

Los animales domésticos y silvestres como centinelas de salud ambiental

Domestic and wild animals as sentinels of environmental health

N. B. M. Gorla

Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET)
Universidad Juan Agustín Maza

Contacto: ngorla@umaza.edu.ar

Palabras claves: salud ambiental, animales centinelas, salud humana

Keywords: *environmental health, sentinels, animals, human health*

Resumen

La historia es prodiga en el desarrollo de episodios que han significado un riesgo para la salud de comunidades humanas, donde el efecto sobre los animales acuáticos, terrestres o aéreos, en diferentes ambientes, ha advertido, con anticipación, la situación de riesgo para el hombre. Compartimos con nuestras mascotas el ambiente urbano en nuestros entornos familiares y barriales. Utilizamos en la producción vegetal y animal, en ambientes agropecuarios, un alto número, y volumen de compuestos químicos que pueden estar contaminando el suelo, el agua y nuestros alimentos. Y en contraposición, numerosas especies de aves, reptiles y mamíferos habitan ambientes silvestres, prístinos en apariencia. En todas esas situaciones, los animales pueden ser bioindicadores de situaciones de riesgo que se presentan en esos y otros ambientes. En estos animales disponemos de biomarcadores químicos y biológicos que pueden indicar el grado de exposición a contaminantes químicos, físicos o biológicos, y también podemos cuantificar y ponderar los efectos en la salud. Tenemos que poder identificar las especies animales más adecuadas para que realicen esta tarea humanitaria.

Abstract

The story is lavished on the development of episodes that have meant a risk to the health of human communities, where the effect on water, land or air animals in different environments, has warned the risk in advance. We share with our pets the urban family and neighborhood areas. In crop and animal production in agricultural environments, we used a high number and volume of chemicals that may be contaminating the soil, water and our food. In contraposition, numerous species of birds, reptiles and mammals inhabit wild, seemingly pristine environments. In all these situations, animals may be indicators of risk that arise in these and other environments. In these animals we have chemical and

biological biomarkers that can indicate the degree of exposure to contaminants, and we can also measure and weigh the effects on health. We need to identify the most suitable animals to carry out this humanitarian task.

Qué útil sería identificarlos animales que en diferentes compartimentos del ambiente: tierra, agua y aire; pudieran advertirnos anticipadamente sobre la presencia de contaminantes tóxicos en el ambiente, que manifestaran modificaciones bioquímicas, genéticas, endocrinológicas, reproductivas o de algún aspecto de la fisiología o comportamiento ante la presencia del riesgo aún inadvertido por el hombre. A estos animales, con esas cualidades hipotéticas, se los denomina «animales centinelas», definidos por Stahl (1997) como cualquier organismo no humano que puede reaccionar a un contaminante ambiental antes de que el mismo impacte en el ser humano, que responde en una forma particular basado en observaciones científicas, y que puede ser usado en lugar de otros organismos por varias razones. Los animales que tienen una expectativa de vida menor que el hombre pueden desarrollar alteraciones y patologías en un lapso de tiempo menor. Algunas especies tienen una fisiología y fisiopatología con muchas semejanzas al hombre e incluso son modelos de estudios biológicos, bioquímicos y clínicos comparativos de gran utilidad. Pensamos en un modo tan antropocentrista, y también egoísta, que muchas veces no advertimos la importancia de cuidar el ambiente como un paso inicial y primario para proteger la salud propia, y la de nuestros semejantes. La expresión «salud ambiental» es percibida por muchos como la salud del ambiente «decorando» el entorno del hombre, pero su definición es mucho más profunda y comprometedora. En esta postura es que volcamos aquí la definición que la Organización Mundial de la Salud (OMS) expone:

