



Universitat
de les Illes Balears

TESIS DOCTORAL
2018

**EXPOSICIÓN A DISRUPTORES ENDOCRINOS Y
OTROS FACTORES PATERNOS EN LA
ETIOLOGÍA DEL HIPOSPADIAS Y LA
CRIPTORQUIDIA**

Blanca Estors Sastre



Universitat
de les Illes Balears

TESIS DOCTORAL
2018

**Programa de Doctorado en Investigación
Translacional en Salud
Pública y Enfermedades de Alta Prevalencia**

**EXPOSICIÓN A DISRUPTORES ENDOCRINOS Y
OTROS FACTORES PATERNOS EN LA
ETIOLOGÍA DEL HIPOSPADIAS Y LA
CRIPTORQUIDIA**

Blanca Estors Sastre

Director: Jesús Gracia Romero
Director: David Raluy Collado
Director: Carlos Campillo Artero
Tutor: Rafael Maria Prieto Almirall

Doctora por la Universitat de les Illes Balears

“Cuanto más sabrás, más porvenir tendrás.
Y por sus obras, los conocerás”.

Mi abuelo

Agradecimientos

A toda mi familia: mi madre, mi abuela, mi hermana y mi hermano, por haber tenido SIEMPRE plena confianza en mí y haberme permitido llegar a ser lo que soy hoy, y en especial A MI ABUELO, que en paz descanse, al que dedico íntegramente este trabajo, por ser ejemplo de lucha, fuerza de voluntad y perseverancia.

Al iniciador y director principal de este trabajo, Jesús Gracia, sin el que nada de esto hubiese sido posible, gran cirujano y mejor persona.

A todos mis compañeros, amigos y “maestros” del Servicio de Cirugía Pediátrica del Hospital Miguel Servet que me acompañaron durante mi período de formación, por su apoyo y cariño incondicionales, y en especial a Manolo Romeo, que en paz descanse, por ser como siempre supo, “mi preferido” y un gran ejemplo profesional a seguir.

A todos mis actuales compañeros de trabajo del Hospital Universitario Son Espases, por su profesionalidad y compañerismo, y por permitirme avanzar a diario formando parte de un gran equipo.

A mis amigas de verdad, por haber estado siempre a mi lado, aún en la distancia.

Y a Raúl, por haber sido el mejor compañero durante este camino y muchos más.

ÍNDICE

RESUMEN/RESUM/ABSTRACT	7
ABREVIATURAS	13
1. Introducción	17
1.1.- Hormonas y desarrollo genitourinario	17
1.1.1.- Período indiferenciado del desarrollo sexual	17
1.1.2.- Diferenciación sexual de los esbozos gonadales	19
1.1.3.- Determinación sexual: mecanismos moleculares del desarrollo testicular	21
1.1.4.- Diferenciación sexual: la importancia de las hormonas testiculares	23
1.1.5.- Diferenciación sexual independiente de hormonas	24
1.2.- Disruptores endocrinos	26
1.2.1.- Definición y antecedentes	26
1.2.2.- Mecanismos de acción	27
1.2.3.- Particularidades tóxicas	28
1.2.4.- Efectos sobre la salud animal	29
1.2.5.- Efectos sobre la salud humana	30
1.2.6.- Sustancias implicadas	33
1.2.7.- Exposición ocupacional a disruptores endocrinos	34
1.3.- Asociación entre exposición a disruptores endocrinos y patología hormono-dependiente en humanos: criptorquidia e hipospadias	38
1.3.1 Criptorquidia	39
1.3.2 Hipospadias	47
2. Justificación y objetivos	58
2.1 Objetivo principal	58
2.2 Objetivos secundarios	58
3. Material y métodos	60
3.1 Ámbito del estudio	60
3.2 Diseño del estudio	60
3.3 Población de estudio	60
3.3.1. Casos	60
3.3.2 Controles	60
3.3.3. Criterios de inclusión	60
3.3.4. Criterios de exclusión	61
3.3.5. Muestra	61
3.4 Recogida de información	62

3.5 Variables principales	62
3.5.1 Variables del niño.....	62
3.5.2 Variables de la madre.....	63
3.5.3 Variables del padre.....	64
3.6 Análisis estadístico de los datos.....	64
3.7 Métodos informáticos.....	66
4. Resultados	68
4.1. Análisis descriptivo inicial.....	68
4.1.1 Variables del niño.....	68
4.1.2 Variables de la madre.....	71
4.1.3 Variables del padre.....	82
4.2. Análisis inferencial.....	89
4.2.1 Variables cuantitativas continuas	89
4.2.2 Variables categóricas politómicas	93
4.2.3 Variables categóricas dicotómicas	101
4.2.4 Estimación del riesgo.....	113
4.2.5 Análisis multivariante: regresión logística.....	115
5. Discusión	129
5.1 Exposición parental a disruptores endocrinos y desarrollo de criptorquidia e hipospadias	130
5.2 Tipo de sustancias y distribución de frecuencias.....	131
5.3 Análisis de los factores perinatales.....	132
5.4 Análisis de los factores maternos.....	133
5.5 Análisis de los factores paternos.....	136
5.6 Prevalencia de asociación entre ambas malformaciones y con otras anomalías congénitas	137
5.7 Limitaciones del estudio.....	138
6. Conclusiones y perspectivas de futuro.....	141
7. Bibliografía	144
8. Anexos	158



Exposición a disruptores endocrinos y otros factores paternos en la etiología del hipospadias y la criptorquidia

Instituto Universitario de Investigación en Ciencias de la Salud

Universidad de las Islas Baleares

Blanca Estors Sastre

RESUMEN

INTRODUCCIÓN:

Los denominados “disruptores endocrinos” (DE) son un conjunto de sustancias químicas capaces de alterar el equilibrio hormonal y producir alteraciones en el desarrollo embrionario de un individuo o su progenie. La gran mayoría de estas sustancias están producidas por el hombre y se encuentran formando parte del medio ambiente como contaminantes industriales, plásticos, plaguicidas y varios productos cosméticos, entre otros. Como es sabido, el desarrollo del sistema genital masculino es un proceso altamente dependiente de hormonas, por lo que es lógico pensar que estas sustancias puedan actuar negativamente sobre él. El hipospadias y la criptorquidia, constituyen actualmente las dos malformaciones congénitas del aparato reproductor más prevalentes en los niños. En la criptorquidia, los testículos se localizan fuera de su ubicación habitual, el escroto, y en el hipospadias, existe una hipoplasia de los tejidos ventrales del pene la cual condiciona un desarrollo incompleto de la uretra, y en muchos casos, la presencia de incurvación; ambas malformaciones precisan cirugía para su corrección y pueden tener repercusiones negativas en la fertilidad de estos pacientes a largo plazo.

OBJETIVOS:

El objetivo principal de este trabajo es investigar la posible asociación entre la exposición perinatal a DE y la etiología del hipospadias y la criptorquidia. Entre los objetivos secundarios, encontramos el análisis de otros posibles factores de riesgo perinatales, maternos y paternos descritos previamente en la literatura científica, la determinación del tipo de sustancia y su distribución de frecuencias en el caso de la exposición a DE y finalmente, la estimación de la prevalencia de asociación entre el hipospadias y la criptorquidia y otras malformaciones congénitas.

MATERIAL Y MÉTODOS:

Se realizó un estudio retrospectivo de casos y controles en el Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza. Dentro del grupo de casos, encontramos a los niños con edad comprendida entre los 6 meses y 14 años de vida, diagnosticados de criptorquidia y/o hipospadias en las Consultas Externas de Urología Infantil durante un periodo de 18 meses y en el grupo control, se incluyeron niños con igual rango de edad y sin antecedentes de patología genital que durante el mismo periodo de tiempo, fueron atendidos en las Consultas Externas de Cirugía Pediátrica General y Pediatría del mismo centro. Las variables de interés se recogieron a través de un cuestionario epidemiológico que se cumplimentó mediante entrevista personal con ambos padres. Los datos obtenidos en cada grupo se compararon mediante pruebas estadísticas paramétricas y no paramétricas, y se construyeron modelos de regresión logística para estudiar

los supuestos factores de riesgo para el desarrollo de ambas malformaciones consideradas conjuntamente y por separado.

RESULTADOS Y CONCLUSIONES:

- La exposición parental ocupacional a disruptores endocrinos podría aumentar el riesgo de desarrollar criptorquidia e hipospadias.
- Las sustancias tóxicas más frecuentes de exposición han sido los ftalatos.
- El bajo peso al nacer y la prematuridad podrían aumentar el riesgo de desarrollar hipospadias y la multiparidad, disminuirlo.
- La edad superior a 35 años, el consumo de antiabortivos y otros fármacos durante el embarazo, son factores maternos que podrían aumentar el riesgo de criptorquidia e hipospadias.
- El consumo de tabaco y la presencia de antecedentes urológicos, son factores paternos que podrían aumentar el riesgo de desarrollar criptorquidia e hipospadias.
- La presencia de antecedentes familiares de criptorquidia y/o hipospadias podría aumentar el riesgo de ambas malformaciones, mientras que el nivel superior de estudios materno y paterno, podría disminuirlo.
- La tasa de asociación entre el hipospadias y la criptorquidia ha sido del 3,8%, y no se han asociado a un aumento del riesgo de presentación de otras malformaciones congénitas.

PALABRAS CLAVE: disruptores endocrinos, criptorquidia, hipospadias



**Exposició a disruptors endocrins i altres factors paterns en
l'etiologia de l'hipospàdies i la criptorquídia**
Institut Universitari d'Investigació en Ciències de la Salut
Universitat de les Illes Balears
Blanca Estors Sastre

RESUM

INTRODUCCIÓ:

Els anomenats "disruptors endocrins" (DE) són un conjunt de substàncies químiques capaços d'alterar l'equilibri hormonal i produir alteracions en el desenvolupament embrionari d'un individu o la seva progènie. La gran majoria d'aquestes substàncies estan produïdes per l'home i es troben formant part del medi ambient com a contaminants industrials, plàstics, plaguicides i diversos productes cosmètics, entre d'altres. Com és sabut, el desenvolupament del sistema genital masculí és un procés altament dependent d'hormones, de manera que és lògic pensar que aquestes substàncies puguin actuar negativament sobre ell. L'hipospàdies i la criptorquídia, constitueixen actualment les dues malformacions congènites de l'aparell reproductor més prevalents en els nens. A la criptorquídia, els testicles es localitzen fora de la seva ubicació habitual, l'escrot, i en l'hipospàdies, existeix una hipoplàsia dels teixits ventrals del penis la qual condiciona un desenvolupament incomplet de la uretra, i en molts casos, la presència d'incurvació; ambdues malformacions precisen cirurgia per a la seva correcció i poden tenir repercussions negatives en la fertilitat d'aquests pacients a llarg termini.

OBJECTIUS:

L'objectiu principal d'aquest treball és investigar la possible associació entre l'exposició perinatal a DE i l'etiologia de l'hipospàdies i la criptorquídia. Entre els objectius secundaris, trobem l'anàlisi d'altres possibles factors de risc perinatals, materns i paterns descrits prèviament en la literatura científica, la determinació del tipus de substància i la seva distribució de freqüències en el cas de l'exposició a DE i, finalment, l'estimació de la prevalença d'associació entre l'hipospàdies i la criptorquídia i altres malformacions congènites.

MATERIAL I MÈTODES:

Es va realitzar un estudi retrospectiu de casos i controls a l'Hospital Universitari Miguel Servet de Saragossa. Dins el grup de casos es van incloure els nens amb edat compresa entre els 6 mesos i 14 anys, diagnosticats de criptorquídia i/o hipospàdies en les Consultes Externes d'Urologia Infantil durant un període de 18 mesos i en el grup control, els nens amb igual rang d'edat i sense antecedents de patologia genital, que durant el mateix període de temps van ser atesos a les Consultes Externes de Cirurgia Pediàtrica General i Pediatria del mateix centre. Les variables d'interès es van recollir a través d'un qüestionari epidemiològic que es va emplenar mitjançant entrevista personal amb ambdós pares. Les dades obtingudes en cada grup es van comparar utilitzant proves estadístiques paramètriques i no paramètriques, i es van construir models de regressió logística per estudiar els suposats factors de risc per al desenvolupament d'ambdues malformacions considerades conjuntament i per separat.

RESULTATS I CONCLUSIONS:

- L'exposició parental ocupacional a disruptors endocrins podria augmentar el risc de desenvolupar criptorquídia i hipospàdies.
- Les substàncies tòxiques més freqüents d'exposició han estat els ftalats.
- El baix pes al néixer i la prematuritat podrien augmentar el risc de desenvolupar hipospàdies i la multiparitat, podria disminuir-lo.
- L'edat superior a 35 anys, el consum d'antiabortius i altres fàrmacs durant l'embaràs, són factors materns que podrien augmentar el risc de criptorquídia i hipospàdies.
- El consum de tabac i la presència d'antecedents urològics, són factors paterns que podrien augmentar el risc de desenvolupar criptorquídia i hipospàdies.
- La presència d'antecedents familiars de criptorquídia i/o hipospàdies podria augmentar el risc de les dues malformacions, mentre que el nivell superior d'estudis matern i patern, podria disminuir-lo.
- La taxa d'associació entre el hipospàdies i la criptorquídia ha estat del 3,8%, i no s'han associat a un augment del risc de presentació d'altres malformacions congènites.

