

Efectos crónicos

Este capítulo difiere del formato y contenido de los demás capítulos de este manual. En lugar de analizar los signos y síntomas de la intoxicación aguda, este capítulo aborda los efectos crónicos (también conocidos como "persistentes") que se han asociado con la exposición a pesticidas. La información de este capítulo está diseñada para proporcionar al profesional pruebas de las inferencias mejor establecidas sobre los efectos crónicos de los pesticidas. Esto ofrecerá cierta facilidad en el conocimiento básico de los efectos crónicos, permitiendo un acercamiento a dichos efectos, ayudando al médico a responder preguntas de los pacientes y del público, y proporcionando una base para futuras investigaciones en áreas de interés. El conocimiento de los efectos crónicos de la exposición a pesticidas está evolucionando rápidamente, y los proveedores deberán estar alerta a los nuevos hallazgos a medida que estén disponibles. El capítulo no pretende ser una revisión exhaustiva; se hace referencia a dichas revisiones cuando están disponibles.

*El capítulo no pretende ser una revisión exhaustiva;
se hace referencia a dichas revisiones cuando están disponibles.*

En algunos casos, los efectos persistentes pueden ser aquellos que permanecen después de una intoxicación aguda, mientras que, en otras situaciones, los síntomas persistentes o la alteración fisiológica demostrable pueden estar asociados con una exposición crónica de bajo nivel o subaguda a pesticidas a lo largo del tiempo. Las pruebas que vinculan la exposición a pesticidas con problemas de salud crónicos se basan en estudios epidemiológicos observacionales o en exámenes estándares de toxicidad crónica utilizando modelos animales. Por razones éticas obvias, los estudios experimentales con administración intencional de pesticidas no se realizan en humanos. Por lo tanto, si bien la causa y el efecto no se prueban con ningún estudio epidemiológico, varios estudios bien diseñados en diferentes poblaciones, solos o combinados con pruebas inferenciales de exposiciones de animales, pueden respaldar firmemente la probabilidad de que una asociación determinada sea de hecho causal por naturaleza.

Este capítulo cubre problemas de salud crónicos que pueden tener una asociación con la exposición a pesticidas. Se han relacionado efectos neurológicos, particularmente anomalías del desarrollo neurológico en niños, con la exposición a insecticidas que tienen actividad toxicológica en el sistema nervioso central. Numerosos estudios han examinado los efectos de los pesticidas en el desarrollo de cáncer en niños y adultos. Varias clases de pesticidas tienen propiedades que imitan las hormonas endocrinas y pueden afectar múltiples sistemas y funciones de órganos, incluidos el riesgo de cáncer y la salud reproductiva. Recientemente, han surgido datos que indican una posible relación entre ciertos pesticidas y el asma. La exposición crónica a bajos niveles de arsénico se asocia con múltiples criterios de valoración de enfermedades crónicas, que incluyen enfermedades de la piel, neuropatía y cáncer.

En algunos casos, los efectos persistentes pueden ser los que permanecen después de una intoxicación aguda, mientras que, en otras situaciones, pueden estar asociados con una exposición crónica de bajo nivel o subaguda a pesticidas a lo largo del tiempo.

Evaluación de los hallazgos epidemiológicos

Las condiciones que tradicionalmente se utilizan para considerar una asociación estadística establecida como de naturaleza causal fueron claramente formuladas por Sir Bradford Hill en relación con investigaciones epidemiológicas y de otro tipo sobre el tabaquismo y el cáncer de pulmón. Si bien rara vez se cumplen todas las condiciones, cuantas más se cumplan, más confianza se puede tener en la verdad de una conexión causal. La condición más importante que debe cumplirse es una relación temporal (es decir, la exposición precede al resultado). Otras condiciones de apoyo incluyen la fuerza del efecto (descrita como la magnitud del efecto; p. ej., alto riesgo relativo o cociente de posibilidades), la relación dosis-respuesta (más exposición = más efecto), la coherencia (es decir, estudios múltiples con resultados similares), la verosimilitud biológica (es decir, el resultado puede explicarse biológicamente), el apoyo experimental (generalmente realizado en modelos animales) y la analogía (exposiciones similares producen resultados similares).¹

Una de las debilidades principales y más importantes de muchos estudios epidemiológicos es la idoneidad y confiabilidad de la evaluación de la exposición.

Los procesos patológicos con baja incidencia representan un desafío particular para evaluar utilizando métodos epidemiológicos. Aunque los cánceres en adultos son relativamente comunes, el cáncer en la niñez es raro. En consecuencia, para estudiar adecuadamente una enfermedad con baja incidencia, los estudios de casos y controles, en lugar de los diseños de cohortes, proporcionan la capacidad adecuada, pero están sujetos a un mayor sesgo de recuerdo y clasificación. Una de las debilidades principales y más importantes de muchos estudios epidemiológicos es la idoneidad y confiabilidad de la evaluación de la exposición.^{2,3} Para definir mejor las relaciones, se necesitan estudios que incorporen una evaluación de la exposición a pesticidas específicos, marcadores de mecanismos biológicos, una evaluación objetiva de los resultados y una consideración de la influencia del momento de la exposición a lo largo de la vida.

Diferencias entre niños y adultos

Al evaluar el efecto de exposiciones crónicas de bajo nivel en humanos, se deben considerar diferencias importantes en las fuentes y los patrones de exposición entre niños y adultos derivadas de diferencias en la fisiología y el comportamiento. Desde el punto de vista del desarrollo, los niños, en los primeros años de vida, pasan una cantidad considerable de tiempo en el suelo, donde se acumulan los residuos de la aplicación de pesticidas en interiores (o en exteriores que pueden trasladarse al interior).^{4,5,6} Los niños se llevan las manos a la boca con más frecuencia, lo que puede ser una fuente adicional de exposición oral.^{7,8} Los niños ingieren una mayor cantidad de alimentos y agua por peso corporal que los adultos. Por ejemplo, en el primer año de vida, los bebés pueden ingerir entre 100 y 150 cc/kg/día de líquidos. Para que un adulto de 70 kg ingiera una cantidad equivalente de líquido, necesitaría beber 6 botellas de líquido de 2 l al día. La composición de la dieta de los niños difiere de la de los adultos. Por ejemplo, es mucho más probable que los niños estadounidenses ingieran diariamente una variedad de productos a base de manzanas, por lo que ingieren una mayor cantidad de residuos de pesticidas de las manzanas que un adulto típico.⁹

Condiciones de apoyo:

- *relación temporal (más importante)*
- *fuerza de los efectos*
- *relación dosis-respuesta*
- *coherencia*
- *verosimilitud biológica*
- *apoyo experimental*
- *analogía*

Se están acumulando datos de toxicidad para el neurodesarrollo derivada de una exposición crónica de bajo nivel durante la gestación o la vida posnatal temprana.

EFFECTOS NEUROLÓGICOS Y DEL NEURODESARROLLO

Muchos pesticidas registrados son específicamente tóxicos para el sistema nervioso central de las plagas a las que están destinados, incluidos insectos y mamíferos como los roedores. La neurotoxicidad para los animales ha sido un atributo útil para el desarrollo de pesticidas para su uso como insecticidas y rodenticidas. No sorprende que estos agentes también tengan efectos neurotóxicos en los grandes mamíferos, incluidos los humanos. Sin embargo, muchos otros pesticidas, incluidos herbicidas, fumigantes y fungicidas, tienen propiedades neurotóxicas para los humanos. Esta sección resume los efectos que pueden persistir después de una exposición aguda y también describe los efectos subagudos y crónicos después de una exposición prolongada.

Efectos crónicos después de una exposición aguda

Las intoxicaciones agudas por pesticidas pueden generar en las personas recuperadas un deterioro neurológico residual, particularmente si producen una insuficiencia multiorgánica o hipoxia del sistema nervioso. Dichos resultados se indican para agentes específicos en otras partes de este documento. Varios estudios documentan que los pacientes con antecedentes de una única intoxicación aguda por organofosforados u otros pesticidas corren el riesgo de sufrir secuelas neuropsiquiátricas cuando se los examina hasta 10 años después del episodio. Estos pacientes muestran un rendimiento significativamente deficiente en una batería de pruebas neuroconductuales validadas y, en algunos casos, neuropatía periférica específica de compuestos. Los hallazgos son sutiles y, en algunos casos, se identifican solo mediante exámenes neuropsicológicos formales y no como anomalías francas en el examen neurológico clínico.^{10, 11, 12}

Ciertos organofosforados han causado daños en las fibras aferentes de los nervios periféricos y centrales. El mecanismo de este tipo de toxicidad es la inhibición de la "esterasa diana de la neuropatía" (NTE). Este síndrome retardado se ha denominado "neuropatía retardada inducida por organofosforados" (OPIDN) y se manifiesta principalmente por debilidad o parálisis y parestesia de las extremidades. Además de los episodios de intoxicación aguda y de la OPIDN, se ha descrito un síndrome intermedio. Este síndrome ocurre después de la resolución de la crisis colinérgica aguda, generalmente entre 24 y 96 horas después de la exposición aguda, con signos y síntomas que duran desde varios días hasta varias semanas.¹³ Se caracteriza por parestesia respiratoria aguda y debilidad muscular, principalmente en los músculos faciales, del cuello y de las extremidades proximales. Además, suele ir acompañado de parálisis de los nervios craneales y depresión de los reflejos tendinosos. Tanto este síndrome como la OPIDN carecen de síntomas muscarínicos. El síndrome intermedio parece ser el resultado de una disfunción presináptica y postsináptica combinada de la transmisión neuromuscular. Estos síndromes se describen con mayor detalle en el **Capítulo 5, Organofosforados**.

Efectos después de una exposición crónica de bajo nivel

Los efectos de la exposición crónica de bajo nivel a pesticidas en el sistema nervioso no son tan conocidos, pero se están acumulando datos coherentes de toxicidad para el neurodesarrollo derivada de una exposición crónica de bajo nivel durante la gestación o la vida posnatal temprana. Un ejemplo bien establecido de tales efectos es la exposición al arsénico. Los síntomas neurológicos también son comunes con la exposición crónica. La neuropatía periférica, que se manifiesta mediante parestesia, dolor, anestesia, parestesia y ataxia, puede ser una característica destacada. Estos efectos pueden comenzar con síntomas sensoriales en las extremidades inferiores y avanzar hasta debilidad muscular y eventual parálisis y atrofia muscular.^{14, 15, 16} También pueden ocurrir efectos en el sistema nervioso central, incluidos cambios de humor como depresión, irritabilidad, ansiedad y dificultad para concentrarse. Otros síntomas incluyen insomnio, dolores de cabeza y deterioro neuroconductual.¹⁶

Exposición de bajo nivel a insecticidas

Se han revisado las investigaciones sobre la toxicidad de los insecticidas para el cerebro en desarrollo y los resultados en el neurodesarrollo.^{17, 18} La mayoría de los estudios se centran en la exposición a organofosforados y organoclorados. Dado que estos pesticidas se han utilizado antes o se utilizan hoy ampliamente para el control de plagas domésticas o agrícolas, la exposición del niño y de la madre embarazada ha sido común. Dado que estas exposiciones han sido comunes y generalizadas durante muchos años, no es sorprendente que se estudien y que la asociación de los efectos de estos agentes esté entre las primeras documentadas en la investigación epidemiológica. Han sido escasas o nulas las investigaciones realizadas sobre los efectos en el neurodesarrollo de otros agentes comunes, como los piretroides comúnmente utilizados en los hogares y la agricultura, o la exposición a herbicidas y fungicidas ampliamente utilizados en la agricultura. Un estudio de cohortes longitudinal publicado evaluó la exposición prenatal a la permetrina y al butóxido de piperonilo en el hogar mediante el control del aire materno y el examen del plasma sanguíneo materno y del cordón umbilical. Al evaluar el neurodesarrollo a los 36 meses, se observaron efectos adversos significativos por la exposición al butóxido de piperonilo (PBO), el sinergista más común utilizado en los productos piretroides domésticos. No se observaron asociaciones adversas con la exposición al ingrediente activo permetrina. Los autores señalan que la tarea de medir la permetrina en muestras biológicas y ambientales es más desafiante que la evaluación del PBO, e indican que existe la necesidad de estudios confirmatorios para aclarar las funciones de los piretroides y del PBO.¹⁹

Las siguientes secciones revisan algunos de los datos disponibles sobre los efectos neurológicos y del neurodesarrollo por grupo de edad de la población estudiada.

Estudios longitudinales en niños en edad preescolar

En 2 cohortes de nacimiento longitudinales, se observó exposición a organofosforados en el útero asociada con efectos conductuales anormales al nacer. Utilizando la escala de evaluación del comportamiento neonatal de Brazelton (BNBAS) en bebés pequeños nacidos de madres que viven y trabajan en el valle de Salinas de California, un entorno de intensa actividad agrícola, los aumentos en el funcionamiento reflejo anormal entre los bebés se asociaron con aumentos en las concentraciones de metabolitos urinarios organofosforados maternos en el embarazo. Los efectos no se asociaron con la medición posnatal temprana de las concentraciones de metabolitos urinarios maternos.²⁰ Utilizando un diseño similar en una cohorte de mujeres urbanas, las respuestas anormales de la BNBAS en los recién nacidos también se relacionaron con los niveles maternos de metabolitos organofosforados durante el embarazo. En este estudio, también se midieron los bifenilos policlorados (PCB) y el DDE (el principal metabolito del insecticida organoclorado DDT) en la sangre materna en el tercer trimestre. No se observó ninguna asociación entre las puntuaciones del DDE y la BNBAS, y se observó una asociación beneficiosa muy débil entre los PCB en un área de la BNBAS: “rango de estados”.²¹

Las herramientas de evaluación para niños en edad preescolar incluyen la escala de evaluación del comportamiento neonatal de Brazelton (BNBAS) y el índice de desarrollo mental (MDI) de las escalas de desarrollo infantil de Bayley (BSID).

En otra cohorte de nacimiento que reside junto a un puerto contaminado con PCB en Massachusetts, se evaluó la relación entre la sangre del cordón umbilical, los PCB y el DDE, y el desempeño en la BNBAS. Este estudio observó relaciones inversas coherentes entre las medidas de la BNBAS de deficiencia de atención y los niveles de

Efectos crónicos

Este capítulo difiere del formato y contenido de los demás capítulos de este manual. En lugar de analizar los signos y síntomas de la intoxicación aguda, este capítulo aborda los efectos crónicos (también conocidos como "persistentes") que se han asociado con la exposición a pesticidas. La información de este capítulo está diseñada para proporcionar al profesional pruebas de las inferencias mejor establecidas sobre los efectos crónicos de los pesticidas. Esto ofrecerá cierta facilidad en el conocimiento básico de los efectos crónicos, permitiendo un acercamiento a dichos efectos, ayudando al médico a responder preguntas de los pacientes y del público, y proporcionando una base para futuras investigaciones en áreas de interés. El conocimiento de los efectos crónicos de la exposición a pesticidas está evolucionando rápidamente, y los proveedores deberán estar alerta a los nuevos hallazgos a medida que estén disponibles. El capítulo no pretende ser una revisión exhaustiva; se hace referencia a dichas revisiones cuando están disponibles.

