

Exposición a Plaguicidas y Contaminantes Organicos Persistentes (COPs) en la Infancia: Como, cuando, y donde? Cuales son las consecuencias?

Dra Jenny Pronczuk de Garbino

Organizacion Mundial de la Salud

1211 Ginebra 27, Suiza

Introducción

Las intoxicaciones por plaguicidas en la infancia y adolescencia son causa de intensa preocupación en el sector medico, que debe afrontar retos especiales para su tratamiento, seguimiento y prevención. Una nueva preocupación se agrega en la actualidad: la exposición a plaguicidas presentes en agua, alimentos, aire, suelos y objetos en el medio ambiente infantil. Estos contaminantes o residuos pueden ser “persistentes” o “no-persistentes”, y aun a dosis relativamente bajas se vinculan a alteraciones de la salud y el desarrollo en la infancia y adolescencia.

Los plaguicidas son un grupo muy heterogéneo de sustancias químicas diseñadas para beneficio de la salud, nutrición, economía, productividad y bienestar humanos. Se utilizan ampliamente en salud y agricultura, en campos, hogares, escuelas, áreas de recreo y hospitales. Sin embargo, pueden tener efectos nocivos sobre la salud humana y ambiental dado que son biocidas, moléculas diseñadas para matar, reducir o repeler plagas (ej. insectos, nematodos, roedores, hongos, plantas y otros organismos). También son moléculas diseñadas para “persistir” un cierto tiempo, lo que convierte en contaminantes ambientales de mayor o menor persistencia*. Ciertos plaguicidas pueden acumularse en aire, agua y suelos, contaminando lagos, ríos, napas freaticas y entrando en la cadena alimentaria a través de peces, animales y plantas de consumo humano y animal.

Algunos plaguicidas han sido reconocidos específicamente como un riesgo global por su prolongada persistencia en el medio ambiente. Son sustancias que “viajan” largas distancias encontrándose en regiones donde nunca se han producido ni utilizado (ej. en regiones polares), se acumulan en tejidos grasos y entran en la cadena alimentaria(1). Nueve de estos plaguicidas - *aldrin, dieldrin, endrin, clordano, DDT, heptacloro, mirex, toxafeno y hexaclorobenceno* - constituyen junto con los bifenoles policlorados, dioxinas y furanos (contaminantes industriales) los “12 POPs”** o COPs, objeto de la Convención de Estocolmo (*www.pops.int*), promovida por el Programa de Naciones Unidas para el Medio Ambiente (UNEP), que entra en vigor el próximo 17 de Mayo (*ver tabla al final del trabajo*).

Si bien estos nueve plaguicidas pueden provocar efectos tóxicos agudos, la preocupación científica internacional esta centrada en sus efectos más sutiles sobre la salud y desarrollo

* Por ejemplo, la vida media en plasma del PCB se estima de 7 a 30 años, la de p-p'DDE en 10 años y la de clordanos en 10 a 20 años

** POPs (Persistent Organic Pollutants) se denominan actualmente PTS (Persistent Toxic Substances), y en español COPs (Compuestos Organicos Persistentes)

humano y su posible vinculo con el origen del cáncer, malformaciones, efectos psico-neurologicos, reproductivos y endocrinos. Estos efectos son de gran impacto en la infancia, en la vida adulta del niño/a expuestos y en la sociedad en general, representando una amenaza al desarrollo sostenible.

El riesgo de la exposición a plaguicidas persistentes y no-persistentes es especialmente elevado en las etapas fetal, infantil y adolescente del desarrollo humano, durante periodos críticos o “ventanas de vulnerabilidad” durante las cuales los efectos de sustancias químicas (sumados a otros riesgo ambiental) pueden tener consecuencias severas. Estos efectos pueden ser favorecidos por la malnutricion y la deshidratación, frecuentes en los países más pobres, donde además se suman como factores adversos servicios de salud deficitarios (o ausentes) e ignorancia sobre los efectos tóxicos clínicos y subclínicos de los plaguicidas.

