



FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD

EXPOSICIÓN PRENATAL A DISRUPTORES ENDOCRINOS Y ANOMALÍAS
UROGENITALES. REVISIÓN SISTEMÁTICA DE LA LITERATURA.

Trabajo de Titulación presentado en conformidad a los requisitos establecidos
para optar por el título de Médico Cirujano

Profesor Guía

Dr. Aquiles Rodrigo Henríquez Trujillo

Autora

Mari Carmen Chiriboga Dávalos

Año

2017

DECLARACIÓN DEL PROFESOR GUIA

“Declaro haber dirigido este trabajo a través de reuniones periódicas con la estudiante, orientando sus conocimientos y competencias para un eficiente desarrollo del tema escogido y dando cumplimiento a todas las disposiciones vigentes que regulan los Trabajos de Titulación.”

.....

Aquiles Rodrigo Henríquez Trujillo

Especialista en Medicina Familiar

CI: 1720261641

DECLARACIÓN DEL PROFESOR CORRECTOR

“Declaro haber revisado este trabajo, dando cumplimiento a todas las disposiciones vigentes que regulan los Trabajos de Titulación.”

.....

Esteban Ortiz Prado

Doctor en medicina, cirugía y biomedicina

CI: 1711396216

DECLARACIÓN DE AUTORÍA DEL ESTUDIANTE

“Declaro que este trabajo es original, de mi autoría, que se han citado las fuentes correspondientes, y que en su ejecución se respetaron las disposiciones legales que protegen los derechos de autor vigentes”

.....

Mari Carmen Chiriboga Dávalos

CI: 171861358-9

AGRADECIMIENTOS

Agradezco a Dios por haberme dado la fuerza, fe y dedicación para poder brindar mi ayuda a los mas necesitados. A mi familia estar siempre a mi lado y darme el empuje cuando mas lo necesitaba. A mi esposo, el que me ha dando la confianza y la entrega, gracias por acompañarme en este camino y ser la persona que me motiva a ser mejor cada día.

Mari Carmen Chiriboga Dávalos

RESUMEN

Objetivo:

En el ámbito científico y socio ambiental, históricamente ha existido el interés y la creciente necesidad de estudiar y exponer sobre los posibles riesgos que conlleva el uso de químicos en la salud humana. Los químicos son presuntos causantes de varias patologías, al ser estos disruptores endocrinos. Al poder actuar a dosis tan bajas y tener repercusiones en el sistema reproductivo, es importante conocer que éstos pueden provocar efectos adversos y posiblemente irreversibles en la salud. Se realizó una revisión de la literatura sistemática sobre las relación entre la exposición prenatal y materna a disruptores endocrinos.

Metodología de estudio y materiales:

El presente documento es el resultado de una búsqueda sistemática de artículos científicos desde Mayo a Diciembre 2016, fruto de la consulta de bases de datos de PubMed, SciELO y en Google Académico, en inglés y en español. Se revisó artículos médicos publicados desde el año 2003 hasta el año 2016. Se reflejaron y destacaron abstracts y artículos completos utilizando los descriptores: disruptores endocrinos, factores ambientales, exposición ocupacional, infertilidad, desórdenes reproductivos, pesticidas, entre otros.

Resultado:

Se seleccionaron 15 artículos, en los cuales se evidenció la relación que existe entre la exposición a disruptores endocrinos y el desarrollo de alteraciones en el sistema reproductor, principalmente si su exposición fue prenatal. Se encontraron registros positivos para malformaciones congénitas urológicas, como hipospadias, criptorquidia, síndrome de ovario poliquístico y otros que están detallados en el presente artículo. Cabe recalcar que el estudio demuestra que su incidencia aumenta al estar combinado con otros factores,

tales como el parto pre-término, el uso de tabaco, la obesidad durante el embarazo, y otras. Fruto de estas patologías, el costo anual en salud pública ha ido incrementando por el mal uso de disruptores endocrinos tales como los plaguicidas.

Conclusiones:

Los estudios revisados concluyen mayoritariamente que la exposición a productos químicos que generan algún tipo de disrupción endocrina son causantes de varias patologías durante el transcurso de la vida, incrementándose esta posibilidad si la exposición ocurrió durante el desarrollo prenatal.

Palabras Clave: disruptores endocrinos, factores de riesgo, sistema endocrino, exposición a riesgos ambientales, anomalías congénitas, plaguicidas.

ABSTRACT

Objective:

In the scientific and socio-environmental field, there has historically been an interest and the growing need to study and discuss the possible risks associated with the use of chemicals on human health. Chemicals are presumed to cause several pathologies as endocrine disruptors. As they are able to act at such low doses and have repercussions on the reproductive system, it is important to know that these can cause adverse and possibly irreversible effects on health. A review of the systematic literature on associations between prenatal and maternal exposure to endocrine disruptors was performed through this research project.

Study methodology and materials:

This document is the result of a systematic search of scientific articles from May to December 2016 by consulting the PubMed, SciELO and Google Academic databases in English and Spanish. Medical articles published from 2003 to 2016 were reviewed. Abstracts and complete articles were found using the descriptors: endocrine disruptors, environmental factors, occupational exposure, infertility, reproductive disorders, pesticides, among others.

Result:

Fifteen articles were selected, in which the relationship between exposure to endocrine disruptors and the development of alterations in the reproductive system was evidenced, especially if their exposure was prenatal. Positive records were found for congenital urologic malformations, such as hypospadias, cryptorchidism, polycystic ovarian syndrome and others, which are detailed in this article. It should be emphasized that the study shows that its incidence increases when combined with other factors, such as pre-term delivery, tobacco use, obesity during pregnancy, and others. As a result of these pathologies, the annual cost in public health has increased by the misuse of endocrine disruptors such as pesticides.

Conclusions:

Most studies concluded that exposure to chemicals that cause some type of endocrine disruption are responsible for several pathologies during the course of life, increasing this possibility if exposure occurred during prenatal development.

Key words: endocrine disruptors, risk factors, endocrine system, exposure to environmental risks, congenital anomalies, pesticides.

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN.....	1
1.1 Marco Teórico:	1
1.2 Disruptores Endocrinos:	2
1.3 Productos Químicos:	3
1.3.1 Plaguicidas:	3
1.3.2 Bisfenol:	4
1.3.3 Ftalatos:	5
1.3.4 Dioxinas:	5
1.3.5 Organotinas:	5
1.4 Dimensión de la agroindustria en el Ecuador:	6
1.5 Afectación de los disruptores endocrinos al sistema reproductor:	9
2. MÉTODOS Y MATERIALES:.....	11
2.1 Diseño:	11
2.2 Estrategia de búsqueda:	11
2.3 Criterios de inclusión y exclusión:.....	11
2.4 Extracción de datos:	12
3. RESULTADOS:.....	13
4. DISCUSIÓN:	15
5. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES:	17
5.1 Conclusión:.....	17
5.2 Recomendación:	17
REFERENCIAS:	19
ANEXOS	21

1. INTRODUCCIÓN

1.1 Marco Teórico:

Existe un gran número de evidencia que sugiere que los productos químicos alteran el sistema endocrino, favoreciendo la aparición de enfermedades y trastornos reproductivos, tanto en hombres como en mujeres (Moreno Márquez & Núñez Álvarez, 2012). Hoy en día, los seres humanos en las distintas etapas de sus vidas están expuestos a químicos que alteran el sistema endócrino a través de la lactancia materna, el consumo de pescado, carne, y productos lácteos, a través de la inhalación y la ingestión de polvo, principalmente en áreas laborales (Casals-Casas & Desvergne, 2011).