*El capítulo no pretende ser una revisión exhaustiva;
se hace referencia a dichas revisiones cuando están disponibles.*

En algunos casos, los efectos persistentes pueden ser aquellos que permanecen después de una intoxicación aguda, mientras que, en otras situaciones, los síntomas persistentes o la alteración fisiológica demostrable pueden estar asociados con una exposición crónica de bajo nivel o subaguda a pesticidas a lo largo del tiempo. Las pruebas que vinculan la exposición a pesticidas con problemas de salud crónicos se basan en estudios epidemiológicos observacionales o en exámenes estándares de toxicidad crónica utilizando modelos animales. Por razones éticas obvias, los estudios experimentales con administración intencional de pesticidas no se realizan en humanos. Por lo tanto, si bien la causa y el efecto no se prueban con ningún estudio epidemiológico, varios estudios bien diseñados en diferentes poblaciones, solos o combinados con pruebas inferenciales de exposiciones de animales, pueden respaldar firmemente la probabilidad de que una asociación determinada sea de hecho causal por naturaleza.

Este capítulo cubre problemas de salud crónicos que pueden tener una asociación con la exposición a pesticidas. Se han relacionado efectos neurológicos, particularmente anomalías del desarrollo neurológico en niños, con la exposición a insecticidas que tienen actividad toxicológica en el sistema nervioso central. Numerosos estudios han examinado los efectos de los pesticidas en el desarrollo de cáncer en niños y adultos. Varias clases de pesticidas tienen propiedades que imitan las hormonas endocrinas y pueden afectar múltiples sistemas y funciones de órganos, incluidos el riesgo de cáncer y la salud reproductiva. Recientemente, han surgido datos que indican una posible relación entre ciertos pesticidas y el asma. La exposición crónica a bajos niveles de arsénico se asocia con múltiples criterios de valoración de enfermedades crónicas, que incluyen enfermedades de la piel, neuropatía y cáncer.

En algunos casos, los efectos persistentes pueden ser los que permanecen después de una intoxicación aguda, mientras que, en otras situaciones, pueden estar asociados con una exposición crónica de bajo nivel o subaguda a pesticidas a lo largo del tiempo.

Evaluación de los hallazgos epidemiológicos

Las condiciones que tradicionalmente se utilizan para considerar una asociación estadística establecida como de naturaleza causal fueron claramente formuladas por Sir Bradford Hill en relación con investigaciones epidemiológicas y de otro tipo sobre el tabaquismo y el cáncer de pulmón. Si bien rara vez se cumplen todas las condiciones, cuantas más se cumplan, más confianza se puede tener en la verdad de una conexión causal. La condición más importante que debe cumplirse es una relación temporal (es decir, la exposición precede al resultado). Otras condiciones de apoyo incluyen la fuerza del efecto (descrita como la magnitud del efecto; p. ej., alto riesgo relativo o cociente de posibilidades), la relación dosis-respuesta (más exposición = más efecto), la coherencia (es decir, estudios múltiples con resultados similares), la verosimilitud biológica (es decir, el resultado puede explicarse biológicamente), el apoyo experimental (generalmente realizado en modelos animales) y la analogía (exposiciones similares producen resultados similares).¹

Una de las debilidades principales y más importantes de muchos estudios epidemiológicos es la idoneidad y confiabilidad de la evaluación de la exposición.

Los procesos patológicos con baja incidencia representan un desafío particular para evaluar utilizando métodos epidemiológicos. Aunque los cánceres en adultos son relativamente comunes, el cáncer en la niñez es raro. En consecuencia, para estudiar adecuadamente una enfermedad con baja incidencia, los estudios de casos y controles, en lugar de los diseños de cohortes, proporcionan la capacidad adecuada, pero están sujetos a un mayor sesgo de recuerdo y clasificación. Una de las debilidades principales y más importantes de muchos estudios epidemiológicos es la idoneidad y confiabilidad de la evaluación de la exposición.^{2,3} Para definir mejor las relaciones, se necesitan estudios que incorporen una evaluación de la exposición a pesticidas específicos, marcadores de mecanismos biológicos, una evaluación objetiva de los resultados y una consideración de la influencia del momento de la exposición a lo largo de la vida.

Diferencias entre niños y adultos

Al evaluar el efecto de exposiciones crónicas de bajo nivel en humanos, se deben considerar diferencias importantes en las fuentes y los patrones de exposición entre niños y adultos derivadas de diferencias en la fisiología y el comportamiento. Desde el punto de vista del desarrollo, los niños, en los primeros años de vida, pasan una cantidad considerable de tiempo en el suelo, donde se acumulan los residuos de la aplicación de pesticidas en interiores (o en exteriores que pueden trasladarse al interior).^{4,5,6} Los niños se llevan las manos a la boca con más frecuencia, lo que puede ser una fuente adicional de exposición oral.^{7,8} Los niños ingieren una mayor cantidad de alimentos y agua por peso corporal que los adultos. Por ejemplo, en el primer año de vida, los bebés pueden ingerir entre 100 y 150 cc/kg/día de líquidos. Para que un adulto de 70 kg ingiera una cantidad equivalente de líquido, necesitaría beber 6 botellas de líquido de 2 l al día. La composición de la dieta de los niños difiere de la de los adultos. Por ejemplo, es mucho más probable que los niños estadounidenses ingieran diariamente una variedad de productos a base de manzanas, por lo que ingieren una mayor cantidad de residuos de pesticidas de las manzanas que un adulto típico.⁹

Condiciones de apoyo:

- *relación temporal (más importante)*
- *fuerza de los efectos*
- *relación dosis-respuesta*
- *coherencia*
- *verosimilitud biológica*
- *apoyo experimental*
- *analogía*

Se están acumulando datos de toxicidad para el neurodesarrollo derivada de una exposición crónica de bajo nivel durante la gestación o la vida posnatal temprana.

EFFECTOS NEUROLÓGICOS Y DEL NEURODESARROLLO

Muchos pesticidas registrados son específicamente tóxicos para el sistema nervioso central de las plagas a las que están destinados, incluidos insectos y mamíferos como los roedores. La neurotoxicidad para los animales ha sido un atributo útil para el desarrollo de pesticidas para su uso como insecticidas y rodenticidas. No sorprende que estos agentes también tengan efectos neurotóxicos en los grandes mamíferos, incluidos los humanos. Sin embargo, muchos otros pesticidas, incluidos herbicidas, fumigantes y fungicidas, tienen propiedades neurotóxicas para los humanos. Esta sección resume los efectos que pueden persistir después de una exposición aguda y también describe los efectos subagudos y crónicos después de una exposición prolongada.

Efectos crónicos después de una exposición aguda

Las intoxicaciones agudas por pesticidas pueden generar en las personas recuperadas un deterioro neurológico residual, particularmente si producen una insuficiencia multiorgánica o hipoxia del sistema nervioso. Dichos resultados se indican para agentes específicos en otras partes de este documento. Varios estudios documentan que los pacientes con antecedentes de una única intoxicación aguda por organofosforados u otros pesticidas corren el riesgo de sufrir secuelas neuropsiquiátricas cuando se los examina hasta 10 años después del episodio. Estos pacientes muestran un rendimiento significativamente deficiente en una batería de pruebas neuroconductuales validadas y, en algunos casos, neuropatía periférica específica de compuestos. Los hallazgos son sutiles y, en algunos casos, se identifican solo mediante exámenes neuropsicológicos formales y no como anomalías francas en el examen neurológico clínico.^{10, 11, 12}

Ciertos organofosforados han causado daños en las fibras aferentes de los nervios periféricos y centrales. El mecanismo de este tipo de toxicidad es la inhibición de la "esterasa diana de la neuropatía" (NTE). Este síndrome retardado se ha denominado "neuropatía retardada inducida por organofosforados" (OPIDN) y se manifiesta principalmente por debilidad o parálisis y parestesia de las extremidades. Además de los episodios de intoxicación aguda y de la OPIDN, se ha descrito un síndrome intermedio. Este síndrome ocurre después de la resolución de la crisis colinérgica aguda, generalmente entre 24 y 96 horas después de la exposición aguda, con signos y síntomas que duran desde varios días hasta varias semanas.¹³ Se caracteriza por parestesia respiratoria aguda y debilidad muscular, principalmente en los músculos faciales, del cuello y de las extremidades proximales. Además, suele ir acompañado de parálisis de los nervios craneales y depresión de los reflejos tendinosos. Tanto este síndrome como la OPIDN carecen de síntomas muscarínicos. El síndrome intermedio parece ser el resultado de una disfunción presináptica y postsináptica combinada de la transmisión neuromuscular. Estos síndromes se describen con mayor detalle en el **Capítulo 5, Organofosforados**.

Efectos después de una exposición crónica de bajo nivel

Los efectos de la exposición crónica de bajo nivel a pesticidas en el sistema nervioso no son tan conocidos, pero se están acumulando datos coherentes de toxicidad para el neurodesarrollo derivada de una exposición crónica de bajo nivel durante la gestación o la vida posnatal temprana. Un ejemplo bien establecido de tales efectos es la exposición al arsénico. Los síntomas neurológicos también son comunes con la exposición crónica. La neuropatía periférica, que se manifiesta mediante parestesia, dolor, anestesia, parestesia y ataxia, puede ser una característica destacada. Estos efectos pueden comenzar con síntomas sensoriales en las extremidades inferiores y avanzar hasta debilidad muscular y eventual parálisis y atrofia muscular.^{14, 15, 16} También pueden ocurrir efectos en el sistema nervioso central, incluidos cambios de humor como depresión, irritabilidad, ansiedad y dificultad para concentrarse. Otros síntomas incluyen insomnio, dolores de cabeza y deterioro neuroconductual.¹⁶

Exposición de bajo nivel a insecticidas

Se han revisado las investigaciones sobre la toxicidad de los insecticidas para el cerebro en desarrollo y los resultados en el neurodesarrollo.^{17, 18} La mayoría de los estudios se centran en la exposición a organofosforados y organoclorados. Dado que estos pesticidas se han utilizado antes o se utilizan hoy ampliamente para el control de plagas domésticas o agrícolas, la exposición del niño y de la madre embarazada ha sido común. Dado que estas exposiciones han sido comunes y generalizadas durante muchos años, no es sorprendente que se estudien y que la asociación de los efectos de estos agentes esté entre las primeras documentadas en la investigación epidemiológica. Han sido escasas o nulas las investigaciones realizadas sobre los efectos en el neurodesarrollo de otros agentes comunes, como los piretroides comúnmente utilizados en los hogares y la agricultura, o la exposición a herbicidas y fungicidas ampliamente utilizados en la agricultura. Un estudio de cohortes longitudinal publicado evaluó la exposición prenatal a la permetrina y al butóxido de piperonilo en el hogar mediante el control del aire materno y el examen del plasma sanguíneo materno y del cordón umbilical. Al evaluar el neurodesarrollo a los 36 meses, se observaron efectos adversos significativos por la exposición al butóxido de piperonilo (PBO), el sinergista más común utilizado en los productos piretroides domésticos. No se observaron asociaciones adversas con la exposición al ingrediente activo permetrina. Los autores señalan que la tarea de medir la permetrina en muestras biológicas y ambientales es más desafiante que la evaluación del PBO, e indican que existe la necesidad de estudios confirmatorios para aclarar las funciones de los piretroides y del PBO.¹⁹

Las siguientes secciones revisan algunos de los datos disponibles sobre los efectos neurológicos y del neurodesarrollo por grupo de edad de la población estudiada.

Estudios longitudinales en niños en edad preescolar

En 2 cohortes de nacimiento longitudinales, se observó exposición a organofosforados en el útero asociada con efectos conductuales anormales al nacer. Utilizando la escala de evaluación del comportamiento neonatal de Brazelton (BNBAS) en bebés pequeños nacidos de madres que viven y trabajan en el valle de Salinas de California, un entorno de intensa actividad agrícola, los aumentos en el funcionamiento reflejo anormal entre los bebés se asociaron con aumentos en las concentraciones de metabolitos urinarios organofosforados maternos en el embarazo. Los efectos no se asociaron con la medición posnatal temprana de las concentraciones de metabolitos urinarios maternos.²⁰ Utilizando un diseño similar en una cohorte de mujeres urbanas, las respuestas anormales de la BNBAS en los recién nacidos también se relacionaron con los niveles maternos de metabolitos organofosforados durante el embarazo. En este estudio, también se midieron los bifenilos policlorados (PCB) y el DDE (el principal metabolito del insecticida organoclorado DDT) en la sangre materna en el tercer trimestre. No se observó ninguna asociación entre las puntuaciones del DDE y la BNBAS, y se observó una asociación beneficiosa muy débil entre los PCB en un área de la BNBAS: “rango de estados”.²¹

Las herramientas de evaluación para niños en edad preescolar incluyen la escala de evaluación del comportamiento neonatal de Brazelton (BNBAS) y el índice de desarrollo mental (MDI) de las escalas de desarrollo infantil de Bayley (BSID).

En otra cohorte de nacimiento que reside junto a un puerto contaminado con PCB en Massachusetts, se evaluó la relación entre la sangre del cordón umbilical, los PCB y el DDE, y el desempeño en la BNBAS. Este estudio observó relaciones inversas coherentes entre las medidas de la BNBAS de deficiencia de atención y los niveles de

Un conjunto de investigaciones asocia la exposición a pesticidas con el TDAH y el autismo.