Desde el punto de vista clínico, la intoxicación aguda por plaguicidas suele ser evidente: los síntomas están presentes y varían de acuerdo al tipo y concentración del plaguicida, magnitud de la exposición, puerta de entrada y susceptibilidad individual. Esto es bien conocido por clínicos toxicólogos, pediatras y emergencistas habituados al manejo de intoxicaciones agudas. Los mayores problemas diagnósticos y terapéuticos se plantean en los casos de intoxicación crónica y en la exposición a plaguicidas presentes como contaminantes ambientales.

En caso de exposición crónica suele ser difícil asociar los efectos con el plaguicida. Esto se debe a que los niveles de plaguicidas suelen ser bajos (imperceptibles, no detectables o no sospechados) y a que el tiempo entre la exposición y los efectos es prolongado. Es el típico caso de las polineuropatías, aplasia medular, o alteraciones tiroideas vinculadas a plaguicidas.

Los siguientes ejemplos ilustran casos particulares de sintomatología o efectos potenciales vinculados a la exposición crónica infantil a plaguicidas:

CLORPIRIFOS – producto organofosforado de uso agrícola y domestico cuya volatilidad aumenta 5 a 7 horas después de la aplicación y que se acumula alfombras, juguetes, alimentos y polvo hasta 2 semanas después de su aplicación, demostró producir daño cerebral en fetos de ratas. Los vapores de clorpirifos a 25 cm. del suelo (área de respiración de infantes) llegan a 67 microg/m³ en cuartos no ventilados, sobrepasando el limite de 10 microg/m³ fijado por el National Research Council en EEUU. Esta y otras informaciones motivaron la prohibición de su uso en escuelas y hogares (2)

MANEB Y MANCOZEB – los etilen-bis-ditiocarbamatos (EBDC) maneb y mancozeb son fungicidas que rara vez causan intoxicación aguda pero se han demostrado efectos tiroideos, parkinsonismo y trastornos neuro-cognitivos en trabajadores expuestos. Su metabolito etilene-tiourea (ETU) es neuro-toxico in útero. Se sospecha que tanto el EDBC como ETU pueden aumentar la sensibilidad frente a factores genéticos y ambientales que producen muerte celular y apoptosis. (3) No hay estudios en hijos de trabajadores que acompañan a sus padres, pero el potencial de daño en etapas críticas del desarrollo debe ser considerado.

PIRETROIDES – la permetrina, insecticida de baja toxicidad y de uso humano (en parasitosis dérmicas) fue aplicado durante meses en su hogar por una mujer embarazada, de 27 años. El hijo nace prematuramente, presentando hepatomegalia e infiltrados violáceos en piel. Pese al tratamiento intensivo el recién nacido fallece en 48 horas. El diagnostico fue de leucemia mieloide aguda. El análisis citogenetico de medula ósea demostró un clivaje del gen MLL y traslocacion en las metafases (t11;19, q23, p13). Estas observaciones se replicaron al exponer células a la permetrina. Se postula que la permetrina cruza la placenta y afecta las células precursoras hematopoyéticas en el feto en desarrollo, provocando la leucemia (4).

Vulnerabilidad especial frente a plaguicidas y COPs

Si bien la exposición crónica a plaguicidas presenta riesgos para todo ser humano, estos son mas importantes en la infancia debido a la inmadurez infantil, mayor susceptibilidad y características de la exposición. Un reconocimiento importante de este hecho es la adopción de la Food Quality Protection Act (FQPA, 1966) en los EEUU, siguiendo las recomendaciones de la Academia Nacional de Ciencias en su reporte “Plaguicidas en la dieta infantil” (7), que impuso medidas preventivas y al consideración de efectos sumatorios de diferentes plaguicidas en la dieta infantil.

Los niños son mas vulnerables por su menor talla y peso, relativamente mayor ingestión de alimentos y agua e inhalación de aire, mayor contacto con el suelo y objetos, inmadurez metabólica y el proceso de rápido crecimiento y desarrollo. La capacidad infantil para metabolizar, excretar, activar o desactivar moléculas de plaguicidas es diferente a la del adulto.

