

# Diferencias Regionales En El Tiempo Para Quedar En Embarazo En Mujeres En Edad Fértil De Cinco Regiones Colombianas, Con Diferentes Usos De Glifosato

Luz-Helena Sanin<sup>1,2,3</sup>, Gabriel Carrasquilla G<sup>4</sup>, Keith R. Solomon<sup>5</sup>, Donald C. Cole<sup>2,6</sup>, E. Jon P. Marshall<sup>7</sup>

<sup>1</sup> Universidad Autonoma de Chihuahua, FEN, Mexico. <sup>2</sup> Department of Public Health Sciences, University of Toronto, Toronto, Ontario, Canada. <sup>3</sup> Instituto Nacional de Salud Pública, Ciudad de Mexico, Mexico. <sup>4</sup> Departamento de Microbiología, Escuela de Ciencias de la Salud, Universidad del Valle, Cali, Colombia. <sup>5</sup> Centre for Toxicology and Department of Environmental Biology, University of Guelph, Ontario, Canada. <sup>6</sup> Institute for Work & Health, Toronto, Ontario, Canada y <sup>7</sup> Marshall Agroecology Limited, Winscombe, Somerset, United Kingdom

El objetivo de este estudio fue probar si hay asociación entre el uso de glifosato aplicado por aspersión aérea para la erradicación de cultivos ilícitos (cocaína y amapola) y el tiempo para quedar en embarazo (TTP, *Time-To-Pregnancy*) en mujeres en edad fértil. Se realizó un estudio retrospectivo de cohorte (con un índice de exposición ecológica) del primer embarazo en 2.592 mujeres colombianas en edad fértil, de cinco regiones con diferentes usos de glifosato. Las mujeres fueron encuestadas respecto a su potencial reproductivo, hábitos de vida e historia laboral, predictores del tiempo para embarazo (TTP), el cual fue medido en meses. El *odds ratio* de fecundidad (fOR) se calculó utilizando un análogo discreto del tiempo del modelo de riesgo proporcional de Cox. Hubo diferencias entre regiones. En el modelo multivariado final, el principal predictor fue la región, ajustada por relación irregular con la pareja, edad materna y primer embarazo y, marginalmente, consumo de café y percepción personal de contaminación del agua. Boyacá, una región con cultivos tradicionales y recientemente con cultivos ilícitos con erradicación sin aspersión de glifosato (erradicación manual), tuvo riesgo mínimo y fue la región de referencia. Otras regiones incluyendo la Sierra Nevada (área control, agricultura

orgánica), Putumayo (cultivos ilícitos y programa intensivo de erradicación mediante aspersión) y el Valle del Cauca, tuvieron el mayor riesgo para un mayor TTP, con el mayor riesgo para el Valle del Cauca (fOR 0,15; IC 95%; 0,12; 0,18), una región productora de caña de azúcar con historia de uso de glifosato y otros químicos durante más de 30 años. La disminución de la fecundidad en algunas regiones no se asoció con el uso de glifosato para erradicación por aspersión. Las diferencias ecológicas observadas se mantuvieron sin explicación y pueden deberse a las diversas exposiciones a factores ambientales, a la historia de programas de planificación familiar en la región o a tensión psicológica. Se requieren estudios futuros que revisen éstas y otras posibles causas.

El glifosato es uno de los herbicidas más ampliamente utilizados en el mundo y está registrado para uso en Colombia desde 1972, para control de las malezas en gran variedad de cultivos y para el proceso de maduración de la caña de azúcar. A inicios de la década de los 1980 se utilizó para erradicar los cultivos ilegales de coca (*Erythroxylum coca*) y amapola (*Papaver somniferum*). Desde 2000, ha aumentado su uso en la erradicación de los cultivos ilícitos. El área de coca asperjada con glifosato ha mostrado un crecimiento sostenido en el transcurso de los últimos años, alcanzando las 153.000 ha en 2007 (Comunicación personal, Policía Nacional de Colombia, Bogotá, diciembre, 2007). De acuerdo con los datos de utilización en Colombia, 10-13% de la cantidad total de glifosato comprado en el país se utiliza en la aspersión aérea de los cultivos ilícitos; la cantidad restante se utiliza en la producción de cultivos legales e ilegales (Solomon et al., 2007).

Recibido el 21 de julio de 2008; aceptado el ?? de septiembre de 2008

© Secretaría General de la Organización de los Estados Americanos, 2009. Este trabajo fue preparado como parte del Estudio titulado "La Producción de Drogas Ilícitas, el Medioambiente y la Salud Humana," financiado con contribuciones de los Gobiernos de Colombia y de los Estados Unidos de América. Las conclusiones y opiniones expresadas en el mismo pertenecen a los autores y no necesariamente representan las de la Organización de los Estados Americanos o su Secretaría General, la cual, a la fecha de adquisición de los derechos de autor, no ha formulado ninguna opinión respecto de aquellas.

Dirección de correspondencia: Keith R. Solomon, Centre for Toxicology and Department of Environmental Biology, University of Guelph, Guelph, ON, N1G 2W1. E-mail: [ksolomon@uoguelph.ca](mailto:ksolomon@uoguelph.ca)

Colombia está organizada en 32 departamentos. En 12 de ellos, los cultivos ilícitos han sido asperjados con

glifosato mediante aplicación aérea, desde 2000. La ubicación y cantidades de glifosato aplicado para este propósito se conocen con exactitud. El glifosato se emplea con otros fines en todos los departamentos, pero las estadísticas de uso real se desconocen, dado que no se recolectan datos de venta.

En los países desarrollados, los investigadores utilizan cada vez más el tiempo para quedar en embarazo (TTP) como marcador clínico sensible de múltiples efectos reproductivos adversos tempranos (Baird et al., 1986, Joffe 1997, 2000, Joffe & Barnes 2000, Tingen et al., 2004, Joffe et al., 2005). Algunos estudios epidemiológicos han examinado el papel de la agricultura y de la exposición a plaguicidas en la disminución de la probabilidad de lograr la concepción en un ciclo menstrual (conocida también como fecundidad) con resultados mixtos (De Cock et al., 1994, Larsen et al., 1998, Curtis et al., 1999, Thonneau et al., 1999, Abell et al., 2000, Petrelli & Figà-Talamanca 2001, Sallmén et al., 2003, Idrovo et al., 2005, Bretveld et al., 2006, Lauria et al., 2006, Bretveld et al., 2008, Joffe et al., 2008).

Ha habido algunos reportes en la literatura sobre resultados reproductivos adversos asociados con el uso de plaguicidas, la mayoría de los cuales se discutieron con mayor detalle en una revisión reciente de este tema (Wigle et al., 2008). Arbuckle et al. (2001) observaron un aumento moderado en el riesgo de aborto temprano cuando había autoreporte de exposición preconcepcional a herbicidas de ácido fenoxiacético (Odds ratio OR=1,5; CI<sub>95%</sub> 1,1-2,1; efecto positivo mayor que 1,0) y para abortos tardíos, el autoreporte de exposición preconcepcional a glifosato (OR=1,7 CI<sub>95%</sub> 1,0-2,9) estaba asociado a mayor riesgo. En otro estudio, Curtis et al. (1999) reportaron una asociación positiva (disminución en la fecundidad de 20% o mayor) medida mediante el desenlace Tiempo para quedar en embarazo (TTP), cuando los dos cónyuges reportaron exposición a actividades plaguicidas, con 6 a 13 categorías de plaguicidas (dicamba, glifosato, herbicidas fenoxi, insecticidas organofosforados y tiocarbamatos). Garry et al. (2002), estudiando a aplicadores de plaguicidas en Minnesota en un estudio transversal de 695 trabajadores y 1.532 niños, observaron que el auto reporte de uso del herbicida glifosato arrojaba un OR de 3,6 (IC<sub>95%</sub> 1,3-9,6) en relación con trastorno por déficit de atención/trastorno por déficit de atención con hiperactividad (ADD/ADHD) y señalaron que los herbicidas en primavera podrían ser un factor en los defectos de nacimiento.

