

# Exposición a disruptores endocrinos y alteraciones del tracto urogenital masculino (criptorquidia e hipospadias)

Mariana F. Fernández / Begoña Olmos / Nicolás Olea

Laboratorio de Investigaciones Médicas, Hospital Universitario San Cecilio, Universidad de Granada, Granada, España.

(Exposure to endocrine disruptors and male urogenital tract malformations [cryptorchidism and hypospadias])

## Resumen

**Antecedentes:** Se ha sugerido que la exposición materno-infantil a compuestos hormonalmente activos (disruptores endocrinos) tiene en la etapa intrauterina una de sus fases más comprometidas.

**Objetivo:** Revisar los estudios epidemiológicos, nacionales e internacionales, publicados entre 1990 y el primer trimestre de 2006, que tuvieran como hipótesis la asociación entre la exposición humana a disruptores endocrinos y el riesgo de criptorquidia e hipospadias.

**Métodos:** Se han buscado artículos en MEDLINE/PubMed mediante las palabras clave: disruptores endocrinos, xenoestrógenos, pesticidas organoclorados y criptorquidia e hipospadias. La selección de los 16 trabajos incluidos se hizo atendiendo al diseño y la población de estudio, las medidas de exposición empleadas, los criterios de exclusión e inclusión establecidos y el análisis estadístico utilizado.

**Resultados y conclusiones:** Aunque los estudios aquí revisados no son concluyentes para confirmar la asociación entre disruptores endocrinos y riesgo de malformación del tracto genitourinario, tampoco demuestran la falta de tal asociación. Por este motivo parece razonable sugerir que este aspecto de la patología hormonal debería investigarse más en profundidad, resolviendo, al menos, el diagnóstico adecuado de los individuos y la estimación de la exposición a múltiples compuestos químicos, contaminantes ambientales, que actúan conjuntamente a través de mecanismos similares a las hormonas endógenas.

**Palabras clave:** Disruptores endocrinos. Estrógenos ambientales. Criptorquidia. Hipospadias. Factores de riesgo. Exposición ocupacional. Pesticidas. Revisión sistemática.

## Abstract

**Background:** It has been proposed that the intrauterine period of child-mother exposure to hormonally active compounds (endocrine disruptors) is of critical importance.

**Objective:** We reviewed all Spanish and English-language epidemiological studies published between 1990 and the first trimester of 2006 that studied the possible association between human exposure to chemical compounds and the risk of cryptorchidism and/or hypospadias.

**Methods:** The MEDLINE (PubMed) database was searched using the following key words: endocrine disruptors, organochlorine pesticides, xenoestrogens, cryptorchidism and hypospadias. Selection of the 16 studies included was based on the following criteria: study design and population, the measures of exposure used, inclusion and exclusion criteria, and the statistical analysis used.

**Results and conclusions:** Although the studies reviewed do not conclusively confirm the association between exposure to endocrine disruptors and the risk of male genital malformation, this association cannot be ruled out. Further in-depth investigation of this association is required. Issues that remain to be resolved are the diagnostic classification to be used and appropriate measurement of exposure to multiple chemical compounds and environmental contaminants that act conjointly through mechanisms similar to endogenous hormones.

**Key words:** Endocrine disruptors. Environmental estrogens. Cryptorchidism. Hypospadias. Risk factors. Occupational exposure. Pesticides. Systematic review.

**Correspondencia:** Mariana F. Fernández Cabrera.  
Laboratorio de Investigaciones Médicas.  
Hospital Universitario San Cecilio.  
Avda. Dr. Oloriz, s/n. 18012 Granada. España.  
Correo electrónico: marieta@ugr.es

**Recibido:** 23 de agosto de 2006.  
**Aceptado:** 6 de noviembre de 2006.

## Introducción

La descripción pormenorizada de las alteraciones en la función reproductora de algunas especies de animales salvajes, junto con la demostración de la exposición humana y animal a contaminantes químicos, contribuyó decisivamente a generar, hace ahora más de 15 años, lo que hoy día se conoce como hipótesis de la disrupción endocrina<sup>1</sup>. Esta hipótesis cuestiona los paradigmas en que se fundamenta el con-

**Tabla 1. Compuestos químicos incluidos en el censo de disruptores endocrinos**

Compuestos	Usos y vías de exposición
DDT y sus metabolitos o,p'-DDT p,p'-DDT o,p'-DDD p,p'-DDD p,p'-DDE	Pesticida: DDT fue prohibido en 1972, pero este producto, así como sus metabolitos, aparecen aún hoy en día en la sangre y los tejidos humanos
Dieldrín	Pesticida prohibido en Estados Unidos en 1974
Clordecona (Kepona)	Pesticida prohibido en Estados Unidos en 1977
Endosulfán y compuestos relacionados: α-endosulfán β-endosulfán Endosulfán-éter Endosulfán-diol	Pesticidas actualmente en uso
Metoxicloro e hidroximetabolitos	Pesticida estructuralmente similar a DDT
Toxafeno	Pesticida prohibido en Estados Unidos en 1982
Alquilfenol polietoxilatos (n < 2)	Surfactantes industriales presentes en detergentes; componentes de plásticos con propiedades antioxidantes y/o maleables
Alquilfenoles (R > 4 carbonos): p-nonilfenol p-octilfenol	
Ftalatos: n-butil ftalato Benzilbutilftalato	Plastificantes del PVC Cosméticos
Bisfenol A y compuestos relacionados	Precursores de resinas epoxi; subproductos de plásticos tras digestión microbiana
Bisfenol F Bisfenol AF	
Butilhidroxianisol (BHA)	Antioxidante
PCB	Transformadores eléctricos, prohibidos en 1970
Fenilfenol	Limpiadores, desinfectantes
Ácido amsónico	Blanqueadores
PBB	Retardadores de la llama
PBDE	Retardadores de la llama

DDD: diclorodifenildicloroetano; DDE: diclodifenildicloroetano; DDT: clofenotano; PBB: bifenoles polibramados; PBDE: éteres de difenilo polibramados; PCB: bifenilos policlorados; PVC: cloruro de polivinilo.

trol y la regulación del uso de los compuestos químicos y sugiere que algunos de los contaminantes ambientales, introducidos en el medio por la actividad humana, se comportan como hormonas, alterando la homeostasis hormonal y originando un desequilibrio en el balance de estrógenos, andrógenos, progestágenos y hormonas tiroideas, lo que provocaría un problema de salud medioambiental. De forma resumida, la hipótesis de disrupción endocrina sugiere que el efecto de

estos compuestos: a) se produce a través de mecanismos de acción diversos, relacionados todos ellos con la acción hormonal; b) es especialmente evidente en períodos críticos del desarrollo o en momentos de susceptibilidad particular; c) la expresión del efecto puede ser tardía en la vida del individuo expuesto, e incluso presentarse transgeneracionalmente; d) presentan una relación dosis-efecto no necesariamente lineal que, en algunos, es aparentemente paradójica con curvas en U o en U invertida, y e) son el resultado de la acción combinada de diversos compuestos que pueden desencadenar una respuesta sinérgica, antagonista y/o aditiva<sup>2</sup>.

El término disruptor endocrino (*endocrine disrupting chemicals*) engloba hoy día a un grupo sustancias químicas de muy diferente origen, estructura y uso. Así, bajo este epígrafe se incluyen sustancias con propiedades estrogénicas y/o antiestrogénicas (mimetizadores o antagonistas de la acción de estradiol), androgénicas y/o antiandrogénicas (mimetizadores o antagonistas de la acción de los andrógenos), o mimetizadores o antagonistas de las hormonas tiroideas, entre otras. En algunas ocasiones se trata de compuestos a los que los test habituales de toxicidad no habían atribuido ningún efecto. Además, muchos de ellos presentan gran estabilidad e inercia para reaccionar químicamente, por lo que reúnen características óptimas para haber sido, y ser empleados aun hoy día, en grandes cantidades y sin protección medioambiental especial<sup>2</sup>. Algunos de estos compuestos son bien conocidos por su capacidad para acumularse y persistir en las cadenas tróficas, como es el caso de los contaminantes orgánicos persistentes (COP), sobre los que se han establecido medidas de control adecuadas<sup>3</sup>. Otros parecen no acumularse, pero su presencia como contaminantes en el entorno (agua, aire, alimentos, utensilios) es tan frecuente que la exposición diaria está asegurada<sup>4</sup>. En la tabla 1 se muestran algunos ejemplos de sustancias químicas incluidas en el listado de disruptores endocrinos.

Los disruptores endocrinos alcanzan el organismo humano fundamentalmente través de una exposición ambiental «de fondo» y posiblemente en dosis bajas, en la mayor parte de los casos<sup>4</sup>, aunque a menudo las concentraciones de los agentes químicos son similares a las de las hormonas endógenas. La principal vía de entrada es la dieta no sólo por el consumo de productos vegetales contaminados, sino por la ingesta de productos de origen animal, concretamente de las partes más grasas de estos alimentos para el caso de los compuestos liposolubles, por el agua de bebida y por el aire. La diversidad de fuentes de exposición y la gran variedad de compuestos químicos dificulta las medidas de prevención de la exposición. No obstante, actualmente nos encontramos en un momento histórico propiciado por la entrada en vigor del Convenio de Estocolmo, que constituye un programa potencialmente

eficiente de eliminación y control de los COP, entre los que se encuentran algunos de los disruptores endocrinos mejor caracterizados<sup>5</sup>.