«La salud ambiental está relacionada con todos los factores físicos, químicos y biológicos externos de una persona. Es decir, que engloba factores ambientales que podrían incidir en la salud y se basa en la prevención de las enfermedades y en la creación de ambientes propicios para la salud» (http://www.who.int/topics/environmental_health/es/). Para cuantificar este concepto, la OMS asegura que en el mundo entero el 23% de las muertes son la consecuencia de factores ambientales modificables, por el hecho de vivir o trabajar en ambientes insalubres. Estas muertes están encabezadas por las siguientes causas en orden de mayor a menor magnitud: accidente cerebrovascular, cardiopatía isquémica, diarrea y cáncer. Los factores de riesgo para las mismas están dados por la presencia accidental o intencional de contaminantes químicos y radiaciones en el aire, agua y suelo; y la exposición a los mismos, y por procesos que alteran los ecosistemas como el cambio climático, factores que producen lesiones y contribuyen a la gestación de muchas enfermedades. Este escrito apunta a exaltar el rol de los animales como predictores de estas situaciones de riesgo para la salud del hombre.

Episodios históricos que señalan la importancia de los animales como centinelas de salud ambiental

El uso del canario en las excavaciones mineras, por su mayor sensibilidad al monóxido de carbono y otros gases, es el ejemplo más clásico y antiguo del uso de animales como centinelas (William et al., 1999). Menos conocido es el episodio de muerte masiva de bovinos asociado con una niebla densa que precedió un aumento de morbilidad en humanos durante un período de seria polución atmosférica, a fines del 1800 en Inglaterra (Schwabe, 1984).

De todas las especies animales utilizadas y propósitos de vigilancia perseguidos, se cree que el más extendido es el muestreo serológico en ganado de carne, que desde 1959 es un elemento clave para la erradicación de la brucelosis (EEUU). Más recientemente, después de la búsqueda de brucelosis, las muestras fueron analizadas además para la detección de insecticidas organoclorados, detectados en el 51% de las muestras (Salman et al., 1990).

La historia ofrece muchos ejemplos de tóxicos detectados primero en animales que en el hombre. El efecto de las potentes aflatoxinas, producidas por hongos, presentes en maní enmohecido, fue inicialmente detectado en perros, pavos, bovinos, cerdos y truchas que habían consumido esos granos como alimento, y que fueron afectados con hepatitis, degeneración y tumores hepáticos. Otros ejemplos son los pollos con edema generalizado por consumir dieta contaminada con dioxinas. Se registran, entre 1972 y 1974 una alta mortalidad en caballos, perros, ga-

tos, aves y roedores, por pisos contaminados con desperdicios que contenían dioxinas; la presentación de enfermedad neurológica fatal en caballos intoxicados con plomo contaminante de forrajes industrializados; la manifestación en ganado con graves alteraciones de comportamiento por alimento contaminado con el hongo *Claviceps purpurea*. La mayoría de estos episodios fueron informados desde EEUU y el Reino Unido (Prüss-Ustün et al., 2016).

En los `50 se produjo en Japón un suceso muy difundido con raras manifestaciones neurológicas en gatos que habían consumido pescados contaminados con mercurio. Veinte años después se reporta en Egipto una seria neurotoxicidad, parálisis y muerte en búfalos de agua que consumieron forraje contaminado con insecticidas utilizados en el cultivo del algodón.

Como puede observarse muchos de estos y otros episodios en animales que sirvieron de advertencia, como la contaminación de tricloroetileno utilizado en la desactivación de soja, bifenilos policlorados utilizados como retardante de llama, se han producido por el consumo de alimento contaminado, pero hay más tristes episodios relacionados con conflictos bélicos como la alta mortalidad en ovejas sometidas a una lluvia de gas naranja desde un aeroplano, como consecuencia de un ensayo de prueba en los EEUU durante la guerra contra Vietnam.

Caracterización del rol de los animales centinelas en los diferentes ambientes

Los animales pueden responder a los efectos contaminantes de muchas maneras, pueden manifestar cambios sub-celulares (por ejemplo, la formación de aductos o compuestos de unión irreversible con moléculas de ADN y algunas proteínas); cambios celulares que pueden resultar en alteraciones de la división y proliferación celular; hasta alteraciones en el funcionamiento de los sistemas de órganos. Además los contaminantes pueden detectarse en forma de residuos químicos en los tejidos. Todos estos «blancos» biológicos y químicos, se pueden monitorear, lo que es muy útil para evaluar los efectos tóxicos de los contaminantes a corto y mediano plazo, con extrapolación para la salud humana.