Nuestro objetivo en esta investigación es probar si hay diferencias en el TTP para el primer embarazo en

mujeres en edad fértil seleccionadas, de 5 regiones de Colombia, con diferentes patrones de uso de glifosato. Este estudio considera también otros factores conocidos que afectan la fecundidad. *A priori*, postulamos que el uso de glifosato en el programa de erradicación de cultivos ilícitos mediante aspersión aérea podría estar asociado con una disminución de la fecundidad y al considerar que no hay biomarcadores para la exposición al glifosato, elegimos un índice de exposición ecológica.

## MATERIAL Y MÉTODOS

### *Diseño y población*

Entre agosto de 2004 y febrero de 2005, se llevó a cabo un estudio transversal de primeros embarazos en mujeres según la residencia en una de las cinco diferentes regiones (departamentos) de Colombia (Figura 1). Todas las participantes fueron informadas acerca de los objetivos del estudio e invitadas a participar si su primer embarazo había tenido lugar en los últimos 5 años (desde noviembre de 1999) y ellas no habían utilizado anticonceptivos durante el año anterior a quedar embarazadas. Esta última condición era para disminuir el sesgo de reporte dado que no se dispone de un método exacto para ajustar el efecto del uso de anticoncepción en la fecundidad (Tingen et al 2004 # 3207). Solamente se emplearon datos sobre el primer embarazo, para disminuir el sesgo de recordación y otros sesgos potenciales asociados con los embarazos subsiguientes. Se utilizó sólo un embarazo para mantener la independencia del indicador de desenlace y minimizar el efecto de la historia reproductiva previa (Olsen & Skov 1993).

Se llevaron a cabo dos días de entrenamiento para los encuestadores y los supervisores, con el fin de explicarles los objetivos del proyecto y el cuestionario que se iría a aplicar. Todos los encuestadores residían en el área de estudio y fueron supervisados por epidemiólogos locales que conocían el área de estudio y eran conocidos por parte de la población. En cada área, comenzamos por el hogar más cercano al lugar donde se tomaron muestras de agua y sedimento, como parte de la evaluación de glifosato aplicado por vía aérea (explicado con mayor detalle en Solomon et al., 2007). A partir del primer hogar, el equipo de encuestadores se movilizaba alejándose (centrífugamente), visitando hogar por hogar, para identificar mujeres que llenaran los criterios de inclusión, hasta completar el tamaño de la muestra (600 mujeres en cada zona). Dado que los trabajadores de campo eran bien conocidos por los habitantes, no hubo negativas a participar en el estudio, excepto en el Valle del Cauca, donde 3% de las mujeres identificadas declinaron entrar en el estudio, principalmente porque sus esposos no les permitían participar. Hubo algunas diferencias entre los cinco lugares de estudio que exigieron visitar más hogares en



FIG. 1. Localización de las áreas del estudio en Colombia (Departamentos).

algunas áreas que en otras. Por ejemplo, en Boyacá y Nariño, las mujeres inician sus familias a una temprana edad; de este modo, al interrogarlas sobre su primer embarazo en los últimos cinco años hubo muchas que estaban en el grupo de edad apropiado pero que habían tenido su primer embarazo más de cinco años antes y que por consiguiente no llenaban los criterios de inclusión. En el Valle del Cauca, la mayoría de mujeres había tomado anticonceptivos orales en el último año, un criterio de exclusión del estudio. La población del Valle es diferente porque es un departamento más desarrollado, fue uno de los primeros departamentos (si no el primero) en los que se inició planificación familiar masiva en los 1960s y se requirió visitar muchas veredas (poblados) para obtener el tamaño muestral.

Todas las mujeres que respondieron a la invitación verbal fueron encuestadas en sus hogares. Aquellas en las que se confirmó que llenaban los criterios de inclusión fueron informadas acerca de los objetivos del estudio. Se tuvo precaución de asegurar a las participantes que no habría ningún tipo de represalia o retribución por participar o no participar en el estudio y que los investigadores garantizaban la privacidad de la información obtenida. Cada participante entregó un consentimiento informado escrito en cumplimiento de la aprobación ética del Comité de Ética en Investigaciones

de la Fundación Santa Fe de Bogotá, Colombia. De un total de 3.005 mujeres encuestadas, 233 fueron excluidas sin datos de TTP y 21 con valores de TTP superiores a 60 meses. Por consiguiente, 2.751 (91.6%) fueron incluidas en el análisis. Sin embargo, para los modelos de regresión múltiple y alternativos, llevamos a cabo un análisis restringido sin las 159 mujeres que reportaron haber consultado con un médico por problemas de fertilidad. Con esto se eliminó el sesgo potencial que podría ser introducido por aquellas que sospechaban ser subfértiles (Tingen et al., 2004, Idrovo et al., 2005, Joffe et al., 2005).

#### ***Evaluación de la exposición***

Dado que la exposición no puede ser medida directamente, utilizamos un diseño ecológico en el cual se escogieron cinco diferentes regiones del país, con diferente nivel de exposición según las prácticas agrícolas y la presencia o no de programa para erradicación de cultivos ilícitos mediante aspersión aérea de glifosato. La Tabla 1 muestra las características de las áreas de estudio.

#### ***Medición del desenlace***

Los datos de TTP se pueden obtener retrospectivamente, con un tiempo de recordación de 14 años o más (Joffe et al., 1995). Para llegar al TTP se empleó una versión modificada de la pregunta clave del cuestionario de Baird et al. (1986): "Cuántos meses, teniendo relaciones

**TABLA 1**  
Características geográficas, poblacionales, agrícolas y de uso de plaguicidas en las regiones del estudio.

Departamento	Descripción del área de estudio	Cultivos más comunes	Nivel habitual de uso de plaguicidas	Programa de aspersión aérea de glifosato
Boyacá	Boyacá está localizada a 130 km al noroeste de Bogotá (Figura 1), y la zona occidental está a 850 m snm con una temperatura anual media de 24°C y pluviosidad de 2.250 mm al año. Diez de los 132 municipios pertenecen a esta zona y 5 de los diez fueron seleccionados para el estudio. Boyacá posee 1.404.309 habitantes, de los cuales 36.136 residen en los municipios seleccionados. Treinta por ciento son mujeres entre 15-49 años. Los habitantes de este departamento son principalmente mestizos.	Legumbres, papa, maíz, cebada, caña de azúcar, trigo, plátano y algunas frutas, son los principales cultivos en el área. Los cultivos ilícitos han sido producidos desde 1992	Herbicidas, fungicidas, insecticidas y rodenticidas, se utilizan en el área de estudio. El glifosato es utilizado como herbicida.	Ninguno (erradicación manual de cultivos ilícitos)
Nariño	Tumaco (localizado en Nariño Figura 1) es uno de los municipios más grandes del país (3.760 km <sup>2</sup> ), ubicado a 2 m snl, posee una temperatura media anual de 28°C y una pluviosidad de 2.531 mm. Está ubicado en la esquina sur occidental del país y limita al sur con Ecuador. Cuarenta y nueve por ciento de los 162.606 habitantes vive en el área rural. El número proyectado de mujeres en edad fértil (15-49) para 2004 fue de 36.386. La población de Tumaco es sustancialmente afro descendiente.	La agricultura conforma hasta el 80% de las actividades económicas de la población. Los principales cultivos son la palma de aceite (africana), cacao, plátano y coco. La silvicultura es otra importante fuente de ingresos, así como la pesca y la acuicultura. Los cultivos ilícitos han sido producidos en el área durante los últimos 10 años y actualmente representan 10-12% de la producción de droga en Colombia.	Herbicidas, fungicidas e insecticidas son empleados en esta área de estudio pero las personas reportan un uso muy bajo de estos compuestos.	La aspersión aérea de glifosato se ha efectuado desde 1999 y Tumaco representa 25-30% de la aspersión total en el Departamento de Nariño.
Putumayo	El proyecto fue llevado a cabo en el municipio de Puerto Asís, localizado a 260 m SNM, con una temperatura media anual de 27°C. El área posee 68.112 habitantes, de los cuales 57.7% viven en área rural. Veinte por ciento del total de habitantes son mujeres en edad fértil. La población de Putumayo y del área de estudio es principalmente mestiza, pero en este departamento se encuentran personas descendientes de indígenas.	Se producen para uso local cultivos de pequeña escala de maíz, plátano, yuca.	Herbicidas, fungicidas e insecticidas se utilizan en el área de estudio. Los habitantes locales reportan bajo uso de estos compuestos.	En 2003 y 2004, 15-24% de la aspersión aérea de coca en Putumayo tuvo lugar en este municipio, lo cual indica aspersión extensa en el área de estudio.
Sierra Nevada de Santa Marta.	El Parque Nacional Sierra Nevada de Santa Marta se encuentra en el extremo Norte de Colombia y posee los picos más altos del país, que alcanzan los 4.900 m snm. El área seleccionada para el estudio está en las estribaciones de la Sierra, a 700 m SNM y tiene pluviosidad de 3.000 mm al año. La población rural de Santa Marta tiene 13.000 mujeres de 15-49 años, pero para el estudio sólo se escogió un poblado en el que se producen cultivos orgánicos. El grupo étnico de la población del área de estudio es mestizo pero la herencia indígena es menos prevalente que en Putumayo o Boyacá.	Las plantaciones de café son el principal cultivo en el área de estudio de esta región. También se cultivan en esta área banano, maní, naranja, plátano, una variedad de papa dulce y cacao.	No hay uso de plaguicidas para las plantaciones de café ni los otros cultivos. En su lugar, utilizan plantas nativas y métodos de control biológico de plagas.	Ninguno
Valle del Cauca	El estudio se llevó a cabo en los municipios de Candelaria y Cerrito y en el corregimiento (de tamaño insuficiente para ser un municipio) de Rozo. Localizado a 1.000 m snm y con una temperatura media anual de 24°C. Aproximadamente 13% de la población vive en área rural. La población en el área incluye mestizos y afro descendientes.	El principal cultivo en el Valle del Cauca y en el área de estudio es la caña de azúcar. También se cultivan, en menor grado, café, banano y plátano.	Uso importante de herbicidas en la caña de azúcar, incluyendo glifosato.	Aspersión aérea de glifosato para maduración de la caña dos semanas antes de la cosecha.