En 2001, el equipo liderado por el profesor Niels Skakkebaek<sup>6</sup> publicaba un artículo en la revista *Human Reproduction*, en el que se sugería que el incremento en la incidencia de cáncer de testículo<sup>7</sup>, la pobre calidad seminal y el descenso en el recuento espermático en algunas regiones del mundo<sup>8</sup>, el incremento en la frecuencia de criptorquidia e hipospadias<sup>9</sup>, junto con el aparente crecimiento en la demanda de reproducción asistida, no eran más que signos de un problema de salud, con una base patofisiológica común al que denominaron síndrome de disgenesia testicular (TDS). La hipótesis patogénica propuesta por Skakkebaek et al es que durante la etapa fetal de desarrollo del tracto reproductivo, ciertas variaciones sutiles de los niveles hormonales pueden dar lugar a una distribución anómala de células funcionales y parenquimatosas que conducen a una disfunción orgánica y, en última instancia, a una enfermedad clínica. La hipótesis incluye, además, como posible causa etiológica, los factores ambientales y los relativos al estilo de vida que determinan la exposición a sustancias químicas contaminantes ambientales con actividad hormonal. Estos factores exógenos tendrían, según la hipótesis propuesta por Skakkebaek, un mayor peso en la asociación causal que otros factores endógenos o de base genética. Esto no excluiría, no obstante, una posible predisposición particular de algunos individuos, acaso relacionada con la presencia de polimorfismos genéticos específicos que podrían potenciar el papel de los factores ambientales<sup>10</sup>.

Los estudios de investigación básica, clínica y epidemiológica, sugieren que en el origen de las enfermedades del tracto genitourinario masculino puede encontrarse una alteración significativa en la diferenciación de las células germinales, que afectaría a la funcionalidad de las células de Sertoli y de Leydig<sup>11</sup>. En el primero de los casos, la función celular de Sertoli alterada se manifestaría clínicamente por una pobre calidad seminal o bien por una mayor probabilidad de transformación maligna hacia el cáncer testicular. En la otra vía, la alteración de la función de las células de Leydig traería consigo la insuficiencia androgénica, que daría lugar a la aparición de hipospadias y/o criptorquidia. El TDS establece relaciones de conexión entre estas dos vías (Sertoli y Leydig), y propone que la expresión de los síntomas clínicos variará de tal manera que en los casos más leves tan sólo sería apreciable un problema en calidad y cantidad de producción espermática y el riesgo de cáncer testicular sería mínimo; en los más graves, junto con las alteraciones de la espermatogénesis, aparecerían alteraciones en el descenso testicular y una mayor probabilidad de cáncer de testículo<sup>12</sup>.

Los datos epidemiológicos parecen indicar que la prevalencia del TDS descrito por Skakkebaek y sus co-

legas es mayor de lo que se suponía: la forma leve de esta entidad patofisiológica podría estar afectando a cerca de un quinto de la población danesa, si se consideran los datos de calidad seminal en ese país<sup>13,14</sup>, observación que ha sido contestada en otros países tanto por no considerar que haya una tendencia hacia la disminución del recuento espermático<sup>15</sup> como por la consideración de otras hipótesis de casualidad<sup>16</sup>.

En un intento de validar la hipótesis planteada por el equipo danés, algunos estudios epidemiológicos sobre calidad espermática, no descenso testicular e hipospadias y cáncer de testículo han considerado los aspectos que permitieran establecer una asociación de causalidad entre estas enfermedades y los factores medioambientales<sup>12,17</sup>. A este respecto, se ha tenido en cuenta el papel otorgado a la exposición fetal a disruptores endocrinos, ya que tanto los datos observados en animales como la epidemiología humana y los estudios de laboratorio orientan sobre el papel de éstos, mimetizadores y antagonistas, sobre cada una de las enfermedades en cuestión<sup>18,19</sup>.

La relación causal entre exposición a disruptores endocrinos y efecto en humanos es relevante y plausible y se apoya en observaciones clínicas tan importantes como la experiencia humana con el fármaco dietilstilbestrol (DES)<sup>20</sup> o las alteraciones observadas en hijos de trabajadores profesionalmente expuestos a algunos pesticidas clasificados, hoy día, como xenoestrógenos<sup>21</sup>. Desgraciadamente, la asociación entre exposición de la población general a compuestos químicos, contaminantes ambientales, y riesgo de enfermedades dependientes de hormonas, como el aumento en la incidencia de problemas relacionados con el tracto reproductor masculino, ha sido escasamente explorada y con protocolos de trabajo no siempre bien orientados.

Uno de los hechos más relevantes para la clínica es que, a la luz de la hipótesis del TDS, la predisposición a padecer ciertas disrupciones o enfermedades de presentación tardía en el adulto, tiene origen prenatal o perinatal. La exposición maternoinfantil a compuestos hormonalmente activos en la etapa intrauterina ha sido bien documentada<sup>22-24</sup>. Durante el embarazo se produce una movilización de la grasa corporal materna, lo que supone una importante liberación a la sangre de compuestos que la madre ha acumulado en su tejido adiposo (por liposolubilidad y persistencia), a través de diversas fuentes de exposición (alimentaria, ambiental, laboral, etc.) a lo largo de su vida. Tampoco es desdeñable la exposición aguda, que puede haber acontecido en el período previo a la gestación y durante ella. Sea cual sea el caso, a través de la placenta el feto se expone a la carga previa de la madre, las sustancias químicas pasan a acumularse en su propio tejido adiposo<sup>22,25,26</sup>. La exposición intrauterina, perinatal y posnatal se ha descrito frecuentemente,

sobre todo a las sustancias que se sabe pasan libremente la barrera placentaria o a través de la secreción láctea mamaria<sup>27-30</sup>. Esto explicaría los valores extrañamente altos de algunos xenobióticos detectados en niños de corta edad, ya que no parece plausible que en tan escaso período las concentraciones alcanzadas puedan atribuirse a la exposición debida a otras fuentes<sup>24</sup>. Aunque las consecuencias a largo plazo de esta exposición temprana no son bien conocidas, lo cierto es que las observaciones experimentales y en animales crean el clima apropiado para pensar que el asunto es, cuanto menos, digno de ser estudiado en profundidad y encaja muy bien en la base conceptual de la hipótesis del TDS.

El objetivo primordial de este trabajo de revisión es presentar las publicaciones científicas más relevantes que han estudiado la asociación entre la exposición ambiental a disruptores endocrinos y el riesgo de padecimiento de alteraciones genitourinarias en niños, fundamentalmente criptorquidia e hipospadias. La actividad hormonal atribuida a algunos de estos compuestos es el elemento clave en la patogenia de la criptorquidia y el hipospadias, ya que la disrupción del equilibrio hormonal durante el desarrollo genitourinario masculino conduciría a la malformación neonatal. En un momento en el que la atención de los programas de investigación de la Unión Europea se centran en medioambiente y salud infantil (SCALE, 2004)<sup>31</sup>, los trabajos presentados en esta revisión y otros similares se han convertido en una referencia obligada para la planificación de las estrategias y la priorización de objetivos.

---

## Métodos

En los apartados siguientes se revisan los estudios epidemiológicos, publicados entre 1990 y el primer trimestre de 2006, entre cuyos objetivos estuviera incluido el estudio de la asociación entre la exposición humana a contaminantes químicos ambientales, fundamentalmente pesticidas, y las alteraciones congénitas del aparato reproductor masculino, criptorquidia y/o hipospadias. Entendemos por criptorquidia una alteración del descenso normal del testículo de forma unilateral o bilateral. Se considera que un testículo es criptorquídicico cuando nunca ha estado en su situación normal en la bolsa escrotal ni se consigue desplazarlo a ella con la exploración física, pero se encuentra en el trayecto normal de descenso. Hipospadias es una anomalía congénita de la uretra y del pene, como consecuencia del cierre anómalo de la ranura uretral fetal.

Se ha usado la base de datos bibliográfica MEDLINE/PubMed seleccionando los trabajos escritos en

inglés o en español que respondieran a distintas combinaciones de las palabras clave siguientes: disruptores endocrinos, xenoestrógenos, pesticidas organoclorados, y criptorquidia e hipospadias, principalmente. Además, se ha revisado la bibliografía de los artículos encontrados con objeto de identificar las publicaciones inicialmente no incluidas. A continuación, se hizo una valoración detallada siguiendo los criterios de inclusión del trabajo, previamente definidos, que se señalan a continuación:

### *Diseño y población de estudio*

Los trabajos debían indicar el tipo de diseño empleado y la población sobre la que se realizaba el estudio. Con estos criterios se han incluido tanto los diseños observacionales como descriptivos y analíticos, aunque estos últimos fueron los encontrados con más frecuencia.

### *Medidas de exposición*

Todos los estudios seleccionados debían definir a priori qué tipo de exposición investigaban y el momento en que se evaluaba, atendiendo siempre al mecanismo patogénico propuesto para la malformación de interés. Se ha hecho un esfuerzo por identificar la forma y el momento en que se medía la exposición del neonato, así como las variables que condicionan la exposición de los progenitores, haciendo especial hincapié en la exposición durante el embarazo. En alguna de las publicaciones, además, se prestaba especial atención a la medida de la exposición durante la vida de la madre y el padre, antes de la concepción. Por último, se han incluido tanto las publicaciones en las que se mide la exposición mediante encuesta epidemiológica como las que lo hacen directamente a través de la cuantificación química del residuo en diferentes matrices biológicas.

### *Medidas de efecto*

Se seleccionaron todas las publicaciones que incluían estudios sobre criptorquidia y/o hipospadias como malformaciones urogenitales principales, aunque no fueran éstas las únicas malformaciones estudiadas.