Cualquier animal terrestre puede ser adecuado para monitorear la presencia y/o el efecto de contaminantes en el aire, especialmente si estos animales se desplazan (Sicolo et al., 2010). Sin embargo, el inconveniente de usar animales como monitores de la contaminación en aire es que deben estudiarse muchas vías de exposición. Quizás por esto es más difundido el uso de plantas y de líquenes para cuantificar la contaminación atmosférica. Los perros y gatos domésticos pueden ser usados para monitorear la contamina-

ción en hogares (Reif et al., 1992; 1995). Los animales de compañía siempre están más expuestos que sus propietarios, al polvo de los hogares, al suelo, a las partículas del aire. Los felinos están diferencialmente expuestos por sus actividades de acicalamiento, en los zoológicos urbanos han sido buenos indicadores de contaminación por plomo (Prüss-Ustün et al., 2016). Una fuerte evidencia sugiere apoyarse en los datos que se obtienen de los animales centinelas junto con los más convencionales que provee la información toxicológica y epidemiológica. El valor de las mismas ha sido reconocido por el peso de la evidencia, por ejemplo, en el uso de las especies centinelas junto con los datos epidemiológicos en humanos para ayudar a evaluar los riesgos para la salud humana por los compuestos químicos bioacumulativos persistentes en los grandes lagos de EEUU. Los animales de compañía, mascotas en general y perros en particular, han sido útiles en muchas situaciones proveyendo información suplementaria valiosa, relevante para enfermedades humanas (Reif et al., 1998). Comparten un ambiente común con las personas y muchos tienen una movilidad geográfica limitada (William et al., 1999). Están generalmente al margen de factores de confusión que se deben contemplar en estudios realizados en personas como: estilos de vida, hábito de fumar, medicamentos de uso crónico, exposición laboral a tóxicos; y en muchos casos tienen respuestas biológicas similares pero con menores tiempos de latencia, se destacan varios modelos de cáncer de presentación natural en perros incluyendo cánceres asociados con exposición a plaguicidas. Los perros adultos mayores que habitan en áreas muy industrializadas se ha reportado que tienen una mayor prevalencia de enfermedades pulmonares crónicas no específicas (Reif y Cohen, 1970).

Los animales usados como centinelas de contaminantes en suelos han sido las lombrices de tierra, los insectos de suelo, los ratones y, en otras latitudes, las ardillas y los topos. Los animales herbívoros son centinelas útiles de la contaminación en plantas, esta situación es particularmente informativa en un ambiente agropecuario. Un animal con hábitos de consumo variado en tipos de alimentos sería óptimo para detectar una contaminación extendida en un área, mientras que para hacerlo en un vegetal determinado, habría que elegir un animal que la consumiera como parte principal de su dieta. Un contaminante, después de haberse acumulado en plantas para forrajes, se puede acumular en los bovinos u otros animales de producción que ingieren ese forraje. El resultado de esta acumulación en serie, particularmente lo ha sido para plaguicidas organoclorados, es el potencial para una mayor acumulación en el tope de la cadena de alimentos, el hombre. Como los animales de producción son parte de la cadena de alimentos,

son candidatos para el monitoreo de contaminantes químicos o biológicos en muchos programas epidemiológicos donde se colectan datos en animales que no han sido intencionalmente expuestos a contaminantes químicos y biológicos.

La contaminación en agua es mejor monitoreada con organismos completamente acuáticos. Peces de ambientes contaminados han desarrollado tumores, principalmente en el hígado, y han sido usados como indicadores de esa situación (Martineau et al., 1999; Deguchi et al., 2007). Los bivalvos acumulan compuestos químicos a mayores concentraciones que las presentes en el agua. En ocasiones, los animales que utilizan agua como fuente de alimento o hábitat también pueden ser bioindicadores de polución en agua, tal es el caso de los reptiles y anfibios. Muchos estudios intentan investigar la idoneidad de usar fauna silvestre como centinela de riesgo ambiental para humanos.