sexuales, le tomó quedar en embarazo por primera vez?”. Al cuestionario se le hizo prueba de campo en las cinco diferentes regiones para asegurarse de que la pregunta era comprendida con claridad en todas las áreas, ya que los departamentos están alejados entre sí y hay diferencias sutiles para entender algunos términos. El TTP se definió como la duración en meses, no fue definido por la duración del ciclo menstrual en meses, ya que las mujeres son más capaces de recordar el tiempo en meses que en ciclos (Joffe 1997). En este caso, los meses y los ciclos se consideran equivalentes.

### **Factores de confusión potenciales**

Durante la entrevista, las participantes proporcionaron también información sobre los potenciales factores de confusión, entre los que se incluían: edad en la que la mujer empezó a intentar quedar en embarazo, edad en el momento del primer embarazo y edad actual; relación con la pareja; historia laboral, ginecológica y médica antes del primer embarazo; exposición a rayos x en el año anterior a la concepción; percepción de la imagen corporal antes de la concepción como un *proxy* para el índice de masa corporal (Singh 1994, Madrigal-Fritsch et al., 1999, Romieu et al., 2004) y hábitos de vida en el año anterior a la concepción, tales como consumo de tabaco, café, drogas y alcohol. También se recolectaron datos sobre los hábitos de vida y el estatus de empleo del padre. Se incluyó una variable de auto percepción de contaminación del agua, además de una relacionada con la fuente del agua de consumo en el domicilio actual.

### **Análisis estadístico**

Para propósitos del análisis, si el TTP fue reportado como cero meses (o “no esperado”), la respuesta se interpretó como un mes. Los puntos de corte para la categorización de las variables continuas se establecieron de la siguiente manera: edad en el momento de la encuesta a  $\leq 25$ ; edad al intentar quedar embarazada y edad al quedar embarazada por primera vez a  $\leq 20$ . Para cada exposición y cada variable de confusión potencial, se llevó a cabo ANOVA de la media del TTP.

En los modelos multivariados se incluyeron 2.477 embarazos y 12.393 meses (11.033 para el modelo final) en las 2.592 mujeres. Cada mes se clasificó según la exposición y las variables de confusión relevantes y se generó una variable indicadora mensual, informando si el ciclo en este periodo de exposición resultó o no en embarazo. Los *odds ratios* de fecundidad (fOR) se calcularon con intervalos de confianza del 95% (IC 95%) utilizando un análogo discreto del tiempo del modelo de riesgo proporcional de Cox (Baird et al., 1986, Curtis et al., 1999, Zhou & Weinberg 1999). Dado que el TTP fue evaluado durante un periodo de 12

meses, se introdujo una variable censora separada cuando la mujer había tomado  $>12$  meses para concebir. Se utilizó un valor de 0 (no censurada) cuando TTP fue  $\leq 12$  meses y 1 cuando TTP fue  $>12$  meses. La fOR por debajo de la unidad indica subfertilidad. Todos los análisis se realizaron empleando Stata 7.0 (Stata Corporation, College Station, Texas) con macros desarrolladas por Dinno (2002).

El modelo multivariado saturado inicial incluyó todas las variables significativas en el análisis divariado ( $p < 0.10$ ) y las principales variables de importancia biológica (edad en el momento de tratar de quedar embarazada). Se verificaron algunas estadísticas de bondad de ajuste para regresión logística: chi cuadrado de Pearson, estadísticas de desviación y de Hosmer Lemeshow (Hosmer & Lemeshow 1989). El modelo final constó únicamente de las variables que contribuían al valor explicativo del modelo con un nivel de significancia de 0,05 (coeficiente de determinación). La colinearidad se probó con el factor de inflación de la varianza, VIF (*Variance Inflation Factor*). Se probó el supuesto del *odds ratio* de fecundidad constante a través del tiempo (Weinberg & Wilcox 1998), gráficamente e incluyendo un término de interacción entre los meses para quedar en embarazo y la exposición o las variables de confusión en el modelo final. Estas últimas no fueron significativas, lo que implica que el supuesto proporcional no se violó. Por último, para evaluar un posible sesgo de selección basado en el deseo de hijos, se repitió el análisis excluyendo los embarazos que se presentaron en el primer mes (Weinberg et al., 1994). No se observaron cambios significativos en el modelo final.

Por interés investigativo se presentó un modelo alternativo sin ajuste perfecto, aunque éste tenía algunas variables marginales (valores  $p > 0,05$ ).

## **RESULTADOS**

El TTP mostró amplias diferencias en las diferentes regiones (Tabla 2). El Departamento del Valle de Cauca tuvo un porcentaje muy bajo para el primer mes y Boyacá fue excepcionalmente alto para el decimoprimer mes (Figura 2).

Las mujeres participantes fueron por lo general jóvenes (media y mediana de la edad 21 años, rango 15-48, pero hubo una de 54 años) y habían terminado por lo menos parte de la educación secundaria (Tabla 3). La gran mayoría tenía ciclos menstruales regulares (96.7%); una proporción importante tenía relaciones de pareja irregulares. La mayoría quedaron embarazadas por primera vez a edad muy joven (73,6% a los 20 años o menos). Durante el año anterior al primer embarazo

YBF (*year before first pregnancy*), la mayoría estuvieron libres de enfermedad (84,3%), no les habían practicado radiografías (95,4%) y no fumaban (95,1%). El consumo de alcohol y café era 51,8% y 80,3% respectivamente.

**TABLA 2.**

Tiempo para quedar en embarazo y porcentaje de embarazos por mes en las regiones de estudio.

Meses	Regiones					Total
	Boyacá	Nariño	Sierra Nevada de Santa Marta	Putumayo	Valle del Cauca	
1	69.2	21.2	25.5	49.4	17.0	36.8
3	82.5	62.9	52.9	56.1	28.7	57.0
6	88.0	94.8	72.1	74.9	45.2	75.2
12	96.9	99.3	87.3	89.0	73.5	89.4
MTTP <sup>1</sup>	3	3.3	8.6	6.4	14	7
MTTP <sup>2</sup>	3	3.3	7.1	6	12.6	6.3

<sup>1</sup> MTTP, tiempo medio para quedar en embarazo en meses.