### *Ámbito*

No se planteó ninguna limitación en cuanto al ámbito poblacional y/o geográfico en la selección de los estudios revisados

### *Análisis estadístico*

Era condición necesaria en el proceso de selección que la publicación reflejara el análisis estadístico empleado en la elaboración del trabajo.

---

## **Resultados**

### *Descripción y resultados de los estudios seleccionados*

Finalmente, los estudios incluidos fueron 16. A continuación se presenta un resumen de cada una de ellos con las observaciones más relevantes, que se complementa con información recogida en la tabla 2:

– Restrepo et al (1990)<sup>32</sup>. Encuesta de casos prevalentes de problemas reproductivos al nacer, realizado en el área de Bogotá, Colombia, entre los años 1982 y 1983. Del total de 8.867 trabajadores en floricultura (hombres o mujeres, y sus parejas) incluidos en el estudio, se seleccionaron 222 que tuvieron algún hijo con malformaciones congénitas y se compararon con 443 controles elegidos al azar y emparejados por edad de la madre y orden de nacimiento. La exposición a 127 pesticidas durante el embarazo se determinó de manera indirecta por cuestionario, y se valoró como variable categórica en el análisis estadístico el hecho de trabajar o no en floricultura, aplicando el test de Mantel-Haenszel, seguido de análisis multivariable para las diferentes malformaciones consideradas. El riesgo relativo para los 16 casos de criptorquidia encontrados, atribuido a la exposición materna a pesticidas durante el embarazo, fue de 4,6 ( $p > 0,05$ ; no se especifica el intervalo de confianza [IC]).

– García-Rodríguez et al (1990)<sup>33</sup>. Partiendo de la hipótesis de que la exposición a sustancias con actividad hormonal podría ser un factor de riesgo para la criptorquidia, estos autores realizaron un estudio ecológico. Contabilizaron 270 casos de orquidopexia (intervención quirúrgica por criptorquidia), realizadas en niños de edades comprendidas entre 1 y 16 años, en el Hospital Clínico de Granada, entre los años 1980 y 1991. El municipio de residencia y el centro de salud fueron utilizados como unidades geográficas básicas de análisis. En cada una de las áreas se calculó la tasa de orquidopexia y ésta se comparó con el uso de pesticidas (datos obtenidos sobre ventas de pesticidas en cada municipio, a través de la Delegación Provincial de la Consejería de Agricultura), clasificando la exposición en 4 categorías. Los resultados obtenidos tras el análisis de regresión logística y de Poisson indicaron que la frecuencia de criptorquidia en las diferentes áreas geográficas, con la excepción de la capital granadina, incrementaba paralelamente con un mayor uso de pes-

ticidas. Al comparar la exposición entre las áreas de mayor uso con las de menor utilización de pesticidas, ajustando por edad y población, la *odds ratio* (OR) de orquidopexia fue de 2,32 (IC del 95%, 1,26-4,29). Aunque los autores no pudieron confirmar una asociación entre exposición a pesticidas y riesgo de criptorquidia (OR = 1,61; IC del 95%, 0,86-3), sí pusieron de manifiesto una mayor frecuencia de orquidopexia en niños procedentes de los municipios próximos a la costa mediterránea con amplias zonas dedicadas a la agricultura intensiva bajo plástico.

– Kristensen et al (1997)<sup>34</sup>. Un registro poblacional de nacimientos fue la base de este estudio retrospectivo de prevalencia, en el que se identificaron 4.565 malformaciones entre los descendientes de familias dedicadas a la agricultura en Noruega, de todos los nacimientos ocurridos (192.417) durante los años 1967 y 1991. La principal hipótesis del estudio suponía que la exposición de los padres a pesticidas estaba asociada a defectos congénitos específicos evidenciados en el nacimiento. La medida de exposición a pesticidas se calculó en función del uso de estos compuestos en la explotación agrícola y la presencia en la misma de la maquinaria necesaria para su aplicación. Ambos indicadores de exposición se obtuvieron de los censos de información demográfica. Para el tratamiento estadístico se utilizaron tablas de contingencia y regresión logística múltiple, controlando por edad de la madre y orden de nacimiento. Los autores encontraron una asociación estadísticamente significativa entre la presencia de criptorquidia al nacimiento y el uso de pesticidas en la explotación (OR = 1,70; IC del 95%, 1,16-2,50). La asociación fue incluso mayor cuando en el análisis sólo se tuvieron en cuenta las explotaciones agrícolas dedicadas al cultivo de hortalizas (OR = 2,32; IC del 95%, 1,34-4,01). La asociación no fue significativa entre la presencia de hipospadias y la existencia de tractor equipado para la fumigación en la granja (OR = 1,38; IC del 95%, 0,95-1,99). Los autores determinaron también el riesgo de criptorquidia y de hipospadias valorando la exposición según la ocupación de los padres (agricultura frente a otros), no encontrándose, en este caso, diferencias significativas.

– Weidner et al (1998)<sup>18</sup>. Tratando de confirmar la misma hipótesis planteada en los trabajos de García-Rodríguez et al y de Kristensen et al, es decir, que la exposición a pesticidas incrementa el riesgo de malformación, Weidner et al plantearon un diseño de casos y controles de base poblacional, en el que se incluían todos los niños nacidos en Dinamarca con diagnóstico de criptorquidia ( $n = 6.177$ ) o de hipospadias ( $n = 1.345$ ) entre 1982 y 1992, identificados en 2 registros nacionales de ese país. Los casos se compararon con un grupo control elegido al azar ( $n = 23.273$ ), en el mismo período de nacimiento. La exposición a pesticidas se determinó en función de la ocupación de los

Tabla 2. Principales características de los estudios revisados

Autores/año	Diseño y población de estudio	Medida de exposición	Medida de efecto	Análisis estadístico
Restrepo et al, 1990	Estudio de casos y controles de defectos reproductivos al nacimiento entre trabajadores de floricultura en el área de Bogotá, Colombia, entre 1982 y 1983	Exposición a pesticidas durante el embarazo determinada indirectamente por cuestionario según ocupación de madre y utilización de 127 pesticidas empleados en el cultivo de la flor	Criptorquidia (n = 16) no se asoció significativamente con la exposición materna tras ajustar por edad de la madre y orden de nacimiento	Test Mantel-Haenszel RR = 4,6 IC del 95% (desconocido)
García-Rodríguez et al, 1996	Estudio ecológico diseñado para investigar las variaciones en las tasas de orquidopexia de la provincia de Granada, entre los años 1980 y 1991	Variaciones geográficas en el uso de pesticidas. La provincia se dividió en áreas y a cada una de ellas se le asignó un nivel de exposición atendiendo a las ventas de pesticidas	El riesgo de orquidopexia (n = 270) fue mayor al comparar las áreas de mayor uso de pesticidas con las de menor utilización, pero se pudo confirmar una asociación entre la exposición a pesticidas y el riesgo de criptorquidia	Regresión logística OR = 2,32 IC del 95% (1,26-4,29) OR = 1,61 IC del 95% (0,86-3)
Kristensen et al, 1997	Estudio de prevalencia con información obtenida del registro nacional de malformaciones al nacimiento de Noruega, entre 1967 y 1991	Exposición a pesticidas basada en la ocupación de los padres en el año de nacimiento, determinado por el uso de pesticidas en la granja y la disponibilidad de tractor equipado para la fumigación de estos compuestos	La criptorquidia se asoció con el uso de pesticidas <sup>a</sup> . El riesgo fue mayor cuando en el análisis sólo se consideraron las granjas dedicadas al cultivo de verduras <sup>b</sup> El hipospadias sólo se asoció de forma moderada cuando las granjas disponían de tractor No se encontró asociación entre criptorquidia o hipospadias y la ocupación de los padres (agricultura <i>versus</i> otras)	Tablas Contingencia OR <sup>a</sup> = 1,70 IC del 95% (1,16-2,50) OR <sup>b</sup> = 2,32 IC del 95% (1,34-4,01) OR = 1,38 IC del 95% (0,95-1,99)
Weidner et al, 1998	Estudio de casos y controles de criptorquidia e hipospadias, identificados en 2 registros poblacionales de Dinamarca, entre 1983 y 1992	Exposición a pesticidas basada en la ocupación de los padres en agricultura o en jardinería	La criptorquidia (n = 6.177) se asoció con el trabajo de la madre (OR <sup>a</sup> ), pero no con el del padre, y el efecto era mayor cuando sólo se consideró la ocupación en jardinería (OR <sup>b</sup> ) El hipospadias (n = 1.345) no se asoció significativamente con el trabajo de los padres	Tablas de contingencia OR <sup>a</sup> = 3,38 IC del 95% (1,10-1,73) OR <sup>b</sup> = 1,67 IC del 95% (1,14-2,47) OR = 1,27 IC del 95% (0,81-1,99)
Dolk et al, 1998	Estudio multicéntrico de tipo casos y controles, que utiliza información de 7 registros regionales de anomalías congénitas al nacimiento en 5 países europeos. El período de estudio fue diferente para cada área	Exposición a contaminantes químicos estimada mediante la distancia de la residencia materna al vertedero de residuos peligrosos más próximo (se incluyeron 21)	La relación entre hipospadias (n = 45) y la cercanía de la residencia materna al vertedero rozó el límite de la significación estadística	Regresión logística OR = 1,96 IC del 95% (0,98-3,92)
García et al, 1999	Estudio de casos y controles con el objetivo de analizar la prevalencia de malformaciones congénitas en la Comunidad Autónoma de Valencia. Participaron 8 hospitales públicos desde 1993 hasta 1994	Exposición ocupacional a pesticidas, principalmente debida al trabajo en agricultura, durante el mes anterior a la concepción y el primer trimestre de embarazo, determinada por cuestionario	Determinados efectos congénitos <sup>c</sup> (n = 261) se asociaron con el trabajo de las madres en actividades agrícolas <sup>d</sup> . Para los padres que declararon manipular pesticidas también incrementó el riesgo <sup>b</sup>	Regresión logística OR <sup>a</sup> = 3,16 IC del 95% (1,11-9,01) OR <sup>b</sup> = 1,49 IC del 95% (0,94-2,35)