Los contaminantes más preocupantes del ambiente

Los principales contaminantes del medio ambiente y procesos antropogénicos con potencialidad de afectar los ecosistemas incluyen plaguicidas, petróleo e hidrocarburos aromáticos policíclicos, metales pesados, compuestos hidrocarburos aromáticos polihalo-genados, la escorrentía urbana e industrial, la contaminación nuclear y térmica, dioxinas, los efectos globales de la deforestación, patógenos y enfermedades, y los factores abióticos que interactúan con los contaminantes (Hoffman et al., 1993).

De los agentes citados en el párrafo anterior, nos preocupan particularmente los plaguicidas, que una vez que son liberados al ambiente están fuera de nuestro control. Los residuos de plaguicidas se distribuyen en áreas grandes, por el transporte en el ambiente a través del aire, suelo y agua; hasta ecosistemas incluso remotos que pueden ser tan vulnerables como los agro-ecosistemas en los que se aplican, además condiciones ambientales particulares pueden promover tiempos de persistencia largos. Sirva a modo de ilustrar este párrafo la detección reciente de plaguicidas organoclorados en las aguas «puras» del Océano Ártico! (Weber et al., 2010).

Los plaguicidas, no solo se liberan en grandes volúmenes al ambiente, sino que además muchos de estos manifiestan peligrosidad, con toxicidad aguda (Jeyaratnam, 1990) y crónica. Por su naturaleza intrínseca ninguno de estos compuestos es inofensivo, ya que fueron diseñados para eliminar seres vivos. Pero más allá de la «intencionalidad» para lo que fueron diseñados, no son inocuos para el resto de los animales. En algunos casos, como en los insecticidas organofosforados, el mecanismo de toxicidad para el hombre y

otros mamíferos es el mismo por el cual se eliminan los insectos (Mañas, 2012). La preocupación es creciente sobre los efectos de manifestación crónica o no inmediata porque sus acciones subcelulares y celulares se producen durante muchos años hasta que terminan manifestándose como una enfermedad o alteración del funcionamiento. Desde 1992 ha habido un gran número de estudios examinando la asociación entre plaguicidas y malformaciones congénitas en EEUU, España, América Latina, Noruega, Finlandia, Dinamarca, Filipinas y Canadá (Aiasa y Bosch, 2015). En la comunidad científica existe preocupación sobre el uso de los plaguicidas en las producciones vegetales y animales por el efecto adverso potencial de los residuos de plaguicidas que pueden ser encontrados en bajas concentraciones en los alimentos, y que por lo tanto es improbable que causen efectos tóxicos inmediatos. Existen evidencias epidemiológicas de la asociación entre exposición a bajas concentraciones de plaguicidas durante un largo período de tiempo y la carcinogénesis, defectos de nacimiento, alteraciones neurológicas y del desarrollo, de los sistemas endócrino e inmune y daño genético (Bolognesi, 2003; Bassil et al., 2007; McKinlay et al., 2008; Palani Kumar et al., 2008; Hotchkiss et al., 2008).

Aunque cada uno de los plaguicidas usado tenga un objetivo diferencial, como insecticida, herbicida, o fungicida, entre los más utilizados; su toxicidad aguda y crónica es preocupación de la Organización Mundial de la Salud (OMS, <http://www.who.int/>), Agencia de Protección Ambiental, EEUU (EPA, <https://www.epa.gov/>), y la Agencia Internacional de Investigación en Cáncer (IARC, <https://www.iarc.fr/>), que revisan los efectos adversos reportados y los clasifican de acuerdo a sus toxicidades agudas y crónicas.

En nuestro país, la Cámara de Sanidad Agropecuaria y Fertilizantes (CASAFE, (<http://www.casafe.org/>)) informa que el uso de plaguicidas usados en Argentina para cereales y oleaginosas aumentó de 39 millones kg año⁻¹, en 1991, a 335 millones kg año⁻¹ en 2012. El amplio uso de plaguicidas y medicamentos veterinarios para la producción de alimentos aumenta la probabilidad de que estos compuestos lleguen a la cadena alimentaria, especialmente si no se utilizan con respeto del tiempo de espera después de la aplicación y antes de la cosecha de frutas y verduras o de la faena de animales. En Argentina, el 90% de la dieta de la población se basa en la producción nacional de cultivos y ganado y hasta 1000 sustancias activas se ha registrado para su uso dentro de estos procesos (Pórfido et al., 2014). Estos volúmenes en uso, de un numeroso grupo de compuestos químicos diferentes, sientan las bases de la preocupación planteada.