<sup>2</sup> Censurada a 60 meses (ver texto)

En el análisis bivariado (Tabla 2), el TTP más prolongado se asoció con la región, la mayor edad materna, el grupo étnico, los ciclos menstruales irregulares y la relación de pareja irregular. La consulta previa al médico por problemas relacionados con la fertilidad, la toma de rayos X en el año anterior al embarazo (YBP, *year before pregnancy*) y el consumo de café en el YBP se asociaron con un TTP más prolongado. Se observó una tendencia significativa entre el consumo de café en el YBP y un mayor TTP. El sobrepeso materno tuvo una asociación significativa limítrofe con un mayor TTP.

La mayoría de mujeres eran amas de casa en el momento de su primer embarazo. Se observó tendencia a un mayor TTP en aquellas involucradas en algún trabajo remunerado y con mayor nivel de educación. El desempleo o el trabajo informal paterno se asociaron con un mayor TTP. Ningún otro dato paterno se relacionó con el desenlace.

La auto percepción sobre la mala calidad del agua se asoció con un mayor TTP y todas las fuentes de agua presentaron riesgo cuando se compararon con agua pura (nacimientos de agua), excepto unos pocos casos en los que utilizaban agua transportada en carros tanque.

En el modelo multivariado final (Tabla 4), el principal predictor fue la región, ajustada por relación de pareja

irregular y por edad materna en el primer embarazo. Boyacá tuvo el riesgo mínimo y se utilizó de referencia.

Nariño, Sierra Nevada de Santa Marta y Putumayo presentaron el riesgo más alto, con el mayor riesgo en el Valle del Cauca. Las estadísticas de bondad de ajuste para el modelo final fueron óptimas cuando se hizo ajuste para la edad materna cuando ocurrió el primer embarazo. La Tabla 4 muestra el análisis sin incluir 159 mujeres que reportaron haber consultado al médico por problemas de fertilidad. En el análisis bivariado, los ciclos irregulares y la medicación para tal propósito se asociaron con un mayor TTP, pero cuando se excluyeron las parejas potencialmente subfértiles, estas dos variables ya no se incluyeron en el modelo final. La edad al primer embarazo y la relación irregular se conservaron en el modelo después de excluir los individuos con problemas de fertilidad. La Tabla 5 muestra que el consumo de café y la percepción de contaminación del agua, aunque ya no fueron significativos, estuvieron en el límite. Al categorizar el consumo de café por el número de tazas, éste continuó mostrando una tendencia positiva: a mayor número de tazas de café, mayor TTP.

En la Tabla 5 se presenta un modelo alternativo debido a que el modelo incluye variables tales como el consumo de café y la contaminación del agua con significancia estadística marginal, pero con una fuerte significancia biológica y ambiental.

## DISCUSIÓN

Este fue el primer estudio realizado en Colombia con el objetivo de evaluar si existía una asociación entre el uso de glifosato aplicado por vía aérea para la erradicación de cultivos ilícitos y efectos subcrónicos sobre la reproducción, como el tiempo para quedar en embarazo. Un problema importante en muchos estudios epidemiológicos es la falta de datos de exposición apropiados basados en mediciones reales (Arbuckle et al., 2002, Harris et al., 2002, Coble et al., 2005, Ritter et al., 2006, Firth et al., 2007). En la mayoría de los casos, las exposiciones son aproximadas mediante cuestionarios, regiones geográficas, tipos de cultivo, estación o temporada de aplicación, grupo químico o clasificación según modo de acción (herbicidas, insecticidas, fungicidas, etc.). Lo anterior se hace debido a que la mayoría de plaguicidas carecen de un biomarcador persistente, lo cual impide una caracterización de la exposición basada en mediciones para la mayoría de productos plaguicidas, incluyendo el glifosato (Acquavella et al., 2004).

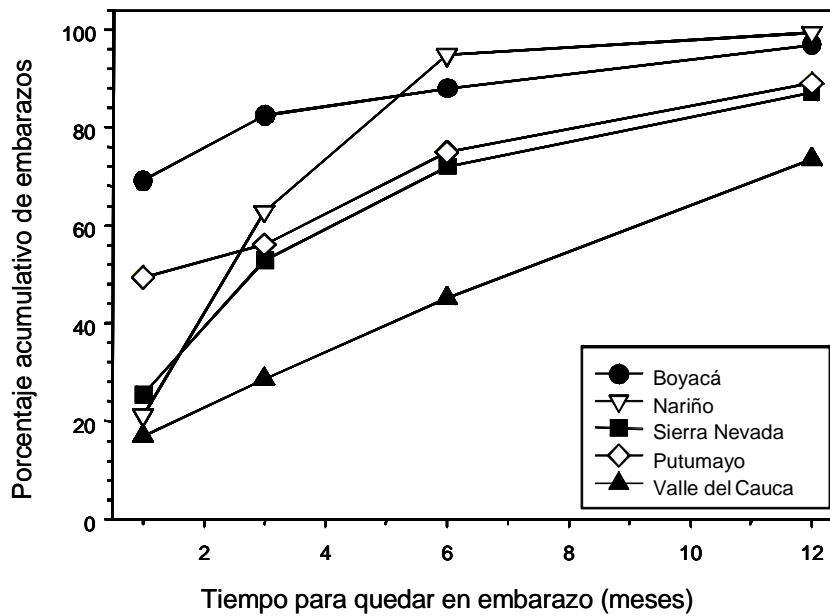


FIG. 2. Porcentaje acumulativo no ajustado de embarazos en el tiempo para las cinco regiones de estudio en Colombia.

Por esta razón, los efectos agudos de este herbicida están documentados más ampliamente (Acquavella et al., 1999), especialmente la irritación ocular y otros efectos dérmicos temporales. La neumonitis está controvertida (Pushnoy et al., 1998) y los casos fatales se han presentado solamente con accidentes o cuando el glifosato ha sido ingerido con fines suicidas (Williams et al., 2000). Algunos casos de enfermedad de Parkinson han sido asociados con intoxicación aguda con glifosato (Barbosa et al., 2001), pero el escaso número de casos y la falta de analogía en animales de laboratorio no permiten la asignación de causalidad.

Algunos autores han adelantado esfuerzos para identificar los compuestos utilizados por los sujetos de estudio. Hemos encontrado algunos estudios en diferentes poblaciones que se dedicaron específicamente al uso de glifosato y fueron publicados desde las últimas revisiones importantes (Williams et al., 2000, Solomon et al., 2007). Algunos estudios relacionados con cáncer y efectos reproductivos y del desarrollo han reportado relaciones equivocadas y no claras entre el uso de glifosato y algunos desenlaces reproductivos, como se mencionó anteriormente (Curtis et al., 1999, Arbuckle et al., 2001, Garry et al., 2002, De Roos et al., 2005).

Otros factores de riesgo presentes en el ambiente rural y agrícola de las mujeres estudiadas y algunas características individuales (genéticas, por ejemplo) se pueden asociar con el TTP. Se ha observado un mayor TTP en algunas poblaciones con mayor actividad física (Florack et al., 1994) o tensión psicológica (Hjollund et

al., 1999). Además, el TTP puede estar influenciado por el conocimiento y el comportamiento, como es el caso de los patrones de relaciones sexuales, así como por factores biológicos (Joffe et al., 2005) los cuales deben ser tenidos en cuenta como potenciales factores de confusión (Tingen et al., 2004, Stanford & Dunson 2007). En este estudio no se pudo aislar el efecto potencial de estos factores sobre el TTP, aun cuando la fOR se ajustó para la mayoría de factores de confusión y predictores independientes conocidos.

Como se muestra en la Figura 2, no hubo diferencia en el TTP acumulativo entre Putumayo, donde se asperjaban los cultivos ilícitos, y la Sierra Nevada, donde no había uso de herbicidas. A su vez, la última región tuvo un menor porcentaje acumulativo de embarazos que Nariño, un área de aspersión para erradicación y Boyacá, donde hay uso agrícola de herbicidas y erradicación manual de los cultivos ilícitos. Aunque en este tipo de estudios, la clasificación de la exposición puede ser una fuente de sesgos, no se pudo establecer a partir de nuestros datos ninguna relación entre la fecundidad disminuida en las regiones estudiadas y el uso de glifosato específicamente para erradicación mediante aspersión o el uso de plaguicidas en general. Se recomiendan estudios prospectivos que eviten o reduzcan el sesgo de clasificación de la exposición para dilucidar más las relaciones entre la aspersión aérea de glifosato para erradicación, el uso agrícola de plaguicidas y los indicadores de salud humana.