PARAULES CLAU: disruptors endocrins, criptorquídia, hipospàdies



Endocrine disrupting chemicals exposure and others parental factors in the etiology of hypospadias and cryptorchidism

University Institute of Research in Health Sciences

University of the Balearic Islands

Blanca Estors Sastre

ABSTRACT

INTRODUCTION:

The so-called "endocrine disrupting chemicals" (EDC) are a group of substances capable of altering the hormonal balance, so they can lead to alterations in the normal embryonic development of an organism or its offspring. The vast majority of these substances are produced by man and they are part of the environment as industrial pollutants, plastics, pesticides and various cosmetic products, among others. As it is known, the development of the male genital system is a highly hormone-dependent process, so it is logical to think that these substances could act negatively on it. Currently, hypospadias and cryptorchidism are the two most prevalent congenital reproductive malformations in children. In cryptorchidism, the testes are located outside their usual location, the scrotum, and in hypospadias, there exists an hypoplasia of the ventral tissues of the penis with an incomplete development of the urethra, and in many cases, with the presence of incurvation; both malformations require surgical correction and they may have negative long-term repercussions on the fertility of these patients.

OBJECTIVES:

The main objective of this work is to investigate the possible association between perinatal exposure to EDC and the etiology of hypospadias and cryptorchidism. The secondary objectives are, the analysis of others possible perinatal, maternal and paternal risk factors previously described in the scientific literature, the determination of substance's type and its distribution of frequencies in the case of exposure to EDC, and finally, the estimation of the prevalence of association between hypospadias and cryptorchidism and other congenital malformations.

MATERIAL AND METHODS:

We performed a retrospective study of cases and controls at the Miguel Servet University Hospital of Zaragoza. In cases group, we included children aged between 6 months and 14 years diagnosed with cryptorchidism and/or hypospadias in the outpatient of Pediatric Urology for a period of 18 months, and in the control group, we included children with the same range of age and without genital history, who attended to Pediatric Surgery and Pediatrics outpatient during the same period. The variables of interest were collected through an epidemiological questionnaire that was performed by face-to-face interview with both parents. Data obtained in each group were compared by parametric and non-parametric statistical tests, and logistic regression models were constructed to analyze the supposed risk factors for development of both malformations considered jointly and separately.

RESULTS AND CONCLUSIONS:

- Parental occupational exposure to endocrine disrupting chemicals may increase the risk of developing cryptorchidism and hypospadias.
- The most frequent toxic substances of exposure have been phthalates.
- Low birth weight and prematurity could increase the risk of developing hypospadias and multiparity, could decrease it.
- The age over 35 years, consumption of antiabortives and other drugs during pregnancy, are maternal factors that could increase the risk of cryptorchidism and hypospadias.
- Smoking and presence of urological history are paternal factors that could increase the risk of developing cryptorchidism and hypospadias.
- The presence of family history of cryptorchidism and/or hypospadias could increase the risk of both malformations, while the high educational level of the parents could decrease it.
- The association rate between hypospadias and cryptorchidism has been 3.8%, and they have not been associated with an increased risk of presenting other congenital malformations.

KEY WORDS: endocrine disrupting chemicals, cryptorchidism, hypospadias

ABREVIATURAS

AAS: ácido acetilsalicílico

ABC: área bajo la curva

ACO: anticonceptivos orales

ADS: anomalía de la diferenciación sexual

AMH: hormona antimülleriana

AR: receptor de andrógeno

BBP: bifenilos polibromados

BFA: bisfenol-A

BMP7: *bone morphogenetic protein 7*

CAG: poliglutaminas

CDs: discos compactos

CIR: retraso del crecimiento intrauterino

CTGF: factor de crecimiento del tejido conectivo

CYP11A1: colesterol desmolasa

CYP17A1: esteroide 17-alfa-monooxigenasa

CYP3A4: citocromo P450 3A4

CYR61: inductor angiogénico 61 rico en cisteínas

DAP: ductus arterioso persistente

DAX1: *dosage-sensitive sex reversal adrenal hypoplasia congenita critical region on the X chromosome, gene 1*

DBP: dibutilftalato

DDT: dicloro difenil tricloroetano

DE: disruptor endocrino

DEHP: dietilhexilo ftalato

DES: dietilestilbestrol

DGKK: diacilgliceroquinasa K

DHT: dihidrotestosterona

DM: diabetes mellitus

EE.UU: Estados Unidos

EG: edad gestacional

EPA: *Environmental Protection Agency*

EPU: estenosis pieloureteral

ER: receptor de estrógeno

FGF: factor de crecimiento de fibroblastos

FIV: fecundación in vitro

FOP: foramen oval permeable

GGN: poliglicinas

GLI1: *Human Glioma-Associated Oncogene Homolog 1*

GLI2: *Human Glioma-Associated Oncogene Homolog 2*

GLI3: *Human Glioma-Associated Oncogene Homolog 3*

HBPM: Heparina de bajo peso molecular

HCB: hexaclorobenceno

HCG: hormona gonadotropina coriónica

HLA-A11: gen del antígeno leucocitario humano A11

HLA-A23: gen del antígeno leucocitario humano A23

HOX10: gen homeótico 10

HOX11: gen homeótico 11

HOXA13: gen homeótico A13

HOXA4: gen homeótico A4

HOXB6: gen homeótico B6

HSD17B3: 17-beta-hidroxiesteroide deshidrogenasa

HSD3B2: 3-beta-hidroxiesteroide deshidrogenasa

IC: intervalo de confianza

INSL3: factor similar a la insulina 3

ITU: infección del tracto urinario

LH: hormona luteinizante

LHCGR: proteína receptor de la hormona LH

LS: lumbosacro

MIA: sustancia inhibidora mülleriana

MMC: mielomeningocele

MMP11: metalopeptidasa de la matriz celular
OMIM: *Online Mendelian Inheritance in Man*
OR: *Odds Ratio*
PCBs: bifenilos policlorados
PEG: pequeño para la edad gestacional
PN: peso al nacer
PRGR: receptor de progesterona
ROC: *Receiver Operating Characteristic*
RXFP2: receptores de la relaxina tipo 2
SF1: factor esteroideogénico 1
SHH: proteína Sonic hedgehog
SNC: sistema nervioso central
SOP: síndrome ovario poliquístico
SOX9: gen determinante testicular autosómico
SPSS: *Statistical Package for the Social Sciences*
SRD5A2: 5-alfa-reductasa tipo 2
SRY: *Sex-determining Region Y-chromosome*
STAR: proteína reguladora aguda esteroideogénica
STS: esteril-sulfatasa
UNICEF: *United Nations International Children's Emergency Fund*
USA: *United States of America*
USDA: *United States Department of Agriculture*
VPH: virus del papiloma humano
VUP: válvulas de uretra posterior
WT1: gen supresor del Tumor de Wilms

INTRODUCCIÓN

1. Introducción

1.1.- Hormonas y desarrollo genitourinario

El proceso de diferenciación de los órganos genitales en sentido masculino o femenino durante la vida embrionaria y fetal, involucra una cadena de eventos moleculares, hormonales y no hormonales, que se inician en el mismo momento de la fecundación y que se prolongan hasta etapas avanzadas de la vida intrauterina. A continuación, se describe la evolución morfológica de los esbozos gonadales en los embriones y fetos de ambos sexos, así como los mecanismos hormonales y no hormonales que explican dicha evolución.

1.1.1.- Período indiferenciado del desarrollo sexual

Si bien el sexo del embrión queda determinado en el momento de la unión del óvulo con el espermatozoide, existe un período de aproximadamente 5 semanas durante el cual es imposible distinguir un individuo de sexo masculino de uno de sexo femenino por sus características anatómicas o histológicas, esta etapa se denomina período indiferenciado del desarrollo sexual.

Los aparatos urinario y genital se desarrollan a partir de los gononefrotomos, estructuras pares que se forman en el mesodermo intermedio, a ambos lados de la línea media. El origen común de ambos aparatos explica la existencia de alteraciones que comprometen en algunos casos, tanto al sistema reproductor como al urinario. Del gononefrotomo, sólo el mesonefros interviene en el desarrollo de estructuras del sistema genital.

El mesodermo, recubierto por el epitelio celómico, hace protrusión en la cavidad celómica del embrión formando las crestas urogenitales, que ulteriormente se dividen en crestas gonadales, medialmente, y crestas urinarias, lateralmente. Durante el período indiferenciado, las crestas gonadales de ambos sexos están constituidas por células mesenquimales revestidas por epitelio celómico. Estos esbozos de las futuras gónadas son bipotenciales, es decir, podrán evolucionar hacia testículos o hacia ovarios según la constitución genética del individuo, dando origen a los componentes somáticos de las gónadas. Las células germinales se originan en tejidos extraembrionarios, en el saco vitelino, migrando entre la 5ª y 6ª semanas hacia las crestas gonadales.

En el mesonefros, existe además una estructura tubular que corre en sentido longitudinal al eje mayor del gononefrotomo: el conducto mesonéfrico de Wolff. Una invaginación del epitelio celómico sobre el borde lateral de cada cresta gonadal da origen al conducto paramesonéfrico de Müller, que queda incluido en el mesodermo mesonéfrico. Estos dos pares de conductos constituyen los esbozos de los genitales internos (Fig. 1); a diferencia de los esbozos gonadales, los conductos de Wolff y de Müller son unipotenciales.

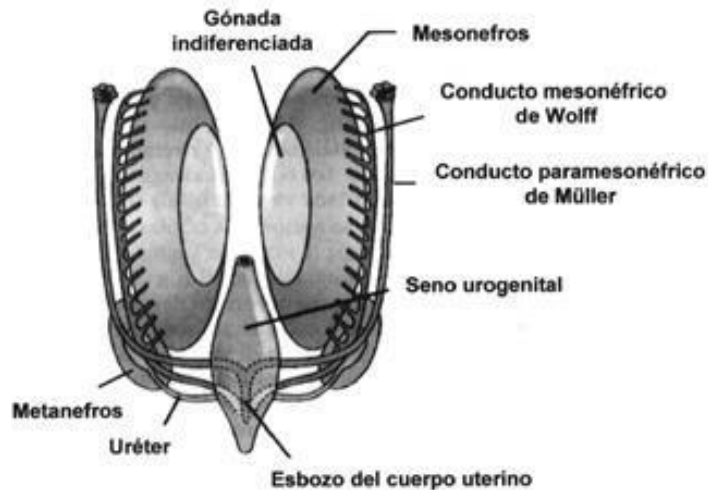
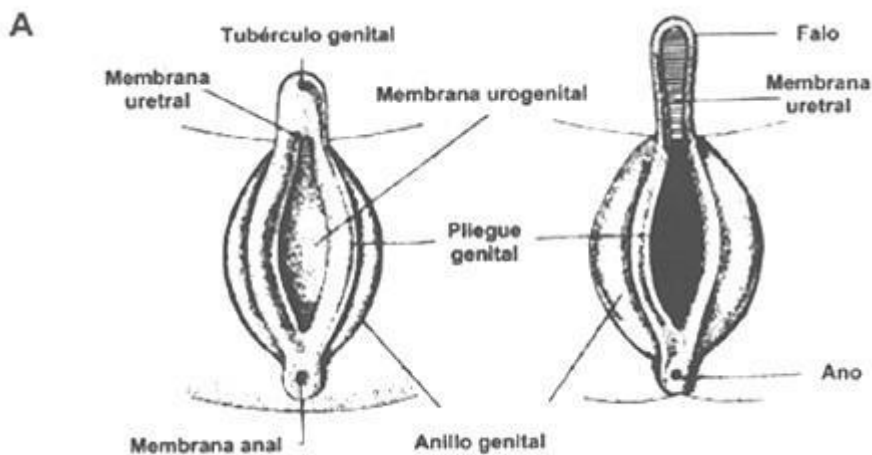


Figura 1. Esbozos gonadales y de los genitales internos de un embrión en el período indiferenciado del desarrollo sexual. En ambos sexos, se observa la coexistencia de los conductos de Müller y de Wolff. (Modificado de: Moore KL, Persaud TVN: Embriología clínica. México: McGraw-Hill Interamericana Editores, 1999).

Los órganos genitales externos se originan a partir de derivados de la cloaca y la membrana cloacal. El tabique uro-rectal divide a la cloaca en dos compartimientos: el seno urogenital, ventralmente, y el recto, dorsalmente. La membrana cloacal queda entonces dividida en membrana urogenital, por delante, y membrana anal, por detrás. El seno urogenital interviene en la formación de la vejiga, la uretra, la vagina y la próstata. La membrana urogenital evoluciona formando los pliegues urogenitales, bordeados externamente por los repliegues labioescrotales; en el extremo anterior de los mismos se forma una estructura medial impar: el tubérculo (Fig. 2). Los esbozos de los genitales externos son bipotenciales; su evolución en sentido masculino o femenino depende respectivamente de la presencia o ausencia de hormonas testiculares.