Si se consideran todos los contaminantes, desde el punto de vista genotóxico se han valorado alrededor de 10000 sustancias químicas y los resultados indican que cerca de 1000 son genotóxicas. También se han identificado entre estos agentes químicos a grupos capaces de interactuar con las células con macromoléculas vitales, entre los que se incluyen plaguicidas, medicamentos, metales, metaloides, aditivos de alimentos, tabaco, radiaciones, materiales dentales, y los derivados de la combustión incompleta de productos energéticos, como el carbón y las gasolinas (Aiasa y Bosch, 2015). Es prioritario estudiar el efecto genotóxico de todas las sustancias que son liberadas al ambiente, con el fin de cuidar la salud de las poblaciones humanas y del ecosistema.

Bioindicadores, biomarcadores, biomonitorio

A esta altura del análisis esperamos haber podido transmitir la importancia de poder disponer de animales centinelas o bioindicadores de situaciones de riesgo en distintos ambientes, para poder detectar la presencia o el efecto de contaminantes. ¿Qué podemos estudiar y detectar en esos animales? Podemos buscar o medir el contaminante en sí mismo, algún metabolito o producto de descomposición del contaminante, o algún aducto o compuesto que se forma entre el contaminante y alguna biomolécula del ser vivo como proteínas o ácido nucleicos (material genético), lo que constituye un «biomarcador» (National Research Council, 2006). Poder medir o cuantificar la dosis interna de un contaminante es disponer de un «biomarcador de exposición».

Si por el contrario analizamos una estructura celular o subcelular alterada, una función biológica aumentada o disminuida, si es posible asociar una enfermedad clínica a causa del contaminante, estamos en presencia de un «biomarcador de efecto» (Hoffman et al. 1993).

También existen «biomarcadores de susceptibilidad» para medir la capacidad intrínseca y propia de cada individuo, según la constitución genética, y por lo tanto las enzimas metabolizantes propias de cada ser vivo.

Si disponemos de biomarcadores podemos hacer biomonitoreos pilotos en poblaciones y comunidades humanas, animales y/o vegetales, e instaurar óptimamente programas de biomonitorio y vigilancia. La ventaja de realizar biomonitoreos de exposición y efecto es que se dispone del potencial de medir una dosis interna integrada, actual, producto de todas las vías de exposición del individuo, principalmente dérmica, inhalatoria u oral.

Es altamente probable que el mejor monitoreo del efecto de las contaminantes y sustancias tóxicas sobre los ecosistemas y la salud sea un enfoque inter-

disciplinario, que permita evaluar el riesgo utilizando poblaciones animales y este conocimiento poder trasladarlo a áreas que relacionan íntimamente al hombre con los otros seres vivos y el ambiente como la ecología, epidemiología, toxicología y salud pública. Lo ideal sería que los efectos de las sustancias tóxicas sobre los ecosistemas y la salud pudieran ser monitoreados y evaluados utilizando los recursos existentes. En muchos países existen programas nacionales de vigilancia de calidad de agua (Hebert et al 1999, Environment Canadá, 2011) y de especies animales afectadas en sus tejidos, órganos y/o sistemas por el efecto de contaminantes en estudios temporales (Ryckman et al., 1998). En los programas que utilizan un sistema de animal centinela, los datos de animales expuestos a contaminantes en el ambiente proveen datos que pueden ser obtenidos y analizados en forma sistemática para identificar los riesgos potenciales para la salud de otros animales y el hombre (National Research Council, 1991).

¿Qué estamos haciendo en la Universidad para aportar desde el conocimiento generado en animales a la calidad de vida del hombre?