El comportamiento infantil y adolescente expone a mayores riesgos. El niño explora, toca y prueba objetos y sustancias; no lee las etiquetas y desconoce riesgos. El adolescente puede ser inexperto, inmaduro y arriesgado y verse en situación de trabajo con plaguicidas (8)(9).

La lactancia materna, fuente única de alimentación en los primeros 3 a 6 meses de vida infantil, – promovida intensamente por la OMS- merece especial consideración, ya que puede constituir una fuente de exposición a plaguicidas y poluyentes orgánicos persistentes (10)

Cabe citar una reciente publicación sobre la especial vulnerabilidad infantil frente al DDT, plaguicida prohibido pero utilizado excepcionalmente en países afectados por malaria. Si bien la toxicidad aguda del DDT es prácticamente nula, en el animal de experimentación es un tóxico hepático y del SNC, produce efectos estrogenicos y anti-androgenicos y es un carcinogeno probable. Estudios epidemiológicos vinculan al DDT con parto prematuro, bajo peso al nacimiento y acortamiento de la lactancia. Estos factores pueden de por si aumentar la mortalidad infantil y contrarrestar los potenciales beneficios de la lucha anti-malarial, lo que levanta un seria polémica (11)

Cómo, cuando y donde se da la exposición infantil a plaguicidas y COPs?

- *In útero* - Comienza con la mujer embarazada, que una vez expuesta puede transferir los plaguicidas al feto a través de la placenta.
- *Lactancia materna* - La leche materna es vehículo de plaguicidas, pero la OMS promueve intensamente la lactancia materna y aboga por una mejor protección del ambiente de las madres para evitar su contaminación (12)
- *Alimentación infantil* - En periodo de pleno crecimiento y desarrollo al niño/a bebe relativamente mayores cantidades de agua, que si esta contaminada por plaguicidas expone a una mayor exposición. En menores de 1 año alimentados a biberón se ha estimado que la ingesta de contaminantes es el doble que en el adulto (13). La dieta infantil en base a carnes, leche, huevos y pescado expone a una ingesta elevada de COPs, dado que la dieta infantil

tiende a ser es repetitiva y poco variada, resultando en un mayor consumo de un mismo alimento.

- *Inhalación* - Los plaguicidas presentes en aire, suelo y objetos pueden ser inhalados en cantidad mayor debido a la proximidad y a una frecuencia ventilatoria elevada (13)
- *Contacto* – Los plaguicidas en suelo, pasto, alfombras donde el niño/a gatea o los objetos con los que juega son fuente de contacto (e inhalación). El frecuente “mano-a-boca” infantil se traduce en la ingesta de tierra y polvo contaminados (13).
- *El hogar* - La aplicación intradomiciliaria de insecticidas en “spray” puede crear una acumulación del producto en colchones de “polifom”, frazadas y juguetes (14). Los plaguicidas pueden ser traídos en la vestimenta de trabajo de los padres o en la suela de sus zapatos. El niño con “pica” puede comer partículas de paredes o suelos donde se han aplicado plaguicidas. A ello se agrega el riesgo de intoxicación aguda por el almacenamiento y envase inadecuado de plaguicidas dentro del hogar, y también el manejo fraudulento de plaguicidas agrícolas que se comercializan como de uso doméstico.
- *La escuela* – La exposición a plaguicidas en la escuela se da por su aplicación dentro y fuera del edificio (ej. proximidad a campos de cultivo) y también a través de residuos en agua, alimentos y objetos tales como libros, juguetes y material escolar. En los EEUU se estima que el 85% de las escuelas eran tratadas con plaguicidas sin que se advirtiera o notificaran los ocupantes (15).
- *El medio rural* – suelos contaminados, equipos y ropa de trabajo presentes en el área de juego infantil, falta de higiene, ignorancia y analfabetismo, y proximidad a campos tratados con plaguicidas crean un ambiente especialmente riesgoso para la infancia (16). En algunas circunstancias, los lactantes concurren con sus madres a los campos donde se aplican plaguicidas, mientras los hermanos mayores juegan en la proximidad. Se postula que la exposición paterna a ciertos plaguicidas (ej. aldicarb, diclorvos, dipropiltiocarbamato) puede ser un agente causal en el alto número de linfomas observados en hijos de trabajadores rurales (17)
- *Pobreza* - la pobreza está vinculada a falta de higiene, incapacidad de limpiar, vivienda en zonas contaminadas, y trabajo infantil. Todo esto contribuye a una mayor exposición a contaminantes. La afección infantil/adolescente por plaguicidas en áreas agrícolas ha sido bien documentada en Costa Rica y Nicaragua (18) (19).

