos	Todos los cánceres			Hematopoyéticos			Linfoma No Hodgkin			Linfoma de Hodgkin		
	Sin rezago	Rezago 1 año	Rezago 2 años	Sin rezago	Rezago 1 año	Rezago 2 años	Sin rezago	Rezago 1 año	Rezago 2 años	Sin rezago	Rezago 1 año	Rezago 2 años
Efecto	-	-	-0,00098*	-0,00020*	-0,00019	-0,00018	-0,00011**	-0,00008	-0,00007	0,000005	-0,00001	-0,000008
ES	(0,00052)	(0,00055)	(0,00055)	(0,00010)	(0,00011)	(0,00012)	(0,00004)	(0,00005)	(0,00005)	(0,00001)	(0,00001)	(0,00001)
Rezago aspersión 1 año		-0,00128*	-0,00111*		-0,00004	-0,00002		-0,00006	-		0,00002*	0,00003
ES		(0,00050)	(0,00052)		(0,00010)	(0,00011)		(0,00004)	(0,00005)		(0,00001)	(0,000013)
Rezago aspersión 2 años			-0,00053			-0,00004			-0,00004			-0,000009
ES			(0,00049)			(0,00010)			(0,00004)			(0,00001)
Promedio de muertes		0,112			0,011			0,002			0,0005	
Efecto relativo	1,40%	0,97%	0,88%	1,80%			5,5%					
Observaciones		168			168			168			168	
Wald chi2	9,56	16,61	17,98	3,61	3,77	3,95	4,91	7,02	8,21	0,19	5,47	6,01

\*\*\* p<0.01, \*\* p<0.05, \* p<0.1. ES (Error estándar). Cada columna muestra variables dependientes: muertes por cáncer en las 4 categorías definidas en el estudio. Los resultados dados en números de muertes obtenidos como efecto de la variable aspersión mediante modelo de panel con estimadores generalizados de ecuaciones de familia binomial negativa, a lo largo de 7 años. A su vez cada desenlace está subdividido en 3 modelos así: modelo 1 mide el efecto de aspersión en el mismo año de ocurrencia de la muerte, el modelo 2 y 3

con rezagos en la aspersión a 1 año y 2 años y controlando por dummies de departamento. El efecto relativo se refiere al efecto porcentual de la presencia del efecto de la aspersión medida sobre la mortalidad promedio en cada tipo de cáncer, multiplicado por 100, y se interpreta como el cambio porcentual producido en el número total de muertes ante un cambio absoluto en las hectáreas asperjadas.

Estimación de los efectos de la aspersión con glifosato en el número de muertes por tipo de cáncer con familia Gaussiana

## Apéndice 2.

Efecto de la aspersión con glifosato en el número de muertes por tipo de cáncer con método panel Estimadores generalizados de ecuaciones.

Variables dependientes y modelos	Todos los cánceres			Hematopoyéticos			Linfoma No Hodgkin			Linfoma de Hodgkin		
	Sin rezago	Rezago 1 año	Rezago 2 años £	Sin rezago	Rezago 1 año	Rezago 2 años	Sin rezago	Rezago 1 año	Rezago 2 años	Sin rezago	Rezago 1 año	Rezago 2 años
Efecto mismo año	0,000014**	- 0, 000003	-0,00097	0,000007	-0,00009***	0,00001	-0,000110**	-0,000080	-0,000070	0,000005	-0,000007	-0,000005
ES	(0,000003)	(0,000003)	(0,00055)	(0,000005)	(0,000017)	(0,000014)	(0,000049)	(0,000054)	(0,000055)	(0,000018)	(0,000021)	(0,000021)
Rezago aspersión 1 año		0,000019***	-0,00110***		0,000106***	- 0,00009**		-0,000067	-0,000052		0,000024	0,000027
ES		(0,000003)	(0,00052)		(0,000015)	(0,000013)		(0,000049)	(0,000052)		(0,000018)	(0,000020)
Rezago aspersión 2años			-0,00051			0,00006**			-0,000046			-0,000007
ES			(0,00050)			(0,000012)			(0,000049)			(0,000002)
Observaciones	231	231	231	231	231	231	231	231	231	231	231	231
Wald chi2	17,36	31,65	17,19	1,55	50,01	51,91	5,46	7,70	8,92	0,10	1,86	1,91

\*\*\* p<0.01, \*\* p<0.05, \* p<0.1. ES (Error estándar). Estimaciones realizadas en 33 departamentos, se incluyeron las observaciones con valores de cero en la variable aspersión.