En la Universidad Juan Agustín Maza somos un grupo interdisciplinario de veterinarios, biólogos, bioquímicos, médicos, docentes investigadores y estudiantes, abocados a la problemática planteada. Hemos realizado un biomonitoreo de genotoxicidad en personas que han aplicado plaguicidas agrícolas en zonas frutícolas y hortícolas del gran Mendoza, quienes presentaron diferencias estadísticamente significativas en sus niveles de daño genético en muestras de epitelio bucal respecto de pobladores urbanos del mismo departamento, que nunca han aplicado plaguicidas agrícolas. A partir de la experiencia podemos asesorar y guiar a la realización de programas de monitoreo y vigilancia en pobladores rurales que realicen esta actividad.

Estamos evaluando el uso de caninos y felinos como centinelas de salud ambiental en entornos domésticos, bovinos en ambientes agropecuarios, aves en áreas silvestres y peces en ecosistemas acuáticos. De los compuestos que pueden afectar la salud ambiental, nos interesan particularmente los plaguicidas que tienen un uso muy difundido por cuanto se utilizan tanto en la producción frutihortícola como en la ganadera, en este caso como antiparasitarios. Estamos abocados a estudiar la presencia y el efecto de un organosfosforado, clorpirifos, y un piretroide, cipermetrina. Podemos cuantificar a ambos en medios abióticos y bióticos lo cual será un biomarcador de exposición que puede acompañar a los biomarcadores de efectos que estamos observando en animales. Se han realizado estudios de biomonitoreo de ambientes acuáticos a raíz de repetidos eventos de mortandad

masiva de peces en el embalse El Nihuil, San Rafael. Se seleccionó para biomonitoreo a la Perca criolla (*Percichthys trucha*) por ser una especie nativa del sur argentino, genéticamente caracterizada, de nivel trófico superior y la más afectada en estos eventos de mortandad. La información generada amplía el conocimiento sobre *P. trucha* y posibilita un seguimiento en el tiempo de su salud general y genética, con proyección a salud del ambiente acuático en estudio.

Por todo esto realizamos investigaciones, para detectar cuáles son las especies animales más adecuadas para detectar peligros y riesgos del ambiente, que puedan responder en forma sensible por la presencia inadvertida de agentes químicos que pueden afectar al hombre o incluso a otros seres vivos. Es un recorrido largo: primero debemos conocer los niveles de daño basales o de partida que tienen estas especies, a diferentes edades y sexo, establecer si son experimentalmente modificables por exposición a contaminantes, para poder responder correlativamente ante una necesidad de evaluar el efecto de un plaguicida agropecuario, de un medicamento de uso animal/ humano y monitorear en el tiempo un ecosistema a modo de vigilancia o incluso evaluar los efectos de un accidente ambiental. Disponemos de biomarcadores en aves, caninos, felinos, bovinos y peces para poder aportar en este contexto. Hemos cuantificado la citotoxicidad del antiparasitario piperazina en caninos; comprobado marcadores de daño biológico basales más bajos en felinos de ambientes silvestres respecto de felinos de ambientes domésticos. Hemos podido identificar el plaguicida utilizado en varias intoxicaciones intencionales de perros mascotas de nuestro medio. Por otro lado, en varias especies de aves silvestres de reservas naturales estamos cuantificando indicadores enzimáticos, celulares y genéticos, para poder compararlos con los de aves que habitan ambientes donde puede haber contaminantes antropogénicos. Estamos desarrollando en bovinos, por ser éstos, parte importante de la cadena de alimentos, un modo de monitorear la presencia y efecto de plaguicidas usados como antiparasitarios.

Es urgente que los pobladores urbanos que utilizan plaguicidas domésticos y los rurales que pulverizan plaguicidas agrícolas, tomen conciencia de la toxicidad aguda y crónica de estos compuestos, para ejercer un uso responsable y medido de los mismos, para que nuestros ecosistemas puedan ser autosustentables. Deberíamos poder identificar las especies animales más apropiadas para detectar peligros ambientales, e investigar si esta información será predictiva de riesgo, producto del complejo vínculo que existe entre el medio ambiente y el hombre.