(Continúa en pág. siguiente)

Tabla 2. Principales características de los estudios revisados (Continuación)

Autores/año	Diseño y población de estudio	Medida de exposición	Medida de efecto	Análisis estadístico
Irgens et al, 2000	Estudio de prevalencia de defectos congénitos al nacimiento de Noruega; información obtenida del registro nacional de nacimientos entre 1970 y 1993	Exposición a contaminantes basada en el trabajo de los padres (se analizaron 36 grupos de ocupaciones). La información se obtuvo del Instituto Nacional de Estadística en el 75% de todos los nacimientos	El hipospadias (n = 3) se asoció de forma significativa con la actividad laboral como mecánico de vehículos. Este estudio no pudo confirmar la asociación encontrada por otros autores entre hipospadias y trabajo en agricultura	Tablas de contingencia OR = 5,19 IC del 95% (1,31-14,24)
Rueda-Domingo et al, 2001	Estudio retrospectivo tipo casos y controles de niños operados por orquidopexia en la provincia de Granada, entre 1992 y 1999	Exposición a pesticidas basada en la ocupación de los padres (categorizando el trabajo en agricultura u otros) y en su lugar de residencia (la provincia se dividió en 3 distritos de salud)	La orquidopexia (n = 70) se asoció con la residencia de la madre en las áreas con mayor actividad agrícola (1), y sólo de forma moderada con el trabajo del padre en agricultura (2)	Regresión logística OR <sub>1</sub> = 4,04 IC del 95% (1,15-14,83) OR <sub>2</sub> = 2,43 IC del 95% (0,87-9,01)
Longnecker et al, 2002	Estudio de casos y controles anidado en una cohorte prospectiva de niños con trastornos neurológicos y otros defectos en Estados Unidos desde 1956 a 1966	Concentraciones de p,p'-DDT y p,p'-DDE en suero de la madre durante el tercer trimestre de gestación	La criptorquidia (n = 219) no se asoció cuando se compararon los niños de madres con los mayores niveles de exposición a DDE (categoría 5) con los de niveles más bajos El hipospadias (n = 199) tampoco se asoció con los valores de DDE en suero	Regresión logística OR = 1,30 IC del 95% (0,70-2,40) OR = 1,20 IC del 95% (0,60-2,40)
Aho et al, 2003	Estudio ecológico diseñado para investigar las tasas de cirugía por hipospadias en Finlandia, incluidos todos los niños nacidos entre 1970 y 1986 y tratados por esta enfermedad antes de los 9 años. Los datos se obtuvieron a partir del registro nacional de nacimientos	La exposición a contaminantes se basó en la residencia materna en el momento del parto y la proporción de población empleada en industria, o en agricultura. El país se dividió en 355 áreas geográficas	Los autores encontraron variaciones geográficas importantes en la prevalencia de hipospadias; el hipospadias (n = 1.543) no se asoció de forma significativa con el empleo en industria o agricultura	Regresión de Poisson RR = 1,36 IC del 95% (0,98-1,89)
Vrijheid et al, 2003	Estudio de casos y controles de hipospadias a partir del registro Nacional de Malformaciones Congénitas de Inglaterra y Gales. Se incluyeron todos los nacimientos con anomalías ocurridos entre 1980 y 1996	La ocupación de la madre se recogió (hasta un total de 348 trabajos diferentes) del Registro Nacional de Estadística (ONS), haciendo hincapié en la exposición a compuestos químicos, potenciales disruptores endocrinos	El riesgo de hipospadias (n = 3471) fue mayor en hijos de madres trabajadoras en peluquería y en ocupaciones con mayor exposición a ftalatos, ante de ajustar por clase social, porque fue este grupo de ocupaciones el de mayor exposición a disruptores endocrinos, tanto «posible» como «probable»	Regresión logística OR «posible» = 1,52 IC del 95% (1,05-2,20) OR «probable» = 1,45 IC del 95% (0,99-2,12)
Pierik et al, 2004	Estudio de casos y controles anidado en una cohorte de 8.698 recién nacidos varones, en la ciudad de Rotterdam (Holanda) entre octubre de 1999 y diciembre de 2001	La exposición de los padres se determinó conociendo su ocupación (título de trabajo) durante el año anterior al parto, aplicando matrices de exposición-ocupación (JEM) diseñadas para potenciales disruptores endocrinos (Van Tongeren et al, 2002), y además considerando la percepción de exposición declarada por los padres	La criptorquidia (n = 78) se asoció con la exposición de los padres a pesticidas tras aplicar matrices de exposición-ocupación (JEM) El hipospadias (n = 56) fue más elevado en los padres fumadores	Regresión logística OR = 4,50 IC del 95% (1,40-13,90) OR = 3,40 IC del 95% (1,70-7)

(Continúa en pág. siguiente)

Tabla 2. Principales características de los estudios revisados (Continuación)

Autores/año	Diseño y población de estudio	Medida de exposición	Medida de efecto	Análisis estadístico
Bathia et al, 2005	Estudio de casos y controles anidado en una cohorte prospectiva de mujeres embarazadas (n = 20.754) del área de San Francisco, reclutadas entre 1959 y 1967 (Child Health and Development Studies)	La exposición a p,p'-DDT y su principal metabolito (p,p'-DDE) en muestras de sangre se comparó entre las madres caso y 283 madres control, seleccionadas aleatoriamente de la cohorte cuyos recién nacidos no presentaron ninguna de las 2 enfermedades seleccionadas, como única condición de apareamiento	Criotorquidia (n = 75), hipospadias (n = 66), ambas (n = 4) No se observó ninguna diferencia, ni tendencia, estadísticamente significativa entre la exposición y el efecto después de ajustar por raza, valores de colesterol y triglicéridos, aunque las madres con valores de DDT iguales o superiores a 15 ng/ml presentaban doble riesgo de criotorquidia frente a las que tenían valores inferiores	Regresión logística OR = 1,97 IC del 95% (1,4-2,5)
Swan et al, 2005	134 niños (de edades comprendidas entre 36 meses y 2 años)	La excreción urinaria de algunos metabolitos de varios ftalatos y la distancia anogenital, que ajusta por el peso del niño la medida entre el ano y la base del escroto, se tuvieron en cuenta para estimar su asociación con la presencia de criotorquidia	La criotorquidia se asoció con la exposición de los padres a mono n-butil ftalato (MBP) cuando se compara el tercil más alto con el más bajo	Modelos de regresión y análisis por categorías de concentración OR = 10,2 (IC del 95% 2,5-42,2)

<sup>a</sup>: OR cruda; <sup>b</sup>:OR ajustada; <sup>c</sup>defectos seleccionados: sistema nervioso, cardiovascular, abertura oral, hipospadias/epispadias, muscular esquelético y otras anomalías inespécificas.

DDE: diclorodifenildicloroetileno; DDT: cloruro de polivinilo; IC: intervalo de confianza; OR: *odds ratio*; RR: riesgo relativo.

padres en el año de concepción (datos obtenidos a partir de la declaración de la renta). El riesgo de criotorquidia ajustado por el año de nacimiento y el peso al nacer fue mayor en los hijos de mujeres trabajadoras en agricultura o jardinería (OR = 1,38; IC del 95%, 1,10-1,73). El incremento fue algo mayor si el análisis se limitaba a trabajos en jardinería (OR = 1,67; IC del 95%, 1,14-2,47). El trabajo de la madre en agricultura o jardinería no incrementó de forma estadísticamente significativa el riesgo de hipospadias (OR = 1,27; IC del 95%, 0,81-1,99). Los autores no pudieron encontrar ninguna relación entre la criotorquidia y/o el hipospadias y la ocupación del padre en las mismas tareas.

– Dolk et al (1998)<sup>35</sup>. El objetivo de este estudio multicéntrico, en el que participaron 7 grupos de investigación de 5 países europeos (Bélgica, Dinamarca, Francia, Inglaterra e Italia), con un diseño de casos y controles, fue investigar el riesgo de malformaciones congénitas (hipospadias entre ellas) asociado a residir en zonas próximas a vertederos de residuos químicos peligrosos. Cada uno de los centros participantes contaba con un registro regional de malformaciones congénitas de base poblacional. Cinco de los centros pertenecían a la red europea EUROCAT. El período de estudio fue diferente según los centros. Se incluyeron 1.089 nacimientos registrados con alguna malformación y 2.366 sin ella, cuyas madres residían cerca de un ver-

tedero de residuos peligrosos. Los vertederos estudiados se localizaron dentro del área geográfica cubierta por alguno de los registros incluidos. La distancia de la residencia materna al vertedero más próximo se consideró como medida indirecta de exposición a contaminantes químicos ambientales. Un radio de 7 km alrededor de alguno de los 21 vertederos investigados fue el área de estudio, y un radio de 3 km se definió como zona «cercana» o de mayor exposición. Como variables de confusión se consideraron la edad materna y la clase social. Los autores encontraron que la residencia materna dentro de un radio de 3 km al vertedero se asocia con un mayor riesgo de hipospadias (OR = 1,96), aunque con un IC en el límite de la significación (IC del 95%, 0,98-3,92).