Es probable que los plaguicidas en general tampoco sean la causa; se observaron grandes diferencias en dos

**TABLA 3.**

Tiempo medio para quedar en embarazo (sin censura) y odds ratio crudo de fecundidad (fORc) analizados según diferentes características sociodemográficas.

Variable	n	Tiempo para quedar en embarazo, X (SD) <sup>1</sup>	fORc (CI <sub>95%</sub> ) <sup>2</sup>	p
<b>Región</b>				
Boyacá	582	3.0 (4.7)	1.0	-
Nariño	552	3.3 (3.3)	0.72 (0.62, 0.83)	<0.01
Sierra Nevada de Santa Marta	551	7.1 (10.3)	0.41 (0.35, 0.48)	<0.01
Putumayo	535	6.0 (8.3)	0.44 (0.38, 0.51)	<0.01
Valle del Cauca	531	12.6 (13.5)	0.20 (0.17, 0.24)	<0.01
<b>Edad materna (años)</b>				
≤25	2356	5.7 (8.2)	1.0	-
>25	395	10.0 (14.0)	0.64 (0.56, 0.73)	<0.01
<b>Edad al primer embarazo (años)</b>				
≤20	2026	5.5 (8.0)	1.0	-
>20	725	8.6 (12.3)	0.69 (0.62, 0.76)	<0.01
<b>Edad al iniciar el periodo de estudio de TTP (años)</b>				
≤20	2094	6.2 (9.0)	1.0	-
>20	657	6.8(10.5)	0.98 (0.88, 1.1)	0.69
<b>Grupo étnico</b>				
Mestizo	2121	6.5 (9.6)	1.0	-
Negro	508	6.3 (9.6)	1.00 (0.90, 1.14)	0.83
Indígena	49	3.7 (4.1)	1.37 (0.90, 1.94)	0.08
Zambo	41	3.6 (2.6)	1.38 (0.95, 2.01)	0.09
Mulato	32	3.3 (2.6)	1.6 (1.05, 2.51)	0.03
<b>Grupos étnicos agrupados</b>				
Mestizo y Negro	2629	6.45 (9.6)	0.70 (0.56, 0.87)	<0.01
Indígena, Zambo y Mulato	122	3.54 (3.2)	1.0	-
<b>Educación</b>				
Ninguna	42	4.9 (9.1)	1.0	-
Primaria incompleta	582	4.6 (7.1)	0.93 (0.63, 1.39)	0.74
Primaria completa	526	5.6 (7.7)	0.76 (0.51, 1.13)	0.17
Secundaria incompleta	459	7.0 (10.3)	0.66 (0.45, 0.98)	0.04
Secundaria completa	130	9.7 (12.5)	0.47 (0.31, 0.73)	<0.01
<b>Zona</b>				
Urbana	5	15.2 (18.6)	-	-
Rural	2743	6.3 (9.4)	-	-



Variable	n	Tiempo para quedar en embarazo, X (SD) <sup>1</sup>	fORc (CI <sub>95%</sub> ) <sup>2</sup>	p
<b>Estado civil<sup>3</sup></b>				
Casado	1010	5.1 (8.3)	1.0	-
Union Libre	1741	7.0 (9.9)	0.71 (0.64, 0.78)	<0.01
<b>Nivel socio económico<sup>3,4</sup></b>				
0	38	4.8 (5.8)	1.10 (0.75, 1.63)	0.62
1	2013	6.4 (9.4)	1.0	-
≥2	493	6.6 (10.1)	1.03 (0.91, 1.17)	0.60
<b>Estado nutricional<sup>5</sup></b>				
Bajo peso	111	7.1 (10.9)	0.91 (0.72, 1.15)	0.42
Peso normal	2453	6.2 (9.3)	1.0	-
Sobrepeso	184	7.2 (10.0)	0.83 (0.69, 1.00)	0.04
<b>Trabajo materno<sup>3</sup></b>				
Administrativo, maestra o estudiante	678	6.0 (8.6)	0.99 (0.89, 1.11)	0.92
Hogar, no trabaja, oficios domésticos	1631	6.0 (9.2)	1.0	-
Madre comunitaria, minería, varios, otro, ocasional	229	8.7 (11.9)	0.70 (0.59, 0.83)	<0.01
Trabajadora de salud, trabajadora independiente, vendedora	126	8.7 (12.3)	0.74 (0.59, 0.93)	0.01
Agricultura y floricultura	86	4.2 (4.6)	1.14 (0.87, 1.48)	0.34
<b>Trabajo materno en cocaína<sup>3</sup></b>				
No	2743	6.3 (9.4)	1.0	-
Si	8	7.6 (7.4)	0.67 (0.29, 1.54)	0.35
<b>Edad de la menarquia</b>				
<12	1031	6.6 (10.0)	1.0	-
13	802	5.8 (8.6)	1.06 (0.94, 1.19)	0.32
14	523	6.4 (9.3)	1.02 (0.89, 1.16)	0.81
15	392	6.6 (9.4)	0.94 (0.82, 1.09)	0.43
<b>Ciclo menstrual</b>				
Regular	2612	6.2 (9.3)	1.0	-
Irregular	88	9.5 (12.3)	0.64 (0.49, 0.84)	<0.01
<b>Consulta previa por problemas de embarazo</b>				
No	2592	5.8 (8.7)	1.0	-
Si	159	15.2 (14.4)	0.33 (0.27, 0.41)	<0.01
<b>Tabaquismo<sup>3</sup></b>				
No	2616	6.3 (9.5)	1.0	-
Si	135	6.2 (7.9)	0.95 (0.77, 1.17)	0.63
<b>Consumo de alcohol<sup>3</sup></b>				

Variable	n	Tiempo para quedar en embarazo,		
		X (SD) <sup>1</sup>	fORc (CI <sub>95%</sub> ) <sup>2</sup>	p
No	1325	6.2 (9.4)	1.0	-
Si	1425	6.3 (9.4)	0.97 (0.88, 1.06)	0.52
<b>Consumo de café<sup>3</sup></b>				
No	543	5.3 (8.1)	1.0	-
Si	2208	6.6 (9.7)	0.81 (0.72, 0.91)	<0.01
<b>Número de tazas de café/día<sup>3**</sup></b>				
0	543	5.3 (8.1)	1.0	-
1 a 3	1916	6.4 (9.5)	0.83 (0.73, 0.93)	<0.01
≥4	292	7.4 (10.7)	0.73 (0.61, 0.87)	<0.01
<b>Rayos X<sup>3</sup></b>				
No	2616	6.2 (9.2)	1.0	-
Si	125	9.4 (12.5)	0.67 (0.54, 0.84)	<0.01
<b>Cualquier tipo de enfermedad<sup>3</sup></b>				
No	2316	6.3 (9.3)	1.0	-
Si	432	6.4 (9.7)	0.97 (0.86, 1.10)	0.68
<b>ETS<sup>3,6</sup></b>				
No	2717	6.3 (9.3)	1.0	-
Si	27	7.3 (10.4)	0.84 (0.52, 1.38)	0.50
<b>Medicación para regularizar la menstruación<sup>3</sup></b>				
No	2721	6.3 (9.4)	1.0	-
Si	30	11.2 (10.0)	0.45 (0.28, 0.71)	<0.01
<b>Medicación para “azúcar en la sangre”<sup>3</sup></b>				
No	2735	6.3 (9.4)	1.0	-
Si	16	7.6 (6.5)	0.70 (0.39, 1.24)	0.22
<b>Otros medicamentos<sup>3</sup></b>				
No	2027	6.8 (9.7)	1.0	-
Si	703	5.0 (8.3)	1.36 (1.22, 1.51)	<0.01
<b>Trabajo paterno<sup>3</sup></b>				
Administrativo o estudiante	160	6.3 (8.2)	0.86 (0.70, 1.05)	0.14
No trabaja, ocasionalmente	212	8.4 (12.5)	0.74 (0.61, 0.88)	<0.01
Carpintero, conductor, construcción, minería, mecánica, industria maderera	507	5.7 (9.0)	1.02 (0.89, 1.16)	0.80
Otro, trabajador de la salud, trabajador independiente, vendedor	713	7.7 (10.8)	0.75 (0.67, 0.84)	<0.01
Agricultura, floricultura, ganadería	1157	5.4 (7.9)	1.0	-
<b>Trabajo paterno en cocaína<sup>3</sup></b>				