Nos encontramos en una época que se encuentra cada vez más enfocada en la preservación del medio ambiente, en las repercusiones que tiene el mal manejo de éste en la salud pública y en el gasto que implica mantener la sostenibilidad de dicha salud, convirtiéndose en una preocupación internacional, dado que grandes cantidades de químicos han sido liberados al medio ambiente, especialmente por la revolución industrial, generando afecciones a la salud humana (Hauser et al., 2015).

En Ecuador existe todavía un inadecuado monitoreo y control en la manipulación de los compuestos químicos, como es el caso de los pesticidas y plaguicidas en las florícolas y en el sector agropecuario. Varios estudios indican el potencial de ciertos pesticidas de poder incrementar el riesgo de diferentes alteraciones en el sistema reproductor (Svechnikov, Stukenborg, Savchuck, & Söder, 2014). Por lo tanto, es necesario desarrollar nuevas y mejores técnicas para evitar los efectos secundarios que generan dichas sustancias en los habitantes de países en vías de desarrollo como en el Ecuador. Es de gran importancia que se continúe las investigaciones sobre el uso correcto de los químicos que generan interrupciones endocrinas y los efectos a futuro que estos generarían en la salud humana.

1.2 Disruptores Endocrinos:

Se denomina disruptor endócrino a un conjunto de sustancias químicas que tienen diferente origen, uso y estructura, teniendo la capacidad de alterar el equilibrio hormonal ya que pueden presentar propiedades estrogénicas o antiestrogénicas, androgénicas o antiandrogénicas, mimetizadores o antagonistas de las hormonas tiroideas, entre otras; provocando una serie de efectos adversos en la salud humana y animal (Moreno Márquez & Núñez Álvarez, 2012). Se trata de sustancias exógenas al organismo que interfieren con el equilibrio y en el desarrollo, estando involucradas en la producción, liberación, transporte y metabolismo por medio de su unión a receptores hormonales (Olmos, 2005). Después de unirse a los receptores, pueden desencadenar dos tipos de respuesta: imitar la acción hormonal, que se denomina efecto agonístico, o puede evitar la unión a los receptores, efecto antagónico. Actualmente se sabe que los disruptores pueden actuar alterando la síntesis de hormonas, vías metabólicas, modificando el aclaramiento plasmático o actuando directamente sobre la expresión génica mediante modificaciones genéticas sin cambiar las secuencias nucleotídicas (Costa, Spritzer, Hohl, & Bachega, 2014). Al tener la capacidad de actuar como mensajeros hormonales, generan cambios significativos en el organismo, los cuales incluyen: esterilidad, pérdida de la capacidad reproductora, muerte, deformaciones en los órganos reproductores, disminución en las respuestas del sistema inmunológico y tumores (Instituto de Investigaciones Clínicas “Dr. Américo Negrette,” Sojo, & Cotte, 2016)

Los disruptores endocrinos pueden contribuir sustancialmente a los trastornos y enfermedades reproductivas, de las cuales su costo en salud pública han ido aumentando con casi 15.000 millones de euros en la Unión Europea (Hauser et al., 2015). Las agencias ambientales han identificado un creciente número de contaminantes que generan alteraciones endocrinas, y estos pueden convertirse en un importante problema de salud pública (Moreno Márquez & Núñez Álvarez, 2012).

Las tasas de cáncer de células germinales testicular han ido creciendo entre los hombres jóvenes caucásicos, lo que podría indicar un componente genético. Sin embargo, los estudios recientes han demostrado que la genética sólo puede explicar el 20-25% de este padecimiento, lo que sugiere que existe un papel importante de factores ambientales, como los productos químicos que alteran al sistema endocrino (Hauser et al., 2015). Al ser compuestos que pueden presentar actividad estrogénica, estos podrán entrar fácilmente a las células ya que son solubles en lípidos y pueden ser transportados fácilmente a través de las membranas celulares para que posterior a esto exista una unión con su proteína receptora específica e ingrese al núcleo para finalmente fusionarse con el ADN, donde ocurre la transcripción, expresión y regulación genética, generando aquí las mutaciones y forman una celular cancerígena (Instituto de Investigaciones Clínicas “Dr. Américo Negrette” et al., 2016). Existen varios productos químicos tales como plaguicidas, bisfenol A, ftalatos, dioxinas y organotinas, que pueden interactuar con el sistema reproductor masculino y femenino, generando alteraciones del sistema endocrino induciendo efectos adversos que podrían presentarse durante el transcurso de la vida (Koskenniemi et al., 2015).

1.3 Productos Químicos:

Se describirán a continuación algunos de los disruptores endocrinos que fueron anteriormente estudiados y se indicará su repercusión en la salud (TABLA 1).

1.3.1 Plaguicidas:

Existe alrededor de 127 plaguicidas que generan algún tipo de alteración endocrina, los cuales la gran mayoría permanecen en el medio ambiente. Las familias químicas prominentes incluyen los pesticidas organoclorados, organofosfatos, carbamatos, triazinas y piretroides. La gran mayoría de organoclorados se encuentran prohibidos, uno de ellos el

diclorodifeniltricloroetano (DDT), que se sustituyó en 1975 por organofosfatos y carbamatos (Olmos, 2005).

Todavía existe contaminación por DDT principalmente en países en vías de desarrollo por su accesible costo. Éstos se pueden detectar en la leche materna humana y en el tejido adiposo, exhibiendo actividad estrogénica, antiestrogénica o antiandrogénica (Jørgensen et al., 2014). Cuando hay exposición en el desarrollo embrionario temprano puede generar cambios en el sistema reproductor, en la diferenciación sexual y durante la pubertad (Casals-Casas & Desvergne, 2011).

1.3.2 Bisfenol:

Es uno de los compuestos químicos de mayor producción en todo el mundo con un costo neto de más 7337 millones de dólares. Éste se puede encontrar en latas de alimentos envasados que se encuentran recubiertas por bisfenol A y epiclorohidrina (resina epoxi), estimándose un uso de 6,6mg/persona/día (Costa, Spritzer, Hohl, & Bachega, 2014). Algunos de estos fenoles son productos de descomposición de tensioactivos, que se encuentran en jabones y detergentes; se puede encontrar en sellantes dentales y puede incluso funcionar como aditivo en otros plásticos, tales como en el policloruro de vinilo (PVC) y derivados halogenados (hidrocarburos), que se utilizan ampliamente como retardantes de llama (Hwang, Park, Yi, & Choi, 2011).

Su exposición es generalizada, produciendo efectos asociados con el aumento de la prevalencia de hipotiroidismo, trastornos reproductivos, enfermedad cardiovasculares y diabetes; se ha identificado en muestras de orina en aproximadamente el 95% de la población norteamericana, siendo las mujeres embarazadas las más susceptibles a contaminación, ya que se han podido identificar la presencia de disruptores endocrinos en líquido amniótico y en la sangre del cordón umbilical al nacer, indicando que la exposición durante el

periodo prenatal presenta mayor riesgo que en cualquier otro lapso de vida (Costa et al., 2014).

1.3.3 Ftalatos:

Derivados de la Nafta, son plastificantes utilizados como suavizantes que pueden ser encontrados en las pinturas industriales, disolventes, juguetes, cosméticos y hasta en las bolsas de transfusión sanguínea (Instituto de Investigaciones Clínicas “Dr. Américo Negrette” et al., 2016). Las principales vías de contaminación son a través de la vía oral y por absorción en piel; existe evidencia que durante las primeras etapas de desarrollo pueden propagarse por vía transplacentaria y durante la lactancia (Costa et al., 2014).

1.3.4 Dioxinas:

Comprenden un grupo de compuestos organoclorados que se utilizan como aisladores, retardadores de llama, lubricantes, ignífugos, los cuales tienen propiedades de bioacumulación (Casals-Casas & Desvergne, 2011). Sus componentes son capaces de acumularse en el tejido adiposo sin poder ser fácilmente metabolizadas y excretadas, teniendo una vida media de aproximadamente 8 años (Costa et al., 2014). Se conoce incluso que en la guerra de Vietnam las personas que fueron expuestas a un tipo de digoxina, conocido generalmente como el “Agente Naranja”, sufrieron múltiples enfermedades degenerativas del sistema nervioso, diferentes tipos de cáncer, enfermedades tiroideas y trastornos en el desarrollo sexual. (Embid, 2005).