PCB y DDE en los recién nacidos.²² Por el contrario, un estudio similar en una comunidad agrícola no logró mostrar una relación entre la exposición prenatal al DDT/DDE y la BNBAS.²³ El seguimiento prospectivo de estas cohortes de nacimiento sugiere que la exposición prenatal a pesticidas tiene efectos a largo plazo en el neurodesarrollo de los niños.^{24, 25}

En un estudio de niños expuestos al hexaclorobenceno (HCB) durante la gestación, se demostró una relación a los 4 años de edad entre la exposición al HCB y la escala de competencia social preescolar de California y una escala de puntuación del TDAH.²⁶ Cuanto mayor es la exposición, peor es el desempeño en la escala de competencia social y mayores son las puntuaciones del TDAH. En la cohorte agrícola del valle de Salinas, se investigaron los efectos de la exposición a insecticidas organofosforados evaluados con base en el control de los metabolitos urinarios maternos durante el embarazo y en los niveles urinarios posnatales evaluados en niños pequeños. Se han observado tasas más altas de síntomas asociados con el trastorno generalizado del desarrollo en asociación con la exposición tanto prenatal como posnatal. La exposición prenatal también se asoció con puntuaciones de desempeño más bajas en el índice de desarrollo mental (MDI) de las escalas de desarrollo infantil de Bayley (BSID). Por el contrario, los investigadores informan que la exposición posnatal se asocia con mejores MDI en esta cohorte. Si bien el motivo de esta discrepancia no está claro, una hipótesis es que los niños con MDI más altos pueden tener un mayor comportamiento exploratorio que influye en su exposición posnatal.¹⁷

En esta cohorte, el aumento del DDT prenatal se asoció con disminuciones en el índice de desarrollo psicomotor (PDI) evaluado a los 6 y 12 meses de edad, pero no a los 24 meses. Los niveles prenatales de DDE también se asociaron con una disminución del PDI, pero solo a los 6 meses de edad. Las disminuciones en el MDI a las edades de 12 y 24 meses estuvieron relacionadas con los niveles de DDT. No se observó ninguna relación significativa con el DDE en el MDI.²⁷

Se han realizado estudios similares sobre el neurodesarrollo en niños más pequeños en cohortes de nacimiento urbanas. Estos demuestran efectos adversos coherentes de la exposición prenatal al clorpirifós en la función del neurodesarrollo en los dominios funcionales motores y mentales a los 3 años de vida.^{28, 29}

Efectos crónicos en niños en edad escolar

Un conjunto de investigaciones en rápido crecimiento asocia la exposición a pesticidas con trastornos del comportamiento, incluidos el trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH) y el trastorno del espectro autista (TEA), que se manifiestan en niños en edad preescolar y escolar. Un análisis de casos y controles utilizando datos del estado de California sobre el diagnóstico de autismo y un mapa espacio-temporal de aplicaciones de pesticidas determinó que el riesgo de TEA se asociaba de manera coherente con la proximidad residencial a las aplicaciones de pesticidas organoclorados que ocurrían alrededor del período de embriogénesis del SNC.³⁰

El seguimiento de la cohorte de Massachusetts analizada en la subsección anterior mostró una asociación entre la exposición prenatal a organoclorados y tasas más altas de TDAH en la edad escolar. Esta asociación fue coherente tanto para los PCB como para el DDE.³¹ Un análisis transversal de la Encuesta Nacional de Examen sobre Salud y Nutrición (NHANES) de 2000-2004 vinculó una muestra representativa de metabolitos OP urinarios de niños estadounidenses con diagnósticos de TDAH.³² El aumento de las medidas de comportamiento del TDAH utilizando la lista de verificación de comportamiento infantil (CBCL) en la cohorte del valle de Salinas determinó que la exposición prenatal a OP se asoció con una puntuación de percentil >70 en el índice de confianza del TDAH (cociente de posibilidades [OR] = 5,1, intervalo de confianza [IC] del 95 %, 1,7-15,7) y el indicador compuesto de TDAH (OR = 3,5; IC del 95 %, 1,1-10,7). Otras medidas también fueron positivas, pero no alcanzaron significación estadística.³³

Se investigó la relación de la exposición a pesticidas con el retraso del crecimiento y el neurodesarrollo anormal en niños ecuatorianos en edad escolar.³⁴ Setenta y dos niños menores de 9 años en 2.º y 3.º grados fueron estudiados mediante exámenes físicos detallados y exámenes de neurodesarrollo. La exposición prenatal a pesticidas estuvo determinada por los antecedentes laborales maternos. Muchas de estas madres trabajaban en actividades de producción de flores que generaban una exposición extensa a pesticidas.

La exposición simultánea en los niños se evaluó midiendo los niveles de acetilcolinesterasa (ACHE) en los glóbulos rojos y los metabolitos organofosforados en la orina. Muchos de los niños sufrían retraso en el crecimiento relacionado con la mala nutrición en el útero y en los primeros años de vida. Tanto el retraso del crecimiento como la exposición a pesticidas se asociaron con un menor desempeño en la prueba de razonamiento visual de Stanford-Binet, y algunas de las mejores puntuaciones en la prueba de razonamiento visual provinieron de niños sin retraso del crecimiento ni exposición a pesticidas. Las variables independientes de retraso del crecimiento y exposición a pesticidas parecieron contribuir cada una de forma independiente al efecto adverso. La exposición simultánea a organofosforados afectó solo al tiempo de reacción simple. Este estudio proporciona pruebas de que la mala nutrición, común en muchos niños expuestos a pesticidas en países en desarrollo o en entornos agrícolas, puede aumentar los efectos adversos de la exposición a pesticidas.

Recientemente, se publicaron varios estudios de niños en edad escolar con exposición prenatal. Aunque los resultados no son idénticos, estos estudios sugieren que los resultados adversos del neurodesarrollo persisten tanto en entornos urbanos como agrícolas en niños seguidos en cohortes longitudinales.^{24, 25, 35} Uno de estos estudios informó que los efectos adversos en el neurodesarrollo estaban relacionados con la exposición prenatal, pero no con la exposición posnatal.²⁵ Los otros estudios no diferenciaron entre la exposición prenatal y posnatal, por lo que no está claro si la exposición posnatal contribuye o no a los efectos en el neurodesarrollo.

Los estudios de niños en edad escolar con exposición prenatal sugieren resultados adversos del neurodesarrollo tanto en entornos urbanos como agrícolas.

Efectos crónicos en adultos después de una exposición de bajo nivel

En los adultos, ha habido un interés considerable en los efectos sobre el sistema nervioso de la exposición crónica y de bajo nivel a los pesticidas. Una revisión reciente de las pruebas sobre la asociación entre la exposición a pesticidas y la disfunción neurológica enumeró 38 publicaciones que informan diversos resultados neurológicos de la exposición.³⁶ Los estudios se centraron en exposiciones de bajo nivel en adultos y pueden agruparse en 2 categorías amplias. La primera categoría son los estudios transversales y longitudinales de personas ocupacionalmente expuestas, que observan una amplia gama de resultados. La segunda se centra en poblaciones similares en relación con resultados de enfermedades específicas, sobre todo en el área neurológica, la enfermedad de Parkinson (EP).

Entre la primera categoría de estudios, un estudio transversal más antiguo evaluó la neurotoxicidad en aplicadores de pesticidas expuestos a organofosforados. En este estudio, se pensó que un aumento en el umbral de detección de vibración representaba una pérdida de la función del nervio periférico.³⁷ Un estudio más reciente de aplicadores de termiticida expuestos a clorpirifós sugirió cierto grado de efectos adversos sobre la función neurológica en un subconjunto de pruebas, específicamente las pruebas en tableros perforados y de balanceo postural. Hubo un aumento significativo en los síntomas autoinformados en el grupo expuesto. Estas diferencias fueron más marcadas en las personas con una exposición más prolongada, lo que sugiere un efecto acumulativo a largo plazo.³⁸

En un estudio de trabajadores agrícolas, como indicador de la exposición a pesticidas, se observó que los trabajadores agrícolas tenían un desempeño más deficiente en varias pruebas neuroconductuales en comparación con los grupos de control no agrícolas. En particular, los trabajadores agrícolas obtuvieron peores resultados en las pruebas de golpeteo (coeficiente [regresión lineal] = 4,13, IC del 95 %, 0,0-8,27) y de balanceo postural (coeficiente = 4,74, IC del 95 %, -2,2-11,7). Estos efectos estaban fuertemente relacionados con la duración de la exposición, ya sea que se observaran en trabajadores actuales o anteriores.³⁹ Un estudio longitudinal prospectivo de 5 años de duración de aplicadores de pesticidas autorizados, el Estudio de Salud Agrícola (AHS), informó que los síntomas en el momento de la

(En estudios de trabajadores agrícolas en el Estudio de Salud Agrícola) Síntomas como dolor de cabeza, fatiga, insomnio, tensión, irritabilidad, mareos, depresión y entumecimiento en manos y pies (en adultos) estaban relacionados con la duración de la exposición a los pesticidas.

inscripción estaban fuertemente correlacionados con la exposición previa a pesticidas. Los síntomas informados, como dolor de cabeza, fatiga, insomnio, tensión, irritabilidad, mareos, depresión y entumecimiento en manos y pies, estaban relacionados con la duración de la exposición a los pesticidas antes de la inscripción. La relación aún se observó después de excluir a personas con antecedentes de intoxicación aguda por pesticidas u otros eventos aislados con alta exposición personal. Las asociaciones más fuertes fueron con fumigantes, organofosforados y organoclorados.⁴⁰ Este mismo estudio informó una asociación entre la depresión diagnosticada por un médico y 3 patrones de exposición a pesticidas: intoxicación aguda diagnosticada por un médico (OR = 2,57, IC del 95 %, 1,74-3,79), un evento de alta exposición a pesticidas (OR = 1,65, IC del 95 %, 1,33-2,05) y exposición acumulada alta (OR = 1,54, IC del 95 %, 1,16-2,04). Es interesante que el estudio documentó los dos últimos patrones en ausencia de un episodio de intoxicación aguda diagnosticada por un médico.⁴¹

Varios estudios han examinado la posible asociación entre la exposición a pesticidas y la enfermedad de Parkinson (EP). Se comparó una cohorte de 238 personas en el estado de Washington que estuvieron expuestas ocupacionalmente a pesticidas con 72 personas no expuestas. En este estudio, se informó una asociación entre la exposición a pesticidas y la EP en el tercil más alto de los años de exposición (índice de prevalencia 2,0; IC del 95 %, 1,0-4,2).⁴² El AHS evaluó la asociación entre la prevalencia de la EP diagnosticada por un médico y el uso de pesticidas. Los casos se compararon con una cohorte que no informó EP. Se observaron asociaciones con los días acumulados de exposición en el momento de la inscripción inicial, el uso personal frecuente de pesticidas y algunos pesticidas específicos (dieldrín, maneb, paraquat y rotenona).⁴³ Varios estudios *post mortem* de personas con EP han informado una asociación positiva entre los niveles tisulares de dieldrín y la EP. Una evaluación de la verosimilitud biológica de la causalidad concluyó que había pruebas suficientes de la causalidad para justificar una evaluación adicional y estudios mecanicistas específicos en modelos animales.⁴⁴ Las revisiones sistemáticas de las pruebas de la asociación entre la EP y la exposición a pesticidas generalmente han concluido que existes pruebas de una asociación. Sin embargo, en la actualidad, no hay pruebas suficientes para concluir que la exposición a pesticidas específicos sea causante de la EP.^{45, 46}

Después de estas revisiones sistemáticas, varios estudios adicionales han evaluado la relación entre la EP y los pesticidas. Un estudio de casos y controles realizado en varios países sobre exposición a pesticidas y EP observó una exposición significativa entre los resultados del cuestionario administrado por el entrevistador que mostraban una alta exposición a pesticidas y EP (OR = 1,41, IC del 95 %, 1,06-1,88).⁴⁷ Otro estudio de casos y controles en múltiples sitios evaluó el riesgo de EP en diversas ocupaciones donde puede ocurrir exposición a sustancias tóxicas, incluidos los pesticidas. El riesgo de EP se asoció con el uso de cualquier pesticida (OR = 1,99; IC del 95 %, 1,12-3,21). También se observó un mayor riesgo para cualquiera de los otros 8 pesticidas seleccionados *a priori* que tienen un mecanismo que puede estar asociado con la EP (OR = 2,2, IC del 95 %, 1,02-4,75) y para el herbicida 2,4-D (OR = 2,59 , IC del 95 %, 1,03-6,48).⁴⁸ Para abordar la dificultad de la evaluación de la exposición, se llevó a cabo un estudio de casos y controles utilizando un sistema de información geográfica (SIG) que integraba direcciones de sujetos anteriores y registros de fumigaciones agrícolas con pesticidas de California para caracterizar la exposición. Descubrieron que los sujetos que vivieron a menos de 500 m de un campo rociado con paraquat y maneb durante el período de 1974-1989 tenían cuatro veces más probabilidades de tener la enfermedad de Parkinson que el grupo de control (OR = 4,17, IC del 95 %, 1,15-15,16).⁴⁹

Los estudios en animales ofrecen pruebas de la base de una asociación mecánica con algunos pesticidas y el desarrollo de la EP o características parkinsonianas. Dos fungicidas, mancozeb y maneb, tienen toxicidad dependiente de la dosis en las células dopaminérgicas de ratas. Tanto el componente orgánico del fungicida como el ion de manganeso contribuyeron a la toxicidad.⁵⁰ Otros pesticidas de gran interés en su relación con la EP incluyen 2,4-D, paraquat, diquat, permetrina, dieldrín y rotenona.^{48, 51}

CÁNCER

Los datos epidemiológicos respaldan asociaciones para el cáncer en niños y en adultos,^{2,3, 52, 53} y la exposición ocupacional desempeña un papel en el desarrollo del cáncer tanto en adultos como en niños. Sin embargo, los tipos de cáncer más comunes varían entre niños y adultos, y como tales, las asociaciones entre pesticidas y cáncer se tratan por separado en esta sección. Como se señaló al comienzo de este capítulo, un problema común al evaluar las relaciones entre el cáncer y los pesticidas, particularmente en niños, es la relativa rareza de los diagnósticos de cáncer.^{3, 53}

Se han publicado varios metanálisis y revisiones sistemáticas sobre la asociación entre la exposición a pesticidas y el cáncer. En la mayoría de los casos, estos análisis y revisiones sirven como fuente principal de información para las secciones siguientes sobre cánceres en niños y en adultos.

Sistemas de clasificación de carcinogenicidad en humanos

Todos los principios activos de los pesticidas deben probarse en animales o mediante pruebas *in vitro* para determinar su probabilidad de causar cáncer. La División de Efectos sobre la Salud del Programa de Pesticidas de la EPA realiza una revisión independiente de todas las pruebas disponibles para clasificar los principios activos según su potencial para causar cáncer. Los sistemas de clasificación han cambiado en los últimos 30 años, pasando de utilizar un sistema de calificación con letras lanzado originalmente en 1986 a un método que utiliza frases descriptivas basadas en el peso de las pruebas. Según el antiguo sistema de calificación con letras, una calificación de “B” era “probable carcinógeno”, “C” equivalía a ser clasificado como “posiblemente cancerígeno”, “D” era “no clasificable en cuanto a carcinogenicidad humana”, y “E” era clasificado como “pruebas de no carcinogenicidad para los humanos”.

El sistema actual fue propuesto en 1996, revisado en 1999 y publicado como informe final, *Directrices para la evaluación de riesgos carcinógenos*, en 2005 por la EPA. El informe utiliza 1 de 5 frases específicas para designar carcinogenicidad: “cancerígeno para los humanos”, “probablemente cancerígeno para los humanos”, “pruebas sugestivas de potencial cancerígeno”, “información inadecuada para evaluar

Los datos respaldan las asociaciones entre la exposición ocupacional a pesticidas y el cáncer tanto en adultos como en niños.

RESUMEN DE LOS SISTEMAS DE CLASIFICACIÓN DE CARCINÓGENOS

Sistema de clasificación de la EPA de 1986

- Grupo B: Probable carcinógeno humano
- Grupo C: Posible carcinógeno humano
- Grupo D: No clasificable en cuanto a carcinogenicidad humana
- Grupo E: Pruebas de no carcinogenicidad en humanos

Sistema de clasificación de la EPA de 2005

- Cancerígeno: Cancerígeno para los humanos
- Probable: Probablemente cancerígeno para los humanos
- Sugestivo: Pruebas sugestivas de potencial cancerígeno
- Inadecuado: Información inadecuada para evaluar el potencial cancerígeno
- No probable: No es probable que sea cancerígeno para los humanos

Sistema de clasificación del CIIC

- Grupo 1: Cancerígeno para los humanos
- Grupo 2A: Probablemente cancerígeno para los humanos
- Grupo 2B: Posiblemente cancerígeno para los humanos
- Grupo 3: No clasificable en cuanto a su carcinogenicidad para los humanos
- Grupo 4: Probablemente no sea cancerígeno para los humanos

La tabla al final de este capítulo enumera pesticidas seleccionados y su clasificación de carcinogenicidad.

el potencial cancerígeno” y “no es probable que sea cancerígeno para los humanos”. Esta información está disponible únicamente a través de un informe enviado por correo electrónico desde el sitio web de la EPA <http://www.epa.gov/pesticides/carlist>. Aunque las nuevas directrices están vigentes desde 2005, no todos los pesticidas han sido evaluados según las directrices sobre el cáncer de 2005. Los principios activos de los pesticidas clasificados mediante la designación anterior con letras pueden reevaluarse caso por caso.