Consecuencias de la exposición a plaguicidas y COPs

Si bien el impacto de la exposición crónica a plaguicidas y a COPs es controvertido, tanto los estudios animales y epidemiológicos como un gran número de observaciones clínicas han demostrado los siguientes efectos:

- *Trastornos del desarrollo y reproductivos* - Algunos plaguicidas se vinculan a trastornos de la reproducción: aborto espontáneo, óbito, bajo peso al nacimiento, malformaciones y muerte neonatal (21) (21).
- *Disrupción endocrina* – Ciertos plaguicidas y COPs alteran el sistema endocrino de las plagas, así como el de animales en la naturaleza y de laboratorio. Los disruptores endocrinos pueden ser de origen sintético (plaguicidas, contaminantes, productos industriales) o natural (hormonas, plantas), y pueden “agregar” sus efectos en los organismos expuestos, razón por la cual resulta difícil definir claramente el impacto de diferentes sustancias. A bajas dosis, pueden imitar el efecto hormonal, bloquearlo, o desencadenar una respuesta hormonal inadecuada. Dosis relativamente elevadas durante periodos críticos de desarrollo podrían interferir con funciones importantes del desarrollo y reproductoras, provocando esterilidad, disminución del número de espermatozoides, cáncer en órganos reproductivos y otros efectos (22). Los COPs se han vinculado a la incidencia elevada de hipospadias (23)
- *Alteraciones del comportamiento* – Se han demostrado alteraciones del desarrollo neurológico con disminución de la inteligencia y trastornos del comportamiento en animales de experimentación (24). Algunos compuestos organofosforados causan alteraciones neurológicas a largo plazo en trabajadores rurales que sufrieron intoxicación aguda (25).
- *Carcinogénesis* - se ha demostrado en la experimentación animal y se plantea como posibilidad en el ser humano. Existe gran preocupación a nivel de la salud infantil dado que la incidencia de cáncer (ej. leucemia, sarcoma, linfoma y tumor cerebral) ha incrementado abruptamente y se postula su vinculación con la exposición a plaguicidas de los padres y/o con hogares tratados con estos productos (26). Por otra parte, se cree que la exposición temprano en la vida sea la que desencadena el proceso de carcinogénesis y produce la enfermedad en la etapa adulta. Por ejemplo, la incidencia elevada de cáncer testicular es motivo de preocupación, y la hipótesis prevalente es que se inicia en el periodo fetal, posiblemente por exposición a disruptores endocrinos. En Suecia, el estudio de 44 madres de pacientes con cáncer testicular demostró que tenían niveles elevados de PCBs, HCB, trans- y cis-nonaclordano, y otros clordanos. Se postula que la criptorquidia y el cáncer testicular se deben a niveles altos de estrógenos en el 1er trimestre del embarazo, y esta hipótesis se podría extender a contaminantes ambientales con potencia estrogénica o anti-androgénica como los de algunos COPs (27) Con respecto al tumor de cerebro, un reciente estudio multicéntrico del IARC (International Agency for Research on Cancer) de 1218 casos registrados en siete países (EEUU, Israel, Italia, España, Australia, Francia y Canadá) sugiere una asociación con la exposición materna a agroquímicos (y otros factores presentes en zonas rurales) (28)
- *Alteraciones inmunológicas* – Se ha demostrado que algunos plaguicidas comprometen el sistema inmunológico en el animal. Si esto ocurre en la infancia, el riesgo de enfermedades infecciosas y cáncer es elevado, sobre todo en países donde el riesgo de infecciones es alto y la malnutrición es prevalente (29).