1.3.5 Organotinas:

Son ampliamente utilizadas como plaguicidas agrícolas, agentes antifúngicos, estabilizadores para plásticos, catalizadores industriales y aditivos para pintura de barcos (Mexico. Secretaría de Salubridad y Asistencia., Instituto Nacional de Salud Pública (Mexico), & Centro Nacional de Información y Documentación en

Salud (Mexico), 2009). La exposición humana se produce a través de alimentos: peces, ostras o agua contaminada, generando efectos sobre la reproducción masculina y femenina (Mead, 2009). Profundizando más sobre sus efectos adversos, se demostró que induce una anormalidad sexual irreversible en las mujeres, denominada imposición, lo que resulta en un deterioro de la capacidad reproductiva y posiblemente en la esterilidad (Costa et al., 2014).

Tabla 1. Disruptores Endocrinos y su repercusión sobre la salud

DISRUPTOR ENDOCRINO	EFECTOS SOBRE LA SALUD								
	Trastornos reproductivos	Síndrome de ovario poliquístico	Síndrome de pubertad precoz femenina	Fertilidad	Cáncer testicular	Cáncer de próstata	Cáncer de mama	Cáncer de tiroides	Síndrome
Plaguicidas	√	-	√	√	√	√	√	√	√
Bisfenol	-	√	√	√	-	-	-	√	√
Ftalatos	√	-	-	√	√	-	-	-	√
Dioxinas	√	-	√	√	√	√	√	√	√
Organotinas	√	-	-	√	-	-	-	-	√

Adaptado de: Instituto de Investigaciones Clínicas “Dr. Américo Negrette” et al., 2016.

1.4 Dimensión de la agroindustria en el Ecuador:

La superficie agropecuaria del Ecuador ha ido aumentando con el pasar del tiempo, en el año 2013 se calculó un total de 2'813.217 hectáreas; 1.559.757 cultivos permanentes, 1.244.134 cultivos transitorios y 9.327 florícolas. Para el año 2015 este valor aumentó a 5'414.388 hectáreas. De la superficie sembrada y/o plantada con cultivos permanentes y transitorios en el 50% y el 75% respectivamente, se aplicó algún tipo de insumo de origen químico y apenas en

el 4% de la superficie cultivada con transitorios se usó insumos orgánicos (Instituto Nacional de Estadísticas y Censos, 2015) (FIGURA 1).

Por disposiciones legales y el control post-registro que realiza la Agencia para el Aseguramiento de la Calidad del Agro (AGROCALIDAD) dentro del Ministerio de Agricultura, el grado de toxicidad de los agroquímicos usados en cultivos se encuentra etiquetados por colores según su peligro (FIGURA 2). Aún con esta referencia, 8 de cada 10 personas que manipulan estos agroquímicos no son suficientemente capacitadas en el uso y manejo de agroquímicos y más de 70% no leen la etiqueta ni sus precauciones antes de utilizarlos (Instituto Nacional de Estadísticas y Censos, 2015) (FIGURA 2).

Al momento de elegir el producto, el común de las personas lo escoge por su precio (22,23%) y por su eficacia (34,32%), siendo más prevalente en personas que no han recibido ninguna educación o sólo alguna formación básica (Instituto Nacional de Estadísticas y Censos, 2015) (FIGURA 3).

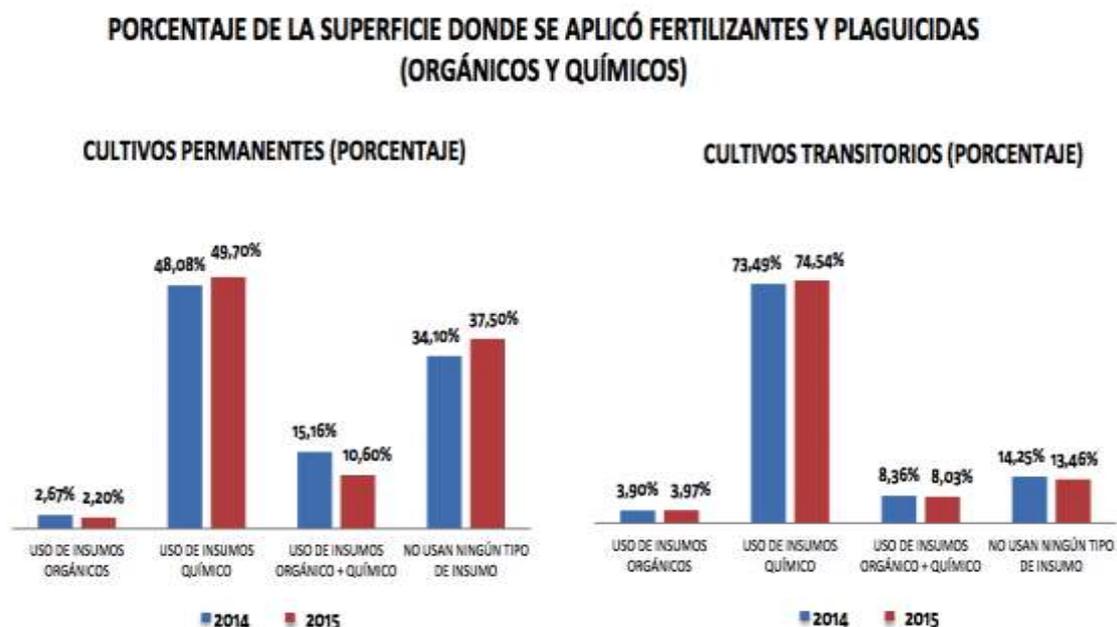
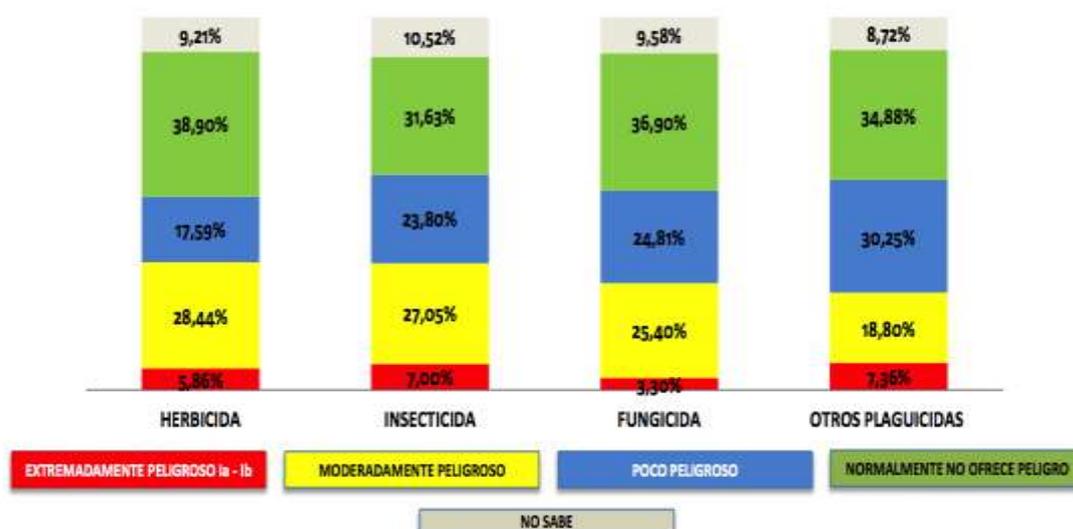


Figura 1. Porcentaje de la superficie donde se aplicó fertilizantes y plaguicidas. Tomado de: INEC – Encuesta y superficie y producción agropecuaria continua (ESPAC) 2015.