El Centro Internacional de Investigaciones sobre el Cáncer (CIIC) estableció otro sistema de clasificación para sustancias químicas potencialmente cancerígenas. Este sistema clasifica los productos químicos utilizando un sistema de clasificación del 1-4. Una clasificación de 1 indica que la sustancia química es cancerígena para los humanos. Una categoría de 2 se divide entre 2A (probablemente cancerígeno para los humanos) y 2B (posiblemente cancerígeno para los humanos). Una categoría de 3 indica que la sustancia química no es clasificable en cuanto a su potencial cancerígeno. Generalmente, esta categoría se utiliza cuando no hay pruebas suficientes en humanos o animales para establecer una relación causante de cáncer. El grupo 4 indica que la sustancia química probablemente no sea cancerígena para los humanos.

La tabla al final de este capítulo enumera pesticidas seleccionados y su clasificación de carcinogenicidad. La lista no pretende ser exhaustiva, sino que es un intento de enumerar los agentes que se utilizan con mayor frecuencia o que tienen una mayor probabilidad de ser cancerígenos en los humanos. Incluye una serie de sustancias químicas que se clasificaron tanto en los sistemas más nuevos como en los más antiguos de la EPA. La lista incluye algunos insecticidas piretroides, cuyo uso residencial ha aumentado a medida que muchos de los organofosforados han sido eliminados.

Asociaciones entre el cáncer infantil y los pesticidas

Las relaciones entre los cánceres infantiles y los pesticidas se resumieron en dos artículos de revisión: el primero, de Zahm y Ward en 1998; y una actualización publicada en 2007 por Infante-Rivard. Los tipos de cáncer pediátrico con las pruebas más convincentes de una asociación con los pesticidas son la leucemia y los tumores cerebrales. Es de destacar que, en la mayoría de los estudios revisados, todas las formas de leucemia se consideraron en un grupo debido a la cantidad insuficiente de ciertos tipos de leucemia, por ejemplo, leucemia linfocítica aguda (LLA) o leucemia mielocítica aguda (LMA). Hubo algunos estudios de tamaño suficiente que pudieron evaluar la LLA por separado. Los tumores cerebrales también se informan como grupo y no como tipos de tumores individuales, ya que son incluso menos frecuentes que la leucemia infantil.^{3,53}

Los tipos de cáncer pediátrico con las pruebas más convincentes de una asociación con los pesticidas son la leucemia y los tumores cerebrales.

Leucemia infantil

Trece de los 18 estudios revisados en el artículo de Zahm y Ward de 1998 encontraron un mayor riesgo de leucemia después de la exposición a pesticidas. La exposición notificada más común no estuvo relacionada con la producción agrícola, sino más bien con el uso de insecticidas domésticos durante el embarazo o durante el período previo a la concepción. Como se mencionó anteriormente, la mezcla de tipos de leucemia y el sesgo de recuerdo estuvieron entre las limitaciones de estos estudios anteriores.⁵³

Infante-Rivard revisó 12 estudios más recientes en 2007.³ La mayoría de estos estudios fueron más amplios y utilizaron metodologías de evaluación de la exposición de mayor calidad. Cinco encontraron asociaciones estadísticamente significativas entre la leucemia y la exposición a pesticidas.^{54, 55, 56, 57, 58}

Dos incluyeron una evaluación detallada de la exposición y pudieron demostrar un efecto dosis-respuesta.^{56, 58} El estudio más grande incluyó a 491 sujetos y limitó el resultado a la leucemia linfocítica aguda. En este estudio, el uso residencial materno durante el embarazo de herbicidas (OR = 1,84, IC del 95 %, 1,32, 2,57), insecticidas para plantas (OR = 1,97, IC del 95 %, 1,32-2,94) y “pesticidas para árboles” (OR = 1,70, IC del 95 %, 1,12-2,59) se asoció con la LLA. La exposición infantil (desde el nacimiento hasta el diagnóstico de LLA) a insecticidas para plantas (OR = 1,41, IC del 95 %, 1,06-1,86) y herbicidas (OR = 1,82, IC del 95 %, 1,31-2,52) también se asoció significativamente.⁵⁶ Dos estudios del mismo autor no encontraron una asociación entre la residencia del niño cerca de la aplicación de pesticidas relacionados con la agricultura y la leucemia infantil,⁵⁹ ni entre la residencia materna cerca de la aplicación de pesticidas agrícolas en el momento del nacimiento del niño y la leucemia infantil.⁶⁰

Se han realizado 2 metanálisis adicionales que exploran más a fondo las asociaciones entre pesticidas y leucemia, y respaldan las asociaciones descritas anteriormente. El primer metanálisis examinó la exposición ocupacional de los padres a pesticidas y la leucemia, y el segundo se centró en estudios de pesticidas en el hogar y el jardín.^{61, 62} En el primer estudio, se determinó que la exposición ocupacional materna estaba asociada con la leucemia; los OR informados fueron 2,09, IC del 95 %, 1,51-2,88 para la exposición a pesticidas en general; 2,38, IC del 95 %, 1,56-3,62 para la exposición a insecticidas; y 3,62, IC del 95 %, 1,28-10,3 para la exposición a herbicidas. No se encontraron asociaciones para la exposición ocupacional paterna.⁶² En el metanálisis centrado en la exposición a través del uso de pesticidas en el hogar y el jardín, se incluyeron 15 estudios, y la exposición durante el embarazo a pesticidas, insecticidas y herbicidas no especificados se asoció con la leucemia (OR = 1,54, IC del 95 %, 1,13-2,11; OR = 2,05, IC del 95 %, 1,80-2,32; y OR = 1,61, IC del 95 %, 1,2-2,16, respectivamente).⁶¹

Tumores cerebrales infantiles

En la revisión de 1998 de Zahm y Ward, 12 de los 16 estudios presentaron pruebas de una asociación entre la exposición a pesticidas y los tumores cerebrales infantiles, y 7 de ellos alcanzaron significación estadística. De manera similar a los hallazgos con la leucemia, los usos domésticos por parte de los padres (hogar y jardín, y mascotas domésticas) fueron las exposiciones asociadas más comúnmente. El número de niños con tumores cerebrales es incluso menor que el de leucemia, por lo que se utilizaron todos los tipos de tumores cerebrales para definir los “casos”.⁵³

Como se observó con la leucemia, el conjunto de pruebas que estima una asociación entre los tumores cerebrales y los pesticidas desde 1998 es más sólido, con estudios más amplios y una mejor evaluación de la exposición. Nueve de 10 estudios en la revisión de Infante-Rivard de 2007 demostraron un mayor riesgo de tumores cerebrales después de la exposición materna o paterna, y 3 de los estudios alcanzaron significación estadística.^{63, 64, 65} En todos los estudios, se demostró que la exposición prenatal a insecticidas, particularmente en el hogar, así como la exposición ocupacional tanto materna como paterna antes de la concepción hasta el nacimiento, representaban los factores de riesgo más sostenidos.^{63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71} El estudio de casos y controles más grande (321 casos) limitó la definición de caso a astrocitomas y observó un OR de 1,9, IC del 95 %, 1,1-3,3, después de la exposición materna preconcepcional/prenatal a insecticidas.⁶⁵ Un estudio de cohortes realizó el seguimiento de 235 635 niños y encontró una asociación entre todos los tumores cerebrales y la exposición paterna a pesticidas inmediatamente antes de la concepción (RR = 2,36, IC del 95 %, 1,27-4,39).⁶³

En resumen, existen pruebas relativamente sostenidas de un mayor riesgo de desarrollar algunos tipos de cánceres infantiles después de la exposición preconcepcional o prenatal a pesticidas. Las pruebas más sólidas parecen ser las de la LLA, la forma más común de leucemia infantil. La exposición materna a insecticidas y la exposición ocupacional paterna parecen conllevar el mayor riesgo.

Existen pruebas de un mayor riesgo de desarrollar algunos tipos de cánceres infantiles después de la exposición preconcepcional o prenatal a pesticidas.

Los tumores de próstata, páncreas, riñón y mama se encuentran entre los hallazgos más constantes.

Asociaciones entre los pesticidas y el cáncer en adultos

Bassil *et al.* realizó una revisión sistemática del cáncer y los pesticidas, que incluyó estudios en niños y adultos. Dos revisores capacitados evaluaron la calidad metodológica de cada estudio utilizando una herramienta de evaluación estandarizada con una alta confiabilidad entre evaluadores. En la revisión, solo se incluyeron estudios con una calificación global de 4 o más.²

Muchos de los estudios que evalúan las relaciones entre los cánceres en adultos y los pesticidas se llevan a cabo en el ámbito ocupacional. En la mayoría de los estudios, se observaron asociaciones entre la exposición a pesticidas y el desarrollo de leucemia y linfoma no Hodgkin. Los tumores sólidos de próstata, páncreas, riñón y mama se encuentran entre los hallazgos más constantes en los estudios en adultos. Como se observó en numerosos estudios sobre los resultados en la niñez, la determinación de si la exposición realmente ocurrió y la magnitud de la exposición son debilidades recurrentes en los estudios en adultos.

Linfoma no Hodgkin y otros cánceres hematopoyéticos

De los 27 estudios sobre linfoma no Hodgkin (LNH) que cumplieron con los criterios de calidad en la revisión de Bassil, 23 encontraron asociaciones positivas. Casi la mitad de estos estudios se realizaron en cohortes de adultos de diversos grupos ocupacionales, incluidos agricultores, aplicadores de pesticidas, paisajistas y quienes trabajaban en la fabricación de pesticidas. Diez de los 12 estudios de cohortes informaron una asociación positiva, y 4 alcanzaron significación estadística. Uno de los estudios de cohortes más grandes demostró un riesgo relativo (RR) de 2,1 (IC del 95 %, 1,1-3,9). Once de los 13 estudios de casos y controles (excluye un estudio positivo en niños) también demostraron una asociación entre la exposición ocupacional y el LNH, y 7 alcanzaron significación estadística. Los estudios trataban sobre múltiples clases de pesticidas.²

En 2007, se publicó otro metanálisis de estudios de casos y controles que examinaban la relación entre la exposición a pesticidas y los cánceres hematopoyéticos. Los autores revisaron 36 estudios de casos y controles. Después de excluir los estudios con fallas metodológicas o problemas con los datos, un estudio que incluía cánceres no hematopoyéticos y un estudio escrito en italiano, quedaron 13 estudios para el análisis. Los cánceres evaluados en el metanálisis fueron LNH, leucemia y mieloma múltiple.⁷² El meta-OR general para LNH fue 1,35, IC del 95 %, 1,2-1,5. También se demostró un mayor riesgo de leucemia y mieloma múltiple, aunque ambos estuvieron próximos a alcanzar significación estadística (OR = 1,35, IC del 95 %, 0,9-1,2; y OR = 1,16, IC del 95 %, 0,99-1,36). Los autores también realizaron una metarregresión para tener en cuenta la heterogeneidad entre los estudios. Descubrieron que la exposición durante más de 10 años aumentaba el riesgo de todos los cánceres hematopoyéticos (mOR = 2,18, IC del 95 %, 1,43-3,35) y de LNH (mOR = 1,65, IC del 95 %, 1,08-2,51).⁷²

Al igual que con otros estudios epidemiológicos del cáncer discutidos anteriormente, la principal limitación fue la falta de información suficiente sobre la exposición en muchos de los estudios. Además, los estudios de cohortes en el metanálisis anterior solo enumeraban la clase de pesticida y el correspondiente OR (herbicidas o insecticidas) en lugar del pesticida específico.⁷² Otros estudios han demostrado los riesgos de ciertos pesticidas en particular. Un estudio de cohortes bien diseñado informó los riesgos asociados con el mecoprop, un herbicida clorofenoxi.⁷³ Otro estudio demostró los riesgos de otro herbicida clorofenoxi, el ácido metil fenoxiacético (MCPA), y del glifosato.⁷⁴ Otro estudio demostró un aumento significativo del riesgo de LNH en sujetos expuestos al 2,4-D.⁷⁵ El Estudio de Salud Agrícola demostró un riesgo de desarrollar leucemia después de la exposición al diazinón.⁷⁶

Cáncer de próstata

Se ha sospechado que la exposición a pesticidas puede estar asociada con el cáncer de próstata. Esta asociación puede estar relacionada con pesticidas hormonalmente activos,

conocidos como "alteradores endocrinos".⁷⁷ De los 8 estudios incluidos en la revisión de Bassil, todos demostraron asociaciones positivas entre la exposición a pesticidas y el cáncer de próstata.^{77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84} Un estudio particularmente bien diseñado de la cohorte de salud agrícola incluyó a 55 000 hombres en Iowa y Carolina del Norte. Los autores descubrieron que los agricultores que aplicaban pesticidas tenían un aumento pequeño pero significativo en el cáncer de próstata en comparación con la población masculina general en Iowa y Carolina del Norte (tasa de incidencia estandarizada de cáncer de próstata de 1,14 [1,05-1,24]). El estudio también evaluó el riesgo de pesticidas específicos investigando alrededor de 50 pesticidas diferentes a los que el agricultor estuvo "alguna vez expuesto" y encontró asociaciones positivas con carbofurano, permetrina, aldrina y DDT. Cada OR estuvo entre 1,25 y 1,38, todos con IC del 95 % estadísticamente significativos. Sin embargo, entre aquellos que estaban en la "categoría de exposición más alta", se observó una estimación de riesgo de 3,47 (IC del 95 %, 1,37-8,76) para el fumigante bromuro de metilo. Además, 6 pesticidas (clorpirifós, fonofos, cumafós, forato, permetrina y butilato) se asociaron positivamente con el cáncer de próstata en hombres con antecedentes familiares de este tipo de cáncer.⁸³

Casi al mismo tiempo que se publicó la revisión de Bassil, Mink *et al.* presentó otro artículo de revisión sobre el cáncer de próstata. Los 2 autores revisaron y evaluaron de forma independiente cada estudio para su inclusión o exclusión, y se conciliaron las discrepancias. Los autores incluyeron 13 estudios (8 de cohortes, 5 de casos y controles) en su revisión final; sin embargo, no informaron el número total de estudios revisados y excluidos. A pesar de algunos hallazgos positivos dispersos en algunos de los estudios que revisaron, los autores concluyeron que no existía un vínculo causal entre los pesticidas y el cáncer de próstata.⁵²