El estudio de los efectos a largo plazo

En el área de la exposición crónica a plaguicidas/COPs existen vacíos de conocimiento, las publicaciones son escasas o anecdóticas y/o generan controversia. El conocimiento actual se basa fundamentalmente en la experimentación animal, observaciones en la naturaleza y estudios epidemiológicos limitados.

Sin embargo, cabe esperar progresos en virtud de nuevos métodos analíticos que permiten detectar y medir niveles bajos de exposición. Por ejemplo, los compuestos organofosforados y carbamatos, ampliamente utilizados en el ámbito agrícola, doméstico y escolar, no son muy persistentes pero pueden inhibir las colinesterasas a nivel del sistema nervioso central en etapas críticas del desarrollo infantil y se postula que puedan causar alteraciones neurológicas (en vinculación con polimorfismos genéticos) (5). Métodos analíticos actuales permiten detectar niveles bajos de plaguicidas en líquido amniótico, meconio, saliva y orina. Un estudio reciente en Minnesota, EEUU, determinó metabolitos del herbicida atrazina, de naftaleno y de los organofosforados clorpirifos, diazinon y malation en niños entre 3 y 13 años (6).

Las nuevas técnicas genómicas, que estudian miles de genes en forma simultánea o secuencial, representan una gran promesa. La toxico-genómica permite estudiar el efecto de sustancias químicas en la expresión genética y ver cómo responde el genoma frente a contaminantes ambientales (la interacción gen-medio ambiente). La proteómica permite caracterizar las proteínas que aparecen en una célula después de la exposición a sustancias químicas y la metabolómica permite estudiar los metabolitos que se originan en tejidos expuestos. El estudio de genes, proteínas y metabolitos permite identificar las tres etapas claves del proceso que va de la exposición al efecto. Es así que se podrán identificar los biomarcadores de exposición y efecto, de enorme utilidad en el área de la exposición crónica a bajos niveles de contaminantes.

Cuales son las acciones propuestas?

El caudal de información y observaciones, demostradas o sospechadas, reafirman la necesidad de actuar. Está bien demostrado que (i) la infancia es más vulnerable a los tóxicos y tiene rutas de exposición específica (transplacentaria, lactancia), (ii) existen momentos críticos del desarrollo fetal e infantil donde el impacto es mayor – donde la dosis y el momento de la exposición (“timing”) hacen al “tóxico”, (iii) las vías metabólicas infantiles son inmaduras, (iv) exposiciones tempranas en la vida pueden redundar en efectos a largo plazo.

Por otra parte se ha demostrado que muchos COPs tienen actividad hormonal, habiéndose demostrado sus efectos en el animal de experimentación y en la naturaleza. Si a ello se asocia el aumento de la incidencia de alteraciones endocrinas (hipospadias, criptorquidia, pubertad precoz), cáncer de causa hormonal y trastornos del neurodesarrollo (del aprendizaje y la conducta), (30) las conclusiones son :

1. Algunos contaminantes ambientales pueden interferir con el sistema endocrino, cuya integridad es crucial para el normal desarrollo y crecimiento
2. La información existente demuestra que hay efectos endocrinos adversos en la naturaleza

3. Si bien no se ha demostrado fehacientemente un rol causal de los disruptores endocrinos en el ser humano, el “peso de la evidencia” indica que el potencial existe y que se justifican la preocupación y la acción internacionales

4. La implementación de programas de investigación internacional, en forma de colaboración, a efectos de encontrar respuesta a las numerosas hipótesis planteadas.