GRADO DE TOXICIDAD DE LOS AGROQUÍMICOS USADOS EN CULTIVOS PERMANENTES (PORCENTAJE)



GRADO DE TOXICIDAD DE LOS AGROQUÍMICOS USADOS EN CULTIVOS TRANSITORIOS (PORCENTAJE)

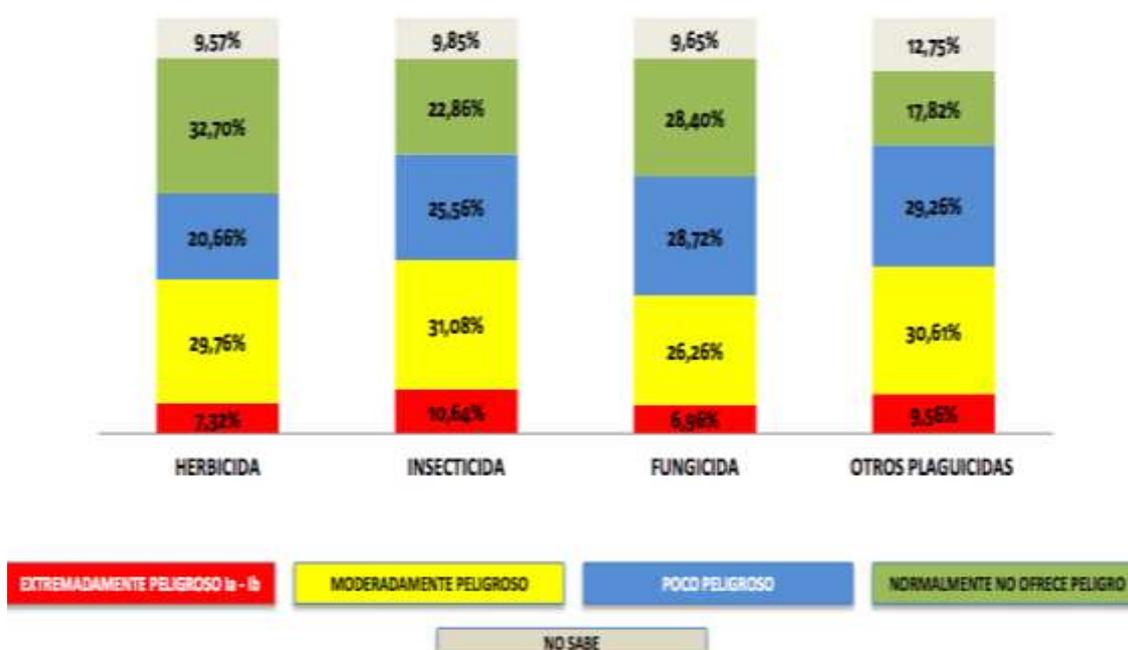


Figura 2. Grado de toxicidad de los agroquímicos en cultivos transitorios y permanentes. Tomado de: INEC – Encuesta y superficie y producción agropecuaria continua (ESPAC) 2015.

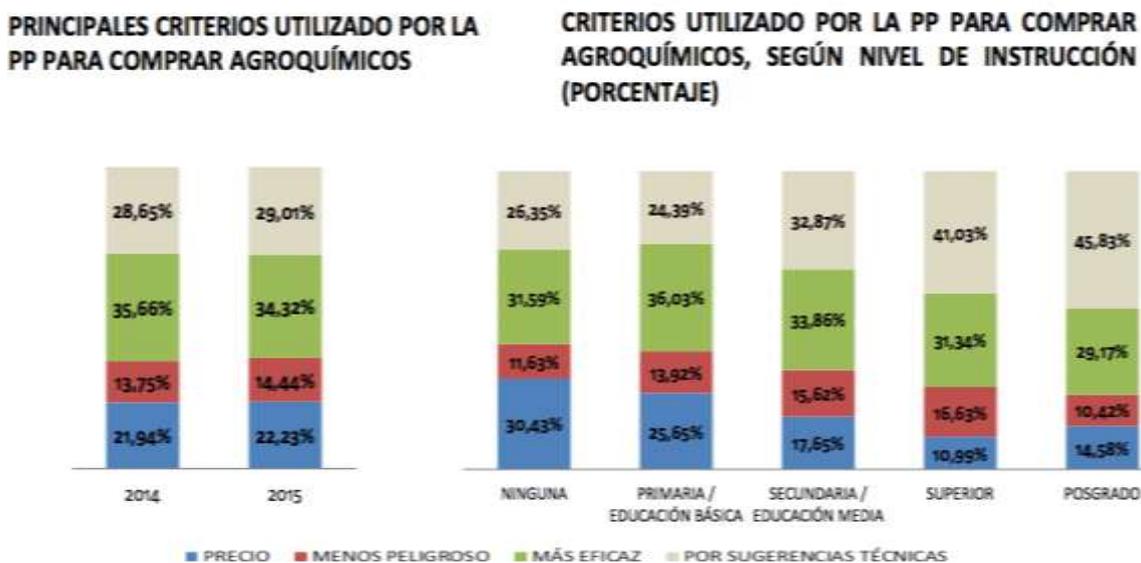


Figura 3: Criterios utilizados para comprar agroquímicos. Tomado de: INEC – Encuesta y superficie y producción agropecuaria continua (ESPAC) 2015.

1.5 Afectación de los disruptores endocrinos al sistema reproductor:

Inicialmente se asumió que los disruptores endocrinos ejercen efecto al unirse a los receptores hormonales y factores de transcripción, pero actualmente se conoce que también pueden alterar la expresión de enzimas implicadas en la síntesis o catabolismo de esteroides. Los estudios de monitoreo han identificado estos compuestos en adultos, niños, mujeres embarazadas y fetos. Entre las enfermedades del tracto reproductivo asociadas con la exposición a éstos se encuentran: la pubertad precoz, el síndrome de ovario poliquístico, la insuficiencia ovárica prematura, la reducción de la fertilidad masculina, mala calidad del semen y aumento en la incidencia de criptorquidia e hipospadia. Además, estos químicos pueden ser almacenados durante varios años en los adipocitos de los seres humanos y animales, causando efectos graves si su exposición ocurre durante los períodos críticos de desarrollo. (Costa et al., 2014)

De acuerdo con estudios prospectivos de cohortes, la criptorquidia congénita, es decir, el fracaso del descenso testicular en el fondo del escroto, aparece en 3-9% de los recién nacidos a término, y en más del 30% de los pretérmino (Campoy & Lechuga, 2011). En el Ecuador, en el 2014 se registraron un total

de 447 casos, de los cuales 286 casos fueron diagnosticados durante el primer año de vida (Instituto Nacional de Estadísticas y Censos, 2015). La criptorquidia congénita es un factor de riesgo bien establecido para el cáncer testicular y se asocia con la infertilidad. La incidencia en Dinamarca y en el Reino Unido han ido aumentando de acuerdo con estudios prospectivos de cohortes utilizando criterios diagnósticos similares (Hauser et al., 2015). Un grupo de expertos de la OMS planteó la hipótesis de que la exposición prenatal a sustancias químicas antiandrogénicas podría estar causalmente relacionada a su pathogenesis (Bergman, Heindel, Jobling, Kidd, & Zoeller, 2012). Las investigaciones en animales sugieren que durante el desarrollo del feto masculino, éste es especialmente susceptible a los efectos antiandrogénicos durante 8-14 semanas de gestación cuando el desarrollo del tracto reproductivo masculino se encuentra en transcurso de desarrollo. (Koskenniemi et al., 2015).