Dos estudios de casos y controles realizados por Settimi *et al.* evaluaron el cáncer de próstata entre trabajadores agrícolas e incluyeron un cuestionario completo para evaluar las exposiciones y los posibles factores de confusión. El primer estudio evaluó numerosos tipos de cánceres y demostró un riesgo excesivo de cáncer de próstata entre agricultores y trabajadores agrícolas (OR = 1,4, IC del 95 %, 1,0-2,1). Cuando el análisis se limitó a quienes aplicaban pesticidas, el OR fue de 1,7, IC del 95 %, 1,2-2,6.⁸⁵ La evaluación de las clases de pesticidas y de los pesticidas individuales dentro de las clases demostró especificidad de riesgo para los insecticidas organoclorados. Se encontraron OR elevados para el cáncer de próstata por "estar alguna vez expuesto" a todos los organoclorados, DDT, dicofol y tetradifón. Todos los OR fueron estadísticamente significativos y fueron un poco más altos para aquellos que informaron más de 15 años de exposición en comparación con los "alguna vez expuestos".⁷⁸

Otro estudio de casos y controles incluyó datos sobre exposición, dieta, estilo de vida y factores ocupacionales. Se encontró una asociación positiva para la exposición a pesticidas, pero los IC del 95 % fueron amplios. Esto puede haber sido atribuible al pequeño tamaño del estudio (40 casos) y al menor número de informes sobre exposición a pesticidas.⁸⁶ Otros 2 estudios de casos y controles no encontraron asociación con el cáncer de próstata y el uso de pesticidas.^{87, 88}

Tumores del riñón

Un artículo de revisión reciente evaluó el cáncer de riñón en adultos (principalmente carcinoma de células renales) después de la exposición ocupacional a pesticidas. Esta revisión incluyó 4 estudios, cada uno de los cuales observó asociaciones positivas entre los pesticidas y el cáncer renal.^{89, 90, 91, 92}

Otras asociaciones entre el cáncer en humanos y los pesticidas

Actualmente, varios agentes diferentes utilizados como conservantes de la madera se clasifican como probables carcinógenos. El pentaclorofenol (PCP) ha sido clasificado como B2 (probable carcinógeno humano). En los humanos, se ha asociado con el sarcoma de tejidos blandos y con cánceres de riñón y tubo digestivo; sin embargo, no se ha establecido un vínculo causal.^{89, 93} En los datos sobre animales presentados a la EPA de Estados Unidos para respaldar el nuevo registro de tumores hepáticos por PCP, se observaron feocromocitomas y hemangiosarcomas, lo que respalda la clasificación B2.⁹⁴

El arsénico está bien establecido como carcinógeno humano. Los estudios muestran que la exposición al arsénico puede provocar una desregulación epigenética, incluida la metilación del ADN, la modificación de la histona y la expresión de micro-ARN.

Los datos relacionados con la alteración endocrina humana se han vuelto cada vez más sólidos para respaldar el papel de los pesticidas. Las investigaciones en esta área continúan desarrollándose ampliamente.

Estas alteraciones pueden desempeñar un papel mecanicista en el desarrollo del cáncer, pero los estudios a largo plazo aún no lo han confirmado.⁹⁵ Los principales tipos de cáncer causados por el arsénico incluyen tumores de pulmón, vejiga y piel. En ocasiones, las pápulas hiperqueratósicas descritas anteriormente han sufrido una transformación maligna. Años después de la exposición, los hallazgos dermatológicos incluyen carcinoma de células escamosas y de células basales, a menudo en áreas protegidas del sol.⁹⁶

Una revisión reciente sobre el cáncer de pulmón y el arsénico evaluó 9 estudios transversales, 6 estudios de cohortes y 2 estudios de casos y controles. A pesar de las limitaciones de algunos de los diseños de los estudios, los índices de riesgo y los índices de mortalidad estandarizados fueron invariablemente altos en casi todos los estudios. Las pruebas fueron más sostenidas en niveles altos de exposición, mientras que fueron débiles o inexistentes sobre el desarrollo de cáncer por exposición a niveles más bajos de arsénico a través del agua potable contaminada (<100 µg/l).⁹⁷

EFFECTOS DE LOS ALTERADORES ENDOCRINOS AMBIENTALES

Durante los últimos 15 años, ha habido un interés creciente en la capacidad de las sustancias químicas ambientales para alterar los sistemas endocrinos. Muchos pesticidas, vehículos de pesticidas y contaminantes tienen propiedades de alteración endocrina según estudios *in vitro* y en animales. Si bien los datos sobre los efectos en los humanos siguen siendo algo fragmentarios y no concluyentes, el peso de las pruebas procedentes de múltiples líneas de investigación parece respaldar la preocupación por los efectos en los humanos. Estos efectos se analizan brevemente a continuación, junto con la literatura que respalda estas afirmaciones.

La biología celular de la alteración endocrina es muy compleja y ha sido revisada exhaustivamente. Si bien los detalles están fuera del alcance de este manual, se dirige al lector a una de varias revisiones para obtener información más específica.^{98, 99, 100} Como grupo, los agentes exógenos, incluidos los pesticidas, que afectan el sistema endocrino han sido denominados "sustancias químicas alteradoras endocrinas" (EDC). Se han identificado varios mecanismos básicos, incluida la interacción directa con los receptores nucleares (NR), la alteración de la señalización de NR y los cambios en la disponibilidad hormonal. Existen pruebas *in vitro* de esto último para varios pesticidas, mediante la alteración de la actividad de la enzima P450 que influye en la disponibilidad de hormonas esteroides, ya sea aumentando o disminuyendo las tasas de metabolismo. Por ejemplo, se ha demostrado que el metoxicloro interfiere con la 5' deshidrogenasa en el hígado.¹⁰¹

Toxicología animal

Los estudios en animales realizados en el laboratorio sugieren que algunos pesticidas pueden alterar los sistemas endocrinos de una variedad de animales. Se ha demostrado que la vinclozolina, un fungicida con baja toxicidad aguda, es un potente antiandrógeno en ratas cuando la exposición se produce en el útero.¹⁰² Se ha demostrado que la exposición de ratas hembra al DDT conduce a una pubertad precoz.¹⁰³ Se ha demostrado que el lindano afecta la síntesis de esteroides suprarrenales.¹⁰⁴ Existen pruebas considerables de que una variedad de sustancias químicas, incluidos algunos pesticidas, afectan la función tiroidea en los animales.^{105, 106}

Un apoyo adicional a los efectos proviene de observaciones en la vida silvestre. Estos estudios representan la base de pruebas más sólida sobre diversos efectos endocrinos de muchas clases diferentes de pesticidas. Solo se mencionan unos pocos ejemplos debido a limitaciones de espacio. Se demostró un fuerte efecto antiandrógeno en caimanes en un lago de Florida en respuesta a una fuerte contaminación con pesticidas como dicofol, DDT y DDE.^{107, 108} Asimismo, se ha demostrado una asociación relativamente fuerte entre el biocida tributilestaño (TBT) y el pseudohermafroditismo en 150 especies de caracoles.¹⁰⁹ Se ha observado que los mamíferos marinos tienen altos niveles de contaminación con una variedad de sustancias químicas, incluidos pesticidas como DDT, DDE, mirex, dieldrín y metabolitos de clordano.¹¹⁰ Estos contaminantes se han relacionado potencialmente con fallas reproductivas y otros efectos debido a su acción endocrina. Por ejemplo, se demostró que los

PCB en las focas y los osos polares afectan la función tiroidea. Curiosamente, los niveles de PCB y pesticidas organoclorados se correlacionan negativamente con los niveles de testosterona en los osos polares macho, pero los PCB se correlacionan positivamente con la testosterona en los osos polares hembra. Cada una de estas alteraciones de la testosterona puede contribuir a cambios reproductivos.¹¹¹

Pruebas de los efectos en los humanos de la alteración endocrina

Una revisión sistemática realizada por la Sociedad de Endocrinología ha dado lugar a una declaración científica sobre los tóxicos ambientales que alteran el sistema endocrino y señala el potencial de una variedad de efectos en los humanos, que incluyen la alteración en el desarrollo de la glándula mamaria y la posible carcinogénesis, la alteración en la fertilidad masculina y el cáncer testicular, las malformaciones urogenitales masculinas, el cáncer de próstata, la alteración de la tiroides, y la obesidad.¹¹² Este es un campo de investigación que evoluciona rápidamente.

Resultados en los humanos relacionados con los pesticidas

Pubertad precoz. El DDE se ha relacionado con la pubertad precoz en un estudio de mujeres inmigrantes en Bélgica.¹¹³ Aunque se ha propuesto que los pesticidas estrogénicos contribuyen a la telarquia prematura, las pruebas hasta la fecha no son concluyentes.

Lactancia alterada. En varias cohortes, se ha demostrado una correlación negativa entre el DDE y la duración de la lactancia.¹¹⁴

Cáncer de mama. Existe un interés considerable en este resultado debido a los estudios en animales y las actividades estrogénicas de pesticidas como DDT, DDE, endosulfán y atrazina. Aunque la atrazina no es un imitador directo del estrógeno, en algunos modelos, induce la formación de aromatasa, que convierte la testosterona en estradiol.¹¹⁵ Este efecto no es invariable en todas las líneas celulares o modelos animales. A pesar de las pruebas de que el estrógeno es un promotor del cáncer de mama, el papel de estos pesticidas en el cáncer de mama aún no está claro en este momento. Una revisión de la EPA de Estados Unidos realizada en 1998 concluyó que la asociación entre los organoclorados y los PCB no era suficiente para concluir que fueran causas probables de cáncer de mama.¹¹⁶ Una revisión realizada por la Sociedad de Endocrinología en 2009 concluyó que había pruebas suficientes de que los alteradores endocrinos modificaban la morfogénesis de la glándula mamaria en los humanos, haciéndolos más propensos al desarrollo neoplásico.¹¹²

Fertilidad femenina. Hay pruebas limitadas de que la fertilidad femenina puede verse disminuida en mujeres ocupacionalmente expuestas a pesticidas.¹¹⁷ Sin embargo, estas pruebas no se han relacionado con exposiciones a pesticidas específicos.

Calidad del semen. Se ha observado una disminución de la calidad del semen en personas expuestas a dioxinas y PCB, que son compuestos orgánicos persistentes que se consideran relacionados con los pesticidas organoclorados.¹¹² Se ha demostrado que 2 agentes, la clordecona y el DBPC (dibromocloropropano), afectan la fertilidad masculina por toxicidad testicular directa a altos niveles de exposición.^{118, 119} Sin embargo, no existen pruebas sólidas de una relación entre los pesticidas organoclorados y la calidad del semen. Por otro lado, existen pruebas epidemiológicas significativas de que los pesticidas no persistentes pueden alterar la calidad del semen. Esto ha sido documentado por la relación entre los metabolitos de pesticidas medidos en hombres y la calidad de su semen. Entre los compuestos implicados, algunos con pruebas más fuertes que otros, se encuentran el mercapturato de alaclor, el mercapturato de atrazina y algunos metabolitos de diazinón, clorpirifós y carbarilo.^{112, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128}

Malformaciones del tracto urogenital masculino. Existen pruebas limitadas de que la exposición a sustancias químicas, incluido el DDT, se asocia con mayores tasas de criptorquidia e hipospadias. En algunos estudios, parece haber una asociación débil entre estas entidades y las concentraciones séricas maternas de estas sustancias químicas. También hay pruebas epidemiológicas que sugieren una relación entre la exposición de los padres o la comunidad a los pesticidas y estas malformaciones, sin pruebas claras de qué pesticidas son responsables.¹¹²

Cáncer de próstata e hiperplasia prostática. Está bien aceptado que el estado endocrino afecta fuertemente el desarrollo tanto del cáncer de próstata como de la hiperplasia prostática. Se ha demostrado que los andrógenos y los estrógenos promueven el cáncer y la hiperplasia de la próstata. Asimismo, los antiandrógenos y la castración quirúrgica pueden detener o hacer retroceder el cáncer de próstata. Parece razonable entonces que los pesticidas alteradores endocrinos desempeñen un papel en los recientes aumentos en las tasas de estos problemas. Los estudios epidemiológicos han demostrado mayores tasas de cáncer de próstata en los trabajadores agrícolas. Se ha demostrado una relación directa entre la exposición al bromuro de metilo y el cáncer de próstata en los trabajadores agrícolas.^{83, 129} Además, aunque los pesticidas arsenicales tienen un uso limitado en la actualidad, el arsénico se ha asociado con el cáncer de próstata.¹²⁹ Consulte la subsección *Cáncer* de este capítulo para obtener información adicional.

Antiandrógenos. Se sabe que los ingredientes activos vinclozolina y DDT, junto con el DDE (el metabolito principal del DDT), son antiandrógenos. El efecto del DDE y el DDT sobre el hipospadias y la criptorquidia se describió anteriormente, pero los otros efectos antiandrogénicos de estos agentes en los humanos no están claros en este momento.

Sistemas neuroendocrinos reproductivos. Existe una cantidad considerable de pruebas en animales de laboratorio de que los pesticidas pueden alterar los sistemas reproductivos y afectar el comportamiento sexual. Como se señaló anteriormente, se ha demostrado que la vinclozolina altera el comportamiento sexual en ratas. Sin embargo, existen datos limitados en humanos que respalden tales efectos en niños o adultos.¹¹²

Función tiroidea. En el Estudio de Salud Agrícola, se demostró una asociación entre la exposición a pesticidas y la enfermedad de la tiroides en esposas de trabajadores agrícolas. Se observaron mayores cocientes de posibilidades que oscilaron entre 1,2 y 1,5 para hipotiroidismo con organoclorados, incluidos aldrina, DDT, heptacloro, lindano y clordano, aunque solo el clordano (OR = 1,3) fue estadísticamente significativo. El benomilo (3,1) y el paraquat (1,8) también tuvieron tasas significativamente elevadas de hipotiroidismo. Curiosamente, el maneb y el mancozeb parecían estar relacionados tanto con el hipotiroidismo como con el hipertiroidismo.¹³⁰ En un estudio de adultos inuits, se observaron asociaciones negativas entre algunos pesticidas organoclorados y los niveles de hormona tiroidea.¹³¹

La ciencia avanza rápidamente en este campo, ya que la mayoría de los estudios en poblaciones humanas se han publicado hace relativamente poco tiempo. La alteración endocrina sigue siendo objeto de intensas investigaciones a un ritmo que sugiere descubrimientos importantes en la próxima década.