– García et al (1999)<sup>17</sup>. La necesidad de investigar la exposición de los progenitores, padre y madre, a contaminantes químicos y su relación con malformaciones congénitas (no específicamente criotorquidia e hipospadias) en el recién nacido fue el propósito de este estudio de 261 casos y 261 controles, realizado en la Comunidad Valenciana durante los años 1993 y 1994. La exposición laboral a pesticidas, fundamentalmente en actividades agrícolas, obtenida mediante cuestionario, se analizó en función de la ocupación de los padres, durante 2 períodos de riesgo: a) «agudo», correspondiente a los 3 meses previos a la concepción y el pri-



mer trimestre de embarazo para el padre, y un mes antes de la concepción y el primer trimestre de embarazo para la madre, y *b*) «no agudo», que correspondía a tiempos situados antes y después de los períodos considerados anteriormente. El análisis estadístico de los datos presentados por García et al mostraba una asociación entre la actividad agrícola de la madre durante el período agudo de exposición y el riesgo de malformación en los recién nacidos (OR = 3,16; IC del 95%, 1,11-9,01). El trabajo de los padres en agricultura no incrementó el riesgo, aunque cuando el análisis se restringió a los que declararon manipular pesticidas, el riesgo se aproximó a la significación estadística (OR = 1,49; IC del 95%, 0,94-2,35). Previamente García et al<sup>36</sup> ya habían publicado una posible asociación entre la exposición de los padres a pesticidas y malformaciones congénitas, pero el escaso número de mujeres manipuladoras de pesticidas impidió incluir en el análisis la exposición agrícola de la madre. Aunque la potencia de este estudio era limitada en algunos de los análisis, los autores sugirieron la necesidad de profundizar en la investigación sobre medioambiente y salud infantil.

– Irgens et al (2000)<sup>37</sup>. Profundizar en la hipótesis de asociación entre la ocupación de los padres y las malformaciones congénitas al nacimiento fue el objetivo de este estudio. Para ello, se diseñó un estudio de casos y controles con la información obtenida del registro médico de nacimientos de Noruega, desde 1970 a 1993, recogiendo todas las malformaciones diagnosticadas durante la primera semana de vida. La información sobre el trabajo y la educación del padre se obtuvieron del Instituto Nacional de Estadística en el 75% de todos los nacimientos y, en algunos casos, ésta no coincidía temporalmente con la fecha del parto. Las diferentes ocupaciones recogidas se analizaron en 36 grupos. Los hombres con ocupaciones que nunca habían sido asociadas con malformaciones congénitas en estudios previos constituyeron la población de referencia. Para el análisis estadístico se utilizaron tablas de contingencia, con los datos crudos, sin ajustar. Los autores encontraron una asociación estadísticamente significativa entre hipospadias y la ocupación como mecánico de vehículos del padre (OR = 5,19; IC del 95%, 1,31-14,24). A pesar del riesgo tan elevado obtenido, el número tan pequeño de casos encontrados, las implicaciones derivadas de los problemas de mala clasificación ocupacional y la no coincidencia temporal del registro de ocupación del padre con el período gestacional implica que estos resultados deban tomarse con cautela.

– Hosie et al (2000)<sup>38</sup>. El objetivo de este estudio fue investigar la exposición a un grupo de compuestos organoclorados seleccionados a priori, bioacumulados en el tejido adiposo, en niños intervenidos por orquidopexia y compararlos con los datos de los niños intervenidos quirúrgicamente por otras enfermedades. El

residuo de DDT y sus metabolitos, bifenilos policlorados (PCB), toxafeno y hexaclorociclohexano (HCH), ciclodienos clorados y bencenos clorados, fue cuantificado mediante cromatografía de gases y espectrometría de masas, en muestras de grasa de 48 pacientes, 18 de los cuales tenían criptorquidia. Todos los individuos presentaban residuos de todas las sustancias estudiadas aunque el análisis estadístico reveló de manera estadísticamente significativa una mayor concentración de heptacloroepóxido y hexaclorobenceno entre los niños con criptorquidia. Este estudio, si bien interesante por la asociación encontrada, debe considerarse con la mayor reserva, ya que no proporciona información, entre otros aspectos, de los criterios establecidos para la selección del grupo control, y el tamaño muestral es demasiado pequeño como para poder establecer conclusiones generales.

– Rueda-Domingo et al (2001)<sup>39</sup>. En este estudio se trataban de identificar los principales factores de riesgo de criptorquidia para los niños nacidos en el Hospital Universitario San Cecilio de Granada entre 1992 y 1999 y su posible asociación con factores ambientales. Para ello, se realizó un diseño retrospectivo de 70 casos y 144 controles, considerando caso a todos los varones nacidos en la población diana con diagnóstico de criptorquidia a partir del primer año de vida. La información necesaria, previa al embarazo, se obtuvo de la historia obstétrica de la madre. Para cada una de las variables se calculó la OR cruda y ajustada mediante regresión logística no condicional. La residencia materna antes del parto, en áreas geográficas previamente definidas, se asoció en el análisis crudo con la frecuencia de criptorquidia (OR = 4,04; IC del 95%, 1,15-14,83), si bien ésta disminuyó al considerar el trabajo del padre (OR = 2,90; IC del 95%, 0,76-10,98). La profesión del padre en agricultura presentó también una tendencia a la asociación con la criptorquidia, que no alcanzó la significación estadística (OR = 2,26; IC del 95%, 0,96-5,32).

– Longnecker et al (2002)<sup>40</sup>. Se trata de un estudio de casos y controles, anidado en una cohorte prospectiva de mujeres embarazadas que investigaba trastornos neurológicos y otras enfermedades en niños recién nacidos (Collaborative Perinatal Project). Se reclutaron 42.000 mujeres en los 12 centros americanos participantes, entre los años 1959 y 1966. La selección de las participantes fue específica para cada centro. El objetivo de este trabajo era analizar la asociación entre las concentraciones, en sangre de la madre, del pesticida DDT y el riesgo de criptorquidia, hipospadias y politelia (exceso del número de pezones) entre sus hijos. La concentración de p,p'-DDE, principal metabolito del pesticida DDT, se midió en muestras de sangre recogidas en el tercer trimestre de embarazo. Las concentraciones de DDE obtenidas se dividieron en 5 categorías y se calculó su asociación con las malformaciones mediante regresión lo-

gística condicional. Al comparar las madres que presentaban las concentraciones mayores con las que tenían unas concentraciones menores, después de ajustar por las variables de confusión, los autores no encontraron asociación estadísticamente significativa con ninguna de las enfermedades estudiadas: OR = 1,3 (IC del 95%, 0,7-2,4) para criptorquidia, OR = 1,2 (IC del 95%, 0,6-2,4) para hipospadias, y OR = 1,9 (IC del 95%, 0,9-4,0) para politelia. A pesar de disponer de sangre de la madre en distintos momentos de embarazo, para el análisis se consideró tan sólo la medida del pesticida en el tercer trimestre porque era el grupo de determinaciones donde se producían menos datos faltantes. Reducir la medida de exposición a un solo compuesto químico y a un punto tardío en el desarrollo embrionario-fetal son las críticas mayores que se pueden hacer de este trabajo.

– Aho et al (2003)<sup>41</sup>. Todos los niños menores de 9 años tratados por hipospadias entre 1970 y 1996, y nacidos entre 1970 y 1986, se identificaron mediante el Registro Nacional de altas hospitalarias en Finlandia, que cubre tanto hospitales públicos como privados. Este estudio transversal permitió calcular la prevalencia de hipospadias para cada una de los 355 municipios del país y su relación con los factores predoctores, como la ruralidad, la clase social y el porcentaje de población empleada en industria y agricultura, mediante análisis de regresión de Poisson. La información sobre estas características se obtuvo del Instituto Nacional de Estadística. El trabajo de los padres en actividades industriales o agrícolas no se asoció con el riesgo de hipospadias. Los autores señalan que la obtención de la información sobre ocupación mediante el uso de datos poblacionales en lugar de los datos individuales, es el gran inconveniente de este tipo de trabajos, por lo que las conclusiones deben considerarse con cautela.

– Vrijheid et al (2003)<sup>42</sup>. El objetivo de este trabajo fue analizar la relación entre el riesgo de hipospadias y la ocupación materna, con especial interés en la exposición a disruptores endocrinos. Se incluyeron 3.471 casos de hipospadias diagnosticados al nacimiento y recogidos en el Registro Nacional de anomalías congénitas de Inglaterra y Gales, entre los años 1980 y 1996. Como indicador indirecto de exposición se utilizó la ocupación de la madre, obtenida de la historia clínica y clasificada en categorías de probabilidad de exposición a disruptores endocrinos mediante matrices desarrolladas ex profeso en este estudio. La exposición a 7 grupos distintos de disruptores endocrinos (pesticidas, ftalatos, compuestos orgánicos policlorados, alquilfenoles, bisfenoles, metales pesados y otros) se clasificó como: «improbable, posible y probable». En el 5,6 y en el 7,9% de los casos, las madres tuvieron una «posible» o «probable» exposición ocupacional a disruptores endocrinos, respectivamente; el trabajo en peluquería era la ocupación mayoritaria con probable

exposición a estas sustancias. A pesar de que los autores no encontraron un incremento en el riesgo de hipospadias en función de la ocupación de la madre o de la exposición ocupacional a los disruptores endocrinos considerados, en el caso particular de los hijos de madres trabajadoras en peluquería y otras ocupaciones de exposición a ftalatos, antes de ajustar por clase social, los resultados obtenidos fueron: OR = 1,52 (IC del 95%, 1,05-2,20) para «probable frente a improbable», y OR = 1,45 (IC del 95%, 0,99-2,12) para «posible frente a improbable».