El tejido adiposo proporciona una buena alternativa para examinar estos contaminantes orgánicos persistentes solubles en grasa en el niño. Las concentraciones de contaminantes orgánicos persistentes ajustadas en lípidos parecen ser similares entre el suero y el tejido adiposo. Por este motivo, se realizó un estudio caso-control compuesto de 44 casos de criptorquidia y 38 controles por hernia inguinal, hernia umbilical o hidrocele, realizado en el Hospital Universitario de Turku, Finlandia y en Rigshospitalet, Copenhague, Dinamarca en el 2002 – 2006 (Koskenniemi et al., 2015).

2. MÉTODOS Y MATERIALES:

2.1 Diseño:

Se realizó una revisión narrativa de la literatura publicada referente a cómo los productos químicos afectan a la salud del hombre cotidiano, enfocándose en la manera que éstos actúan como disruptores endocrinos y provocan alteraciones genéticas irreversibles.

2.2 Estrategia de búsqueda:

Se llevó a cabo una búsqueda en PubMed, SciELO y en Google Académico de artículos y guías clínicas publicadas por diferentes sociedades y asociaciones profesionales tanto en Latinoamérica como en Europa sobre la incidencia de enfermedades reproductivas en el ámbito pediátrico y su relación con exposición prenatal a disruptores endocrinos.

Se decidió identificar términos específicos del tema usando palabras claves como: disruptores endocrinos, factores de riesgo, sistema endocrino, exposición a riesgos ambientales, anomalías congénitas, plaguicidas. Acotando lo anterior, se uso sinónimos, términos relacionados al tema de estudio y hubo uso de operadores como AND y OR para la recuperación de información y descartando los estudios que no eran relevantes para esta investigación. De esta forma se pudo ampliar la búsqueda, lo cual permitió escoger los mejores documentos de referencia. Esta búsqueda se hizo tanto en español como en inglés y se decidió usar artículos contemporáneos desde el año 2003 hasta el 2016. Se analizaron las referencias bibliográficas de los artículos seleccionados con el fin de rescatar otros estudios potencialmente importantes para verificar su fiabilidad.

2.3 Criterios de inclusión y exclusión:

Durante la búsqueda de artículos médicos se incluyó todo tipo de investigación que ofrecía algún tipo de relación entre la exposición de productos químicos y su efecto en la salud, principalmente si hubo una exposición prenatal. De igual

forma se incorporaron a los artículos que como conclusión apoyan la hipótesis de que la exposición a químicos genera algún tipo de alteración sobre la salud y presentan evidencia científica. Se incluyeron artículos, tanto en inglés como en español, durante el año 2003 hasta el año 2015, tanto artículos observacionales, cohorte, caso controles, corte transversal o una revisión sistémica.

El principal criterio de exclusión fue limitar aquellos que no incluyen información relevante ni evidencia actual sobre las afectaciones que tiene la exposición a disruptores endocrinos en la vida humana.

2.4 Extracción de datos:

Tras la búsqueda inicial se localizaron 150 estudios, se excluyeron 100 ya que no fueron relevantes para el objetivo de esta revisión. Finalmente fueron seleccionados los artículos que contenían información relacionada con el objetivo de este estudio; 9 revisiones bibliográficas, 6 artículos originales, 1 caso control y 2 de cohorte.

3. RESULTADOS:

Debido a la heterogeneidad de los estudios no fue posible realizar combinaciones, por este motivo se explicara a continuación los resultados de los estudios revisados.

En un estudio de cohorte realizado en 300 niños en el 2015 por investigadores franceses se evidenció que la exposición fetal a disruptores endocrinos ocasionó que éstos presenten hipospadias (40,00% vs 17,55%, odds ratio 3,13, 95% intervalo de confianza 2,11-4,65). Las sustancias fueron pinturas / disolventes / adhesivos (16,0%), detergentes (11,0%), pesticidas (9,0%), cosméticos (5,6%) y productos químicos industriales (4,0%) (Kalfa et al., 2015).

En ese mismo año se realizó un estudio caso-control sobre la asociación entre los niveles contaminantes orgánicos persistentes en el tejido adiposo y la incidencia de padecer criptorquidia en la infancia. Se presentaron cuarenta casos (11 daneses, 29 finlandeses) y 33 controles (ocho daneses, 25 finlandeses) que presentaban datos de las mediciones químicas obtenidas por biopsia. La duración de la lactancia materna y la edad en la operación fueron obtenidas para los análisis. Se demostró que las concentraciones de los químicos que se encontraban en el tejido adiposo se correlacionaron positivamente con la duración de la lactancia materna ($r_s = 0.58$, $p < 0.001$; $r_s = 0.79$, $p < 0.001$; $r_s = 0.78$, $p < 0.001$, respectivamente), la duración de la lactancia materna exclusiva ($r_s = 0,51$, $p < 0,001$, $r_s = 0,71$, $p < 0,001$ y $r_s = 0,68$, $p < 0,001$), y la edad materna ($r_s = 0,28$, $p = 0,002$; $r_s = 0,34$, $P = 0,01$ y $r_s = 0,30$, $p = 0,007$, respectivamente). De igual forma, se asoció la exposición a disruptores endocrinos (bifenilos policlorados, las dibenzo-p-dioxinas y dibenzofuranos policlorados) positivamente con la criptorquidia [OR 3,21 (IC 95% 1,29-9,09), OR 3,69 (IC 95% 1,45-10,9), respectivamente], al incluir el país de origen, la duración del amamantamiento y edad de los participantes. La duración de la lactancia materna explicó 48, 27 y 44%, respectivamente, de la variación en las concentraciones de los químicos en total. (Koskenniemi et al., 2015)

En Dinamarca se publicó un estudio en el 2014 en el cual fueron estudiados los hijos de horticultores y de padres agrícolas. Sus resultados fueron que los niños que tenían madres que trabajaban en la agricultura estaban en mayor riesgo de padecer criptorquidia (157 casos, HR 1,31, IC del 95% 1,12-1,53) en comparación con los niños que tenían madres en otras ocupaciones (15 511 casos) y más si la ocupación materna era de horticultura (72 casos, HR 1,20, IC del 95%: 0,95-1,52) (Jørgensen et al., 2014).

En América Latina, se realizó un estudio desde el 2001 al 2004 en Colombia donde se encontraron 83 registros positivos para alguna malformación congénita urológica, estableciendo una incidencia de 0,43%. Se encontró un riesgo incrementado para defectos renales con parto pre-término, odds ratio (OR)= 3,66; 95% IC [1,13-13,82] y presencia de enfermedad crónica en la madre OR= 6,18; 95% IC [1,09- 34,98]. Se encontró una asociación determinística con consanguinidad entre padres. Las asociaciones positivas para defectos genitales fueron bajo peso neonatal OR= 4,07; 95% IC [2,00-8,25], parto pre-término OR= 3,80; 95% IC [1,87-7,72], existencia de malformado en la familia OR= 2,30; 95% IC [1,02-5,25], y tabaquismo durante el embarazo OR= 5,36; IC [1,01- 28,51]. Una asociación determinística se encontró con la ingesta de alcohol durante el embarazo (Calderón & Zarante, 2006)

4. DISCUSIÓN:

El medio ambiente y los factores genéticos están íntimamente relacionados con el desarrollo normal de un individuo. La creciente incidencia de enfermedades relacionadas a la exposición a factores ambientales, en este caso a químicos que alteran el sistema endocrino, se ha evidenciado por varios estudios que indican el riesgo de desarrollar anomalías genitales en el periodo prenatal e incluso en generar alteraciones durante la adultez (Hauser et al., 2015). Las referencias bibliográficas concernientes al comprobado impacto que tienen los disruptores endócrinos en la salud humana frente a los hallazgos de la incidencia de algunos de estos en trastornos del sistema reproductivo nos permiten encontrar un claro nexo de causalidad que ameritaría la realización de un estudio de casos en el Ecuador, donde la regulación sanitaria podría no estar adecuadamente encausada en la protección de la salud humana.