ASMA

El papel de los pesticidas en el desarrollo o la exacerbación del asma se planteó como hipótesis y se encuentra en investigación. Las piretrinas tienen cierto potencial como agente sensibilizante alérgico, con informes de dermatitis de contacto, asma y reacciones anafilácticas después de la exposición.^{132, 133, 134} Los organofosforados parecen tener mecanismos que podrían afectar el desarrollo o la exacerbación del asma. Los estudios toxicológicos demostraron que la inyección subcutánea de los organofosforados clorpirifós, diazinón y paratión provocaba hiperreactividad de las vías respiratorias en cobayas mediante la inhibición de los receptores muscarínicos M2.^{135, 136} Estudios adicionales sugieren que una exposición a organofosforados puede inducir la peroxidación lipídica, lo que provoca estrés oxidativo.^{137, 138} Los organofosforados también pueden desempeñar un papel en la sensibilización inmunológica de las personas al asma. En una cohorte de mujeres trabajadoras agrícolas y sus hijos, el trabajo agrícola materno se asoció con un aumento del 26 % en la proporción de linfocitos T auxiliares 2 (TH-2), el fenotipo asociado con la atopia, en las muestras de sangre de sus hijos de 24 meses. El porcentaje de linfocitos TH-2 se asoció tanto con el asma diagnosticada por un médico como con el informe materno de sibilancias en estos bebés.¹³⁹

Pesticidas y asma en adultos

Algunas pruebas epidemiológicas respaldan una asociación entre la exposición ocupacional en adultos y el asma. Un estudio de casos y controles realizado en el Líbano evaluó a 407 sujetos con asma. Aquellos con alguna exposición a pesticidas mostraron una asociación con el asma (OR = 2,11, IC del 95 %, 1,47-3,02). El uso ocupacional generó una asociación aún mayor (OR = 4,98, IC del 95 %, 1,07-23,28), aunque, como se señaló, los intervalos fueron amplios, pero significativos.¹⁴⁰

Varios exámenes del Estudio de Salud Agrícola (AHS, analizado en la subsección anterior sobre cáncer) evaluaron la relación del asma con diversas exposiciones que ocurren en ocupaciones agrícolas.^{141, 142, 143, 144} En uno de estos estudios del AHS, los insecticidas organofosforados, incluidos clorpirifós, malatión y paratión, se asociaron positivamente con las sibilancias en los agricultores. El clorpirifós, el diclorvós y el forato se asociaron con sibilancias en los aplicadores comerciales. El clorpirifós tuvo las asociaciones más fuertes en ambos grupos, con OR de 1,48, IC del 95 %, 1,00-2,19 para los agricultores y OR de 1,96, IC del 95 %, 1,05-3,66 para los aplicadores comerciales.¹⁴³ El mismo grupo de autores identificó en un artículo anterior que la conducción de tractores diésel también se asociaba con sibilancias (OR = 1,31, IC del 95 %, 1,13-1,52).¹⁴⁵ Para controlar tales exposiciones exclusivas de los agricultores, un segundo artículo de la cohorte del Estudio de Salud Agrícola limitó el análisis a 2255 aplicadores de pesticidas comerciales. Los autores continuaron observando asociaciones con organofosforados, incluidos clorpirifós (>40 días por año; OR = 2,4, IC del 95 %, 1,24-4,65) y diclorvós (OR = 2,48, IC del 95 %, 1,08-5,66). El herbicida clorimuron etil también se asoció con el asma (OR = 1,62; IC del 95 %, 1,25-2,1).¹⁴⁴ Un tercer análisis evaluó los factores de riesgo de las mujeres que vivieron y crecieron en una granja. En general, se descubrió que crecer en una granja protege contra el asma atópica o no atópica (definida como “diagnosticada por un médico después de los 19 años”). Sin embargo, cualquier uso de pesticidas se asoció con asma atópica (OR = 1,46; IC del 95 %, 1,14-1,87). Aquellas mujeres que crecieron en una granja pero no aplicaron pesticidas tuvieron la mayor protección contra el asma (OR = 0,41, IC del 95 %, 0,27-0,62).¹⁴¹ Como ocurre con la mayoría de los estudios epidemiológicos, hubo algunas limitaciones en la evaluación de la exposición, incluidas las conductas y exposiciones autoinformadas, y la clasificación errónea.

Otros estudios no han encontrado una asociación entre la exposición a pesticidas y el asma. Un estudio de casos y controles evaluó la exposición de aplicadores de pesticidas aéreos y los controles comunitarios. Las tasas de asma autoinformada fueron similares en los dos grupos. Hubo una ligera disminución en la función pulmonar entre los aplicadores aéreos, volumen espiratorio forzado en 1 segundo (FEV1) <80 % previsto (8 % contra 2 %, p = 0,02), pero por lo demás, no hubo diferencias entre los casos y los controles de otras medidas de asma o gravedad del asma.¹⁴⁶ Dos estudios evaluaron las visitas a los servicios de urgencias por asma y las admisiones hospitalarias después de la aplicación de insecticidas para controlar los mosquitos potencialmente portadores del virus del Nilo Occidental (WNV) en la ciudad de Nueva York. Un estudio evaluó las visitas a un solo hospital en el sur del Bronx después de la aplicación de malatión y resmetrina durante un período de 4 días. Utilizando el año anterior como punto de referencia, no hubo aumento en la tasa de visitas al servicio de urgencias ni en la gravedad de las presentaciones de asma.¹⁴⁷ Otro estudio evaluó las tasas de visitas al servicio de urgencias en todos los hospitales públicos de la ciudad de Nueva York durante el período de 14 meses comprendido entre octubre de 1999 y noviembre de 2000. Los autores observaron las visitas por asma en un período de 3 días antes y después de las fumigaciones, pero no encontraron un aumento en las tasas de visitas diarias al servicio de urgencias que correspondieran a la fumigación con pesticidas.¹⁴⁸ Un estudio prospectivo multicéntrico realizado en Europa no encontró ninguna asociación con el asma y la exposición al fungicida etileno-bis-ditiocarbamato.¹⁴⁹

Se está investigando el papel de los pesticidas, incluidas las piretrinas y los organofosforados, con respecto al asma.

Exposición a pesticidas y asma en niños

Los pocos estudios epidemiológicos sobre la asociación entre la exposición a pesticidas y la salud respiratoria en niños han arrojado resultados mixtos. En una cohorte de niños rurales de Iowa, se estudiaron múltiples exposiciones agrícolas para detectar cualquier asociación con varios resultados relacionados con el asma, desde asma diagnosticada por un médico hasta tos inducida por el ejercicio. Ningún uso de pesticidas en el año anterior se asoció significativamente con los síntomas y la prevalencia del asma.¹⁵⁰

Se realizó un estudio transversal de niños libaneses utilizando una muestra seleccionada al azar de escuelas públicas. Los autores encontraron mayores riesgos de síntomas respiratorios crónicos, incluidas sibilancias, entre los niños con exposición a pesticidas en el hogar, exposición relacionada con la ocupación de los padres y uso fuera del hogar. Para cualquier exposición a pesticidas, encontraron una asociación con el asma (OR = 1,73, IC del 95 %, 1,07-2,90). La exposición residencial, definida como tener exposición regional o vivir cerca de un campo tratado, tuvo una asociación más fuerte, OR de 2,47, IC del 95 %, 1,52-4,01. Finalmente, el uso ocupacional de pesticidas por parte de un miembro de la familia tuvo la asociación más fuerte, OR de 2,98, IC del 95 %, 1,58-5,56. En el modelo multivariable de los investigadores, la exposición de los padres persistió como factor de riesgo (OR = 4,61, IC del 95 %, 2,06-10,29). Sin embargo, dentro de la población del estudio de 3291 sujetos, 407 tenían enfermedades respiratorias crónicas. De ellos, solo 84 tenían asma médicamente confirmada.¹⁵¹ Las principales deficiencias incluyen el diseño transversal y los síntomas autoinformados frente a una evaluación de resultados más objetiva.

Se llevó a cabo un estudio de casos y controles anidados del Estudio de Salud Infantil del sur de California para evaluar la relación entre múltiples exposiciones ambientales, experiencias tempranas de la vida y la aparición de asma. Entre las exposiciones ambientales en el primer año de vida, los “herbicidas” y los “pesticidas” tuvieron una fuerte asociación con el diagnóstico de asma antes de los 5 años (OR = 4,58, IC del 95 %, 1,36-15,43; y OR = 2,39, IC del 95 %, 1,17-4,89, respectivamente). Es de destacar que la exposición a las cucarachas durante el primer año y posteriormente también se asoció con tener cualquier tipo de asma (OR = 2,03, IC del 95 %, 1,03-4,02). También hubo OR elevados para la exposición a las cucarachas en el primer año de vida con asma persistente temprana y asma de aparición tardía; sin embargo, los hallazgos no alcanzaron significación estadística.¹⁵² Esta relación es potencialmente importante, ya que se sabe que las cucarachas exacerban el asma, y es probable que se utilicen pesticidas en hogares infestados de cucarachas.

Son escasos los estudios similares que aborden las implicaciones para la salud respiratoria de los niños de tipos o grupos químicos de pesticidas específicos. Sin embargo, están surgiendo algunas pruebas de un vínculo entre los metabolitos del DDT y el riesgo de asma.^{153, 154} Un estudio de 343 niños en Alemania encontró una asociación entre los niveles de DDE y el asma (OR = 3,71, IC del 95 %, 1,10-12,56), así como los niveles de DDE y los niveles de IgE >200 kU/l (OR = 2,28, IC del 95 %, 1,2-4,31).¹⁵³ En un estudio de cohortes prospectivo de niños en España, las sibilancias a los 4 años aumentaron con los niveles crecientes de DDE al nacer. El RR ajustado para los niños con exposición en el cuartil más alto fue de 2,63 (IC del 95 %, 1,19-4,69). El uso de asma diagnosticada por un médico (que ocurre en el 1,9 % de los niños) en lugar de sibilancias como variable de resultado también generó una asociación positiva, aunque no fue estadísticamente significativa.¹⁵⁴

En resumen, los datos disponibles sobre la exposición crónica a pesticidas y el asma y otros efectos sobre la salud respiratoria proporcionan algunas sugerencias de efecto, pero son limitados en número y tienen diseños muy variados para la evaluación de la exposición y la determinación de los resultados.

PLAGUICIDAS SELECCIONADOS Y SU POTENCIAL CANCERÍGENO			
Nombre del pesticida	Clasificación de cáncer de la EPA*	Notas	Clasificación del CIIC**
Acefato	Grupo C		
Alaclor	Cancerígeno (altas dosis); no probable		
Arsénico		No incluido en la lista de la EPA, todos los usos como pesticida cancelados.	1
Benomilo	Grupo C		
Bifentrina	Grupo C		
Butaclor	Probable		
Captafol	Grupo B		2-A
Carbarilo	Probable		3
Clordano			2-B
Clordecona			2-B
Clordimeformo	Grupo B		3
Cloroanilina, p-	Grupo B		
Herbicidas clorofenoxi	2,4-D incluido en el grupo D	Varios son del grupo C (p. ej., DCPA) o no probables (p. ej., MCPA).	2-B
Clorotalonil	Grupo B		2-B
Cipermetrina	Grupo C		
Diclorvós	Sugestivo		2-B
Diclofop-metilo	Probable		
Diurón	Probable		
Etoprop	Probable		
Fenoxicarb	Probable		
Ferbam	Probable		3
Fipronilo	Grupo C		
Furiazol	Probable		
Heptacloro			2-B
Hexacloroetano			2-B
Hexitiazox	Probable		
Iprodiona	Probable		
Iprovalicarb	Probable		
Mancozeb	Grupo B		
Maneb	Grupo B		3
Metam sodio	Probable		
Metoflutrina	Probable		
Metolaclor	Grupo C		
Mirex			2-B
Nitrapirina	Probable		
Orizalina	Probable		

PLAGUICIDAS SELECCIONADOS Y SU POTENCIAL CANCERÍGENO, CONT.			
Nombre del pesticida	Clasificación de cáncer de la EPA*	Notas	Clasificación del CIIC**
Oxifluorfenol	Probable		
Paratión, etil-	Grupo C	El metilparatión es "no probable".	3
Pentaclorofenol	Grupo B		2-B
Permetrina	Probable		3
Butóxido de piperonilo	Grupo C		3
Pirimicarb	Probable		
Propacloro	Probable		
Propoxur	Grupo B		
Resmetrina	Probable		
Tiacloprid	Probable	El neonicotinode más utilizado, imidacloprid, es del grupo E.	
Tiodicarb	Grupo B		
Tolifluanida	Probable		
Toxafeno			2-B
Trifluralina	Grupo C		3
Hidróxido de trifenilestaño	Grupo B		
Vinclozolina	Grupo C		

* La clasificación más reciente de la EPA, ya sea del sistema de 1986 o de 2005.

Clasificación de 1986

- Grupo B: Probable carcinógeno humano
- Grupo C: Posible carcinógeno humano
- Grupo D: No clasificable en cuanto a carcinogenicidad humana
- Grupo E: Pruebas de no carcinogenicidad en humanos

Clasificación de 2005

- Cancerígeno: Cancerígeno para los humanos
- Probable: Probablemente cancerígeno para los humanos
- Sugestivo: Pruebas sugestivas de potencial cancerígeno
- Inadecuado: Información inadecuada para evaluar el potencial cancerígeno
- No probable: No es probable que sea cancerígeno para los humanos

** Clasificación del CIIC

- Grupo 1: Cancerígeno para los humanos
- Grupo 2A: Probablemente cancerígeno para los humanos
- Grupo 2B: Posiblemente cancerígeno para los humanos
- Grupo 3: No clasificable en cuanto a su carcinogenicidad para los humanos
- Grupo 4: Probablemente no sea cancerígeno para los humanos

Referencias

- Hill AB. The Environment and Disease: Association or Causation? *Proc R Soc Med.* May 1965;58:295-300.
- Bassil KL, Vakil C, Sanborn M, Cole DC, Kaur JS, Kerr KJ. Cancer health effects of pesticides: systematic review. *Can Fam Physician.* Oct 2007;53(10):1704-1711.
- Infante-Rivard C, Weichenthal S. Pesticides and childhood cancer: an update of Zahm and Ward's 1998 review. *J Toxicol Environ Health.* Jan-Mar 2007;10(1-2):81-99.
- Gurunathan S, Robson M, Freeman N, et al. Accumulation of chlorpyrifos on residential surfaces and toys accessible to children. *Environ Health Perspect.* Jan 1998;106(1):9-16.
- Hore P, Robson M, Freeman N, et al. Chlorpyrifos accumulation patterns for child-accessible surfaces and objects and urinary metabolite excretion by children for 2 weeks after crack-and-crevice application. *Environ Health Perspect.* Feb 2005;113(2):211-219.
- Lewis RG, Fortune CR, Blanchard FT, Camann DE. Movement and deposition of two organophosphorus pesticides within a residence after interior and exterior applications. *J Air Waste Manag Assoc.* Mar 2001;51(3):339-351.
- Freeman NC, Hore P, Black K, et al. Contributions of children's activities to pesticide hand loadings following residential pesticide application. *J Expo Anal Environ Epidemiol.* Jan 2005;15(1):81-88.
- Freeman NC, Jimenez M, Reed KJ, et al. Quantitative analysis of children's microactivity patterns: The Minnesota Children's Pesticide Exposure Study. *J Expo Anal Environ Epidemiol.* Nov-Dec 2001;11(6):501-509.
- Selevan SG, Kimmel CA, Mendola P. Identifying critical windows of exposure for children's health. *Environ Health Perspect.* Jun 2000;108 Suppl 3:451-455.
- Rosenstock L, Keifer M, Daniell WE, McConnell R, Claypoole K. Chronic central nervous system effects of acute organophosphate pesticide intoxication. The Pesticide Health Effects Study Group. *Lancet.* Jul 27 1991;338(8761):223-227.
- Savage EP, Keefe TJ, Mounce LM, Heaton RK, Lewis JA, Burcar PJ. Chronic neurological sequelae of acute organophosphate pesticide poisoning. *Arch Environ Health.* Jan-Feb 1988;43(1):38-45.
- Steenland K, Jenkins B, Ames RG, O'Malley M, Chrislip D, Russo J. Chronic neurological sequelae to organophosphate pesticide poisoning. *Am J Public Health.* May 1994;84(5):731-736.
- Abdollahi M, Karami-Mohajeri S. A comprehensive review on experimental and clinical findings in intermediate syndrome caused by organophosphate poisoning. *Toxicol Appl Pharmacol.* Feb 1 2012;258(3):309-314.
- Navarro B, Sayas MJ, Atienza A, Leon P. An unhappily married man with thick soles. *Lancet.* Jun 8 1996;347(9015):1596.
- Heyman A, Pfeiffer JB, Jr., Willett RW, Taylor HM. Peripheral neuropathy caused by arsenical intoxication; a study of 41 cases with observations on the effects of BAL (2, 3, dimercapto-propanol). *N Engl J Med.* Mar 1 1956;254(9):401-409.
- Rahman MM, Naidu R, Bhattacharya P. Arsenic contamination in groundwater in the Southeast Asia region. *Environ Geochem Health.* Apr 2009;31 Suppl 1:9-21.
- Eskenazi B, Marks AR, Bradman A, et al. Organophosphate pesticide exposure and neurodevelopment in young Mexican-American children. *Environ Health Perspect.* May 2007;115(5):792-798.
- Rosas LG, Eskenazi B. Pesticides and child neurodevelopment. *Curr Opin Pediatr.* Apr 2008;20(2):191-197.
- Horton MK, Rundle A, Camann DE, Boyd Barr D, Rauh VA, Whyatt RM. Impact of prenatal exposure to piperonyl butoxide and permethrin on 36-month neurodevelopment. *Pediatrics.* Mar 2011;127(3):e699-706.