Variable	n	Tiempo para quedar en embarazo,		
		X (SD) <sup>1</sup>	fORc (CI <sub>95%</sub> ) <sup>2</sup>	p
No	2457	6.4 (9.6)	1.0	-
Si	292	5.5 (7.8)	1.07 (0.92, 1.24)	0.40
<b>Alguna enfermedad del padre<sup>3</sup></b>				
No	2398	6.4 (9.5)	1.0	-
Si	248	6.8 (9.4)	0.93 (0.80, 1.10)	0.41
<b>ETS del padre<sup>3,6</sup></b>				
No	2608	6.4 (9.5)	1.0	-
Si	37	6.1 (8.2)	0.99 (0.66, 1.47)	0.94
<b>Consumo de alcohol paterno<sup>3</sup></b>				
No	1325	6.2 (9.4)	1.0	-
Si	1425	6.4 (9.4)	0.97 (0.88, 1.06)	0.52
<b>Tabaquismo paterno<sup>3</sup></b>				
No	2143	6.2 (9.3)	1.0	-
Si	538	6.9 (10.0)	0.90 (0.80, 1.01)	0.08
<b>Uso paterno de drogas psicotrópicas<sup>3</sup></b>				
Si	2619	6.4 (9.5)	1.0	-
No	54	4.5 (5.7)	1.23 (0.88, 1.72)	0.22
<b>Percepción de contaminación del agua</b>				
No	1218	6.0 (9.2)	1.0	-
Si	1533	6.6 (9.5)	0.90 (0.82, 0.98)	0.02
<b>Fuente de agua de consumo</b>				
Acueducto municipal	598	7.2 (11.0)	1.13 (1.00, 1.28)	0.05
Aguas lluvias	65	5.3 (8.0)	1.38 (1.02, 1.88)	0.04
Cañada, quebrada o arroyo	257	6.1 (10.2)	1.36 (1.14, 1.61)	<0.01
Carro tanque	10	14.8 (16.5)	0.44 (0.19, 1.05)	0.07
Nacimiento	311	3.7 (5.7)	2.03 (1.73, 2.39)	<0.01
Pozo profundo	1040	7.4 (10.0)	1.0	-
Río	470	4.6 (6.5)	1.52 (1.33, 1.74)	<0.01

<sup>1</sup> Media y desviación estándar. <sup>2</sup>Odds ratio crudo de fecundidad. Intervalo de confianza de 95%. <sup>3</sup>Durante el año anterior al embarazo. <sup>4</sup>La población está clasificada en 6 estratos socioeconómicos, desde 1, el más bajo, hasta 6 el más alto. El 0 indica pobreza extrema. <sup>5</sup> Basado en reporte de auto imagen en escala de 1 a 9. Bajo peso 1 a 4, normal 5 a 7, sobrepeso 8 y 9 (BMI ≥25) (Madrigal-Fritsch et al., 1999). <sup>6</sup>ETS, enfermedad de transmisión sexual. \*\* Tendencia significativa a p<0.05

TABLA 4.

Causas de fecundidad ajustada<sup>1</sup> para la relación entre tiempo para quedar en embarazo (TTP) y región<sup>2</sup>

Variable	fRMA <sup>3</sup>	EE <sup>4</sup>	IC 95% <sup>5</sup>	p
<b>Region<sup>6</sup></b>				
Nariño	0.53	0.044	0.45, 0.63	<0.01
Sierra Nevada	0.36	0.030	0.30, 0.42	<0.01
Putumayo	0.34	0.029	0.29, 0.41	<0.01
Valle del Cauca	0.15	0.013	0.12, 0.18	<0.01
<b>Edad al primer embarazo &gt;20 años<sup>7</sup></b>				
	0.81	0.048	0.72, 0.91	<0.01
<b>Relación regular con el padre<sup>8</sup></b>				
	0.76	0.041	0.68, 0.84	<0.01

n = 2.592 madres 11.270 ciclos.

<sup>1</sup>Modelo de riesgo proporcional de Cox, modificado después de Dinno, (2002). <sup>2</sup>Restringidoa aquellas madres que no consultaron a un médico respecto a problemas para concebir. <sup>3</sup>fRMA Causa de fecundidad ajustada. <sup>4</sup>Error estándar. <sup>5</sup>Intervalo de confianza de 95%. <sup>6</sup>Comparada con Boyacá como referencia. <sup>7</sup>Comparada con  $\leq 20$  años como referencia. <sup>8</sup>Comparada con relación regular como referencia.

regiones de uso de plaguicidas alto a moderado, el Valle del Cauca y Boyacá. Las diferencias ecológicas observadas continúan sin ser explicadas, pero pueden estar causadas por diferentes exposiciones a factores ambientales, historia de programas de planificación familiar en la región o tensión psicológica. Se requieren estudios futuros que examinen estas causas.

La Tabla 3 muestra la asociación bivariada entre el consumo de café y un mayor TTP, con una tendencia significativa. En el modelo ajustado, esta asociación no es significativa pero el nivel de significancia fue limítrofe. Los resultados publicados respecto al consumo de café o cafeína y el tiempo para quedar en embarazo no son concluyentes. Algunos estudios muestran que no hay asociación (Joesoef et al., 1990, Alderete et al., 1995), pero otros investigadores han mostrado que las consumidoras de café tienen un menor riesgo de embarazo (Wilcox et al., 1988, Christianson et al., 1989, Williams et al., 1989, Hatch & Bracken 1993, Curtis et al., 1997). Esta relación debe ser investigada adicionalmente.

La distribución de los embarazos en relación con los meses en las diferentes regiones mostró grandes diferencias (Tabla 2). En un estudio previo en Colombia (Idrovo et al., 2005), el porcentaje del primer mes fue cercano a 30%, el cual es menor que más del 40% reportado por un estudio danés (Joffe et al., 2005). En nuestro estudio, la región del Valle del Cauca tuvo un porcentaje muy bajo y Boyacá excepcionalmente alto

TABLA 5.

Causas de fecundidad ajustada<sup>1</sup> para la relación entre tiempo para quedar en embarazo (TTP) y región<sup>2</sup> basadas en un modelo alternativo.

Variable	fRMA <sup>3</sup>	EE <sup>4</sup>	IC 95% <sup>5</sup>	p
<b>Region<sup>6</sup></b>				
Nariño	0.56	0.048	0.47, 0.66	<0.01
Sierra Nevada	0.36	0.031	0.31, 0.43	<0.01
Putumayo	0.35	0.029	0.29, 0.41	<0.01
Valle del Cauca	0.15	0.014	0.13, 0.18	<0.01
<b>Edad al primer embarazo &gt;20 años<sup>7</sup></b>				
	0.81	0.048	0.73, 0.91	<0.01
<b>Relación irregular<sup>8</sup></b>				
	0.76	0.041	0.68, 0.84	<0.01
<b>Consumo de café<sup>9</sup></b>				
Medio (1-3 tazas al día)	0.91	0.059	0.81, 1.04	0.15
Alto (4 y más tazas al día)	0.84	0.083	0.69, 1.02	0.08
<b>Percepción de contaminación del agua<sup>10</sup></b>				
	0.91	0.51	0.81, 1.01	0.08

n = 2.592 madres 11.270 ciclos.