La mayoría de estudios analizados durante el presente ejercicio fueron desarrollados en Europa y con años de estudio, mientras que en Ecuador no se detectó un estudio sobre el tema concreto. Si bien la base bibliográfica nos presenta un claro soporte para el entendimiento académico, sería importante vincular estos hallazgos frente a la realidad de nuestro país para comprender cuales de estos disruptores endocrinos, posiblemente ya prohibidos en otros países, continúan siendo utilizados en el Ecuador, especialmente en las zonas florícolas donde se ha evidenciado una alta incidencia de trastornos reproductivos como la criptorquidia congénita.

Los datos que refiere el INEC sobre el uso de plaguicidas en el Ecuador y la fuerte incidencia de alteraciones sexuales como la criptorquidia son un claro reflejo de que los estudios y hallazgos internacionales deben ser enfocados en la realidad nacional para determinar cuál ha sido el impacto e incidencia de estos en la salud humana y animal, y eventualmente proporcionar a Agrocalidad un marco técnico preventivo sugerido para precautelar la salud de los agricultores que día a día entran en contacto con este tipo de productos. De igual forma, y como resultado de esto, se generaría un claro beneficio

económico en la salud pública al poder prevenirse la exposición a disruptores endocrinos, evitando la morbilidad y posible mortalidad que estos generan en el ser humano.

En vista de los positivos resultados obtenidos del presente estudio, se ha decidido realizar un estudio descriptivo retrospectivo en la cual se estudiará las características de la población pediátrica atendida por criptorquidia en el Hospital IESS de la ciudad de Ibarra durante el año 2016 para poder obtener una recopilación de datos sobre la posible exposición a factores de riesgo que pudieron haber presentado las madres durante su embarazo y poder confirmar la relación entre ambos.

5. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES:

5.1 Conclusión:

La prevención de la exposición a ciertos químicos reduce la probabilidad de padecer enfermedades, discapacidades e incluso la muerte, reduciendo al mismo tiempo los gastos de atención en salud y otros costos sociales. La exposición a los disruptores endocrinos durante el período de desarrollo fetal es un factor importante dentro de este contexto. Los datos epidemiológicos basados en el aumento de la incidencia de alteraciones reproductivas tales como hipospadias, criptorquidia, síndrome de ovario poliquístico e infertilidad apoyan ampliamente la hipótesis del papel predominante que tienen estos disruptores endocrinos.

Aunque la exposición de estos en poblaciones adultas puede causar daño a la salud, la exposición en el periodo prenatal y en los lactantes es aún más relevante, ya que la susceptibilidad a los efectos adversos de los disruptores endocrinos es mucho mayor durante estos períodos. Estos efectos nocivos durante los períodos de desarrollo pueden ocurrir con la exposición a dosis mucho más bajas que las consideradas perjudiciales para los adultos.

5.2 Recomendación:

Los niveles de algunos disruptores endocrinos como las dioxinas han disminuido sustancialmente en los países desarrollados principalmente, pero la incidencia de alteraciones reproductivas no, lo que sugiere que existen otros factores de riesgo ambientales que no han sido estudiados a profundidad todavía. Por este motivo, surge la necesidad de realizar un estudio, priorizando zonas donde el tipo de agroindustria es más propensa al uso de este tipo de productos químicos, como es la provincia de Imbabura. Fruto de este estudio se podría iniciar una tabulación para recopilar un registro nacional de casos que permita estudiar la exposición de las madres a dichos productos los cuales presentan disruptores endocrinos, y así generar propuestas de políticas

públicas con el ente rector en la materia para buscar regular con más eficacia estos productos y por otro lado, generar conciencia en la población sobre cuales son los efectos adversos que la exposición a estos productos podría generar en el ser humano. Este registro nos podría permitir determinar el grado de incidencia de anomalías urogenitales existente en el país y correlacionar su incidencia por exposición ambiental en las diversas fases del desarrollo humano.

REFERENCIAS:

- Bergman, Å., Heindel, J., Jobling, S., Kidd, K., & Zoeller, R. T. (2012). *State of the science of endocrine disrupting chemicals*. Recuperado el 10 de Diciembre de 2016 de: <https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2012.03.020>
- Calderón, J. S., & Zarante, I. (2006). *Congenital urological anomalies: epidemiological description and associated risk factors in Colombia 2001-2004*. Arch Esp Urol, 59(1).
- Campoy, L. J., & Lechuga, A. (2011). Criptorquidia. *Hospital Universitario Puerta Del Mar*, 11.
- Casals-Casas, C., & Desvergne, B. (2011). *Endocrine Disruptors: From Endocrine to Metabolic Disruption*. Recuperado el 12 de Noviembre de 2016 de: <https://doi.org/10.1146/annurev-physiol-012110-142200>
- Costa, E. M. F., Spritzer, P. M., Hohl, A., & Bachega, T. a S. S. (2014). *Effects of endocrine disruptors in the development of the female reproductive tract*. Recuperado el 15 de Noviembre de 2016 de: <https://doi.org/10.1590/0004-2730000003031>
- Embid, A. (2005). Sida químico, dioxinas y agente naranja. *Revista de Medicinas Complementarias, Medicina Holística*.
- Gilannejad, N., Dorafshan, S., Heyrati, F. P., Soofiani, N. M., Asadollah, S., Martos-Sitcha, J. A., ... Martínez-Rodríguez, G. (2016). *Vitellogenin expression in wild cyprinid *Petroleuciscus esfahani* as a biomarker of endocrine disruption along the Zayandeh Roud River, Iran*. Chemosphere. Recuperado el 28 de Agosto de 2016 de: <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2015.09.106>
- Hauser, R., Skakkebaek, N. E., Hass, U., Toppari, J., Juul, A., Andersson, A. M., ... Trasande, L. (2015). *Male reproductive disorders, diseases, and costs of exposure to endocrine-disrupting chemicals in the European Union*. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism,. Recuperado el 18 de Agosto de 2016 de: <https://doi.org/10.1210/jc.2014-4325>
- Hwang, K.-A., Park, S.-H., Yi, B.-R., & Choi, K.-C. (2011). *Gene alterations of ovarian cancer cells expressing estrogen receptors by estrogen and bisphenol a using microarray analysis*. Laboratory Animal Research.

Recupero el 25 de Noviembre de 2016 de:
<https://doi.org/10.5625/lar.2011.27.2.99>

Instituto de Investigaciones Clínicas "Dr. Américo Negrette," F., Sojo, F., & Cotte, C. (2016). *Investigación clínica. Investigación Clínica* (Vol. 57). Universidad del Zulia. Recuperado el 16 de Noviembre de 2016 de:
http://www.scielo.org.ve/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0535-51332016000100009&lng=es&nrm=iso&tlng=es

Instituto Nacional de Estadísticas y Censos. (2015). Información Ambiental En La Agricultura. Recuperado el 28 de Septiembre de 2016 de:
<http://www.ecuadorencifras.gob.ec/informacion-agroambiental/>

Jørgensen, K. T., Jensen, M. S., Toft, G. V., Larsen, A. D., Bonde, J. P., & Hougaard, K. S. (2014). *Risk of cryptorchidism among sons of horticultural workers and farmers in Denmark*. *Scandinavian Journal of Work, Environment and Health*. Recuperado el 25 de Octubre de 2016:
<https://doi.org/10.5271/sjweh.3399>

Juul, A., Almstrup, K., Andersson, A.-M., Jensen, T. K., Jørgensen, N., Main, K. M., ... Skakkebaek, N. E. (2014). *Possible fetal determinants of male infertility*. *Nat Rev Endocrinol*. Recuperado el 15 de Septiembre de 2016 de: <http://dx.doi.org/10.1038/nrendo.2014.97>