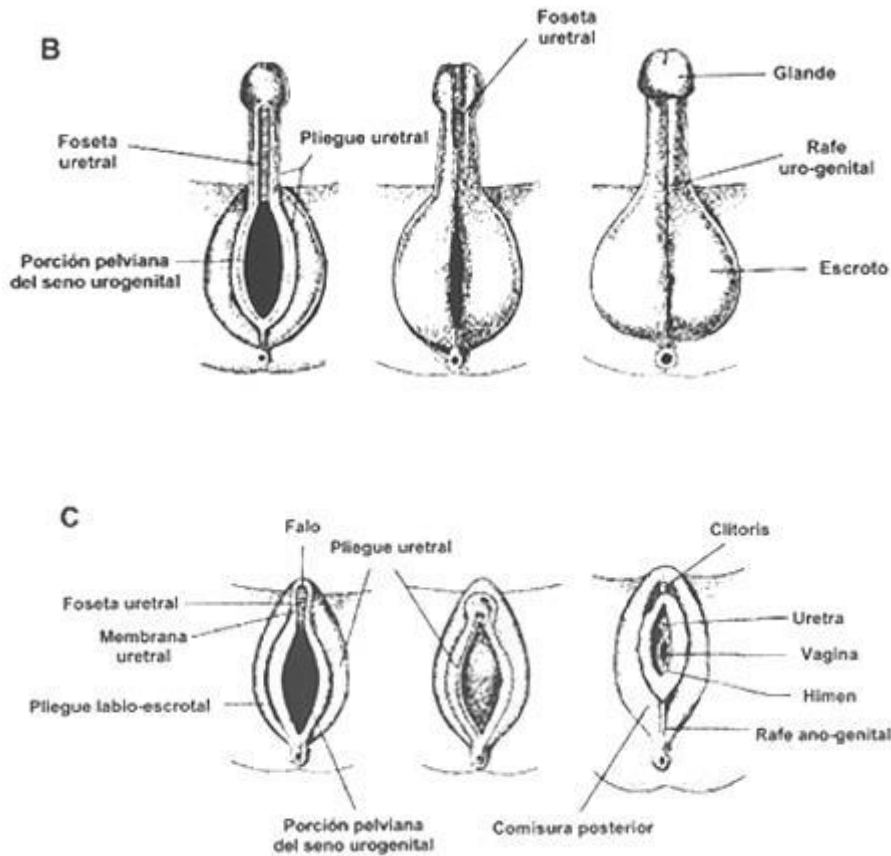


Figura 2. A. Embrión en el período indiferenciado del desarrollo de los genitales externos. B. Esquema de la diferenciación de los genitales externos en el sexo masculino. C. En el sexo femenino (Modificado de: Doménech Mateu JM: Development of the genital tract. En: *Textbook of intersexual states*. Martínez Mora J., ed. Barcelona: Ediciones Doyma, 1994: 39-59).

1.1.2.- Diferenciación sexual de los esbozos gonadales

A finales de la 7ª semana de gestación, en el individuo XY las crestas gonadales se diferencian formando los testículos fetales. Es posible observar la formación de cordones testiculares, futuros tubos seminíferos, formados por una población de células somáticas, las células de Sertoli y una población de células germinales, origen de los futuros gametos. Posteriormente, comienzan a diferenciarse en el intersticio, entre los cordones seminíferos, las células de Leydig. La población de células germinales está formada por los gonocitos, que se multiplican y se diferencian a espermatogonias; éstas también se dividen por mitosis, pero no entran en meiosis hasta la pubertad.

Las gónadas de los fetos XX permanecen con un aspecto indiferenciado más tiempo. Las células germinales primitivas dan origen a las ovogonias, que proliferan por mitosis hasta el 4º mes. Algunas ovogonias situadas profundamente en el ovario fetal ingresan en meiosis a partir de la 13ª semana, formando los ovocitos primarios, que se rodean de las células somáticas del ovario, las células foliculares que darán origen a las células de la granulosa. Los ovocitos, rodeados de una capa de células foliculares planas, conforman los folículos primordiales; las células foliculares se hacen cúbicas y aumentan en número, conformando los folículos primarios.

La meiosis avanza hasta el estado de diplotene, en el que se detiene poco antes del nacimiento, reiniciándose a la pubertad con cada ciclo ovárico.

Bajo la acción de los andrógenos testiculares, los conductos mesonéfricos de Wolff dan origen en el feto masculino a los epidídimos, conductos deferentes y vesículas seminales. En el sexo femenino, ante la ausencia de hormona antimülleriana (AMH), los conductos paramesonéfricos de Müller forman las trompas uterinas, el útero y el tercio superior de la vagina. Los conductos de Wolff degeneran en el feto XX por falta de andrógenos, en tanto que los conductos de Müller regresan en el feto XY por acción de la AMH (Fig. 3). La próstata se forma a partir del seno urogenital: el mesénquima induce la formación de conductos epiteliales originados en el endodermo del seno urogenital, y éstos últimos inducen la diferenciación de músculo liso a partir del tejido mesenquimático.

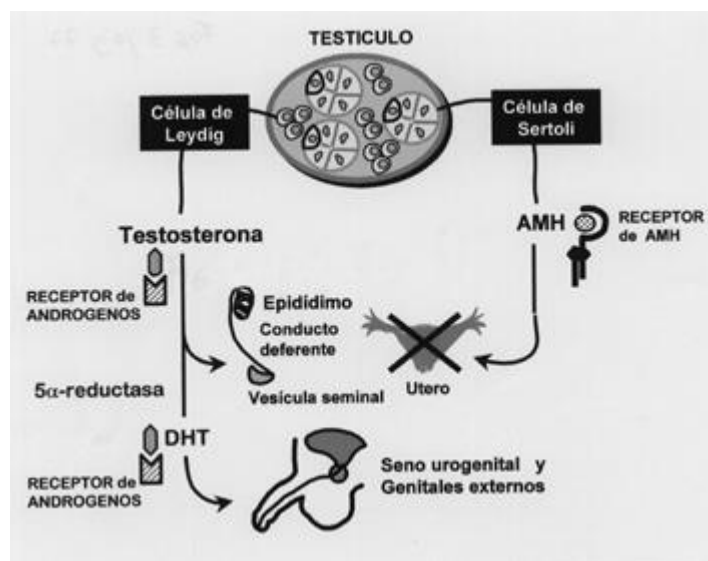


Figura 3. Regulación hormonal de la diferenciación sexual fetal. El testículo fetal posee dos poblaciones celulares con función endocrina: las células de Leydig y las células de Sertoli. Las células de Leydig producen testosterona, que viriliza los conductos de Wolff al unirse a su receptor nuclear; una vez transformada por la enzima 5 alfa-reductasa en dihidrotestosterona (DHT) también masculiniza el seno urogenital y los genitales externos. Las células de Sertoli secretan hormona antimülleriana (AMH) que al unirse a su receptor de membrana provoca la regresión de los conductos de Müller, esbozos del útero, trompas uterinas y porción superior de la vagina.

Al igual que los genitales internos, los genitales externos dependen de la acción hormonal. Los esbozos indiferenciados evolucionan en sentido masculino bajo la acción de la dihidrotestosterona (DHT), andrógeno potente derivado de la acción de la enzima 5 alfa-reductasa sobre la testosterona. Así, el tubérculo genital origina el pene, en tanto que los repliegues labioescrotales se agrandan y se fusionan en sentido pósterio-anterior para formar las bolsas escrotales (Fig. 2). En el feto femenino, la falta de andrógenos permite que el tubérculo genital origine el clítoris, que los pliegues urogenitales formen los labios menores y que los repliegues labioescrotales permanezcan separados formando los labios mayores (Fig. 2).

1.1.3.- Determinación sexual: mecanismos moleculares del desarrollo testicular

Como es conocido, el sexo del embrión queda determinado en el momento de la unión del óvulo (que aporta un cromosoma X) con el espermatozoide (que puede aportar un cromosoma X o un Y). Desde hace varias décadas se sabe que es la presencia de un cromosoma Y el factor determinante en el desarrollo sexual de la gónada fetal, sin que el número de cromosomas X tenga trascendencia alguna (Grumbach y Conte, 1998). El producto del gen SRY (*Sex-determining Region Y-chromosome*), presente en el brazo corto del cromosoma Y, induce una proliferación del epitelio celómico de las crestas gonadales en los fetos de sexo masculino (Schmahl *et al.*, 2000) y de la migración de células mesonéfricas hacia la cresta gonadal (Capel, 2000) (Fig. 4). Entre dichas células mesonéfricas, se encuentran los precursores de las células de Leydig, de los vasos sanguíneos y de otros elementos del tejido intersticial del testículo, así como de las células mioideas peritubulares. La presencia de éstas últimas parece ser determinante para que las futuras células de Sertoli, provenientes al menos en parte del epitelio celómico, se organicen junto con las células germinales provenientes del saco vitelino formando estructuras cordales (Fig. 4).

La interacción entre las células mesonéfricas y las células del epitelio celómico provocaría la diferenciación de las últimas hacia células de Sertoli (Capel, 2000), las cuales comenzarían a mostrar un patrón de expresión específico, caracterizado por un aumento de SOX9 (otra proteína de la familia de SRY) y de AMH, conjuntamente con una disminución de DAX1 (Swain y Lovell-badge, 1999).

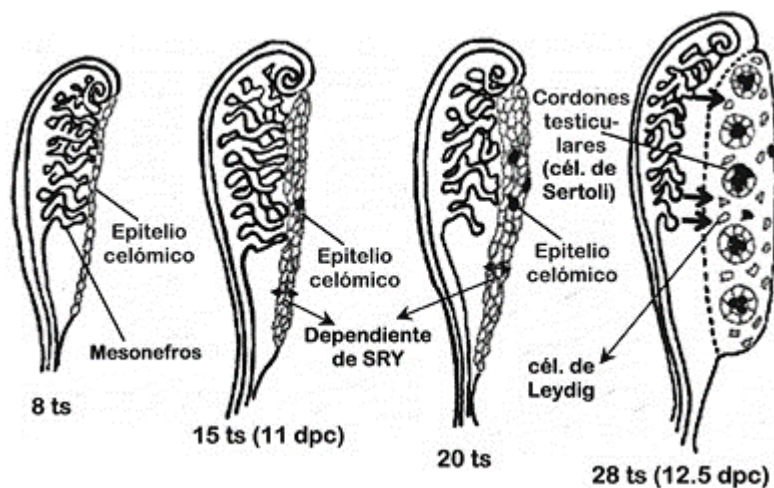


Figura 4. Desarrollo temprano de las gónadas en el embrión de ratón XY. En el embrión de 8 somitas la cresta gonadal está formada por mesodermo mesonéfrico recubierto por epitelio celómico. En el día 11 de vida embrionaria (15 somitas), la expresión de SRY en el epitelio celómico se acompaña de una proliferación celular. Células del epitelio celómico, que luego darán origen a células de Sertoli, producen señales que provocan la migración de células del mesonefros hacia el epitelio celómico engrosado, originando células de Leydig, vasos sanguíneos y células mioideas peritubulares. La interacción entre las células mioideas y las células del epitelio celómico, juntamente con las células germinales que migran desde el saco vitelino, induce la formación de los cordones seminíferos: se diferencian así las células de Sertoli, que comienzan a producir proteínas específicas, como SOX9 y AMH. (Modificado de: Capel, B. The battle of the sexes. *Mech. Dev.* 92:89-103, 2000).

Si bien no se conocen con precisión los mecanismos moleculares por los cuales actúa el gen SRY, existen evidencias experimentales de que los genes SRY y DAX1 (ambos localizados en el cromosoma X), interactúan en períodos tempranos del desarrollo de las crestas gonadales (Swain *et al.*, 1998). En el individuo XY, existe un solo alelo del gen SRY y un solo alelo del gen DAX1: se entiende entonces que hay una sola "dosis" de proteína SRY y una "dosis" de proteína DAX1. En esas condiciones, SRY parece ser predominante y permitir la diferenciación testicular con la consiguiente expresión de genes típicamente testiculares, como SOX9 y AMH (Swain *et al.*, 1998) (Fig. 5). En ciertas condiciones anormales, la existencia de 2 dosis activas de DAX1 parece ser responsable de niveles elevados de DAX1 que impedirían el desarrollo testicular (Swain *et al.*, 1998; Goodfellow y Camerino, 1999).

No sólo los niveles de SRY son importantes, sino también su cronología de expresión: un retraso en la expresión de SRY permitiría una acción anti-testicular de DAX1, resultando en la formación de ovotestes o de gónadas disgenéticas (Nagamine *et al.*, 1999). SRY no es el único gen responsable del desarrollo testicular, otros genes autosómicos están también involucrados en el desarrollo normal de la gónada masculina aunque sus funciones están aún por determinar (Raymond *et al.*, 1999; De Grandi *et al.*, 2000; Grimmond *et al.*, 2000).