<sup>1</sup>Modelo de riesgo proporcional de Cox, modificado después de Dinno, (2002). <sup>2</sup>Restringidoa aquellas madres que no consultaron a un médico respecto a problemas para concebir. <sup>3</sup>fRMA Causa de fecundidad ajustada. <sup>4</sup>Error estándar. <sup>5</sup>Intervalo de confianza de 95%. <sup>6</sup>Comparada con Boyacá como referencia. <sup>7</sup>Comparada con  $\leq 20$  años como referencia. <sup>8</sup>Comparada con relación regular como referencia. <sup>9</sup>Comparado con no consumo como referencia. <sup>10</sup>Comparada con no contaminación como referencia y basada en la auto percepción y en la fuente del agua consumida normalmente.

para el primer y el doceavo mes (Figura 2). La media para los 12 meses en países en desarrollo está entre 85-90%. Estos resultados son consistentes con la Encuesta Nacional de Demografía y Salud (Ojeda et al., 2005) que mostró a Boyacá como el departamento con la menor proporción de mujeres que reportaron problemas de fertilidad (4,2%). El Valle del Cauca (11,2%) y el Magdalena (16,1%), en donde está localizada la Sierra Nevada, estuvieron por encima del promedio nacional (10,6%).

Hicimos una evaluación retrospectiva del tiempo para quedar en embarazo como variable de desenlace para evaluar la exposición ecológica al glifosato. Aunque ha sido ampliamente reconocido que se pueden llevar a cabo estudios retrospectivos de TTP, éstos están propensos a algunos sesgos que deben ser tenidos en cuenta en la interpretación de nuestros resultados. La diferencia en el comportamiento sexual entre los sujetos expuestos y los no expuestos, particularmente en la frecuencia de las relaciones sexuales, deben ser señalados como fuente de sesgo (Tingen et al., 2004, Stanford & Dunson 2007). Las mujeres en edad reproductiva presentaron diferencias en el reporte de relaciones sexuales en las últimas cuatro semanas desde 48,8% en Boyacá y los departamentos vecinos hasta 53,8% en la región Pacífica, donde está localizado

Tumaco (Nariño) (Ojeda et al., 2005). Incluimos las parejas que no habían utilizado métodos contraceptivos en el último año y, en el análisis multivariado, excluimos a aquellos que habían consultado por problemas de fertilidad. Estos dos criterios excluyeron a aquellas que pudieron quedar embarazadas mientras usaban contracepción (parejas muy fecundas) y a las parejas subfértiles (Bonde et al., 2006). Evaluamos si pudieron haber ocurrido otras fuentes de sesgo tales como la identificación del embarazo (Joffe et al., 2005) preguntando si se había presentado un aborto y, de esta manera, pudimos controlar esta variable. Sin embargo, algunos factores biológicos, como la edad al primer embarazo y el uso de contracepción en el pasado, ya que parecen ser más importantes que los factores de estilo de vida en la evaluación del TTP (Axmon et al., 2006).

La clasificación de la exposición fue según la localización de la residencia. Las participantes no expuestas fueron aquellas que vivían en la región en la que se producían cultivos orgánicos y quienes, adicionalmente, no reportaron ningún uso de plaguicidas en la encuesta. En los cuatro departamentos restantes había exposición no sólo a glifosato, sino también a otros herbicidas y plaguicidas. Aunque el lugar de residencia no representa con exactitud la exposición a plaguicidas y puede generar errores de clasificación (Arbuckle et al., 2004), esta evaluación ecológica es útil de explorar, a nivel poblacional, si existe una asociación entre la supuesta exposición (aspersión aérea de glifosato) y el desenlace (Ritter et al., 2006). No obstante, en este estudio, la aspersión aérea de glifosato no está asociada consistentemente con un retardo en el tiempo para quedar en embarazo.

## REFERENCES

- Abell, A., Juul, S., and Bonde, J. P. E. 2000. Time to pregnancy among female greenhouse workers, *Scand. J. Work Environ. Hlth.*, 26:131-136.
- Acquavella, J. F., Alexander, B. H., Mandel, J. S., Gustin, C., Baker, B., Chapman, P., and Bleeke, M. 2004. Glyphosate biomonitoring for farmers and their families: Results from the farm family exposure study, *Environ. Health Perspect.*, 112:321-326.
- Acquavella, J. F., Weber, J. A., Cullen, M. R., Cruz, O. A., Martens, M. A., Holden, L. R., Riordan, S., Thompson, M., and Farmer, D. 1999. Human ocular effects from self-reported exposures to Roundup® herbicides, *Human Exp. Toxicol.*, 18:479-486.
- Alderete, E., Eskenazi, B., and Sholtz, R. 1995. Effect of cigarette smoking and coffee drinking on time to conception, *Epidemiol.*, 6:403-408.
- Arbuckle, T. E., Burnett, R., Cole, D., Teschke, K., Dosemeci, M., Bancej, C., and Zhang, J. 2002. Predictors of herbicide exposure in farm applicators, *Int. Arch. Occup. Environ. Hlth.*, 75:406-414.
- Arbuckle, T. E., Cole, D. C., Ritter, L., and Ripley, B. D. 2004. Farm children's exposure to herbicides: Comparison of biomonitoring and questionnaire data, *Epidemiol.*, 15:187-194.
- Arbuckle, T. E., Lin, Z., and Mery, L. S. 2001. An exploratory analysis of the effect of pesticide exposure on the risk of spontaneous abortion in an Ontario farm population, *Environ. Health Perspect.*, 109:851-857.
- Axmon, A., Rylander, L., Albin, M., and Hagmar, L. 2006. Factors affecting time to pregnancy, *Human Reprod.*, 21:1279-1284.
- Baird, D. D., Wilcox, A. J., and Weinberg, C. R. 1986. Use of time to pregnancy to study environmental exposures, *Am. J. Epidemiol.*, 124:470-480.
- Barbosa, E. R., Leiros da Costa, M. D., Bacheschi, L. A., Scaff, M., and Leite, C. C. 2001. Parkinsonism after glycine-derivate exposure, *Mov. Disord.*, 16:565-567.
- Bonde, J. P., Joffe, M., Sallmén, M., Kristensen, P., Olsen, J., Roeleveld, N., and Wilcox, A. 2006. Validity issues relating to time-to-pregnancy studies of fertility, *Epidemiol.*, 17:347-349.
- Bretveld, R., Kik, S., Hooiveld, M., van Rooij, I., Zielhuis, G., and Roeleveld, N. 2008. Time-to-pregnancy among male greenhouse workers, *Occ. Environ. Med.*, 65:185-190.
- Bretveld, R., Zielhuis, G. A., and Roeleveld, N. 2006. Time to pregnancy among female greenhouse workers, *Scand. J. Work Environ. Hlth.*, 32:359-367.
- Christianson, R. E., Oechsli, F. W., and van den Berg, B. J. 1989. Caffeine beverages and decreased fertility, *Lancet.*, 335:378-378.
- Coble, J., Arbuckle, T., Lee, W., Alavanja, M., and Dosemeci, M. 2005. The validation of a pesticide exposure algorithm using biological monitoring results, *J. Occ. Environ. Hyg.*, 2:194-201.
- Curtis, K. M., Savitz, D. A., and Arbuckle, T. E. 1997. Effects on cigarette smoking, caffeine consumption, and alcohol intake on fecundability, *Am. J. Epidemiol.*, 146:32-41.
- Curtis, K. M., Savitz, D. A., Weinberg, C. R., and Arbuckle, T. E. 1999. The effect of pesticide exposure on time to pregnancy, *Epidemiol.*, 10:112-117.
- De Cock, J., Westveer, K., Heederik, D., te Velde, E., and van Kooij, R. 1994. Time to pregnancy and occupational exposure to pesticides in fruit growers in The Netherlands, *Occ. Environ. Med.*, 51:693-699.
- De Roos, A. J., Blair, A., Rusiecki, J. A., Hoppin, J. A., Svec, M., Dosemeci, M., Sandler, D. P., and Alavanja, M. C. 2005. Cancer incidence among glyphosate-exposed pesticide applicators in the Agricultural Health Study, *Environ Health Perspect.*, 113:49-54.
- Dinno, A. 2002. DTHAZ: Stata module to compute discrete-time hazard and survival probability, Accessed, March 15, 2005. <http://ideas.repec.org/c/boc/bocode/s420701.html>
- Firth, H. M., Rothstein, D. S., Herbison, G. P., and McBride, D. I. 2007. Chemical exposure among NZ farmers, *Int. J. Environ. Health Res.*, 17:33-44.
- Florack, E. I., Zielhuis, G. A., and Rolland, R. 1994. The influence of occupational physical activity on the menstrual cycle and fecundability, *Epidemiol.*, 5:14-18.
- Garry, V. F., Harkins, M. E., Erickson, L. L., Long-Simpson, L. K., Holland, S. E., and Burroughs, B. L. 2002. Birth defects, season of conception, and sex of children born to pesticide applicators living in the Red River Valley of Minnesota, USA, *Environ. Health Perspect.*, 110 Suppl 3:441-449.
- Harris, S. A., Sass-Kortsak, A. M., Corey, P. N., and Purdham, J. 2002. Development of models to predict dose of pesticides in professional turf applicators, *J. Exposure Anal. Exp. Epidemiol.*, 12:130-144.
- Hatch, E. E., and Bracken, M. B. 1993. Association of delayed conception with caffeine consumption, *Am. J. Epidemiol.*, 138:1082-1092.
- Hjollund, T. B., Jensen, T. K., Bonde, J. P., Henriksen, T. B., Andersson, A. M., Kolstad, H. A., Ernst, E., Giwercman, A., Skakkebaek, N. E., and Olsen, J. 1999. Distress and reduced fertility: A follow up study of first-pregnancy planners, *Fert. Steril.*, 72:47-53.
- Hosmer, D. W., and Lemeshow, S. 1989. *Applied Logistic Regression*, New York, NY, USA: Wiley.
- Idrovo, J., Sanin, L. H., Cole, D., Chavarro, J., Caceres, H., Narváez, J., and Restrepo, M. 2005. Time to first pregnancy among women working in agricultural production, *Int. Arch. Occup.*