Kalfa, N., Paris, F., Philibert, P., Orsini, M., Broussous, S., Fauconnet-Servant, N., ... Sultan, C. (2015). *Is Hypospadias Associated with Prenatal Exposure to Endocrine Disruptors? A French Collaborative Controlled Study of a Cohort of 300 Consecutive Children Without Genetic Defect*. *European Urology*. Recuperado el 10 de Octubre de 2016 de:
<https://doi.org/10.1016/j.eururo.2015.05.008>

Koskenniemi, J. J., Virtanen, H. E., Kiviranta, H., Damgaard, I. N., Matomäki, J., Thorup, J. M., ... Toppari, J. (2015). *Association between levels of persistent organic pollutants in adipose tissue and cryptorchidism in early childhood: a case-control study*. *Environmental Health: A Global Access Science Source*. Recuperado el 16 de Junio de 2016 de:
<https://doi.org/10.1186/s12940-015-0065-0>

Mexico. Secretaría de Salubridad y Asistencia., M. N., Instituto Nacional de

- Salud Pública (Mexico), & Centro Nacional de Información y Documentación en Salud (Mexico). (2009). *Salud pública de México. Salud Pública de México* (Vol. 51). Recuperado el 28 de Julio de 2016 de: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0036-36342009000300021&lng=es&nrm=iso&tlng=es
- Mead, M. N. (2009). El bagaje de las proteínas: la toxicidad de las organotinas ligada a la interferencia con el proteasoma. *Salud Pública de México*. Recuperado el 28 de Julio de 2016 de: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0036-36342009000300021&lng=es&nrm=iso&tlng=es
- Michalakis, M., Tzatzarakis, M. N., Kovatsi, L., Alegakis, A. K., Tsakalof, A. K., & Heretis, I. (2014). *Hypospadias in offspring is associated with chronic exposure of parents to organophosphate and organochlorine pesticides*. *Toxicology Letters*. Recuperado el 28 de Junio de 2016 de: <https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2013.10.015>
- Moreno Márquez, E. M., & Núñez Álvarez, A. (2012). Disruptores endocrinos, un posible riesgo tóxico en productos de consumo habitual. *Unirevista.es*, ISSN-E 2254-7169.
- Olmos, B. T. (2005). *Exposición medioambiental a xenoestrógenos y riesgo de criptorquidia e hipospadias*.
- Svechnikov, K., Stukenborg, J.-B., Savchuck, I., & Söder, O. (2014). *Similar causes of various reproductive disorders in early life*. *Asian Journal of Andrology*, Recuperado el 26 de Julio del 2016 de: <https://doi.org/10.4103/1008-682X.122199>

ANEXOS

Anexo 1. Estrategias de Búsqueda:

Búsqueda electrónica número 1	
Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	MEDLINE
Plataforma	PubMed
Fecha de búsqueda	10/12/2016
Rango de fechas para la búsqueda	Sin restricciones
Restricciones de idioma	Ninguna
Otras restricciones para la búsqueda	Filtro: "Child: birth -18 years"
Estrategia de búsqueda y resultados	#1 "Urogenital Abnormalities"[Mesh] (55675) #2 "Cryptorchidism"[Mesh] (7724) #3 #1 OR #2 (55675) #4 "Agrochemicals"[Mesh] (91644) #5 "Pesticides"[Mesh] (84625) #6 #4 OR #5 (91644) #7 #3 AND #6 (81) #8 Filters activated: Child: birth-18 years (35)

Listado de referencias identificadas:

1: Le Cornet C, Fervers B, Dalton SO, Feychting M, Pukkala E, Tynes T, Hansen J, Nordby KC, Béranger R, Kauppinen T, Uuksulainen S, Wiebert P, Woldbæk T, Skakkebæk NE, Olsson A, Schüz J. Testicular germ cell tumours and parental occupational exposure to pesticides: a register-based case-control study in the Nordic countries (NORD-TEST study). *Occup Environ Med*. 2015 Nov;72(11):805-11. doi: 10.1136/oemed-2015-102860. PubMed PMID: 26304777.

2: Michalakis M, Tzatzarakis MN, Kovatsi L, Alegakis AK, Tsakalof AK, Heretis I, Tsatsakis A. Hypospadias in offspring is associated with chronic exposure of parents to organophosphate and organochlorine pesticides. *Toxicol Lett.* 2014 Oct 15;230(2):139-45. doi: 10.1016/j.toxlet.2013.10.015. PubMed PMID: 24388412.

3: Carmichael SL, Yang W, Roberts EM, Kegley SE, Wolff C, Guo L, Lammer EJ, English P, Shaw GM. Hypospadias and residential proximity to pesticide applications. *Pediatrics.* 2013 Nov;132(5):e1216-26. doi: 10.1542/peds.2013-1429. PubMed PMID: 24167181; PubMed Central PMCID: PMC3813401.

4: [Abnormalities and reproductive damage - a risk for workers in plant nurseries and their children due to hormonally active pesticides]. *Kinderkrankenschwester.* 2013 Jun;32(6):238. German. PubMed PMID: 23822064.

5: Meeker JD. Exposure to environmental endocrine disruptors and child development. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2012 Oct;166(10):952-8. Review. PubMed PMID: 23367522.

6: DiVall SA. The influence of endocrine disruptors on growth and development of children. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2013 Feb;20(1):50-5. doi: 10.1097/MED.0b013e32835b7ee6. Review. PubMed PMID: 23222850.

7: Gaspari L, Sampaio DR, Paris F, Audran F, Orsini M, Neto JB, Sultan C. High prevalence of micropenis in 2710 male newborns from an intensive-use pesticide area of Northeastern Brazil. *Int J Androl.* 2012 Jun;35(3):253-64. doi:

10.1111/j.1365-2605.2011.01241.x. PubMed PMID: 22372605.

8: Gabel P, Jensen MS, Andersen HR, Baelum J, Thulstrup AM, Bonde JP, Toft G. The risk of cryptorchidism among sons of women working in horticulture in Denmark: a cohort study. *Environ Health*. 2011 Nov 14;10:100. doi: 10.1186/1476-069X-10-100. PubMed PMID: 22082298; PubMed Central PMCID: PMC3250937.

9: Rocheleau CM, Romitti PA, Sanderson WT, Sun L, Lawson CC, Waters MA, Stewart PA, Olney RS, Reefhuis J. Maternal occupational pesticide exposure and risk of hypospadias in the National Birth Defects Prevention Study. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2011 Nov;91(11):927-36. doi: 10.1002/bdra.22860. PubMed PMID: 21954192.

10: Shekharyadav C, Bajpai M, Kumar V, Ahmed RS, Gupta P, Banerjee BD.

Polymorphism in CYP1A1, GSTM1, GSTT1 genes and organochlorine pesticides in the etiology of hypospadias. *Hum Exp Toxicol*. 2011 Oct;30(10):1464-74. doi: 10.1177/0960327110392402. PubMed PMID: 21300689.

11: Tren R, Roberts D, Maharaj R, Blumberg L, Hess K, Bate R, Urbach J, Attaran A. DDT and urogenital malformations in newborn boys in a malarial area. *BJU Int*. 2010 Nov;106(10):1556-8; author reply 1558-60. doi: 10.1111/j.1464-410X.2010.09915_3.x. PubMed PMID: 20977597.

12: Bustamante Montes LP, Waliszewski S, Hernández-Valero M, Sanín-Aguirre L, Infanzón-Ruiz RM, Jañas AG. [Prenatal exposure to organochlorine

pesticides and cryptorchidism]. *Cien Saude Colet*. 2010 Jun;15 Suppl 1:1169-74. Spanish. PubMed

PMID: 20640275.