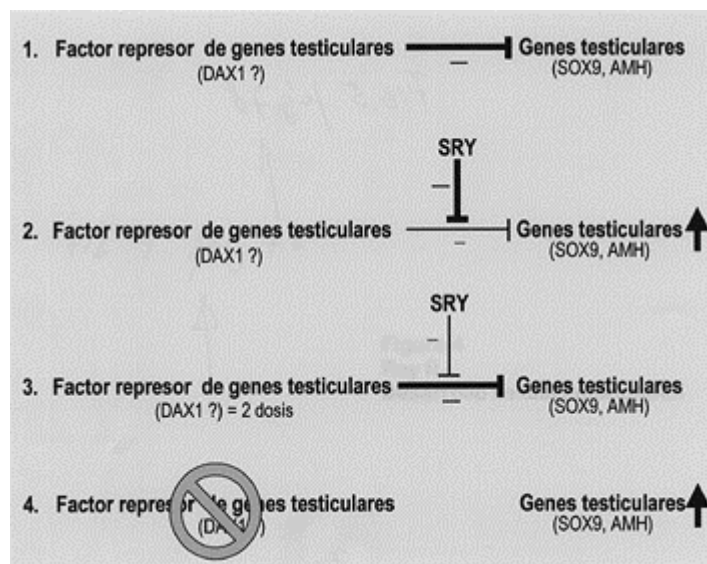


Figura 5. Hipótesis sobre los mecanismos moleculares involucrados en la determinación testicular. 1. En el feto XX normal y en el feto XY con una mutación o delección de SRY, los factores anti-testiculares (quizás DAX1) inhiben el desarrollo testicular. 2. En el feto XY normal, SRY contrarresta la acción de los factores anti-testiculares, permitiendo que las gónadas se desarrollen en sentido testicular y expresen genes como SOX9 y AMH, específicos de la gónada masculina. 3. En fetos XY con una doble dosis de DAX1, una sola dosis de SRY no puede contrarrestar el efecto antitesticular de dos dosis de DAX1. 4. En el feto XX con una alteración en los genes antitesticulares, las gónadas se desarrollan en sentido testicular aún en ausencia de SRY : sería el caso de los varones XX sin SRY, aunque esta hipótesis necesita ser confirmada.

En individuos XX, la ausencia de SRY resulta en un aumento de los niveles de DAX1 en la gónada, que se diferencia en sentido ovárico. Sin embargo, DAX1 no parece esencial para el desarrollo del ovario: ratones XX con una invalidación o "knock-out" de DAX1 presentan ovarios (Yu *et al.*, 1998). Lamentablemente, es muy poco lo que se conoce en cuanto a los mecanismos involucrados en el desarrollo ovárico, lo cual ha llevado a decir clásicamente que la sola ausencia

de SRY resulta en el desarrollo del ovario. Si bien la ausencia de SRY es imperativa para que ocurra el desarrollo ovárico, parece lógico imaginar que deba existir además una correcta expresión de genes "pro-ováricos", hasta hoy desconocidos. Uno de los pocos puntos bien definidos es que, contrariamente a lo que ocurre en el testículo, la presencia de células germinales es esencial para el mantenimiento y desarrollo de la gónada femenina (Parr y McMahon, 1998; Vainio *et al.*, 1999).

1.1.4.- Diferenciación sexual: la importancia de las hormonas testiculares

La diferenciación de los esbozos de los órganos genitales internos y externos en sentido masculino o femenino depende de la presencia o ausencia de las hormonas testiculares. La importancia determinante que adquiere entonces el testículo en el resto de la diferenciación sexual fetal ha llevado al nacimiento de la expresión "determinación sexual" para describir a la diferenciación gonadal a partir de las crestas gonadales, usándose la expresión "diferenciación sexual" para describir principalmente a la evolución que siguen los órganos genitales (Goodfellow y Lovell-Badge, 1993).

Inmediatamente después de formarse los cordones testiculares, las células de Sertoli fetales secretan hormona antimülleriana (AMH), también conocida como sustancia inhibidora mülleriana (MIS). La AMH es una glicoproteína que se une a un receptor de membrana presente en las células mesenquimáticas que rodean al epitelio de los conductos de Müller (Josso *et al.*, 1997), induciendo apoptosis y transformación epitelio-mesenquimatosa con la consiguiente regresión de los conductos de Müller (Allard, 2000). En el sexo femenino, ante la falta de AMH, los conductos de Müller dan origen a las trompas, el útero y el tercio superior de la vagina (Fig. 3). La ventana de acción de la AMH es muy corta: la secreción testicular de AMH comienza a finales de la 7ª semana y los conductos de Müller se hacen refractarios a su acción después de la 10ª semana, de lo cual se desprende la importancia del patrón temporal de expresión de la AMH.

A partir de la 8ª semana, las células de Leydig producen andrógenos, responsables de la estabilización de los conductos de Wolff y de su diferenciación en epidídimo, conducto deferente y vesículas seminales, así como de la masculinización del seno urogenital y de los genitales externos (Fig. 3). Los andrógenos son hormonas esteroideas sintetizadas a partir del colesterol a través de una larga cadena de reacciones enzimáticas (Forest, 1994). La diferenciación de las células de Leydig, su proliferación y su actividad esteroidogénica dependen del estímulo gonadotrófico proporcionado por la gonadotropina coriónica humana (HCG) en los primeros seis meses de vida intrauterina y de la hormona luteinizante (LH) hipofisaria en el último trimestre. Tanto la HCG como la LH se unen a un mismo receptor de membrana presente en las células de Leydig, responsable de transducir la señal (Fig. 6).

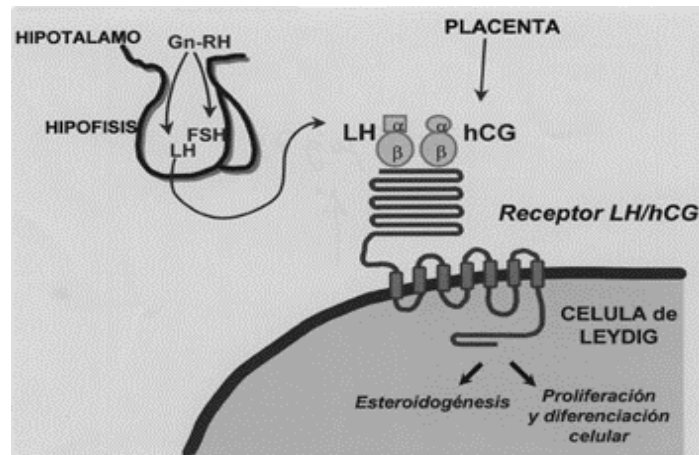


Figura 6. Desde su formación, el trofoblasto secreta gonadotropina coriónica humana (hCG), formada por dos subunidades: la subunidad beta es idéntica a la de la hormona luteinizante (LH) hipofisaria; la subunidad alfa es apenas diferente. La hCG se une al receptor de LH/hCG presente en las células del intersticio testicular a partir de la 8a. semana, induciendo su diferenciación en células de Leydig, su proliferación y su producción de hormonas esteroideas (andrógenos). El sistema hipotálamo-hipofisario se desarrolla algunas semanas más tarde. La importancia de la LH crece en el último trimestre de la vida intrauterina, cuando la producción de hCG placentaria cesa progresivamente.

Los conductos de Wolff expresan el receptor de los andrógenos, receptor nuclear con actividad de factor transcripcional. Al unirse la testosterona a su receptor, se induce la diferenciación del gonaducto en sentido masculino. En el seno urogenital y los esbozos de los genitales externos, la testosterona es transformada en DHT por la enzima 5-alfa-reductasa. La DHT tiene una afinidad 20 veces mayor que la testosterona por el receptor de andrógenos, por lo cual su efecto masculinizante es mucho más potente. En el sexo femenino, la falta de andrógenos resulta en una regresión de los conductos de Wolff y en una feminización de los genitales externos. Sin embargo, un exceso anormal de andrógenos durante la vida fetal puede provocar una virilización de fetos XX, tal como ocurre en la hiperplasia suprarrenal congénita, la causa más frecuente de anomalías del desarrollo sexual fetal (Grumbach y Conte, 1998). La acción estrogénica no juega ningún rol en la morfogénesis temprana de los genitales en el sexo femenino, tal como lo demuestran mutaciones en los receptores de estrógenos (Couse y Korach, 1999). Sin embargo, los estrógenos son hormonas tróficas indispensables para el desarrollo del útero durante la pubertad.

1.1.5.- Diferenciación sexual independiente de hormonas

Los eventos morfogenéticos de la embriogénesis temprana que dan origen a los esbozos de las gónadas y de los órganos genitales son independientes de factores hormonales y no muestran ningún dimorfismo sexual. Es fácilmente comprensible que para que las gónadas se diferencien, las crestas gonadales -y por consiguiente, el mesodermo intermedio- debieron desarrollarse normalmente en su momento. En los últimos años se han ido descubriendo una serie de factores como diversos genes, factores de crecimiento y receptores involucrados en la morfogénesis temprana de los esbozos gonadales y genitales (Swain y Lovell-badge, 1999; Capel, 2000). Puesto que la mayoría de estos factores son ubicuos (por ejemplo: Lhx9 y Emx2, ver Fig. 7), con funciones en diversos tejidos embrionarios, mutaciones en los mismos suelen ser letales.

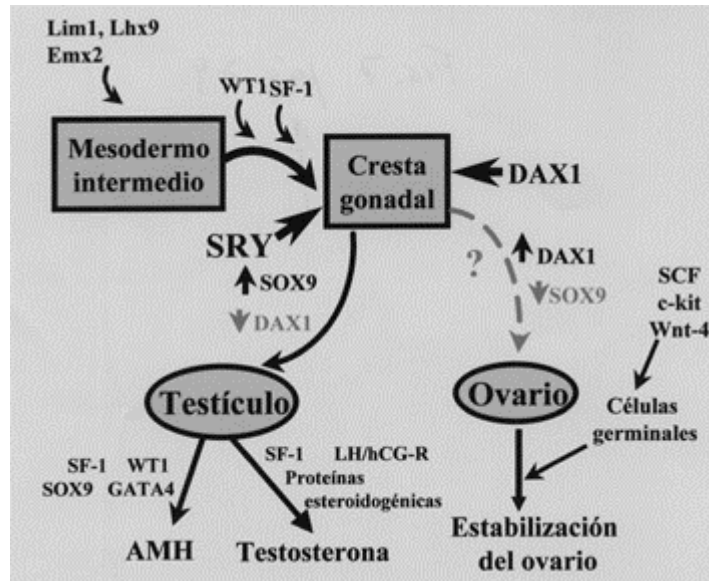


Figura 7. Moléculas involucradas en la determinación y diferenciación sexual. En la embriogénesis temprana, factores como Lim1, Lhx9 y Emx2, entre otros, son esenciales para el desarrollo del mesodermo mesonéfrico; luego factores un poco más específicos, como WT1 y SF1, estabilizan las crestas urogenitales. Hacia el día 11 en el ratón (equivalente aproximadamente a la 7ª semana en el humano), SRY y DAX1 ejercen efectos opuestos en la determinación del sexo gonadal. Cuando ambos están presentes en cantidades similares, SRY prevalece, la cresta gonadal toma el camino testicular, SOX9 aumenta su expresión y DAX1 disminuye. En el testículo diversas moléculas intervienen regulando la producción de las hormonas AMH y testosterona. Si, en el momento de la determinación gonadal, SRY está ausente, la cresta gonadal toma el camino ovárico, aunque no se conoce aún cuáles son los genes que la inducen. DAX1 aumenta su expresión y SOX9 disminuye. Para que el ovario siga su desarrollo, es indispensable que las células germinales estén presentes, lo cual depende de diversos factores, como SCF, c-kit y Wnt-4, entre otros.

Sin embargo, otros morfógenos son más específicos de los esbozos urogenitales, por ejemplo WT1 y SF1, que intervienen en la estabilización de las crestas génito-urinarias (Capel, 2000) (Fig. 7), HOXA-13 (Warot *et al.*, 1997) y Wnt-7a (Vainio *et al.*, 1999), que participan en el desarrollo de los conductos de Wolff o de Müller y HOX4 (Dollé *et al.*, 1991) con funciones en el desarrollo del tubérculo genital. Estos factores se expresan en ambos sexos durante el período indiferenciado, induciendo la formación de estructuras básicas que podrán eventualmente estar sometidas a la acción de las hormonas gonadales más tarde en el desarrollo.

En el caso del gen HOXA13, éste ha sido implicado en el desarrollo inicial de los conductos genitales indiferenciados ya que sus mutaciones con efecto dominante de penetrancia variable provocan el síndrome mano-pie-genital (*hand-foot-genital syndrome*, OMIM 140000) en el que existen anomalías distales en los miembros, así como anomalías genitourinarias, provocando en los 46XY grados variables de hipospadias y en los 46XX anomalías en los derivados de los conductos de Müller como vagina septada y útero bicorne (Goodman y Scambler, 2001). Por otra parte, los estudios de microdeleciones a nivel del cromosoma 10q26 (Ogata *et al.*, 2000) parecen demostrar que en esta región existirían uno o más genes también implicados en el desarrollo de los conductos genitales y urinarios, ya que los pacientes con estas microdeleciones presentan micropene, hipospadias, criptorquidia o hipoplasia de los labios mayores.