Agradecimientos

A los docentes y estudiantes que han participado en el desarrollo de estas investigaciones:

Aldo Saracco, Andrea Gutiérrez, Andrea Naser, Brenda Lucero, Cristian Ghisolfi, Daniela Ferré, Eliana Saldeña, Irma Muñoz, Karim Juairé, Lázaro Albarra-cín, Marcelo Tornello, María Evangelina Palma Leotta, Martina Caliri, Martín Quero, Raquel Fernández, Raquel Romano, Ricardo Ludueña, Rocío Carracedo, Tatiana Bertotto, Valentina Hynes, Valeria Lentini, Verónica Neuilly.

Al Consejo Nacional de Investigaciones Científica y Técnicas (CONICET), a la Universidad Juan Agustín Maza, y a la Dirección de Investigación Ciencia y Técnica (DiCyT), Gobierno de Menodoza, por el soporte económico.

Bibliografía

- Aiassa, D., y Bosch, B. (2015). 1° ed., *Toxicología genética y salud ambiental*. Córdoba: CEPYD; Secretaría de Ciencia y Tecnología de la provincia de Córdoba.
- Bassil, K. L., Vakil, C., Sanborn, M., Cole, D.C., Kaur, J.S., & Kerr, K.J. (2007). Cancer health effects of pesticides. *Canadian Family Physician*, 53, pp. 1704-1711.
- Bolognesi, C. (2003). Genotoxicity of pesticides: a review of human biomonitoring studies. *Mutation Research*, 543, pp. 251-272.
- Carpenter, D. O. (1998). Human health effects of environmental pollutants: new insights. *Environmental Monitoring and Assessment*, 53, pp. 245-258.
- Deguchi, Y., Toyozumi, T., Masuda, S., Yasuhara, A., Mohri, S., Yamada, M., Inoue, Y., & Kinae, N. Evaluation of mutagenic activities of leachates in landfill sites by micronucleus test and comet assay using goldfish. (2007). *Mutation Research*, 627, pp. 178-185.
- Environment Canada. (2011). *Presence and levels of priority pesticides in selected canadian aquatic ecosystems*. Water Science and Technology Directorate Environment Canada.
- Hebert, C. E., Norstrom, R. J., & Weseloh, D.V. (1999). A quarter century of environmental surveillance: the Canadian Wildlife Service's Great Lakes herring gull monitoring program. *Environmental Review*, 7, pp. 147-166.
- Hoffman, D. J., Rayner, B. A., Burton, G. A., & Cairns, J. (2003). *Handbook of ecotoxicology*. New York, USA: Lewis Publishers.
- Hoffman, D. J., Smith, G. J., & Rattner, B.A. (1993) Biomarkers of contaminant exposure in common terns and black-crowned night herons in the Great Lakes. *Environmental Toxicology and Chemistry*, 12, pp. 1095-1103.
- Hotchkiss, A. K., Rider, C.V., Blystone, C.R., Wilson, V.S., Hartig, P.C., Ankley, G.T., Foster, P. M., & Gray, L. E. (2008). Fifteen Years after «Wingspread» - Environmental Endocrine Disrupters and Human and Wildlife Health: Where We are Today and Where We Need to Go. *Toxicological Sciences*, 105, pp. 235-259.
- Jeyaratnam, J. (1990). Acute pesticide poisoning: a major global health problem. *World Health Statistics Quarterly*, 43, pp. 139-44.
- Mañas, F. (2012). ¿Qué sabemos sobre los efectos biológicos del plaguicida más empleado en nuestro país? El herbicida glifosato bajo la lupa. Aiassa, D., Bosch, B., Mañas, F. (Comp.) *Plaguicidas a la carta: daño genético y otros riesgos*. Miguel Tréspidi Editores. 216 pp. Río Cuarto.
- Martineau, D., Lair, S., De Guise, S., Lipscomb, T. P., & Beland, P. (1999). Cancer in beluga whales from the St. Lawrence Estuary, Quebec, Canada: a potential biomarker of environmental contamination. *Journal of Cetacean Research and Management*, (special publ 1), pp. 249-265.
- McKinlay, R., Plant, J. A., Bell, J. N. B., & Voulvoulis, N. (2008). Endocrine disrupting pesticides: Implications for risk assessment. *Environment International*, 34, pp. 168-183.
- National Research Council. (1991). *Committee on Human Biomonitoring for Environmental Toxicants, Human, biomonitoring for environmental chemicals*. National Academies Press, 2006
- National Research Council. (1991). *Animals as Sentinels of Environmental Hazards*. Washington, DC: National Academy Press.
- Palani Kumar, L., Panneerselvam, N. (2008). Toxic effects of pesticides: a review on cytogenetic biomonitoring studies. *Facta Universitatis. Series: Medicine and Biology*, 15, pp. 46-50.
- Pórfido, O. D., Butler, E., de Titto, E., Issaly, P., & Benítez, R. (2014). *Los plaguicidas en la República Argentina*. Minist. Salud Dep. Salud Ambiente Ser. Temas Salud Ambiental. Buenos Aires.
- Prüss-Ustün, A., Wolf, J., Corvalán, C., Bos, R., & Neira, M. (2016). *Preventing disease through healthy environments A global assessment of the burden of disease from environmental risks*, World Health Organization, Suiza.