13: Carmichael SL, Herring AH, Sjödin A, Jones R, Needham L, Ma C, Ding K, Shaw GM. Hypospadias and halogenated organic pollutant levels in maternal mid-pregnancy serum samples. *Chemosphere*. 2010 Jul;80(6):641-6. doi: 10.1016/j.chemosphere.2010.04.055. PubMed PMID: 20494400; PubMed Central PMCID: PMC2944405.

14: Giordano F, Abballe A, De Felip E, di Domenico A, Ferro F, Grammatico P, Ingelido AM, Marra V, Marrocco G, Vallasciani S, Figà-Talamanca I. Maternal exposures to endocrine disrupting chemicals and hypospadias in offspring. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2010 Apr;88(4):241-50. doi: 10.1002/bdra.20657. PubMed PMID: 20196143.

15: Lubick N. Examining DDT's urogenital effects. *Environ Health Perspect*. 2010 Jan;118(1):A18. doi: 10.1289/ehp.118-a18. PubMed PMID: 20061222; PubMed Central PMCID: PMC2831981.

16: Bornman R, de Jager C, Worku Z, Farias P, Reif S. DDT and urogenital malformations in newborn boys in a malarial area. *BJU Int*. 2010 Aug;106(3):405-11. doi: 10.1111/j.1464-410X.2009.09003.x. PubMed PMID: 19849691.

17: Rocheleau CM, Romitti PA, Dennis LK. Pesticides and hypospadias: a meta-analysis. *J Pediatr Urol*. 2009 Feb;5(1):17-24. doi: 10.1016/j.jpuro.2008.08.006. Review. PubMed PMID: 18848807.

18: Brucker-Davis F, Ducot B, Wagner-Mahler K, Tommasi C, Ferrari P, Pacini P, Boda-Buccino M, Bongain A, Azuar P, Fénichel P. [Environmental pollutants in maternal milk and cryptorchidism]. *Gynecol Obstet Fertil*. 2008 Sep;36(9):840-7. doi: 10.1016/j.gyobfe.2008.06.024. French. PubMed PMID: 18707911.

19: Andersen HR, Schmidt IM, Grandjean P, Jensen TK, Budtz-Jørgensen E, Kjaerstad MB, Baelum J, Nielsen JB, Skakkebaek NE, Main KM. Impaired reproductive development in sons of women occupationally exposed to pesticides during pregnancy. *Environ Health Perspect*. 2008 Apr;116(4):566-72. doi: 10.1289/ehp.10790. PubMed PMID: 18414644; PubMed Central PMCID: PMC2290975.

20: Fernandez MF, Olmos B, Granada A, López-Espinosa MJ, Molina-Molina JM, Fernandez JM, Cruz M, Olea-Serrano F, Olea N. Human exposure to endocrine-disrupting chemicals and prenatal risk factors for cryptorchidism and hypospadias: a nested case-control study. *Environ Health Perspect*. 2007 Dec;115 Suppl 1:8-14. doi: 10.1289/ehp.9351. PubMed PMID: 18174944; PubMed Central PMCID: PMC2174399.

21: Pierik FH, Klebanoff MA, Brock JW, Longnecker MP. Maternal pregnancy serum level of heptachlor epoxide, hexachlorobenzene, and beta hexachlorocyclohexane and risk of cryptorchidism in offspring. *Environ Res*. 2007 Nov;105(3):364-9. PubMed PMID: 17532317; PubMed Central PMCID: PMC2077301.

22: Fernandez MF, Molina-Molina JM, Lopez-Espinosa MJ, Freire C, Campoy C, Ibarluzea J, Torne P, Pedraza V, Olea N. Biomonitoring of environmental

estrogens in human tissues. *Int J Hyg Environ Health*. 2007 May;210(3-4):429-32. PubMed PMID: 17296326.

23: Brouwers MM, Feitz WF, Roelofs LA, Kiemeneij LA, de Gier RP, Roeleveld N. Risk factors for hypospadias. *Eur J Pediatr*. 2007 Jul;166(7):671-8. PubMed PMID: 17103190.

24: Damgaard IN, Skakkebaek NE, Toppari J, Virtanen HE, Shen H, Schramm KW, Petersen JH, Jensen TK, Main KM; Nordic Cryptorchidism Study Group.. Persistent pesticides in human breast milk and cryptorchidism. *Environ Health Perspect*. 2006 Jul;114(7):1133-8. PubMed PMID: 16835070; PubMed Central PMCID: PMC1513324.

25: Carbone P, Giordano F, Nori F, Mantovani A, Taruscio D, Lauria L, Figà-Talamanca I. Cryptorchidism and hypospadias in the Sicilian district of Ragusa and the use of pesticides. *Reprod Toxicol*. 2006 Jul;22(1):8-12. PubMed PMID: 16530380.

26: Waliszewski SM, Infanzon RM, Arroyo SG, Pietrini RV, Carvajal O, Trujillo P, Hayward-Jones PM. Persistent organochlorine pesticides levels in blood serum lipids in women bearing babies with undescended testis. *Bull Environ Contam Toxicol*. 2005 Nov;75(5):952-9. PubMed PMID: 16400584.

27: Paris F, Jeandel C, Servant N, Sultan C. Increased serum estrogenic bioactivity in three male newborns with ambiguous genitalia: a potential consequence of prenatal exposure to environmental endocrine disruptors. *Environ Res*. 2006 Jan;100(1):39-43. PubMed PMID: 16274687.

28: Bhatia R, Shiao R, Petreas M, Weintraub JM, Farhang L, Eskenazi B. Organochlorine pesticides and male genital anomalies in the child health and development studies. *Environ Health Perspect.* 2005 Feb;113(2):220-4. PubMed PMID: 15687061; PubMed Central PMCID: PMC1277868.

29: Longnecker MP, Klebanoff MA, Dunson DB, Guo X, Chen Z, Zhou H, Brock JW. Maternal serum level of the DDT metabolite DDE in relation to fetal loss in previous pregnancies. *Environ Res.* 2005 Feb;97(2):127-33. PubMed PMID: 15533328.

30: Pierik FH, Burdorf A, Deddens JA, Juttmann RE, Weber RF. Maternal and paternal risk factors for cryptorchidism and hypospadias: a case-control study in newborn boys. *Environ Health Perspect.* 2004 Nov;112(15):1570-6. PubMed PMID:15531444; PubMed Central PMCID: PMC1247623.

31: Wang J, Wang B. [Study on risk factors of cryptorchidism]. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi.* 2002 Jun;23(3):190-3. Chinese. PubMed PMID: 12411087.

32: Longnecker MP, Klebanoff MA, Brock JW, Zhou H, Gray KA, Needham LL, Wilcox AJ. Maternal serum level of 1,1-dichloro-2,2-bis(p-chlorophenyl)ethylene and risk of cryptorchidism, hypospadias, and polythelia among male offspring. *Am J Epidemiol.* 2002 Feb 15;155(4):313-22. PubMed PMID: 11836195.

33: Hosie S, Loff S, Witt K, Niessen K, Waag KL. Is there a correlation between organochlorine compounds and undescended testes? *Eur J Pediatr Surg.* 2000 Oct;10(5):304-9. PubMed PMID: 11194541.

34: Weidner IS, Møller H, Jensen TK, Skakkebaek NE. Cryptorchidism and hypospadias in sons of gardeners and farmers. *Environ Health Perspect.* 1998 Dec;106(12):793-6. PubMed PMID: 9831539; PubMed Central PMCID: PMC1533236.

35: García-Rodríguez J, García-Martín M, Nogueras-Ocaña M, de Dios Luna-del-Castillo J, Espigares García M, Olea N, Lardelli-Claret P. Exposure to pesticides and cryptorchidism: geographical evidence of a possible association. *Environ Health Perspect.* 1996 Oct;104(10):1090-5. PubMed PMID: 8930551; PubMed Central PMCID: PMC1469503