Estos elementos deben entrar en la consideración de una estrategia nacional sobre plaguicidas y COPs que (a) considere las condiciones locales, pero se desarrolle en el contexto de iniciativas regionales y globales, (b) contemple la educación de los sectores profesionales y de la comunidad, (c) fomente la investigación, (d) involucre a todos los sectores relevantes: salud, medio ambiente y educación, y (e) cuente con un fuerte apoyo político.

Algunos de los componentes de esta estrategia podrían ser:

- Identificar, analizar e investigar las posibles fuentes de exposición a plaguicidas y COPs en alimentos, agua, suelos y objetos en el hogar y la escuela
- Entrenar al personal de la salud sobre los efectos crónicos de los plaguicidas en la infancia y alertar sobre las potenciales consecuencias de la exposición a COPs.
- Minimizar el uso de plaguicidas en hogares y escuelas, extremando las medidas de higiene y optando por los compuestos más seguros
- Fomentar el manejo integrado de plagas y la rotación de cultivos, estimulando el uso de plaguicidas más seguros y la adhesión a convenios internacionales

Plaguicidas incluidos en la Convención de Rotterdam y el Convenio de Estocolmo (*)

Insecticidas	Otros Plaguicidas
<i>Aldrin*</i>	<i>2,4,5-T</i>
<i>Clordano</i>	<i>Binapacril</i>
<i>DDT*</i>	<i>Captafol</i>
<i>Dieldrin*</i>	<i>Clorobenzilato</i>
<i>Dicloro-etileno</i>	<i>Clordimeform</i>
<i>HCH</i>	<i>Dinoseb</i>
<i>Heptaclor*</i>	<i>1,2-Dibromoetano (EDB)</i>
<i>Hexaclorobenzeno</i>	<i>Oxido de etileno</i>
<i>Lindano</i>	<i>Fluoroacetamida</i>
<i>Metil-paration**</i>	<i>Compuestos de Mercurio</i>
<i>Metamidofo**</i>	<i>Pentaclorofenol</i>
<i>Monocrotofos**</i>	
<i>Paration**</i>	
<i>Fosfamidon**</i>	

**Ciertas formulaciones

Ref: Childhood Pesticide Poisoning: Information for Advocacy and Action (2003) – prepared by Dr. L. Goldman for UNEP (in press)

Referencias

1. Kutz, F.W., P.H. Wood, and D.P. Bottimore, (1991), Organochlorine pesticides and polychlorinated biphenyls in human adipose tissue. *Rev Environ Contam Toxicol*, 120: p. 1-82.
2. Frenske RA et al, (1990), Potential exposure and health risks of infants following indoor residential pesticide applications *Am J Public Health* 80:689-693
3. Debbarh I, Rambelomanana S, Penouil F, Castaigne F, Poisot D, Moore N. (2002) [Human neurotoxicity of ethylene-bis-dithiocarbamates (EBDC), *Rev Neurol (Paris)*. Dec;158(12 Pt 1):1175-80.
4. Borkhardt A, Wilda M, Fuchs U, Gortner L, Reiss I. (2003), Congenital leukaemia after heavy abuse of permethrin during pregnancy. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. Sep;88(5):F436-7
5. Furlong CR et al, (1988), Role of genetic polymorphism of human plasma paraoxonase/arylesterase in hydrolysis of the insecticide metabolites chlorpiryfos oxon and paraoxon. *Am J Human Genet* 43:230-238
6. Adgate JL et al. (2001) measurement of children's exposure to pesticides: analysis of urinary metabolite levels in a probability-based sample. *Environ Health Perspect* 109:583-590
7. National Research Council, *Pesticides in the Diets of Infants and Children*. (1993), Washington, DC: National Academy Press.
8. Faustam EM et al, (200) Mechanisms underlying Children's susceptibility to environmental toxicants, *Environ Health Perspect*. Mar;108 Suppl 1:13-21
9. Perry MJ, (2003) Children's agricultural health: traumatic injuries and hazardous inorganic exposures. *Rural Health*. Summer;19(3):269-78
10. WHO – (1998) GEMS/Food International Dietary Survey, Infant Exposure to Certain Organochlorine Contaminants from breast Milk – A Risk Assessment, WHO/FSF/FOS/98.4
11. Chen A and Rogan WJ (2003) Nonmalarial infant deaths and DDT use for malaria control *Emerg Infect Dis* 19(8): 2003
12. Pronczuk J, Akre J, Moy G, Vallenias C. (2002) Global perspectives in breast milk contamination: infectious and toxic hazards. *Environ Health Perspect*. 2002 Jun;110(6):A349-51
13. US Environmental Protection Agency, *Exposure Factors Handbook*. (1995), Office of Research and Development: Washington, DC.
14. Lioy, P.J., et al., (2000) House dust levels of selected insecticides and a herbicide measured by the EL and LW samplers and comparisons to hand rinses and urine metabolites. *J Expo Anal Environ Epidemiol*, 10(4): p. 327-40.
15. WHO (2003) *The Physical School Environment, Information Series on School health, Document 2*
16. Bradman, M.A., et al., (1997) Pesticide exposures to children from California's Central Valley: results of a pilot study. *J Expo Anal Environ Epidemiol*, 7(2): p. 217-34.
17. Flower KB et al, (2004) Cancer risk and parental pesticide application in children of agricultural health study participants *Environ health perspectives* 112(5): 631-5
18. Wesseling, C., L. Castillo, and C.G. Elinder, (1993) Pesticide poisonings in Costa Rica. *Scand J Work Environ Health*, 19(4): p. 227-35