20. Young JG, Eskenazi B, Gladstone EA, et al. Association between *in utero* organophosphate pesticide exposure and abnormal reflexes in neonates. *Neurotoxicology*. Mar 2005;26(2):199-209.
21. Engel SM, Berkowitz GS, Barr DB, et al. Prenatal organophosphate metabolite and organochlorine levels and performance on the Brazelton Neonatal Behavioral Assessment Scale in a multiethnic pregnancy cohort. *Am J Epidemiol*. Jun 15 2007;165(12):1397-1404.
22. Sagiv SK, Nugent JK, Brazelton TB, et al. Prenatal organochlorine exposure and measures of behavior in infancy using the Neonatal Behavioral Assessment Scale (NBAS). *Environ Health Perspect*. May 2008;116(5):666-673.
23. Fenster L, Eskenazi B, Anderson M, et al. Association of *in utero* organochlorine pesticide exposure and fetal growth and length of gestation in an agricultural population. *Environ Health Perspect*. Apr 2006;114(4):597-602.
24. Engel SM, Wetmur J, Chen J, et al. Prenatal exposure to organophosphates, paraoxonase 1, and cognitive development in childhood. *Environ Health Perspect*. Aug 2011;119(8):1182-1188.
25. Bouchard MF, Chevrier J, Harley KG, et al. Prenatal exposure to organophosphate pesticides and IQ in 7-year-old children. *Environ Health Perspect*. Aug 2011;119(8):1189-1195.
26. Ribas-Fito N, Torrent M, Carrizo D, Julvez J, Grimalt JO, Sunyer J. Exposure to hexachlorobenzene during pregnancy and children's social behavior at 4 years of age. *Environ Health Perspect*. Mar 2007;115(3):447-450.
27. Eskenazi B, Marks AR, Bradman A, et al. *In utero* exposure to dichlorodiphenyltrichloroethane (DDT) and dichlorodiphenyldichloroethylene (DDE) and neurodevelopment among young Mexican American children. *Pediatrics*. Jul 2006;118(1):233-241.
28. Rauh VA, Garfinkel R, Perera FP, et al. Impact of prenatal chlorpyrifos exposure on neurodevelopment in the first 3 years of life among inner-city children. *Pediatrics*. Dec 2006;118(6):e1845-1859.
29. Lovasi GS, Quinn JW, Rauh VA, et al. Chlorpyrifos Exposure and Urban Residential Environment Characteristics as Determinants of Early Childhood Neurodevelopment. *Am J Public Health*. Mar 18 2010.
30. Roberts EM, English PB, Grether JK, Windham GC, Somberg L, Wolff C. Maternal residence near agricultural pesticide applications and autism spectrum disorders among children in the California Central Valley. *Environ Health Perspect*. Oct 2007;115(10):1482-1489.
31. Sagiv SK, Thurston SW, Bellinger DC, Tolbert PE, Altshul LM, Korrick SA. Prenatal organochlorine exposure and behaviors associated with attention deficit hyperactivity disorder in school-aged children. *Am J Epidemiol*. Mar 1 2010;171(5):593-601.
32. Bouchard MF, Bellinger DC, Wright RO, Weisskopf MG. Attention-deficit/hyperactivity disorder and urinary metabolites of organophosphate pesticides. *Pediatrics*. Jun 2010;125(6):e1270-1277.
33. Marks AR, Harley K, Bradman A, et al. Organophosphate pesticide exposure and attention in young Mexican-American children: the CHAMACOS study. *Environ Health Perspect*. Dec 2010;118(12):1768-1774.
34. Grandjean P, Harari R, Barr DB, Debes F. Pesticide exposure and stunting as independent predictors of neurobehavioral deficits in Ecuadorian school children. *Pediatrics*. Mar 2006;117(3):e546-556.
35. Rauh V, Arunajadai S, Horton M, et al. Seven-year neurodevelopmental scores and prenatal exposure to chlorpyrifos, a common agricultural pesticide. *Environ Health Perspect*. Aug 2011;119(8):1196-1201.
36. Kamel F, Hoppin JA. Association of pesticide exposure with neurologic dysfunction and disease. *Environ Health Perspect*. Jun 2004;112(9):950-958.
37. Stokes L, Stark A, Marshall E, Narang A. Neurotoxicity among pesticide applicators exposed to organophosphates. *Occup Environ Med*. Oct 1995;52(10):648-653.
38. Steenland K, Dick RB, Howell RJ, et al. Neurologic function among termiticide applicators exposed to chlorpyrifos. *Environ Health Perspect*. Apr 2000;108(4):293-300.

39. Kamel F, Rowland AS, Park LP, et al. Neurobehavioral performance and work experience in Florida farmworkers. *Environ Health Perspect.* Nov 2003;111(14):1765-1772.
40. Kamel F, Engel LS, Gladen BC, Hoppin JA, Alavanja MC, Sandler DP. Neurologic symptoms in licensed private pesticide applicators in the agricultural health study. *Environ Health Perspect.* Jul 2005;113(7):877-882.
41. Beseler CL, Stallones L, Hoppin JA, et al. Depression and pesticide exposures among private pesticide applicators enrolled in the Agricultural Health Study. *Environ Health Perspect.* Dec 2008;116(12):1713-1719.
42. Engel LS, Checkoway H, Keifer MC, et al. Parkinsonism and occupational exposure to pesticides. *Occup Environ Med.* Sep 2001;58(9):582-589.
43. Kamel F, Tanner C, Umbach D, et al. Pesticide exposure and self-reported Parkinson's disease in the agricultural health study. *Am J Epidemiol.* Feb 15 2007;165(4):364-374.
44. Kanthasamy AG, Kitazawa M, Kanthasamy A, Anantharam V. Dieldrin-induced neurotoxicity: relevance to Parkinson's disease pathogenesis. *Neurotoxicology.* Aug 2005;26(4):701-719.
45. Dick FD. Parkinson's disease and pesticide exposures. *Br Med Bull.* 2006;79-80:219-231.
46. Brown TP, Rumsby PC, Capleton AC, Rushton L, Levy LS. Pesticides and Parkinson's disease--is there a link? *Environ Health Perspect.* Feb 2006;114(2):156-164.
47. Dick FD, De Palma G, Ahmadi A, et al. Environmental risk factors for Parkinson's disease and parkinsonism: the Geoparkinson study. *Occup Environ Med.* Oct 2007;64(10):666-672.
48. Tanner CM, Ross GW, Jewell SA, et al. Occupation and risk of parkinsonism: a multicenter case-control study. *Arch Neurol.* Sep 2009;66(9):1106-1113.
49. Costello S, Cockburn M, Bronstein J, Zhang X, Ritz B. Parkinson's disease and residential exposure to maneb and paraquat from agricultural applications in the central valley of California. *Am J Epidemiol.* Apr 15 2009;169(8):919-926.
50. Domico LM, Zeevalk GD, Bernard LP, Cooper KR. Acute neurotoxic effects of mancozeb and maneb in mesencephalic neuronal cultures are associated with mitochondrial dysfunction. *Neurotoxicology.* Sep 2006;27(5):816-825.
51. Costa LG, Giordano G, Guizzetti M, Vitalone A. Neurotoxicity of pesticides: a brief review. *Front Biosci.* 2008;13:1240-1249.
52. Mink PJ, Adami HO, Trichopoulos D, Britton NL, Mandel JS. Pesticides and prostate cancer: a review of epidemiologic studies with specific agricultural exposure information. *Eur J Cancer Prev.* Apr 2008;17(2):97-110.
53. Zahm SH, Ward MH. Pesticides and childhood cancer. *Environ Health Perspect.* Jun 1998;106 Suppl 3:893-908.
54. Alexander FE, Patheal SL, Biondi A, et al. Transplacental chemical exposure and risk of infant leukemia with MLL gene fusion. *Cancer Res.* Mar 15 2001;61(6):2542-2546.
55. Meinert R, Schuz J, Kaletsch U, Kaatsch P, Michaelis J. Leukemia and non-Hodgkin's lymphoma in childhood and exposure to pesticides: results of a register-based case-control study in Germany. *Am J Epidemiol.* Apr 1 2000;151(7):639-646; discussion 647-650.
56. Infante-Rivard C, Labuda D, Krajinovic M, Sinnett D. Risk of childhood leukemia associated with exposure to pesticides and with gene polymorphisms. *Epidemiology.* Sep 1999;10(5):481-487.
57. Infante-Rivard C, Sinnett D. Preconceptional paternal exposure to pesticides and increased risk of childhood leukaemia. *Lancet.* Nov 20 1999;354(9192):1819.
58. Ma X, Buffler PA, Gunier RB, et al. Critical windows of exposure to household pesticides and risk of childhood leukemia. *Environ Health Perspect.* Sep 2002;110(9):955-960.
59. Reynolds P, Von Behren J, Gunier RB, Goldberg DE, Harnly M, Hertz A. Agricultural pesticide use and childhood cancer in California. *Epidemiology.* Jan 2005;16(1):93-100.
60. Reynolds P, Von Behren J, Gunier RB, Goldberg DE, Hertz A, Harnly ME. Childhood cancer and agricultural pesticide use: an ecologic study in California. *Environ Health Perspect.* Mar 2002;110(3):319-324.
61. Turner MC, Wigle DT, Krewski D. Residential pesticides and childhood leukemia: a systematic review and meta-analysis. *Environ Health Perspect.* Jan 2010;118(1):33-41.

62. Wigle DT, Turner MC, Krewski D. A systematic review and meta-analysis of childhood leukemia and parental occupational pesticide exposure. *Environ Health Perspect.* Oct 2009;117(10):1505-1513.
63. Feychting M, Plato N, Nise G, Ahlbom A. Paternal occupational exposures and childhood cancer. *Environ Health Perspect.* Feb 2001;109(2):193-196.
64. Schuz J, Kaletsch U, Kaatsch P, Meinert R, Michaelis J. Risk factors for pediatric tumors of the central nervous system: results from a German population-based case-control study. *Med Pediatr Oncol.* Feb 2001;36(2):274-282.
65. van Wijngaarden E, Stewart PA, Olshan AF, Savitz DA, Bunin GR. Parental occupational exposure to pesticides and childhood brain cancer. *Am J Epidemiol.* Jun 1 2003;157(11):989-997.
66. Schreinemachers DM. Cancer mortality in four northern wheat-producing states. *Environ Health Perspect.* Sep 2000;108(9):873-881.
67. Rodvall Y, Dich J, Wiklund K. Cancer risk in offspring of male pesticide applicators in agriculture in Sweden. *Occup Environ Med.* Oct 2003;60(10):798-801.
68. Heacock H, Hertzman C, Demers PA, et al. Childhood cancer in the offspring of male sawmill workers occupationally exposed to chlorophenate fungicides. *Environ Health Perspect.* Jun 2000;108(6):499-503.
69. Flower KB, Hoppin JA, Lynch CF, et al. Cancer risk and parental pesticide application in children of Agricultural Health Study participants. *Environ Health Perspect.* Apr 2004;112(5):631-635.
70. McKinney PA, Fear NT, Stockton D. Parental occupation at periconception: findings from the United Kingdom Childhood Cancer Study. *Occup Environ Med.* Dec 2003;60(12):901-909.
71. Cordier S, Iglesias MJ, Le Goaster C, Guyot MM, Mandereau L, Hemon D. Incidence and risk factors for childhood brain tumors in the Ile de France. *Int J Cancer.* Dec 15 1994;59(6):776-782.
72. Merhi M, Raynal H, Cahuzac E, Vinson F, Cravedi JP, Gamet-Payrastre L. Occupational exposure to pesticides and risk of hematopoietic cancers: meta-analysis of case-control studies. *Cancer Causes Control.* Dec 2007;18(10):1209-1226.
73. McDuffie HH, Pahwa P, Robson D, et al. Insect repellents, phenoxyherbicide exposure, and non-Hodgkin's lymphoma. *J Occup Environ Med.* Aug 2005;47(8):806-816.
74. Hardell L, Eriksson M, Nordstrom M. 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.* May 2002;43(5):1043-1049.
75. Miligi L, Costantini AS, Veraldi A, Benvenuti A, Vineis P. Cancer and pesticides: an overview and some results of the Italian multicenter case-control study on hematolymphopoi- etic malignancies. *Ann N Y Acad Sci.* Sep 2006;1076:366-377.
76. Beane Freeman LE, Bonner MR, Blair A, et al. Cancer incidence among male pesticide applicators in the Agricultural Health Study cohort exposed to diazinon. *Am J Epidemiol.* Dec 1 2005;162(11):1070-1079.
77. Sharma-Wagner S, Chokkalingam AP, Malaker HS, Stone BJ, McLaughlin JK, Hsing AW. Occupation and prostate cancer risk in Sweden. *J Occup Environ Med.* May 2000;42(5):517-525.
78. Settimi L, Masina A, Andrión A, Axelson O. Prostate cancer and exposure to pesticides in agricultural settings. *Int J Cancer.* Apr 20 2003;104(4):458-461.
79. Mills PK, Yang R. Prostate cancer risk in California farmworkers. *J Occup Environ Med.* Mar 2003;45(3):249-258.
80. MacLennan PA, Delzell E, Sathiakumar N, et al. Cancer incidence among triazine herbicide manufacturing workers. *J Occup Environ Med.* Nov 2002;44(11):1048-1058.
81. Fleming LE, Bean JA, Rudolph M, Hamilton K. Cancer incidence in a cohort of licensed pesticide applicators in Florida. *J Occup Environ Med.* Apr 1999;41(4):279-288.
82. Dich J, Wiklund K. Prostate cancer in pesticide applicators in Swedish agriculture. *Prostate.* Feb 1 1998;34(2):100-112.