Cada columna muestra variables dependientes: muertes por cáncer en las 4 categorías definidas en el estudio. Los resultados dados en números de muertes obtenidos como efecto de la variable aspersión mediante modelo de panel con estimadores generalizados de ecuaciones de familia binomial negativa, a lo largo de 7 años. A su vez cada desenlace está subdividido en 3 modelos así: modelo 1 mide el efecto de aspersión en el mismo año de ocurrencia de la muerte, el modelo 2 y 3 con rezagos en la aspersión a 1 año y 2 años y controlando por dummies de departamento.

£ La regresión con todos los tipos de cáncer para la variable rezago 2 años se realiza con familia Gaussiana dado que con binomial negativa el software no converge las estimaciones.

### Apéndice 3.

Efecto de la aspersión con glifosato en las tasas brutas de mortalidad por cáncer: Estimadores generalizados de ecuaciones.

Variables dependientes y modelos	Todos los cánceres			Hematopoyéticos			Linfoma No Hodgkin			Linfoma de Hodgkin		
	Sin rezago	Rezago 1 año	Rezago 2 años	Sin rezago	Rezago 1 año	Rezago 2 años	Sin rezago	Rezago 1 año	Rezago 2 años	Sin rezago	Rezago 1 año	Rezago 2 años
Efecto mismo año	-0,000004	-0,000001	0,00000008	-0,000001	0,000002	0,000004	-0,00001	-0,000006	-0,000004	-	-	-
ES	(0,000007)	(0,000007)	(0,000008)	(0,000008)	(0,000008)	(0,000008)	(0,000007)	(0,000008)	(0,000008)			
Rezago aspersión 1 año		-0,000006	-0,000004		-0,000008	-0,000004		-0,00001	-0,000009		-	-
ES		(0,000007)	(0,000007)		(0,000008)	(0,000008)		(0,000007)	(0,000007)			
Rezago aspersión 2 años			-0,000007			-0,00001			-0,000006			-
ES			(0,000007)			(0,000007)			(0,000007)			
Observaciones	231	231	231	187	187	187	153	153	153			
Wald chi2	0,37	1,24	2,23	0,03	0,99	3,41	1,93	3,97	4,60			

\*\*\* p<0.01, \*\* p<0.05, \* p<0.1. ES (Error estándar). Estimaciones realizadas en 33 departamentos, se incluyeron las observaciones con valores de cero en la variable aspersión.

Cada columna muestra variables dependientes: tasas brutas de mortalidad por cáncer en las 4 categorías definidas en el estudio. Los resultados bajo la transformación logarítmica de las tasas brutas de mortalidad que representa las muertes por cada 100.000 habitantes y son obtenidos mediante modelo de estimadores generalizados de ecuaciones de familia gaussiana, a lo largo de 7 años. A su vez cada desenlace está subdividido en 3 modelos así: modelo 1 mide el efecto de aspersión en el mismo año de ocurrencia de la muerte, el modelo 2 y 3 con rezagos en la aspersión a 1 año y 2 años y controlando por dummies de departamento.

En la regresión con Linfoma Hodgkin el software no converge las estimaciones.

## Apéndice 4.

Estimación del efecto de la aspersión en el número de muertes por cáncer con variables instrumentales

Variables dependientes y modelo	Todos los cánceres			Hematopoyéticos			Linfoma No Hodgkin			Linfoma de Hodgkin		
	Efecto	ES	<i>p</i>	Efecto	ES	<i>p</i>	Efecto	ES	<i>p</i>	Efecto	ES	<i>p</i>
<b>Erradicación manual</b>	0,00003	(0,00001)	0,04	0,00002	(0,00001)	0,16	0,00002	(0,00001)	0,10	0,00003	(0,00001)	0,06
R cuadrado	0,001			0,0013			0,0028			0,007		
<b>TRM promedio anual</b>	0,00003	(0,00001)	0,04	0,00002	(0,00001)	0,17	0,00003	(0,00001)	0,09	0,00003	(0,00001)	0,08
R cuadrado	0,0018			0,0013			0,003			0,005		
Observaciones	231			231			231			231		

\*\*\*  $p < 0.01$ , \*\*  $p < 0.05$ , \*  $p < 0.1$ . Estimaciones realizadas en 33 departamentos, se incluyeron las observaciones con valores de cero en la variable aspersión.

Variables dependientes: muertes por cáncer en las 4 categorías definidas en el estudio. Modelo de variables instrumentales con dos diferentes instrumentos usados de forma independiente (erradicación manual y tasa de cambio promedio anual) controlando por dummies de departamento y año. Se presentan los resultados del efecto, el error estándar (ES) y el valor P.