- Environ. Hlth.*, 78:493-500.
- Joesoef, M. R., Beral, V., Rolfs, R., Aral, S. O., and Cramer, D. W. 1990. Are caffeinated beverages risk factors for delayed conception?, *Lancet.*, 335:136-137.
- Joffe, M. 1997. Time to pregnancy: A measure of reproductive function in either sex, *Occ. Environ. Med.*, 54:289-295.
- Joffe, M. 2000. Time trends in biological fertility in Britain, *Lancet.*, 355:1961-1965.
- Joffe, M., and Barnes, I. 2000. Do parenteral Factors Affect Male and female, *Epidemiol.*, 11:700-705.
- Joffe, M., Key, J., Best, N., Keiding, N., Scheike, T., and Jensen, T. K. 2005. Studying time to pregnancy by use of a retrospective design, *Am. J. Epid.*, 162:115-124.
- Joffe, M., Paranjothy, S., Fielder, H., Lyons, R., and Palmer, S. 2008. Use of time to pregnancy in environmental epidemiology and surveillance, *J. Pub. Health (Oxford)*, 30:178-185.
- Joffe, M., Villard, L., Li, Z., Plowman, R., and Vessey, M. 1995. A time to pregnancy questionnaire designed for long term recall: validity in Oxford, England, *J. Epid. Commun. Hlth.*, 49:314-319.
- Larsen, S. B., Joffe, M., Bonde, J. P., and the Asclepios Study Group. 1998. Time to pregnancy and exposure to pesticides in Danish farmers, *Occ. Environ. Med.*, 55:278-283.
- Lauria, L., Settimi, L., Spinelli, A., and Figà-Talamanca, I. 2006. Exposure to pesticides and time to pregnancy among female greenhouse workers, *Reprod. Toxicol.*, 22:425-430.
- Madrigal-Fritsch, H., de Irala-Estevez, J., Martinez-Gonzalez, M. A., Kearney, J., Gibney, M., and Martinez-Hernandez, J. A. 1999. [The perception of body image as a qualitative approach to nutritional status], *Salud. Pub. Mex.*, 41:479-486.
- Ojeda, G., Ordoñez, M., and Ochoa, L. H. 2005. Salud Sexual y Reproductiva em Colombia, Encuesta Nacional de Demografía y Salud, Accessed, June 2, 2008. [http://www.profamilia.org.co/encuestas/index\\_ends.htm](http://www.profamilia.org.co/encuestas/index_ends.htm)
- Olsen, J., and Skov, T. 1993. Design options and methodological fallacies in the studies of reproductive failures, *Environ. Health Perspect.*, 101 (Supp 2):145-152.
- Petrelli, G., and Figà-Talamanca, I. 2001. Reduction in fertility of male greenhouse workers exposed to pesticides, *Europ. J. Epidemiol.*, 17:675-677.
- Pushnoy, L. A., Avnon, L. S., and Carel, R. S. 1998. Herbicide (Roundup) pneumonitis, *Chest*, 114:1769-1771.
- Ritter, L., Goushloff, N. C. I., Arbuckle, T., Cole, D., and Raizenne, M. 2006. Addressing the linkage between exposure to pesticides and human health effects -research trends and priorities for research 1, *J. Toxicol. Environ. Hlth. B*, 9:441-456.
- Romieu, I., Lazcano-Ponce, E., Sanchez-Zamorano, L. M., Willett, W., and Hernandez -Avila, M. 2004. Carbohydrates and the risk of breast cancer among Mexican women, *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.*, 13:1283-1289.
- Sallmén, M., Liesivuori, J., Taskinen, H., Lindbohm, M. L., Anttila, A., Aalto, L., and Hemminki, K. 2003. Time to pregnancy among the wives of Finnish greenhouses workers, *Scand. J. Work Environ. Hlth.*, 29:85-93.
- Singh, D. 1994. Waist-to-hip ratio and judgment of attractiveness and healthiness of female figures by male and female physicians., *Int. J. Obesity Rel. Metab. Disorders*, 18:731-737.
- Solomon, K. R., Anadón, A., Carrasquilla, G., Cerdeira, A., Marshall, J., and Sanin, L.-H. 2007. Coca and poppy eradication in Colombia: Environmental and human health assessment of aerially applied glyphosate, *Rev. Environ. Contam. Toxicol.*, 190:43-125.
- Stanford, J. B., and Dunson, D. B. 2007. Effects of sexual intercourse patterns in time to pregnancy studies, *Am. J. Epid.*, 165:1088-1095.
- Thonneau, P., Abell, A., Larsen, S. B., Bonde, J. P., Joffe, M., Clavert, A., Ducot, B., Multigner, L., and Danscher, G., for the ASCLEPIOS Study Group. 1999. Effects of pesticide exposure on time to pregnancy: results of a multicenter study in France and Denmark, *Am. J. Epid.*, 150:157-163.
- Tingen, C., Stanford, J. B., and Dunson, D. B. 2004. Methodologic and statistical approaches to studying human fertility and environmental exposure, *Environ. Health Perspect.*, 112:87-93.
- Weinberg, C. R., Baird, D. D., and Wilcox, A. J. 1994. Sources of bias in studies of time to pregnancy, *Stat. Med.*, 13:671-681.
- Weinberg, C. R., and Wilcox, A. J. 1998. Reproductive epidemiology, in *Modern Epidemiology* (2 ed.), eds. Rothman, K. J., and Greenland, S., Philadelphia, PA, USA: Lippincott-Raven, pp. 585-608.
- Wigle, D. T., Arbuckle, T. E., Turner, M. C., Berube, A., Yang, Q., Lui, S., and Krewski, D. 2008. Epidemiologic evidence of relationships between reproductive and child health outcomes and environmental chemical contaminants, *J. Toxicol. Environ. Hlth. B*, 11:373-517.
- Wilcox, A., Weinberg, C., and Baird, D. 1988. Caffeinated beverages and decreased fertility, *Lancet.*, 312:1453-1456.
- Williams, G. M., Kroes, R., and Munro, I. C. 2000. Safety evaluation and risk assessment of the herbicide Roundup® and its active ingredient, glyphosate, for humans, *Reg. Toxicol. Pharmacol.*, 31:117-165.
- Williams, M. A., Monson, R. R., Goldman, M. B., and Mittendorf, R. 1989. Coffee and delayed conception, *Lancet.*, 335:1603-1603.
- Zhou, H., and Weinberg, C. R. 1999. Potential for bias in estimating human fecundability parameters: a comparison of statistical models, *Stat. Med.*, 18:411-422.