- Reif, J. S., Bruns, C., & Lower, K.S. (1998). Cancer of the nasal cavity and paranasal sinuses and exposure to environmental tobacco smoke in pet dogs. *American Journal of Epidemiology*, 147, pp. 488-492.
- Reif, J. S., Dunn, K., Ogilvie, G. K., & Harris, C. K. (1992). Passive smoking and canine lung cancer risk. *American Journal of Epidemiology*, 135, pp. 324-329.
- Reif, J. S., Cohen, D. (1971). The environmental distribution of canine respiratory tract neoplasms. *Archives of Environmental Health*, 22, pp. 136-140.
- Reif, J. S., Lower, K., & Ogilvie, G.K. (1995). Canine lymphoma risk and residential exposure to electromagnetic fields. *American Journal of Epidemiology*, 141, pp. 352-359.
- Ryckman, D. P., Weseloh, D. V., Hamr, P., Fox, G. A., Collins, B., Ewins, P. J., & Norstrom, R. J. (1998). Spatial and temporal trends in organochlorine contamination and bill deformities in double-crested cormorants (*Phalacrocorax auritus*) from the Canadian Great Lakes. *Environmental Monitoring and Assessment*, 53, pp. 169-195.
- Salman, M. D., Reif, J.S., Rupp, L., & Aaronson, M. J. (1990). Chlorinated hydrocarbon insecticides in Colorado beef cattle serum-a pilot environmental monitoring system, *Journal of Toxicology and Environmental Health*, 31, pp. 125-32.
- Schwabe, C. W. (1984). *Animal monitors of the environment*. In Veterinary medicine and human health, 3rd ed. Baltimore, Williams & Wilkins, pp. 562-578
- Sicolo, M., Tringali, M., Fumagalli, P., & Santagostino, A. (2010). *Columba livia* as a sentinel species for the assessment of urban air genotoxicity. *Archives of Environmental Contamination and Toxicology*, 59, pp. 484-491.
- Stahl, R. G. Jr. (1997). Can mammalian and non-mammalian «sentinel species» data be used to evaluate the human health implications of environmental contaminants. *Human and Ecological Risk Assessment*, 3, pp. 329-335.
- Weber, J., Halsall, C. J., Muir, D., Teixeira, C., Small, J., Solomon, K., Hermanson, M., Hung, H., & Bidleman, T. (2010). Endosulfan, a global pesticide: A review of its fate in the environment and occurrence in the Arctic. *Science of the Total Environment*, 408, pp. 2966-2984.
- William, H., Van der Schalie, Gardner Jr., H. S., Bantle, J. J., De Rosa, C. T., Finch, R. A., Reif, J. S., Reuter, R. H., Backer, L. C., Burger, J., Folmar, L. C., & Stokes W. S. (1999). Animals as Sentinels of Human Health Hazards of Environmental Chemicals, *Environmental Health Perspectives*, 107, pp. 309-315.