– Pierik et al (2004)<sup>43</sup>. Con el objetivo de investigar la hipótesis de asociación entre riesgo de criptorquidia e hipospadias y la exposición a disruptores endocrinos, estimada a través de la ocupación de los padres y de la dieta, estos autores diseñaron un estudio de casos y controles anidado en una cohorte de 8.698 recién nacidos en la ciudad de Rotterdam (Holanda), entre octubre de 1999 y diciembre de 2001. Los sujetos se reclutaron en la primera visita al centro de salud tras el nacimiento. Mediante cuestionario se recogió la información de los padres referente a las características personales, de salud, del embarazo y de ocupación, describiéndose el trabajo realizado durante el primer trimestre de embarazo (para las madres) y alrededor de la fertilización (para los padres), además de cuestiones relativas a la percepción de exposición a compuestos químicos relacionados con la salud reproductiva (pesticidas, disolventes y metales pesados). La ocupación de los progenitores se clasificó en categorías de exposición mediante matrices desarrolladas por Van Tongeren et al<sup>44</sup>. Los autores encontraron que la exposición a pesticidas del padre se asociaba con mayor riesgo de criptorquidia en sus descendientes (OR = 3,8; IC del 95%, 1,1-13,4), y si éstos eran fumadores se asociaba con mayor riesgo de hipospadias (OR = 3,8; IC del 95%, 1,8-8,2). La ocupación de la madre no se asoció en este estudio con ninguna de las dos malformaciones investigadas.

– Bathia et al (2005)<sup>45</sup>. Los autores plantearon un estudio de casos y controles para establecer la asociación entre los trastornos reproductivos en el ser humano, concretamente criptorquidia e hipospadias, y la exposición a pesticidas organoclorados. La cohorte prospectiva de mujeres embarazadas (n = 20.754) del área de San Francisco, reclutadas entre 1959 y 1967 (Child Health and Development Studies) sirvió de base para anidar este trabajo. Se recogieron muestras de sangre de las madres participantes que dieron a luz 75 niños con criptorquidia, 66 con hipospadias y 4 con ambas enfermedades, y se compararon con 283 controles seleccionados aleatoriamente de la cohorte de mujeres cuyos recién nacidos no presentaron ninguna de las 2 enfermedades anteriores. No se estableció ninguna otra condición de apareamiento. La relación entre la exposición a p,p'-DDT y su principal metabolito (p,p'-DDE),

así como la presencia de alguna de las 2 anomalías se estableció mediante regresión logística atendiendo a la medida de exposición obtenida en la población de estudio. No se observó ninguna diferencia, ni tendencia, estadísticamente significativa entre la exposición y el efecto después de ajustar por raza, valores de colesterol y triglicéridos, aunque las madres con valores de DDT iguales o superiores a 15 ng/ml presentaban doble riesgo de criptorquidia frente a las que tenían valores inferiores (OR = 1,97; IC del 95%, 1,4-2,5).

– Kurahashi et al (2005)<sup>46</sup>. Un estudio de 96 casos de orquidopexia intervenidos entre 1999 y 2003 en 3 hospitales de Sapporo (Japón) y 116 controles reclutados entre los años 1985 y 2003 en los servicios de pediatría de 2 de los hospitales de referencia, además de en otras tres instituciones distintas, fue planteado con el objetivo de investigar la hipótesis de asociación entre riesgo de criptorquidia y la exposición a compuestos químicos, especialmente pesticidas. Mediante un cuestionario realizado a las madres se recogió información de los progenitores sobre las características personales, de salud, del embarazo y de ocupación, describiéndose el trabajo realizado, los materiales utilizados y la maquinaria usada, durante el embarazo y el año anterior a éste. Los valores de OR, cruda y ajustada, y el IC correspondiente se obtuvieron mediante análisis de regresión logística múltiple. La exposición a compuestos químicos vehiculizada por la ocupación de los padres y categorizada como solventes orgánicos, diesel y agroquímicos, dio como resultado una asociación positiva entre la criptorquidia y la exposición a diesel antes y durante el embarazo: OR = 2,42 (IC del 95%, 1,06-5,55) y OR = 2,35 (IC del 95%, 0,99-5,59), respectivamente. Sin embargo, los autores no pudieron confirmar la hipótesis planteada, es decir, la asociación entre la exposición particular a pesticidas y el riesgo de criptorquidia, probablemente debido a la baja proporción de agricultores entre los participantes.

– Swan et al (2005)<sup>47</sup>. Asumiendo como hipótesis de partida, basada en la experimentación con animales, que la exposición intrauterina a disruptores endocrinos antiandrogénicos trae como consecuencia una incompleta virilización de los machos, estos autores estudiaron en una población de 134 niños (de edades comprendidas entre 36 meses y 2 años) la distancia anogenital, la presencia de criptorquidia y la excreción urinaria de varios ftalatos. Para ello, estimaron el índice de distancia anogenital, que ajusta por el peso del niño la medida entre el ano y la base del escroto, región anatómica de conocido carácter dimórfico macho/hembra, por desarrollarse bajo el efecto de los andrógenos. Los modelos de regresión y análisis por categorías para las concentraciones de los diferentes metabolitos urinarios de los ftalatos permitieron estimar la asociación entre el riesgo de malformación y la excreción prenatal de algunos metabolitos, que por

ejemplo, para el caso del ftalato MBP (mono n-butil ftalato) alcanza una OR de 10,2 (IC del 95%, 2,5-42,2) cuando se compara el tercil más alto con el más bajo. La concentración media de ftalatos que se asocia con un índice de distancia anogenital menor y con criptorquidia es la encontrada en cerca de un cuarto de la población americana, lo que indica que se trata de valores urinarios de ftalatos que se pueden alcanzar con facilidad en poblaciones no especialmente expuestas.

---

## Discusión

La información epidemiológica disponible sobre la asociación entre exposición a sustancias químicas, contaminantes medioambientales capaces de alterar el balance hormonal y su efecto sobre la salud humana, no es muy abundante y rara vez emana de trabajos desarrollados con este objetivo concreto. No todos los trabajos incluidos en esta revisión consideraron explícitamente esta hipótesis de partida y sólo en algunos se hace mención específica al mecanismo patogénico, lo cual puede limitar la capacidad del estudio para contribuir a la demostración de la hipótesis de disrupción endocrina. En la mayoría de los casos se trata de estudios planteados para dar respuesta a la contribución a la patogenia de la enfermedad de uno o unos pocos contaminantes medioambientales, generalmente pesticidas de uso agrícola, o de exposiciones químicas importantes ligadas a actividades profesionales concretas, olvidando que es el efecto combinado del conjunto de compuestos químicos, disruptores endocrinos y su interacción con las hormonas endógenas de la madre, lo que, en última instancia, definirá el riesgo de malformación.

La mayor parte de los trabajos aquí reseñados mide la exposición de manera indirecta, utilizando datos provenientes de registros y censos, o de aproximaciones a ésta, derivadas de cuestionarios epidemiológicos orientados a tipificar la exposición, incluido el momento en que ésta ha ocurrido, información sobre el lugar de residencia, ocupación, hábitos de vida, entre otros, lo que puede introducir sesgos importantes. La utilización del cuestionario epidemiológico deja al investigador, en muchos casos, a merced de la calidad y la validez de las preguntas y le obliga en muchas ocasiones a enfrentarse a problemas de legibilidad o ausencia de anotaciones, limitando, en definitiva, las posibilidades de obtención de información de forma fidedigna, y concluyendo en una clasificación inadecuada de la exposición<sup>48,49</sup>.

La medida de la exposición se efectuó de manera indirecta con cuestionarios en los trabajos de Restrepo et al<sup>32</sup>, García et al<sup>17</sup>, Pierik et al<sup>43</sup> y Kurahashi et

al<sup>46</sup>; o con datos obtenidos de registros, censos o historias clínicas, donde en ocasiones no hubo coincidencia temporal entre las características recogidas y el efecto medido, en los trabajos de García-Rodríguez et al<sup>33</sup>, Kristensen et al<sup>34</sup>, Weidner et al<sup>18</sup>, Dolk et al<sup>35</sup>, Irgens et al<sup>37</sup>, Rueda-Domingo et al<sup>39</sup>, Aho et al<sup>41</sup> y Vrijheid et al<sup>42</sup>. La medida directa se realizó mediante la cuantificación de algún residuo particular en una muestra biológica en los trabajos de Hosie et al<sup>38</sup>, Longnecker et al<sup>40</sup>, Bhathia et al<sup>45</sup> y Swan et al<sup>47</sup>. No se ha encontrado ningún trabajo donde se haya abordado el tema de exposición ambiental de forma global, considerando no sólo los factores concurrentes que pueden condicionarla sino también con aproximaciones novedosas en las que la exposición se cuantifica a través de marcadores de «carga total» de compuestos que, actuando a través de mecanismos comunes, provocan un efecto biológico final, consecuencia de la mezcla de residuos y la competencia que se establece entre sí y con las hormonas endógenas de similar vía de actuación<sup>50</sup>.