Así pues, los procesos de determinación y diferenciación sexual implican una cadena de eventos que involucra a factores cuyos genes se localizan en autosomas o en cromosomas

sexuales. Algunos de ellos intervienen en períodos de la embriogénesis temprana sin que exista una diferencia entre los sexos, mientras que otros -a partir de la expresión de SRY- muestran un claro dimorfismo sexual (Fig. 7). Si la gónada resultante es un testículo, las hormonas producidas por éste inducirán una masculinización de los genitales internos y externos. En cambio, si se forma un ovario o ninguna gónada -como puede ocurrir en casos patológicos-, los genitales internos y externos se desarrollarán en sentido femenino. La sola producción de las hormonas masculinas testosterona y AMH no es suficiente para la masculinización: también es necesario que los órganos diana expresen sus receptores para producir la respuesta biológica adecuada. Además, no debe olvidarse que el patrón temporal de expresión de genes y secreción de hormonas es determinante en el resultado de la diferenciación sexual.

Finalmente, cualquier alteración en dicha cadena de eventos podrá provocar alteraciones del desarrollo sexual originando cuadros de ambigüedad sexual cuya explicación deberá razonarse a partir del conocimiento de los posibles mecanismos afectados.

1.2.- Disruptores endocrinos

1.2.1.- Definición y antecedentes

La capacidad que tienen algunas sustancias químicas sintéticas de interferir en el sistema hormonal humano se conoce desde los años 40, cuando se empezó a utilizar el fármaco dietilestilbestrol para prevenir los abortos espontáneos (Newbold, Padilla-Banks y Jefferson, 2006). Sin embargo, el término de disruptor endocrino (DE) no se acuñó hasta 1991 durante la Conferencia de Wingspread (Wisconsin, EE.UU.) donde un grupo de expertos en endocrinología, biología reproductora y otras especialidades, se reunieron para evaluar las causas de ciertos problemas de salud observados en estudios epidemiológicos de personas y animales de los países desarrollados (incluyendo trastornos del sistema reproductor y el aumento de neoplasias hormonodependientes entre otros) y discutir la evidencia existente de cómo distintos compuestos químicos podían estar implicados en la etiología de estos trastornos.

De esta manera, se definió como DE a toda sustancia exógena, natural o sintética, capaz de alterar el equilibrio hormonal de un organismo y en consecuencia, provocar efectos adversos sobre su salud o la de su prole (COM, 1999). Entre las sustancias definidas como disruptores endocrinos encontramos: hormonas, algunos elementos constitutivos de las plantas (fitoestrógenos), pesticidas, compuestos usados en la fabricación de plásticos y artículos de consumo, así como subproductos y residuos industriales contaminantes. Su carácter persistente y su facilidad de difusión les hacen estar ampliamente distribuidos por todo el planeta por encima de las divisiones geográficas. En algunas ocasiones se trata de compuestos a los que los tests habituales de toxicidad no atribuyeron un efecto importante en su debido momento. Además, muchos de ellos presentan gran estabilidad e inercia para reaccionar químicamente, por lo que reúnen las características óptimas para haber sido utilizados en grandes cantidades y con gran libertad, sin una protección medio ambiental especial.

En 1993, Sharpe y Skakkebaek postulan la hipótesis de que el incremento de la incidencia de malformaciones del aparato reproductor masculino como el hipospadias y la criptorquidia, podría estar relacionado con una mayor exposición a estrógenos intraútero. La propuesta del

profesor Skakkebaek y colaboradores es que durante la etapa fetal del desarrollo del aparato reproductivo, variaciones sutiles de los niveles hormonales pueden dar lugar a lesiones que conducen a disfunción orgánica y, en última instancia, a enfermedad clínica. La hipótesis patogénica incluye como principal causa factores ambientales o de estilo de vida, entre los que se encuentran sustancias químicas contaminantes ambientales con actividad hormonal, con mayor probabilidad de asociación causal que aquellos otros factores que suponen la acumulación de errores genéticos. Esto no excluye que ciertas aberraciones cromosómicas junto con una mayor predisposición por la presencia de polimorfismos específicos potencien el papel de los factores ambientales. Desde entonces numerosos estudios, incluido el presente trabajo, han intentado demostrar esta hipótesis.

1.2.2.- Mecanismos de acción

Los mecanismos de acción de los disruptores endocrinos estudiados hasta la fecha incluyen:

1. **Mimetizar la acción de las hormonas.** Es el caso de los denominados “estrógenos ambientales” que mimetizan la acción de los estrógenos naturales. Algunos ejemplos son: el dicloro difenil tricloroetano (DDT), usado durante muchos años como insecticida o algunos bifenoles policlorados (PCBs), usados como aislantes eléctricos.
2. **Antagonizar la acción de las hormonas.** Algunos fungicidas como el Vinclozolin y diversos insecticidas de la familia del DDT actúan como antiandrógenos.
3. **Alterar el patrón de síntesis y metabolismo de las hormonas naturales** modificando sus niveles fisiológicos. En este grupo encontramos por ejemplo los fitoestrógenos y los micoestrógenos (flavonas, lignanos, cumestanos, etc).
4. **Modular los niveles de los receptores hormonales.**

En la siguiente tabla se describen de forma resumida los mecanismos de acción de algunos disruptores endocrinos:

Sustancia química	Uso	Mecanismo de acción
Atrazina	Herbicida	Incremento expresión aromatasa
Bisfenoles	Resinas, papel térmico, envases alimentos, tintas	Se unen al ER, PPAR, pueden formar uniones débiles con AR
Dioxinas cloradas	Contaminante generado durante procesos industriales y de combustión (Por ejemplo: incineración de residuos)	Se unen a AR
Pesticidas organoclorados	Agricultura	Antiandrógenicos, fijación del ER
Ftalatos	Conservantes en cosméticos Tintes para el cabello	Estrogénicos

	Plásticos	
Alquifenoles	Detergentes industriales Agentes de secado Industria textil y curtidores	Débilmente estrogénicos Interfieren en metabolismo de la testosterona
Bifenoles policlorados (PCBs)	Lubricante industrial, refrigerantes	Alteración de la ruta del glutamato. Mimetizan el estrógeno

Abreviaturas: ER: receptor de estrógeno; AR: receptor de andrógeno; PRGR: receptor de progesterona

Tabla 1. Clasificación y mecanismos de acción de algunos disruptores endocrinos

La teoría de la disrupción endocrina es el marco teórico en el que se tratan de explicar estos mecanismos. Esta teoría expone que la exposición a bajas dosis de sustancias que interactúan con los receptores hormonales puede interferir con la reproducción, el desarrollo y otros procesos regulados hormonalmente (Colborn, vom Saal y Soto, 1993). Puesto que las hormonas endógenas tienen niveles muy reducidos en los organismos, es posible explicar que estas sustancias exógenas a dosis bajas puedan producir efectos adversos sobre el sistema endocrino.

1.2.3.- Particularidades tóxicas

La relación entre dosis de exposición y respuesta es compleja ya que existen diferentes modelos de respuesta:

- Aumento acelerado: a mayor dosis, mayor respuesta, con variación monótona y agravamiento progresivo de los efectos.
- Efectos agravados para dosis muy bajas o altas.
- Efectos agravados para dosis intermedias.

Si tenemos en cuenta la latencia o retraso de los efectos respecto a la exposición y los efectos de bioacumulación (en el medio y en los propios organismos), se deduce la dificultad de establecer un modelo único de acción y de establecer los valores tóxicos límite. Se ha sugerido que los disruptores endocrinos presentan características particulares que los hacen distintos a otros tóxicos medio ambientales y que condicionan cualquier aproximación a la relación de causalidad buscada entre exposición y enfermedad (Colborn, vom Saal y Soto, 1993); estas características son las siguientes:

1) El momento de la exposición es decisivo para determinar la gravedad del efecto y la evolución posterior. Hay distintos efectos dependiendo de la fase del desarrollo (embrión, feto, organismo perinatal o adulto). De esta manera, si la exposición se da en períodos con una elevada diferenciación celular u organogénesis pueden originarse lesiones irreversibles.

2) Los efectos no aparecen en el momento en que se da la exposición. En la mayoría de los casos, dichos efectos son observables en la progenie. Si la exposición ha sido de tipo embrionaria, las consecuencias no son evidentes hasta que se alcanza el estadio adulto del individuo.

3) No hay una dosis de exposición umbral que muestre un efecto tóxico del compuesto. En el caso de que lo hubiera, se trata de un nivel inferior al reconocido como límite de seguridad para otros aspectos toxicológicos.

4) Actualmente se sabe de la posible acción combinada de los disruptores que pueden adquirir al actuar conjuntamente un efecto paradójico, ya sea sinérgico, antagónico o simplemente aditivo (Sultan *et al.*, 2001; Paris *et al.*, 2002; Fernandez *et al.*, 2007).

1.2.4.- Efectos sobre la salud animal

Desde mediados del siglo pasado los biólogos empezaron a documentar fenómenos extraños observados en animales en distintas partes del mundo, que parecían no tener ninguna conexión. Estos problemas incluían: la pérdida de la capacidad reproductora, comportamientos sexuales anormales, mortandades masivas y disminución del funcionamiento del sistema inmunológico en diferentes especies afectadas por sustancias químicas muy variadas. Algunos ejemplos concretos son:

- En **1952**, se documentó la pérdida del instinto de apareamiento y cría de las águilas calvas del Estado de Florida (USA). Descubriéndose que un 80% de las águilas eran estériles.
- A **mediados de los 60** se observó que las hembras de visones de las granjas del Lago Michigan (Grandes Lagos, USA), se apareaban entre ellas, no parían o si lo hacían, perdían sus crías al poco tiempo. El problema se relacionó con la presencia de PCBs en el pescado con el que se les alimentaba, procedente del Lago Michigan.
- En **1970** se observó que el 80% de los polluelos de gaviotas argénteas del Lago Ontario (Grandes Lagos, USA) moría antes del salir del huevo y presentaban deformidades muy similares a los observados en pollos tratados con dioxinas en experimentos de laboratorio. Durante ese año también se documentó que hembras de gaviota occidental del sur de California (USA) formaban pareja con otras hembras.
- A **finales de los años 80** se descubrió que sólo el 18% de los huevos de caimán del Lago Apopka de Florida (USA) eran viables y además la mitad de las crías morían antes de los 10 días. El 60% de los machos presentaban micropene. Las hembras adolescentes presentaban deformaciones en los ovarios y su nivel de estrógenos en sangre se encontraba patológicamente aumentado. Diez años antes, una fábrica había efectuado un vertido de plaguicidas tipo dicofol y DDT al lago.
- A **principios de los 90** los delfines del Mar Mediterráneo sufrieron una mortandad masiva ocasionada por una infección vírica. Se observó que los animales muertos presentan concentraciones de PCBs 2 y 3 veces superiores a las de los animales sanos.

- En los **años 90** en Inglaterra se observó la feminización de peces que vivían a la salida del vertido de depuradoras de aguas municipales. Estas anomalías no se encontraron en los peces de aguas situadas más abajo y se relacionaron con sustancias químicas procedentes de la degradación de detergentes y plásticos, los alquilfenoles.

Debido a la observación en la naturaleza de estos episodios atribuibles a sustancias con efectos sobre el sistema endocrino, se iniciaron toda una serie de estudios en cultivos celulares y animales de experimentación. Tras exponer a embriones en desarrollo a estos contaminantes se observaron algunos efectos permanentes sobre la salud de esos animales al llegar al estado adulto (Clark, Crews y Galef, 1993; Vos *et al.*, 2000; Husmann, 2002; Welsh *et al.*, 2008, 2010). Estos efectos incluyen:

- Niveles hormonales en sangre anormales (disfunciones tiroideas, metabólicas, alteraciones del crecimiento)
- Alteración del comportamiento sexual
- Disminución de la fertilidad y aumento de la esterilidad
- Modificación del sistema inmunológico
- Alteración del sistema genital masculino: disminución del tamaño testicular, micropene, hipospadias, criptorquidia
- Malformaciones del aparato reproductor femenino
- Cánceres en órganos reproductores femeninos y masculinos
- Alteraciones de la densidad y estructura ósea

1.2.5.- Efectos sobre la salud humana

Conocer de qué manera afectan los disruptores endocrinos a la salud humana con absoluta certeza es prácticamente imposible dada la gran cantidad de sustancias implicadas, su complejidad biológica y el número e importancia de las funciones reguladas por el sistema endocrino. A pesar de ello, hay abundantes datos para tomar conciencia de la gravedad del problema a largo plazo, no sólo por los efectos observados en animales salvajes y/o de experimentación, sino por los efectos que ya han podido observarse en personas y en diversos estudios epidemiológicos que se describen a continuación.