19. McConnell, R. and A.J. Hruska, (1993) An epidemic of pesticide poisoning in Nicaragua: implications for prevention in developing countries. *Am J Public Health*, 1993. 83(11): p. 1559-62.
20. Goldman, L.R., (1997) New approaches for assessing the etiology and risks of developmental abnormalities from chemical exposure. *Reprod Toxicol*, 11(2-3): p. 443-51.
21. Munger, R., et al., (1997) Intrauterine growth retardation in Iowa communities with herbicide-contaminated drinking water supplies [published erratum appears in *Environ Health Perspect* 1997 Jun;105(6):570]. *Environ Health Perspect*, 1997. 105(3): p. 308-14
22. US Environmental Protection Agency (1998) , Endocrine Disruptor Screening and Testing Advisory Committee. Final Report. EPA Office of Prevention, Pesticides and Toxic Substances: Washington, DC.
23. Paulozzi LJ (1999) International trends in rates of hipospadia and chriptorchidism. *Environ Health Perspect* 107:297-302.
24. Eskenazi, B., A. Bradman, and R. Castorina (1999) Exposures of children to organophosphate pesticides and their potential adverse health effects. *Environ Health Perspect*, 1999. 107 Suppl 3: p. 409-19.
25. Rosenstock, L., et al., (1991) Chronic central nervous system effects of acute organophosphate pesticide intoxication. The Pesticide Health Effects Study Group. *Lancet*, 338(8761): p. 223-7.
26. Zahm, S.H. and M.H. Ward, (1998) Pesticides and childhood cancer. *Environ Health Perspect*, 106 Suppl 3: p. 893-908.
27. Hardell L et al (2003) Increased concentrations of polychlorinated biphenyls, hexachlorobenzene and Chlordanes in mothers of men with testicular cancer. *Environ Health Perspec* Vol 111, number 7
28. Efrid JT et al, (2003) Farm-related exposures and childhood brain tumors in seven countries: results from the SEARCH International Brain Tumor Study; *Pediatrics and Perinatal Epidemiology* 17(2):201-211
29. Repetto, R. and S. Baliga, (1996) Pesticides and the immune system: the public health risks. World Resources Institute: Washington, DC.
30. WHOPCS/EDC/02.2 (2002) Global Assessment on the state of the science of Endocrine Disrupters, IPCS, Damstra et al.