83. Alavanja MC, Samanic C, Dosemeci M, et al. Use of agricultural pesticides and prostate cancer risk in the Agricultural Health Study cohort. *Am J Epidemiol*. May 1 2003;157(9):800-814.
84. Kross BC, Burmeister LF, Ogilvie LK, Fuortes LJ, Fu CM. Proportionate mortality study of golf course superintendents. *Am J Ind Med*. May 1996;29(5):501-506.
85. Settini L, Comba P, Bosia S, et al. Cancer risk among male farmers: a multi-site case-control study. *Int J Occup Med Environ Health*. 2001;14(4):339-347.
86. Checkoway H, DiFerdinando G, Hulka BS, Mickey DD. Medical, life-style, and occupational risk factors for prostate cancer. *Prostate*. 1987;10(1):79-88.
87. van der Gulden JW, Kolk JJ, Verbeek AL. Work environment and prostate cancer risk. *Prostate*. Nov 1995;27(5):250-257.
88. Ewings P, Bowie C. A case-control study of cancer of the prostate in Somerset and east Devon. *Br J Cancer*. Aug 1996;74(4):661-666.
89. Ramlow JM, Spadacene NW, Hoag SR, Stafford BA, Cartmill JB, Lerner PJ. Mortality in a cohort of pentachlorophenol manufacturing workers, 1940-1989. *Am J Ind Med*. Aug 1996;30(2):180-194.
90. Mellemgaard A, Engholm G, McLaughlin JK, Olsen JH. Occupational risk factors for renal-cell carcinoma in Denmark. *Scand J Work Environ Health*. Jun 1994;20(3):160-165.
91. Hu J, Mao Y, White K. Renal cell carcinoma and occupational exposure to chemicals in Canada. *Occup Med (Lond)*. May 2002;52(3):157-164.
92. Buzio L, Tondel M, De Palma G, et al. Occupational risk factors for renal cell cancer. An Italian case-control study. *Med Lav*. Jul-Aug 2002;93(4):303-309.
93. Proudfoot AT. Pentachlorophenol poisoning. *Toxicol Rev*. 2003;22(1):3-11.
94. Agency USEP. *Reregistration Eligibility Decision (RED) for Pentachlorophenol*. 2008. EPA 739-R-08-008.
95. Ren X, McHale CM, Skibola CF, Smith AH, Smith MT, Zhang L. An emerging role for epigenetic dysregulation in arsenic toxicity and carcinogenesis. *Environ Health Perspect*. Jan 2011;119(1):11-19.
96. Maloney ME. Arsenic in Dermatology. *Dermatol Surg*. Mar 1996;22(3):301-304.
97. Celik I, Gallicchio L, Boyd K, et al. Arsenic in drinking water and lung cancer: a systematic review. *Environ Res*. Sep 2008;108(1):48-55.
98. Gronemeyer H, Benhamou B, Berry M, et al. Mechanisms of antihormone action. *J Steroid Biochem Mol Biol*. Mar 1992;41(3-8):217-221.
99. Ruegg J, Penttinen-Damdimopoulou P, Makela S, Pongratz I, Gustafsson JA. Receptors mediating toxicity and their involvement in endocrine disruption. *EXS*. 2009;99:289-323.
100. Swedenborg E, Ruegg J, Makela S, Pongratz I. Endocrine disruptive chemicals: mechanisms of action and involvement in metabolic disorders. *J Mol Endocrinol*. Jul 2009;43(1):1-10.
101. Zhou LX, Dehal SS, Kupfer D, et al. Cytochrome P450 catalyzed covalent binding of methoxychlor to rat hepatic, microsomal iodothyronine 5'-monodeiodinase, type I: does exposure to methoxychlor disrupt thyroid hormone metabolism? *Arch Biochem Biophys*. Oct 1 1995;322(2):390-394.
102. Gray LE, Ostby J, Furr J, et al. Effects of environmental antiandrogens on reproductive development in experimental animals. *Hum Reprod Update*. May-Jun 2001;7(3):248-264.
103. Rasier G, Parent AS, Gerard A, Lebrethon MC, Bourguignon JP. Early maturation of gonadotropin-releasing hormone secretion and sexual precocity after exposure of infant female rats to estradiol or dichlorodiphenyltrichloroethane. *Biol Reprod*. Oct 2007;77(4):734-742.
104. Lahiri P, Sircar S. Suppression of adrenocortical function in female mice by lindane (gamma-HCH). *Toxicology*. Feb 11 1991;66(1):75-79.
105. Boas M, Feldt-Rasmussen U, Skakkebaek NE, Main KM. Environmental chemicals and thyroid function. *Eur J Endocrinol*. May 2006;154(5):599-611.
106. Boas M, Main KM, Feldt-Rasmussen U. Environmental chemicals and thyroid function: an update. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. Oct 2009;16(5):385-391.

107. Guillette LJ, Jr. Endocrine disrupting contaminants--beyond the dogma. *Environ Health Perspect.* Apr 2006;114 Suppl 1:9-12.
108. Guillette LJ, Jr., Gunderson MP. Alterations in development of reproductive and endocrine systems of wildlife populations exposed to endocrine-disrupting contaminants. *Reproduction.* Dec 2001;122(6):857-864.
109. Leung KM, Kwong RP, Ng WC, et al. Ecological risk assessments of endocrine disrupting organotin compounds using marine neogastropods in Hong Kong. *Chemosphere.* Nov 2006;65(6):922-938.
110. Fair PA, Adams J, Mitchum G, et al. Contaminant blubber burdens in Atlantic bottlenose dolphins (*Tursiops truncatus*) from two southeastern US estuarine areas: concentrations and patterns of PCBs, pesticides, PBDEs, PFCs, and PAHs. *Sci Total Environ.* Mar 1 2010;408(7):1577-1597.
111. Jenssen BM. Endocrine-disrupting chemicals and climate change: A worst-case combination for arctic marine mammals and seabirds? *Environ Health Perspect.* Apr 2006;114 Suppl 1:76-80.
112. Diamanti-Kandarakis E, Bourguignon JP, Giudice LC, et al. Endocrine-disrupting chemicals: an Endocrine Society scientific statement. *Endocr Rev.* Jun 2009;30(4):293-342.
113. Krstevska-Konstantinova M, Charlier C, Craen M, et al. Sexual precocity after immigration from developing countries to Belgium: evidence of previous exposure to organochlorine pesticides. *Hum Reprod.* May 2001;16(5):1020-1026.
114. Rogan WJ, Ragan NB. Some evidence of effects of environmental chemicals on the endocrine system in children. *Int J Hyg Environ Health.* Oct 2007;210(5):659-667.
115. Fan W, Yanase T, Morinaga H, et al. Herbicide atrazine activates SF-1 by direct affinity and concomitant co-activators recruitments to induce aromatase expression via promoter II. *Biochem Biophys Res Commun.* Apr 20 2007;355(4):1012-1018.
116. Crisp TM, Clegg ED, Cooper RL, et al. Environmental endocrine disruption: an effects assessment and analysis. *Environ Health Perspect.* Feb 1998;106 Suppl 1:11-56.
117. Caserta D, Maranghi L, Mantovani A, Marci R, Maranghi F, Moscarini M. Impact of endocrine disruptor chemicals in gynaecology. *Hum Reprod Update.* Jan-Feb 2008;14(1):59-72.
118. Cannon SB, Veazey JM, Jr., Jackson RS, et al. Epidemic kepone poisoning in chemical workers. *Am J Epidemiol.* Jun 1978;107(6):529-537.
119. Slutsky M, Levin JL, Levy BS. Azoospermia and oligospermia among a large cohort of DBCP applicators in 12 countries. *Int J Occup Environ Health.* Apr-Jun 1999;5(2):116-122.
120. Abell A, Ernst E, Bonde JP. Semen quality and sexual hormones in greenhouse workers. *Scand J Work Environ Health.* Dec 2000;26(6):492-500.
121. Hauser R, Chen Z, Pothier L, Ryan L, Altshul L. The relationship between human semen parameters and environmental exposure to polychlorinated biphenyls and p,p'-DDE. *Environ Health Perspect.* Sep 2003;111(12):1505-1511.
122. Juhler RK, Larsen SB, Meyer O, et al. Human semen quality in relation to dietary pesticide exposure and organic diet. *Arch Environ Contam Toxicol.* Oct 1999;37(3):415-423.
123. Kamijima M, Hibi H, Gotoh M, et al. A survey of semen indices in insecticide sprayers. *J Occup Health.* Mar 2004;46(2):109-118.
124. Larsen SB, Giwercman A, Spano M, Bonde JP. A longitudinal study of semen quality in pesticide spraying Danish farmers. The ASCLEPIOS Study Group. *Reprod Toxicol.* Nov-Dec 1998;12(6):581-589.
125. Lifeng T, Shoulin W, Junmin J, et al. Effects of fenvalerate exposure on semen quality among occupational workers. *Contraception.* Jan 2006;73(1):92-96.
126. Padungtod C, Savitz DA, Overstreet JW, Christiani DC, Ryan LM, Xu X. Occupational pesticide exposure and semen quality among Chinese workers. *J Occup Environ Med.* Oct 2000;42(10):982-992.
127. Rignell-Hydbom A, Rylander L, Giwercman A, Jonsson BA, Nilsson-Ehle P, Hagmar L. Exposure to CB-153 and p,p'-DDE and male reproductive function. *Hum Reprod.* Sep 2004;19(9):2066-2075.

128. Whorton MD, Milby TH, Stubbs HA, Avashia BH, Hull EQ. Testicular function among carbaryl-exposed employees. *J Toxicol Environ Health*. Sep 1979;5(5):929-941.
129. Prins GS. Endocrine disruptors and prostate cancer risk. *Endocr Relat Cancer*. Sep 2008;15(3):649-656.
130. Goldner WS, Sandler DP, Yu F, Hoppin JA, Kamel F, Levan TD. Pesticide use and thyroid disease among women in the Agricultural Health Study. *Am J Epidemiol*. Feb 15 2010;171(4):455-464.
131. Dallaire R, Dewailly E, Pereg D, Dery S, Ayotte P. Thyroid function and plasma concentrations of polyhalogenated compounds in Inuit adults. *Environ Health Perspect*. Sep 2009;117(9):1380-1386.
132. Moretto A. Indoor spraying with the pyrethroid insecticide lambda-cyhalothrin: effects on spraymen and inhabitants of sprayed houses. *Bull World Health Organ*. 1991;69(5):591-594.
133. Newton JG, Breslin AB. Asthmatic reactions to a commonly used aerosol insect killer. *Med J Aust*. Apr 16 1983;1(8):378-380.
134. Culver CA, Malina JJ, Talbert RL. Probable anaphylactoid reaction to a pyrethrin pediculicide shampoo. *Clin Pharm*. Nov 1988;7(11):846-849.
135. Fryer AD, Lein PJ, Howard AS, Yost BL, Beckles RA, Jett DA. Mechanisms of organophosphate insecticide-induced airway hyperreactivity. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. May 2004;286(5):L963-969.
136. Proskocil BJ, Bruun DA, Thompson CM, Fryer AD, Lein PJ. Organophosphorus pesticides decrease M2 muscarinic receptor function in guinea pig airway nerves via indirect mechanisms. *PLoS One*. 2010;5(5):e10562.
137. Gultekin F, Ozturk M, Akdogan M. The effect of organophosphate insecticide chlorpyrifos-ethyl on lipid peroxidation and antioxidant enzymes (in vitro). *Arch Toxicol*. Nov 2000;74(9):533-538.
138. Ranjbar A, Pasalar P, Abdollahi M. Induction of oxidative stress and acetylcholinesterase inhibition in organophosphorous pesticide manufacturing workers. *Hum Exp Toxicol*. Apr 2002;21(4):179-182.
139. Duramad P, Harley K, Lipsett M, et al. Early environmental exposures and intracellular Th1/Th2 cytokine profiles in 24-month-old children living in an agricultural area. *Environ Health Perspect*. Dec 2006;114(12):1916-1922.
140. Salameh P, Waked M, Baldi I, Brochard P, Saleh BA. Respiratory diseases and pesticide exposure: a case-control study in Lebanon. *J Epidemiol Community Health*. Mar 2006;60(3):256-261.
141. Hoppin JA, Umbach DM, London SJ, et al. Pesticides and atopic and nonatopic asthma among farm women in the Agricultural Health Study. *Am J Respir Crit Care Med*. Jan 1 2008;177(1):11-18.
142. Hoppin JA, Umbach DM, London SJ, et al. Pesticide use and adult-onset asthma among male farmers in the Agricultural Health Study. *Eur Respir J*. Dec 2009;34(6):1296-1303.
143. Hoppin JA, Umbach DM, London SJ, Lynch CF, Alavanja MC, Sandler DP. Pesticides and adult respiratory outcomes in the agricultural health study. *Ann N Y Acad Sci*. Sep 2006;1076:343-354.
144. Hoppin JA, Umbach DM, London SJ, Lynch CF, Alavanja MC, Sandler DP. Pesticides associated with wheeze among commercial pesticide applicators in the Agricultural Health Study. *Am J Epidemiol*. Jun 15 2006;163(12):1129-1137.
145. Hoppin JA, Umbach DM, London SJ, Alavanja MC, Sandler DP. Diesel exhaust, solvents, and other occupational exposures as risk factors for wheeze among farmers. *Am J Respir Crit Care Med*. Jun 15 2004;169(12):1308-1313.
146. Jones SM, Burks AW, Spencer HJ, et al. Occupational asthma symptoms and respiratory function among aerial pesticide applicators. *Am J Ind Med*. Apr 2003;43(4):407-417.
147. O'Sullivan BC, Lafleur J, Fridal K, et al. The effect of pesticide spraying on the rate and severity of ED asthma. *Am J Emerg Med*. Jul 2005;23(4):463-467.

148. Karpati AM, Perrin MC, Matte T, Leighton J, Schwartz J, Barr RG. Pesticide spraying for West Nile virus control and emergency department asthma visits in New York City, 2000. *Environ Health Perspect.* Aug 2004;112(11):1183-1187.
149. Boers D, van Amelsvoort L, Colosio C, et al. Asthmatic symptoms after exposure to ethylenebisdithiocarbamates and other pesticides in the Europit field studies. *Hum Exp Toxicol.* Sep 2008;27(9):721-727.
150. Merchant JA, Naleway AL, Svendsen ER, et al. Asthma and farm exposures in a cohort of rural Iowa children. *Environ Health Perspect.* Mar 2005;113(3):350-356.
151. Salameh PR, Baldi I, Brochard P, Raheison C, Abi Saleh B, Salamon R. Respiratory symptoms in children and exposure to pesticides. *Eur Respir J.* Sep 2003;22(3):507-512.
152. Salam MT, Li YF, Langholz B, Gilliland FD. Early-life environmental risk factors for asthma: findings from the Children's Health Study. *Environ Health Perspect.* May 2004;112(6):760-765.
153. Karmaus W, Kuehr J, Kruse H. Infections and atopic disorders in childhood and organochlorine exposure. *Arch Environ Health.* Nov-Dec 2001;56(6):485-492.
154. Sunyer J, Torrent M, Munoz-Ortiz L, et al. Prenatal dichlorodiphenyldichloroethylene (DDE) and asthma in children. *Environ Health Perspect.* Dec 2005;113(12):1787-1790.