1.2.5.1.- Efectos documentados

- ✓ Efectos reproductivos adversos sobre las hijas de mujeres tratadas con el fármaco antiabortivo dietilestilbestrol (DES) durante el embarazo. Entre esos efectos encontramos: prematuridad, mayor riesgo de aborto y de embarazo ectópico, mayor incidencia de tumores y malformaciones del aparato reproductor (Conlon, 2017).
- ✓ Efectos de la exposición perinatal a DDT y DDE: mayor riesgo de retraso del crecimiento intrauterino y malformaciones tipo criptorquidia, hipospadias y politelia (Longnecker *et al.*, 2002; Flores-Luévano *et al.*, 2003; Siddiqui *et al.*, 2003).
- ✓ Efectos de la exposición perinatal a PCBs: alteraciones en el sistema inmunológico y aumento del riesgo de infecciones (Haase *et al.*, 2016; Waugh, Arukwe y Jaspers, 2018).

1.2.5.2.- Estudios epidemiológicos

Las observaciones implican diferentes sistemas hormonales:

- ✓ Deterioro de la salud reproductiva humana:
 - Importante disminución del recuento espermático en países desarrollados, hasta del 50% en algunos países (Auger *et al.*, 1995; Irvine *et al.*, 1996; Andersen *et al.*, 2000; Yiee y Baskin, 2010).
 - Mayor incidencia de criptorquidia, hipospadias y otras alteraciones en el desarrollo del aparato genitourinario (Toppari *et al.*, 1996; Paulozzi, Erickson y Jackson, 1997; Toppari, Kaleva y Virtanen, 2001; Main *et al.*, 2010)
 - Aumento de incidencia de alteraciones del desarrollo sexual (menarquia precoz, ginecomastia) y de enfermedades hormono-dependientes como la endometriosis (Yum, Lee y Kim, 2013; Smarr, Kannan y Buck Louis, 2016).
 - Aumento de la incidencia de tumores en órganos sexuales: mama, útero, ovarios y testículos (Palmer *et al.*, 2002; Yiee y Baskin, 2010; Conlon, 2017).
- ✓ Mayor incidencia de abortos, bajo peso al nacer y malformaciones congénitas (Hoover *et al.*, 2011; Conlon, 2017).
- ✓ Problemas en el desarrollo del sistema nervioso central y alteraciones psiquiátricas (Verdoux *et al.*, 2007).
- ✓ Alteración de los niveles de hormonas tiroideas (De Cock *et al.*, 2014).

En la etiología de todas las enfermedades mencionadas anteriormente se ha sugerido la existencia de un componente medioambiental. Además, el hecho de que estas enfermedades tengan una causa hormonal y coincidan con los datos referidos en especies animales, fortalece la hipótesis de su posible asociación con sustancias disruptoras. En la siguiente tabla, se resumen algunos de los posibles efectos adversos de los disruptores endocrinos sobre la salud humana:

MUJERES	HIJAS	HIJOS	HOMBRES
Cáncer de mama	Pubertad precoz	Criptorquidia	Cáncer de testículo
Endometriosis	Cáncer vaginal	Hipospadias	Cáncer de próstata
Muerte embrionaria y fetal	Mayor incidencia de cánceres	Reducción del recuento espermático	Reducción del recuento espermático
Malformaciones en la descendencia	Malformaciones en órganos reproductores	Disminución del nivel de testosterona	Reducción de calidad del esperma
	Problemas en el desarrollo del sistema nervioso central		Disminución del nivel de testosterona

	Bajo peso al nacimiento	Problemas en el desarrollo del sistema nervioso central	Modificaciones de concentraciones de hormonas tiroideas
	Hiperactividad	Bajo peso al nacimiento	
	Problemas de aprendizaje	Hiperactividad	
	Disminución del coeficiente intelectual	Problemas de aprendizaje	
		Disminución del coeficiente intelectual	

Tabla 2. Efectos de los disruptores endocrinos sobre la salud humana

1.2.5.3.- Riesgos específicos en la mujer: exposición infantil a disruptores endocrinos.

Observando la tabla anterior podemos destacar la importancia del riesgo químico existente sobre la mujer. Además de las enfermedades específicas que los DE pueden provocar en las mujeres (endometriosis, cáncer de mama y de ovario y abortos involuntarios), existe el riesgo de afectación de la descendencia durante el período de la maternidad.

La exposición infantil a compuestos hormonalmente activos tiene en la etapa intrauterina una de sus fases más críticas. La movilización de grasa corporal materna que tiene lugar durante el embarazo está bien documentada (M. Waliszewski, A. A. Aguirre, R. M *et al.*, 2001; Falcón *et al.*, 2004). Este hecho determina la liberación en sangre de compuestos que la madre ha acumulado en su tejido adiposo de forma crónica, fundamentalmente debido a la liposolubilidad y persistencia de los mismos a lo largo de años de exposición a través de varias fuentes: alimentaria, ambiental, laboral, etc. Por otra parte, también se debe tener en cuenta la exposición aguda a determinados compuestos, la cual puede resultar en una gran repercusión clínica si acontece en momentos críticos de la gestación.

En cualquier caso, a través de la placenta el feto se impregna de la exposición de la madre a estos compuestos que pasan así a acumularse en su propio tejido adiposo. Según esto, los mayores niveles de xenobióticos determinados en niños de corta edad reflejarán casi con exclusividad niveles maternos elevados, ya que no parece plausible que en tan corto período de tiempo las diferencias en las concentraciones de xenobióticos pudieran atribuirse a las diferencias en la exposición en relación a otras fuentes, como por ejemplo el tipo de dieta ingerida por los niños, ya que la exposición alimentaria no ha sido documentada (Olea *et al.*, 1999).

La exposición intrauterina, perinatal y postnatal se ha denunciado frecuentemente sobre todo para aquellas sustancias que se sabe que pasan la barrera placentaria (M. Waliszewski, A. A. Aguirre, R. M *et al.*, 2001; Falcón *et al.*, 2004) o que pueden segregarse en la secreción láctea llegando al tejido adiposo del niño durante el período de lactancia (Anderson y Wolff, 2000; Polder *et al.*, 2003; Barakat, 2004). Aunque las consecuencias a largo plazo de esta exposición temprana no son bien conocidas, una vez más las observaciones experimentales documentadas y los datos provenientes del mundo animal, deben alertarnos sobre el problema y justifican la necesidad de estudios ulteriores. Además, este tipo de exposición coloca a la mujer en edad fértil en un lugar importante dentro de la investigación de este problema.

1.2.6.- Sustancias implicadas

Existe una gran cantidad de sustancias consideradas como disruptores endocrinos. Las primeras en clasificarse como tales fueron toda una serie de sustancias que comparten una característica estructural común: contener uno o más átomos de cloro en su estructura molecular, son los denominados “compuestos clorados”. Entre ellos encontramos el DDT, los PCBs y las dioxinas entre otros, cuya toxicidad, capacidad de bioacumulación y persistencia en el medio han quedado ampliamente demostradas. Por ello, encabezaron en su momento la lista de sustancias a eliminar globalmente bajo el Convenio de Estocolmo sobre Compuestos Orgánicos Persistentes (2001). Este convenio, auspiciado por el programa ambiental de las Naciones Unidas, pretende acabar con el uso de varios compuestos y restringir el uso de muchos otros. Además, establece las condiciones en que estos compuestos persistentes actualmente existentes deben ser eliminados, prevé la incorporación de nuevos compuestos a la lista de sustancias que deben eliminarse y señala los planes de aplicación de cada país, que deben revisarse de forma periódica, constituyendo así un programa eficiente de eliminación y control de este tipo de compuestos.

Por otra parte, a principios de los años 90 comenzó la preocupación por la actividad hormonal de otro tipo de sustancias estructuralmente diferentes: los alquifenoles, se trata de sustancias utilizadas masivamente como componentes de plásticos y detergentes; varios experimentos en laboratorio han confirmado su actividad estrogénica y tóxica, principalmente del bisfenol-A. Éste compuesto es el componente básico de un tipo plástico, el policarbonato, utilizado en la fabricación de envases alimentarios, CDs, etc.

Posteriormente, se empezaron a descubrir nuevas sustancias con actividad hormonal, como los ftalatos y los parabenos por ejemplo (Fernández *et al.*, 2016). De esta manera, la lista de sustancias que en la actualidad se conoce o se sospecha que pueden tener actividad hormonal asciende a 550 y va actualizándose día a día. La Comisión de los países que forman la Unión Europea considera que está suficientemente probada la capacidad de disrupción endocrina en 118 de ellas, mientras que se necesita ampliar la información respecto a la toxicidad de las 435 restantes, las cuales están sometidas actualmente a estudio.

En la siguiente tabla, se indican de forma resumida los grupos químicos a los que pertenecen dichas sustancias:

PLAGUICIDAS	SUSTANCIAS QUÍMICAS INDUSTRIALES	SUBPRODUCTOS DE PROCESOS INDUSTRIALES
Benzamidazoles	Alquilbencenos y estirenos	Dioxinas
Carbamatos	Clorofenoles y bencenos	Furanos
Ciclodienos clorados	Alquilfenoles y derivados	
Compuestos clorofenoxi	Parafinas cloradas	
DDT, derivados y metabolitos	Ftalatos	
Dicarboximidias	Fenilsiloxanos	
Dinitroanilidas	Fenilhidroxifenilmetanos	
Ditiocarbamatos	Bisfenoles	
Hexaclorociclohexano e isómeros	Trifenilmetano - derivados	
Hidroxibenzonitrilos	Difenilpropano-derivados	
linuron, diuron y derivados - metabolitos	Bifenilos	

Motociclor y derivados	Bifenilospoliclorados PCBs	
Organofosforados	Bifenilos bromados y polibromados PBBs	
Piretrinas	Bifeniléteres bromados y polibromados PBDEs	
Piretroides	Terfenilos policlorados PCT	
Pirimidinas y piridinas	Naftalenos y derivados	
Triazinas y triazoles	Hidrocarburos aromáticos policíclicos (PAH)	
	Metales	
	Otras sustancias	

Tabla 3. Sustancias catalogadas como disruptores endocrinos

La identificación de sustancias con toxicidad hormonal es compleja al no existir un criterio preciso para la definición del efecto de disrupción endocrina y la gran diversidad de estructuras químicas compatibles con la acción hormonal. Se presume que esta lista de 550 sustancias se amplie una vez que se pongan a punto los tests adecuados para poder analizar las casi 100.000 sustancias químicas sintéticas comercializadas en la actualidad en Europa.

1.2.7.- Exposición ocupacional a disruptores endocrinos

Las principales familias de sustancias con actividad hormonal e incidencia en el mundo del trabajo se presentan en la siguiente tabla:

FAMILIA DE SUSTANCIAS	USO	ACTIVIDADES IMPLICADAS
FTALATOS (BBP, DBP, DEHP)	Plastificantes de PVC principalmente, también de celulosa, acetato de polivinilo y poliuretano Componente de recubrimientos Insecticidas y repelentes Perfumes, esmalte de uñas, lacas y tintes de cabello y otros cosméticos. Agente lubricante en textiles	<ul style="list-style-type: none"> - Fabricación y transformación de plásticos - Metal - Limpieza - Fabricación/utilización de cosméticos - Industria textil
BISFENOL-A	Aglutinante, estabilizante, plastificante y endurecedor de productos plásticos, lacas, pinturas, colas, y materiales de relleno. Fabricación de pinturas y plásticos con resinas epoxy y policarbonatos Es un producto intermedio en la fabricación de fungicidas, antioxidantes, tintes, resinas fenoxi y de poliéster, Pirorretardantes.	<ul style="list-style-type: none"> - Química: fabricación, utilización, transporte o envasado de bisfenol-A. - Construcción - Metal - Plásticos
ESTIRENO	Fabricación de poliestireno y copolímeros de estireno. Fabricación de pinturas, lacas y barnices; en la industria de papel, pasta de papel y tableros; y la industria de polímeros.	<ul style="list-style-type: none"> - Fabricación de estireno y poliestireno. - Fabricación, transformación y aplicación de plásticos

		- Mantenimiento y limpieza de industrias relacionadas
AGROQUÍMICOS DDT. Chlordanos, Chlordecone, mirex, Trifenilestano, Toxafeno. Lindano, HCB. Linurón. Acetoclor y Alaclor. Maneb, Thiram, Metam y Zineb. Vinclocin. Atrazina.	Fungicidas, insecticidas, moluscocidas, herbicidas. Desinfectantes.	- Fabricación de agroquímicos - Aplicación de agroquímicos en agricultura, fumigación de edificios y limpieza
Tributilestaño	Moluscocida utilizado como agente desincrustante en barcos, boyas, muelles, etc. Biocidas en albañilería Desinfectante Biocida de sistemas de refrigeración, torres de refrigeración de plantas eléctricas, fábricas de papel y pasta, cerveceras, curtidos y fábricas textiles	- Naval - Pesquero - Construcción - Limpieza - Limpieza y mantenimiento de torres de refrigeración
PCBs	Dieléctricos de transformadores y condensadores eléctricos Fluidos hidráulicos de maquinaria Líquidos de corte Plastificante de pinturas, plásticos, selladores y papel autocopiativo. También se forman como subproductos indeseados en varios procesos industriales y la incineración de residuos es una fuente importante de éstos.	- Almacenamiento, transporte y gestión de equipos y materiales que contienen o están contaminados con PCBs - Sector eléctrico - Metal/maquinaria pesada - Gestión de residuos

Tabla 4. Ejemplos de actividades laborales relacionadas con diferentes grupos de disruptores endocrinos.