La lectura pormenorizada de la producción científica sugiere la necesidad de mejorar la medida de exposición con el uso de biomarcadores que permitan cuantificar de forma objetiva el efecto combinado de múltiples compuestos químicos, que actúan en rangos amplios de concentración, incluidos los valores considerados hasta ahora, en muchos casos, exentos de riesgo. En los trabajos donde la exposición se ha medido de forma directa y a un elevado número de residuos químicos, cabe resaltar el gran número de residuos encontrados en las muestras biológicas estudiadas de la población de estudio, con individuos que alcanzan valores considerables de contaminantes y otros muchos con valores llamados basales<sup>1</sup>.

Pero la falta de coincidencia en las conclusiones de los estudios incluidos en esta revisión puede estar también condicionada por la variabilidad de las poblaciones diana de las que procedían los casos y del diseño epidemiológico utilizado<sup>51</sup>. En 5 de los trabajos<sup>18,34,37,41,42</sup> se consideró la población general, pero en el resto se trata de poblaciones de conveniencia elegidas para dar respuesta a la hipótesis planteada. El diseño mayoritario en los trabajos revisados es de tipo transversal, seguido del de casos y controles retrospectivo o prospectivo, en alguna ocasión anidado en cohortes establecidas. También se han incluido 2 diseños ecológicos<sup>33,41</sup>.

En la última década, en el caso particular de la exposición a estrógenos ambientales el debate se ha convertido en un asunto que ha trascendido de la investigación básica y ha alcanzado las esferas clínica y de salud pública. Ya en 1993, Sharpe y Skakkebaek sugerían que las vías de exposición estrogénica en la especie humana se han modificado sustancialmente en el último medio siglo. Por una parte, los estrógenos endógenos pueden haber sufrido un incremento a través

del aumento de grasa corporal y por el consumo de una dieta baja en fibra —que estimula la reabsorción enterohepática de los estrógenos endógenos excretados por la bilis— y rica en grasas, especialmente animales, proteínas y carbohidratos refinados, que también alteran la excreción y metabolismo de los estrógenos endógenos. También se ha incrementado en los últimos años el consumo de fitoestrógenos, que se incorporan de forma habitual o no intencionada en dietas muy diversas<sup>52</sup>. Por otra parte, se han introducido agentes farmacológicos, como los estrógenos sintéticos, en el tratamiento el ganado como agentes anabolizantes, cuyas carnes, leche y derivados se utilizan para el consumo humano. Por otra parte, los tratamientos farmacológicos en la mujer, ya sean anticonceptivos orales o terapia hormonal sustitutiva, han sufrido un incremento espectacular en los últimos 20-40 años. Quizás por esta razón, los residuos de anabolizantes y anticonceptivos son hoy día residuos habituales en el agua de bebida<sup>53</sup>. Finalmente, se cuenta con todo un conjunto de sustancias químicas medioambientales hormonalmente activas, disruptores endocrinos, entre las que se encuentran algunos pesticidas, con actividad particular en el feto y el neonato, resistentes a la degradación, presentes en la cadena alimenticia y que, en muchos de los casos, se acumulan en el organismo<sup>2,54</sup> y pueden actuar de forma combinada<sup>55</sup>.

Cierto es que los defectos congénitos pueden ser consecuencia tanto de un daño genético o epigenético previo a la concepción como de la acción directa de algunos agentes sobre el embrión o el feto<sup>17</sup>. Ambos procesos pueden, a su vez, estar relacionados con la exposición medioambiental de la madre o el padre con anterioridad a la concepción o durante el mismo embarazo. Por esta razón, en el planteamiento de cualquier trabajo que intente explorar la validez de la hipótesis endocrina, es crítico definir a priori qué tipo de exposición y en qué momento o «ventana temporal» debe evaluarse, de acuerdo siempre con el mecanismo patogénico propuesto para la malformación de interés. Así, por ejemplo, la exposición materna a teratógenos ocurrida durante la organogénesis general se reconoce como la causa mejor caracterizada de los defectos del niño observados al nacimiento<sup>17</sup>. Igualmente, otras formas y tiempos de exposición ligadas al padre podrían ser igualmente importantes, ya que la transferencia a través del semen de compuestos químicos, la contaminación del hogar por sustancias químicas aportadas por el padre o el daño genético o epigenético de las células germinales del padre se han sugerido, en más de una ocasión, como factores de riesgo en la definición de defecto congénito<sup>56</sup>. Por el contrario, rara vez se ha atribuido al daño sobre células germinales maternas una responsabilidad en la transmisión del efecto, aunque hay cierta posibilidad de que así ocurra durante la compleción de la ovogénesis antes

de la fecundación<sup>17</sup>.

En definitiva, es importante tener en cuenta que la exposición particular de la madre y el padre puede haber ocurrido en cualquier momento con anterioridad a aquel en que se produce la expresión del daño en el hijo, ya que la lesión sobre células germinales puede haber tenido lugar con anterioridad a la concepción, y los agentes tóxicos responsables del daño pueden haberse acumulado en el organismo con anterioridad a la gestación. Por esta razón, cualquier estudio que tenga por objeto la evaluación del daño reproductivo debería considerar tanto la estimación de la exposición durante la gestación, como con anterioridad a que ésta tenga lugar; por ejemplo, empleando biomarcadores de exposición durante el embarazo que tengan en cuenta los residuos químicos bioacumulados en el organismo de la madre.

La elección de la enfermedad motivo de estudio también es crítica en el momento de diseñar un trabajo sobre exposición humana a disruptores endocrinos y sus consecuencias sobre la salud. La criptorquidia y el hipospadias comparten como factor de riesgo, entre otras alternativas de causalidad, la exposición en momentos críticos del desarrollo embrionario a una actividad hormonal estrogénica no equilibrada/balanceada. Según la hipótesis patogénica del TDS, la sensibilidad especial de las células germinales a factores hormonales y al desequilibrio andrógenos/estrógenos, conduciría a una diferenciación inadecuada de las células de Sertoli y Leydig que, a la larga, determinaría una pobre calidad seminal, la mayor probabilidad del desarrollo de cáncer de testículo o una insuficiencia androgénica, que se manifestaría en el nacimiento como un defecto en el tracto genitourinario de mayor o menor relevancia clínica<sup>6</sup>. Otras enfermedades dependientes de hormonas, como el cáncer de mama, endometrio, próstata o testículo, serían del mayor interés como modelos para estudiar la hipótesis de relación entre exposición a disruptores endocrinos y enfermedad, pero los largos tiempos de latencia transcurridos entre la exposición y la expresión clínica y el diagnóstico de la enfermedad dificultan el establecimiento de asociaciones causales con exposiciones que pudieron acontecer años atrás. El TDS es, por tanto, un buen marco conceptual para integrar el estudio de la exposición estrogénica medioambiental y las malformaciones neonatales congénitas, y parece un excelente campo para investigar el efecto de los disruptores endocrinos sobre la salud humana<sup>57</sup>.

## Conclusiones y perspectivas

Aunque los estudios realizados hasta la fecha no son concluyentes para confirmar la asociación entre disruptores endocrinos y riesgo de malformación del trac-

to genitourinario, tampoco son lo suficientemente demostrativos de la no existencia de tal asociación. Por esta razón, parece razonable sugerir que este aspecto de la patología hormonal debería ser investigado más en profundidad, resolviendo al menos dos problemas metodológicos: la adecuada clasificación diagnóstica de los individuos y la estimación de la exposición a múltiples compuestos químicos, contaminantes ambientales, que actúan conjuntamente a través de mecanismos similares a las hormonas endógenas.

## Agradecimientos

Este trabajo se ha financiado gracias a los proyectos de investigación subvencionados por la Comisión Europea (Environmental Reproductive Health-QLK4-1999-01422), el Fondo de Investigaciones Sanitarias (Red de Infancia y Medioambiente, INMA-G03/176) y la Consejería de Salud de la Junta de Andalucía (SAS-202/04).

## Bibliografía

1. Krinsky S. Hormonal chaos. The scientific and social origins of the environmental endocrine hypothesis. Baltimore: Johns Hopkins University Press; 2000.
2. Olea N, Fernández MF, Aranque P, Olea-Serrano F. Perspectivas en disrupción endocrina. *Gac Sanit.* 2002;16:250-6.
3. Porta M, Ballester F, Ribas-Fitó N, Puigdomènech E, Selva J, Llop S. Concentraciones de compuestos tóxicos persistentes en la población general española. Criterios para un diagnóstico de la situación actual. *Gac Sanit.* 2006;20:233-8.
4. Olea N, Pazos P, Expósito J. Inadvertent exposure to xenoestrogens. *Eur J Cancer Prev.* 1998;7 Suppl:17-23.
5. Porta M, Kogevinas M, Zumeta E, Sunyer J, Ribas-Fitó N. Concentraciones de compuestos tóxicos persistentes en la población española: el rompecabezas sin piezas y la protección de la salud pública. *Gac Sanit.* 2002;16:257-66.
6. Skakkebaek NE, Rajpert-De Meyts E, Main KM. Testicular dysgenesis syndrome: an increasingly common developmental disorder with environmental aspects. *Hum Reprod.* 2001;5: 972-8.
7. Adami IM, Burkhardt E, Möhner M. Testicular cancer in nine northern European countries. *Int J Cancer.* 1994;59:333-8.
8. Carlsen E, Giwercman A, Keiding N, Skakkebaek NE. Evidence for decreasing quality of semen during past 50 years. *BMJ.* 1992;305:609-13.
9. Paulozzi LJ. International trends in rates of hypospadias and cryptorchidism. *Environ Health Perspect.* 1999;107:297-302.
10. Nef S, Parada LF. Cryptorchidism in mice mutant for *Ins13*. *Nat Genet.* 2000;22:295-9.
11. Rajpert-de Meyts E, Toppari J, Skakkebaek NE. Testicular tumors with endocrine manifestations. En: De Groot LJ, Janssens JL, editors. *Endocrinology*. 4th ed. Philadelphia: Saunders; 2000.
12. Bay K, Askland C, Skakkebaek NE, Andersson AM. Testicular dysgenesis syndrome: possible role of endocrine disrupters. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2006;20:77-90.