Como podemos observar en la tabla 4, existen numerosas profesiones en las cuáles existe riesgo de exposición a DE, éstas podrían agruparse según el siguiente listado:

- **Agricultura y ganadería**
- **Industria textil**
- **Industria del cuero y del calzado**
- **Industria de la madera y del corcho**
- **Industria del papel y artes gráficas**
- **Industria química**
- **Fabricación de productos de caucho y materias plásticas**
- **Fabricación de productos metálicos**
- **Fabricación de maquinaria, material eléctrico y electrónico (de equipo y aparatos de radio, televisión y comunicaciones, máquinas de oficina, equipos informáticos)**
- **Fabricación de material de transporte**
- **Construcción**
- **Peluquería y estética**

Según la Enciclopedia de la Salud y Seguridad en el Trabajo, la protección frente a un riesgo químico se basa en identificar y estimar la probabilidad de que se produzcan efectos adversos como consecuencia de la exposición a determinadas sustancias peligrosas, esto consiste básicamente en realizar una evaluación del riesgo.

A su vez, esta evaluación del riesgo puede ser cualitativa, en cuyo caso se indica la naturaleza de un efecto adverso y la estimación general de su probabilidad, o cuantitativa, en la cual se realiza una estimación del número de personas afectadas en relación a un determinado nivel de exposición. En función del número estimado de personas afectadas o de la gravedad de los posibles efectos, se decide si es aceptable o no estar expuesto a dicha sustancia.

La evaluación del riesgo comprende cuatro fases:

- 1) **Identificación del peligro:** es la descripción de la naturaleza del efecto tóxico.
- 2) **Evaluación de la relación dosis-respuesta:** consiste en un análisis semicuantitativo o cuantitativo de la relación entre la exposición (dosis) y la gravedad o probabilidad del efecto tóxico (respuesta).
- 3) **Evaluación de la exposición:** en la que se evalúan los datos sobre el intervalo de exposiciones que probablemente va a sufrir una población en su conjunto o subgrupos de la misma.
- 4) **Caracterización del riesgo:** hace referencia a la compilación de toda la información anterior para obtener una magnitud del riesgo que cabe esperar en determinadas condiciones de exposición.

En función de estas evaluaciones se establecen las diferentes normativas para proteger la salud humana y medioambiental dentro del mundo laboral estableciéndose principalmente los valores límite de exposición a sustancias potencialmente peligrosas. La fiabilidad de la evaluación del riesgo y por tanto su capacidad para protegernos, dependerá de la fiabilidad de cada una de estas fases.

Por ejemplo, en el caso de las sustancias cancerígenas se asume que estas evaluaciones no son válidas ya que no existe ningún límite de seguridad y la única manera de anular el riesgo es evitar la exposición (límite cero). Los DE por su parte, presentan una serie de particularidades tóxicas (ya descritas en apartados anteriores) que dificultan la aplicación del método clásico de evaluación del riesgo y que hacen necesario un enfoque diferente, aplicando el principio de precaución.

A continuación, se describe de qué manera afectan estas particularidades a cada una de las fases del proceso de evaluación del riesgo:

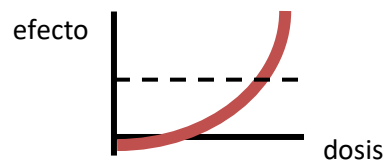
1) Identificación del peligro:

Para describir la naturaleza del efecto tóxico es necesario conocer qué sustancias se comportan como DE y de qué manera afectan a la salud. Hasta el momento se han caracterizado 550 DE pero la lista se va actualizando a diario, por lo tanto, sustancias que se consideraban seguras hasta la fecha pueden no serlo en un futuro próximo. Además, en Europa, sólo existen regulaciones en cuanto al uso de 109 de estas sustancias. Tal y como se ha comentado anteriormente, en la práctica resulta muy difícil determinar con fiabilidad la extensión de los efectos ocasionados por los DE sobre la salud humana debido principalmente a la gran cantidad

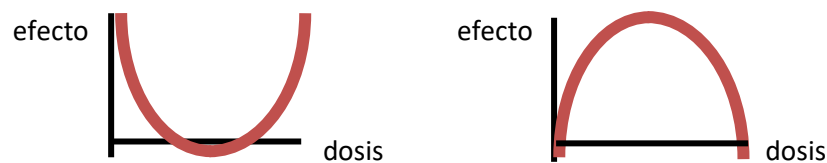
de sustancias implicadas y la complejidad, número e importancia de las funciones reguladas por el sistema endocrino.

2) Evaluación de la relación dosis-respuesta:

La evaluación de riesgo se basa en la asunción de que a mayor dosis de exposición mayor riesgo, suponiendo un respuesta tóxica en forma de curva monótonica (sin puntos de inflexión) y que existe un límite por debajo del cual no existe riesgo.



Los DE sin embargo, pueden presentar curvas de toxicidad cuadráticas, de forma que produzcan efectos a dosis bajas y altas, y no los produzcan a dosis más altas, y viceversa:



Además, la particularidad de que puedan ocasionar efectos a niveles extremadamente bajos (en el límite de la capacidad de análisis) tiene efectos negativos en la práctica. Habitualmente, los límites de exposición laboral a agentes químicos se miden en partes por millón (ppm) y sin embargo, las hormonas y los DE pueden ocasionar efectos a dosis un millón de veces inferiores (partes por billón). La medición de estos niveles exige equipos de análisis sofisticados y este hecho dificulta que se pueda llevar a cabo un control efectivo de los mismos en el ámbito laboral.

Finalmente, por lo que a la respuesta respecta:

- *Un mismo DE puede provocar diferentes efectos adversos sobre la salud.*
- *Diferentes DE pueden causar el mismo efecto.*
- *Latencia.* Los periodos de latencia entre la exposición y la aparición de efectos son muy largos, incluso de décadas en el caso de la exposición fetal. Un buen ejemplo son los problemas reproductivos que están sufriendo las mujeres cuyas madres tomaron el fármaco DES durante el embarazo.

Los DE por tanto, no presentan una relación dosis-respuesta unívoca sino que pueden presentar varias respuestas a una misma causa o una causa puede provocar varias respuestas y además, estas pueden ocurrir tras un largo periodo de latencia.

3) Evaluación de la exposición:

- **Mezclas:** en la mayoría de casos no estamos expuestos solamente a una sustancia sino a una combinación de estas. Las evaluaciones de riesgo contemplan los riesgos de la exposición a una sola sustancia, lo cual resulta insuficiente ya que no tienen en cuenta los efectos aditivos y sinérgicos de las mezclas de sustancias, ni la presencia previa de

contaminantes en el organismo que puedan potenciar el efecto de la exposición a una nueva sustancia.

- **Momento de exposición:** debido a sus mecanismos de acción el momento de exposición a los DE es crucial. La acción hormonal depende de la presencia de la cantidad adecuada de hormonas en el momento justo, variando los efectos según la edad y el sexo. Así, por ejemplo, los efectos que puede producir la exposición a xenoestrógenos en una mujer embarazada son completamente diferentes según la semana de desarrollo en la que se encuentre el feto.

- **Ubicuidad de la contaminación:** la capacidad de los contaminantes de ser transportados por el aire, el agua o los alimentos y de depositarse en zonas frías localizadas a miles de kilómetros de sus lugares de origen ha convertido el problema de la contaminación medioambiental en un problema de exposición global.

- **Bioacumulación:** el hecho de que muchos de los DE sean bioacumulativos dificulta la determinación del periodo de exposición. Así, una mujer puede estar acumulando a lo largo de su vida dioxinas, que pueden ocasionar efectos sobre su propia salud o afectar a su descendencia varios años después.

4) Caracterización del riesgo:

Dadas las dificultades y variabilidades que rodean a las fases anteriores, no parece posible obtener, con la fiabilidad deseable, una magnitud del riesgo que cabe esperar para la exposición a disruptores endocrinos. La evaluación del riesgo y los valores límites de exposición a agentes químicos que de ella se derivan, no es, por tanto, un método adecuado para proteger la salud y el medio ambiente en el caso de los DE.

Al igual que los agentes cancerígenos, deberíamos entender que la presencia de DE en el lugar de trabajo implica un riesgo de contaminación, y por lo tanto, no debería ser aceptable ningún límite de exposición. Para proteger la salud laboral, la salud pública y el medio ambiente sería necesario eliminar estas sustancias, ya sea sustituyéndolas por otras menos tóxicas, cambiando los procesos que las utilizan o incluso replanteándonos la necesidad de algunos de los productos que se fabrican con ellas.

En definitiva, deberíamos aplicar el principio de precaución de forma que la incertidumbre que rodea a los riesgos ocasionados por estas sustancias nos animen a buscar activamente alternativas más seguras.

1.3.- Asociación entre exposición a disruptores endocrinos y patología hormono-dependiente en humanos: criptorquidia e hipospadias

La base común en los estudios de exposición humana a compuestos químicos y el riesgo de presentar criptorquidia y/o hipospadias es que la actividad hormonal atribuida a estos compuestos puede producir alteraciones en el normal desarrollo del aparato genitourinario masculino.

En 1999, Weidner y sus colaboradores estudiaron los antecedentes familiares de los niños diagnosticados de criptorquidia y/o hipospadias encontrando un alto índice de ocupación materna en actividades agrícolas (Weidner *et al.*, 1999). En 2007 Carbone *et al.*, determinaron una asociación estadísticamente significativa entre la ocupación paterna a DE y el riesgo de criptorquidia y/o hipospadias en una localidad rural agrícola de Sicilia (Carbone *et al.*, 2007).

A nivel nacional cabe destacar los estudios realizados por diferentes autores en la provincia de Granada. En 1996, García-Rodríguez y colaboradores realizaron un estudio epidemiológico en el que establecieron que el riesgo de criptorquidia en determinados municipios de residencia se relacionaba de forma significativa con un mayor consumo de productos fitosanitarios (García-Rodríguez *et al.*, 1996). En estudios posteriores, se evaluó la presencia de varios pesticidas y el riesgo de criptorquidia y a pesar de que no se encontró un riesgo significativo para ningún pesticida en particular, cuando se consideró conjuntamente la exposición a cualquiera de ellos, sí se apreció una mayor frecuencia de presentación de esta malformación en los pacientes expuestos (Rueda-Domingo *et al.*, 2001).

Actualmente, los estudios existentes no han sido suficientemente concluyentes para confirmar la relación entre la exposición a disruptores endocrinos y el riesgo de malformaciones del tracto genitourinario masculino, aunque tampoco han sido lo suficientemente demostrativos de la no existencia de tal asociación. Este hecho justifica la necesidad de seguir investigando y aumentar la calidad metodológica de los estudios ulteriores.

A continuación, se revisan los conceptos de criptorquidia e hipospadias prestando especial atención a los posibles factores de riesgo descritos hasta la fecha.

1.3.1 Criptorquidia

1.3.1.1 Generalidades:

Etimológicamente “testículo oculto”, la criptorquidia se define como la ausencia de testículo en el escroto y constituye la malformación congénita más frecuente del aparato reproductor masculino; puede ser unilateral (85% de los casos, siendo el derecho el más frecuentemente ausente) o bilateral. Afecta a un 3% de los recién nacidos a término y a un 1% de los niños de un año de edad (Berkowitz *et al.*, 1993).

En la actualidad se incluye dentro del llamado síndrome de disgenesia testicular, el cual englobaría también otras patologías como el hipospadias, la infertilidad y el cáncer testicular, cuyo origen común se pondría de manifiesto por una alteración del desarrollo prenatal en la diferenciación de las células germinales de Leydig y Sertoli (Sharpe, 2006).

El objetivo de estudiar y tratar la criptorquidia es impedir sus posibles secuelas a largo plazo, como son el cáncer testicular y/o la infertilidad (Pettersson *et al.*, 2007; Virtanen y Toppari, 2015). En muchos casos, la diversidad de definiciones encontradas en la literatura médica, así como las controversias acerca de su manejo, han dificultado y dificultan estudios homogéneos que permitan llegar a conclusiones prácticas.

1.3.1.2 Clasificación y nuevos conceptos:

Términos tales como criptorquidia, testículos no descendidos, testículos retráctiles o mal descenso testicular, han sido y son utilizados para designar la ausencia de uno o ambos testículos en la bolsa escrotal. Un nuevo concepto que engloba a todos los términos anteriores y que podría ser el más adecuado desde un punto de vista semiológico es el de “escroto vacío”, ya que se limita a la expresión del signo clínico (Virtanen *et al.*, 2007).

Se han descrito varias clasificaciones respecto a la criptorquidia; la más aceptada es la que divide los testículos en palpables y no palpables (Thorup *et al.*, 2007).