13. Andersen AG, Jensen TK, Carlsen E. High frequency of sub-optimal semen quality in an unselected population of young men. *Hum Reprod.* 2000;15:366-72.
14. Jorgensen N, Asklund C, Carlsen E, Skakkebaek NE. Coordinated European investigations of semen quality: results from studies of Scandinavian young men is a matter of concern. *Int J Androl.* 2006;29:54-61.
15. Jouannet P, Wang C, Eustache F, Kold-Jensen T, Auger J. Semen quality and male reproductive health: the controversy about human sperm concentration decline. *APMIS.* 2001;109:333-44.
16. Bonde JP, Storgaard L. How work-place conditions, environmental toxicants and lifestyle affect male reproductive function. *Int J Androl.* 2002;25:262-8.
17. García AM, Flecher T, Benavides FG, Orts E. Parental agricultural work and selected congenital malformations. *Am J Epidemiol.* 1999;149:64-74.
18. Weidner IS, Moller H, Jensen TK, Skakkebaek N. Cryptorchidism and hypospadias in sons of gardeners and farmers. *Environ Health Perspect.* 1998;106:793-6.
19. Sharpe RM, Skakkebaek NE. Are oestrogens involved in falling sperm counts and disorders of the male reproductive tract? *Lancet.* 1993;341:1392-5.
20. Swan SH. Intrauterine exposure to diethylstilbestrol: long-term effects in humans. *APMIS.* 2000;108:793-804.
21. Soto AM, Sonnenschein C, Chung KL, Fernández MF, Olea N, Olea-Serrano F. The E-screen assay as a tool to identify estrogens: an update on estrogenic environmental pollutants. *Environ Health Perspect.* 1995;103:113-22.
22. Sala M, Ribas-Fito N, Cardo E, De Muga ME, Marco E, Mazón C, et al. Levels of hexachlorobenzene and other organochlorine compounds in cord blood: exposure across placenta. *Chemosphere.* 2001;43:895-901.
23. Waliszewski SM, Aguirre AA, Infanzon RM, Silva CS, Siliceo J. Organochlorine pesticide levels in maternal adipose tissue, maternal blood serum, umbilical blood serum, and milk from inhabitants of Veracruz, México. *Environ Contamination Toxicol.* 2001;40:432-8.
24. Falcón M, Oliva J, Osuna E, Barba A, Luna A. HCH and DDT residues in human placentas in Murcia (Spain). *Toxicol.* 2004;195:203-8.
25. Botella B, Crespo J, Rivas A, Cerrillo I, Olea-Serrano F, Olea N. Exposure of women to organochlorine pesticides in Southern Spain. *Environ Res.* 2004;96:34-40.
26. Cerrillo I, Olea-Serrano F, Ibarluzea J, Expósito J, Torné P, Laguna J, et al. Environmental and lifestyle factors for organochlorine exposure among women living in southern Spain. *Chemosphere.* 2006;62:1917-24.
27. Toft G, Hagmar L, Giwercman A, Bonde JP. Epidemiological evidence on reproductive effects of persistent organochlorines in humans. *Reprod Toxicol.* 2004;19:5-26.
28. Harris CA, Woolridge MW, Hay AWH. Factors affecting the transfer of organochlorine pesticides residues to breastmilk. *Chemosphere.* 2001;43:243-56.
29. Polder A, Odland JO, Tkachev A, Foreid S, Savinova TN, Skaare JU. Geographic variation of chlorinated pesticides, toxaphenes and PCBs in human milk from sub-arctic and arctic locations in Russia. *Sci Total Environ.* 2003;306:179-95.
30. Barakat AO. Assessment of persistent toxic substances in the environment of Egypt. *Environ Int.* 2004;30:309-22.
31. Environment and health strategy (SCALE) [citado 20 May 2007]. Disponible en: <http://www.euractiv.com/en/environment/environment-health-strategy-scale/article-117480>
32. Restrepo M, Muñoz N, Day N, Parra JE, Hernández C, Blettner M, et al. Birth defects among children born to a population occupationally exposed to pesticides in Colombia. *Scand J Work Environ Health.* 1990;16:239-46.
33. García-Rodríguez J, García-Martín M, Nogueras-Ocaña M, De Dios Luna-del-Castillo J, Espigares García M, Olea N, et al. Exposure to pesticides and cryptorchidism: geographical evidence of a possible association. *Environ Health Perspect.* 1996;104:1090-5.
34. Kristensen P, Irgens LM, Andersen A, Bye AS, Sundheim L. Birth defects among offspring of Norwegian farmers. *Epidemiology.* 1997;8:537-44.
35. Dolk H, Vrijheid M, Armstrong B, Abramsky L, Bianchi F, Garne E, et al. Risk of congenital anomalies near hazardous-waste landfill sites in Europe: the EUROHAZCON study. *Lancet.* 1998;352:423-7.
36. García AM, Benavides FG, Fletcher T, Orts E. Paternal exposure to pesticides and congenital malformations. *Scand J Work Environ Health.* 1998;24:473-80.
37. Irgens A, Kruger K, Skorve AH, Irgens LM. Birth defects and paternal occupational exposure. Hypotheses tested in a record linkage based dataset. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2000;79:465-70.
38. 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;10:304-9.
39. Rueda-Domingo MT, López-Navarrete E, Nogueras-Ocaña M, Lardelli-Claret P. Factores de riesgo de criptorquidia. *Gac Sanit.* 2001;15:398-405.
40. Longnecker MP, Klebanoff MA, Brock JB, Zhou H, Gray KA, Needham LL, et al. 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;155:313-22.
41. Aho M, Koivisto AM, Tammela TL, Auviren AP. Analysis of Finnish hypospadias in 1970-1996. *Environ Res.* 2003;92:118-23.
42. Vrijheid M, Armstrong B, Dolk H, Van Tongeren M, Botting B. Risk of hypospadias in relation to maternal occupational exposure to potential endocrine disrupting chemicals. *Occup Environ Med.* 2003;60:543-50.
43. Pierik FH, Burdorf A, Deddens JA, Juttman RE, Weber RFA. Maternal and paternal risk factors for cryptorchidism and hypospadias: a case-control study in newborn boys. *Environ Health Perspect.* 2004;112:1570-6.
44. Van Tongeren M, Nieuwenhuijsen MJ, Gardiner K, Armstrong B, Vrijheid M, Dolk H, et al. A job-exposure matrix for potential endocrine-disrupting chemicals developed for a study into the association between maternal occupation and hypospadias. *Ann Occup Hyg.* 2002;46:465-77.
45. 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;113:220-4.
46. Kurahashi N, Kasai S, Shibata T, Kakizaki H, Nonomura K, Sata F, et al. Parental and neonatal risk factors for cryptorchidism. *Med Sci Monit.* 2005;11:274-83.
47. Swan SH, Main KM, Liu F, Stewart SL, Kruse RL, Calafat AM, et al. Decrease in anogenital distance among male infants with prenatal phthalate exposure. *Environ Health Perspect.* 2005;113:1056-61.
48. Vidaeff AC, Sever LE. In utero exposure to environmental estrogens and male reproductive health: a systematic review of biological and epidemiological evidence. *Reprod Toxicol.* 2005;20:5-20.
49. Dolk H, Vrijheid M. The impact of environmental pollution on congenital anomalies. *Br Med Bull.* 2003;68:25-45.
50. Fernández MF, Rivas AM, Olea-Serrano MF, Cerrillo I, Molina-Molina J, Araque P, et al. Assessment of total effective ex-

- noestrogen burden in adipose tissue and identification of chemicals responsible for the combined effect. *Anal Bioanal Chem.* 2004;379:163-70.
51. Delgado Rodríguez M, Palma Pérez S. Aportaciones de la revisión sistemática y del metaanálisis a la salud pública. *Rev Esp Salud Publica.* 2006;80:483-9.
  52. North K, Golding J. A maternal vegetarian diet in pregnancy is associated with hypospadias. The ALSPAC Study Team. *Avon Longitudinal Study of Pregnancy and Childhood. BJU Int.* 2000;85:107-13.
  53. Soto AM, Calabro JM, Prechtl NV, Yau AY, Orlando EF, Daxenberger A, et al. Androgenic and estrogenic activity in water bodies receiving cattle feedlot effluent in Eastern Nebraska, USA. *Environ Health Perspect.* 2004;112:346-52.
  54. Olea N, Olea-Serrano F, Lardelli-Claret P, Rivas A, Barba-Navarro A. Inadvertent exposure to xenoestrogens in children. *Toxicol Ind Health.* 1999;15:151-8.
  55. Weltje L, Vom Saal FS, Oehlmann J. Reproductive stimulation by low doses of xenoestrogens contrasts with the view of hormesis as an adaptive response. *Hum Exp Toxicol.* 2005;24:431-7.
  56. Jensen M, Leffers H, Petersen JH, Nyboe Andersen A, Jorgensen N, Carlsen E, et al. Frequent polymorphism of the mitochondrial DNA polymerase gamma gene (POLG) in patients with normal spermiograms and unexplained subfertility. *Hum Reprod.* 2004;19:65-70.
  57. De Kretser DM. Differences in the prevalence of cryptorchidism. *Lancet.* 2003;363:1250-1.