Los testes palpables pueden dividirse en retráctiles, no descendidos o ectópicos:

- **Testículos retráctiles:** son aquellos que se encuentran fuera del escroto, pero que con algunas maniobras se consiguen descender hasta la bolsa escrotal. Al cesar dichas maniobras, vuelven a la situación previa.
- **Testículos no descendidos:** se encuentran permanentemente fuera de la bolsa escrotal y se localizan en un punto dentro de la trayectoria normal del descenso testicular.
- También existen los **testes no descendidos de forma iatrogénica** que son aquellos que posteriormente a una cirugía inguinal y secundariamente a la fibrosis cicatricial, quedan atrapados en algún punto del canal inguinal sin poder ser exteriorizados al escroto.
- **Testículos ectópicos:** son aquellos que se sitúan fuera de la trayectoria normal del descenso testicular, generalmente, en un lugar adyacente (ectopia inguinal superficial, crural, prepenil, perineal o en cavidad escrotal contralateral, denominándose entonces ectopia testicular cruzada).

Los testes no palpables pueden ser intraabdominales (**criptorquidia verdadera**) o incluso estar ausentes (**anorquia**).

Además, también debemos tener en cuenta los siguientes conceptos:

- **Testículos en ascensor:** son aquellos testes que ascienden intermitentemente debido a un aumento del reflejo cremastérico, pero descienden de manera espontánea o con maniobras físicas. Inicialmente no son subsidiarios de tratamiento quirúrgico y sólo requieren seguimiento clínico (Thorup *et al.*, 2007).
- **Testículos no descendidos de forma adquirida** (o testículos ascendidos): son difíciles de diferenciar de los testículos retráctiles. Parece que en el primer caso se trataría de testículos descendidos en el escroto durante el primer año de vida que posteriormente ascienden. Durante el crecimiento y el desarrollo normal, se produciría un fallo en la elongación del cordón espermático, secundario a la persistencia de un remanente fibroso del proceso vaginal que actuaría contrayendo el testículo hacia arriba (Gracia *et al.*, 1997; Rabinowitz y Hulbert, 1997; Virtanen *et al.*, 2007).

1.3.1.3 Epidemiología: prevalencia y factores de riesgo:

La prevalencia actual varía del 2,5 al 5% en los varones nacidos a término y puede llegar hasta el 30% en los nacidos pretérmino. Sin embargo, la criptorquidia puede resolverse de

manera espontánea en un importante porcentaje de casos durante los primeros meses de vida, sobre todo durante el primer mes, momento en el que se produce un pequeño aumento en la secreción de testosterona endógena. Así, a los 3 meses de vida se describe una prevalencia de entre un 1 y 1,9% y al año de vida del 1% (Virtanen *et al.*, 2007). A partir del año de vida, la proporción de niños con criptorquidia oscila entre el 0,8 y el 2%. De estos testículos no descendidos, en el 80% de los casos el testículo se encuentra en el trayecto inguinal, un 15% en localización ectópica y solo un 5% corresponderá a criptorquidias verdaderas (Ghirri *et al.*, 2002).

No obstante, los datos esperables no son comparables a los datos observados cuando se analizan los registros de orquidopexias realizadas, ya que éstos muestran una prevalencia mucho mayor a la esperada. Diversos estudios reflejan cifras de prevalencia de hasta un 7% en edades prepuberales (Virtanen *et al.*, 2007; Acerini *et al.*, 2009). Por una parte, este aumento podría ser causa de lo que hoy se conoce como testículos no descendidos de forma adquirida (testículos ascendidos o casos graves de testículos retráctiles). Por otra parte, también deberían considerarse otras causas que explicaran el aumento de prevalencia de criptorquidia (con independencia de la edad) observado y descrito por varios autores en diferentes países industrializados (Irvine, 2000; Toppari, Kaleva y Virtanen, 2001; Main *et al.*, 2010).

No son muchos los estudios que identifiquen factores de riesgo claramente asociados a la aparición de esta malformación y además, los datos presentados son conflictivos debido a que no todos los estudios realizados utilizan una clasificación estandarizada de criptorquidia. A continuación, se describen los distintos factores de riesgo que han sido considerados en la etiopatogenia de la criptorquidia y que podrían agruparse de la siguiente manera:

➤ **Factores maternos:**

- **Edad:** en la literatura se ha asociado un riesgo mayor de criptorquidia tanto en el caso de hijos de madres gestantes jóvenes (Hjertkvist, Damber y Bergh, 1989; Carbone *et al.*, 2007) como para aquéllas de edad avanzada (Akre *et al.*, 1999; Flores-Luévano *et al.*, 2003).

- **Nivel socioeconómico:** un nivel socioeconómico bajo se ha asociado un mayor riesgo de criptorquidia (Akre *et al.*, 1999; Weidner *et al.*, 1999).

- **Paridad:** en la mayoría de estudios se ha encontrado una asociación entre baja paridad materna y la aparición de criptorquidia, presentándose con mayor frecuencia en el primero de los hijos (Akre *et al.*, 1999; Weidner *et al.*, 1999; Biggs, Baer y Critchlow, 2002).

- **Número de abortos:** según lo descrito por Berkowitz *et al.*, las madres con antecedente de 3 o más abortos tendrían un mayor riesgo de tener un hijo con criptorquidia (Berkowitz *et al.*, 1995).

- **Enfermedades durante el embarazo:** algunos estudios sugieren una asociación entre la diabetes materna (incluida la diabetes gestacional) y el aumento del riesgo de criptorquidia. Los motivos no están claros y parece que estarían en relación con diferencias en los niveles de la hormona transportadora de esteroides sexuales entre la madre y el feto (Berkowitz

et al., 1995; Virtanen *et al.*, 2006; Barthold, Reinhardt y Thorup, 2016). La eclampsia y la preclampsia también se han relacionado con un mayor riesgo de criptorquidia (Berkowitz *et al.*, 1995; Weidner *et al.*, 1999; Biggs, Baer y Critchlow, 2002) pudiendo ambas condiciones producir un mayor o menor grado de insuficiencia placentaria, la cual a su vez, también ha sido descrita como un factor de riesgo (Barthold, 2008; Cortes *et al.*, 2008). Se ha visto que una alteración en la función placentaria puede producir un descenso en los niveles de hCG y en la producción fetal de testosterona que, a su vez, influiría en el descenso testicular. Además, una mala función placentaria puede ser causa de que el recién nacido presente bajo peso para la edad gestacional, factor que, como veremos más adelante, también se ha relacionado con un mayor riesgo de criptorquidia.

- **Tratamientos hormonales.** El consumo de hormonas sexuales durante el embarazo, por ejemplo en forma de fármacos antiabortivos, ha sido documentado como un posible factor de riesgo de criptorquidia por diversos autores (Brucker-Davis *et al.*, 2003; Kurahashi y Kishi, 2003). Otro factor de riesgo documentado varios años atrás, es el uso de anticonceptivos orales (ACO) un mes antes de la concepción o después (de forma inadvertida por desconocimiento del embarazo) (Depue, 1984). Por otra parte, recientemente se ha postulado que los tratamientos hormonales asociados a los procesos de fecundación *in vitro* (FIV) podrían ser también un factor de riesgo para la aparición de malformaciones urológicas (Massaro *et al.*, 2015).

- **Nivel materno de estrógenos:** los niveles excesivos de estrógenos libres durante el embarazo pueden producir falta de descenso testicular, posiblemente a través de la alteración en la secreción hormonal testicular; si bien en el momento presente existen pocos datos que confirmen esta hipótesis, sí se ha descrito la asociación entre niveles maternos altos de estradiol libre durante el primer trimestre del embarazo y la presencia de criptorquidia (Jones *et al.*, 1998). Hay varias observaciones que apoyan esta hipótesis: 1) la toxemia se asocia con criptorquidia y en ella existen altos niveles de estrógenos, 2) en el primer hijo probablemente los niveles de estrógenos también sean mayores que en los siguientes y por último, 3) también en el hipospadias y otras malformaciones (como las de la cadera) asociadas a criptorquidia, están incrementados los niveles de estrógenos. También existen argumentos en contra de esta teoría, uno de ellos es que no persisten las estructuras müllerianas en los casos de testes criptorquídicos sometidos a exploración quirúrgica, pero pudiera deberse a que el momento de actuación de los estrógenos fuese posterior a la disolución de estas estructuras (Husmann y Levy, 1995).

- **Hábitos tóxicos:** algunos estudios han demostrado una posible asociación entre exposición al humo del tabaco (Jensen *et al.*, 2007; Barthold, 2008) y el desarrollo de criptorquidia. Otros factores implicados han sido el consumo de alcohol y cafeína (Jensen, Bonde y Olsen, 2007; Damgaard *et al.*, 2008) durante el embarazo, aunque problemas en la metodología de los trabajos hace que los resultados no sean concluyentes.

➤ **Factores neonatales:**

- **Peso al nacer:** el bajo peso al nacimiento es el factor de riesgo neonatal más ampliamente descrito en la literatura. El riesgo de criptorquidia se incrementa conforme disminuye el peso del recién nacido, siendo este efecto más pronunciado en niños con peso inferior a 2500 gramos (Berkowitz *et al.*, 1995; Akre *et al.*, 1999; Biggs, Baer y Critchlow, 2002; Kurahashi y Kishi, 2003; Virtanen *et al.*, 2007).

- **Edad gestacional:** según lo descrito en la literatura, los recién nacidos pretérmino tendrían mayor riesgo de presentar criptorquidia (Berkowitz *et al.*, 1995; Weidner *et al.*, 1999; Biggs, Baer y Critchlow, 2002; Kurahashi y Kishi, 2003)

- La combinación de los dos factores anteriormente descritos resulta también en un factor de riesgo considerable, ya que se ha descrito mayor prevalencia de criptorquidia en los recién nacidos de bajo peso para su edad gestacional (Berkowitz *et al.*, 1995; Biggs, Baer y Critchlow, 2002; Kurahashi y Kishi, 2003).

- **Malformaciones asociadas:** la presencia de otras malformaciones congénitas también se ha descrito como un factor de riesgo (Hjertkvist, Damber y Bergh, 1989; Berkowitz *et al.*, 1995; Akre *et al.*, 1999; Biggs, Baer y Critchlow, 2002). Dentro de las malformaciones asociadas cabe destacar el hipospadias, Weider y colaboradores encontraron un riesgo de criptorquidia tres veces mayor en los sujetos que presentaban también esta malformación (Weidner *et al.*, 1999).

➤ **Factores genéticos:**

El descenso testicular consta de dos fases diferenciadas, el correcto desarrollo de las cuáles va a depender a su vez de diferentes factores. A continuación se describen de forma resumida:

1) Fase abdominal del descenso testicular. Durante esta fase los testículos se deslizan por la cavidad abdominal hasta situarse junto al orificio inguinal interno hacia la 15ª semana de gestación, permaneciendo en esta situación durante diez semanas más. Esta primera fase está regulada por la hormona INSL3 secretada por las células de Leydig fetales desde la semana nueve, la cual actúa a nivel de su receptor RXFP2 induciendo el desarrollo del gubernaculum testis. Los andrógenos parecen tener un papel menor impidiendo la regresión del ligamento suspensorio craneal. Los genes HOX10 y HOX11 también están implicados en esta fase del descenso.

2) Fase inguino-escrotal del descenso testicular. Durante esta fase la cual se inicia a partir de la semana 28 de gestación, el testículo (situado en la entrada del canal inguinal) es guiado por el gubernaculum hasta el escroto. Esta fase se completa al final de la semana 35 y es altamente andrógeno-dependiente. Por otra parte, existen factores anatómicos que pueden favorecer la aparición de

criptorquidia durante esta fase, algunos ejemplos son: las alteraciones estructurales del epidídimo, la persistencia del conducto peritoneo-vaginal o los defectos de la pared abdominal.

- De esta manera, las mutaciones espontáneas que podrían estar en relación con el desarrollo de criptorquidia no sindrómica en humanos incluyen **alteraciones en los genes INSL3, RXFP2 y HOX** implicados en la proliferación del gubernáculum. En concreto, los ratones *knockout* para los genes HOX10 y 11 presentan criptorquidia en distinto grado, y se han encontrado mutaciones y diferentes polimorfismos de ambos genes en pacientes afectados de criptorquidia (Kojima *et al.*, 2009).

- Las **mutaciones en el gen del receptor de andrógenos** originan diversas alteraciones del desarrollo de los genitales masculinos internos y externos, por lo que mutaciones de dicho gen no son causa frecuente de criptorquidia aislada. Sin embargo, tanto en el síndrome de insensibilidad parcial a los andrógenos, como en determinados polimorfismos de este gen, sí se ha encontrado una asociación con criptorquidia (Kojima *et al.*, 2009).

- La criptorquidia además, puede estar relacionada con **alteraciones cromosómicas diversas** (síndrome de Klinefelter) **o alteraciones estructurales del cromosoma Y**. Los individuos portadores de un cromosoma Y más largo tienen mayor riesgo de tener criptorquidia y de transmitirla a su descendencia. También se halló una asociación significativa entre causa genética y criptorquidia persistente bilateral (Ferlin *et al.*, 2009).

- Por otra parte, existe una **predisposición genética** para el desarrollo de criptorquidia, apareciendo en el 6% de los niños con antecedente paterno de criptorquidia y se ha demostrado aumentada la presencia de los marcadores genéticos HLA-A11 y A23 en niños con criptorquidia (Martinetti *et al.*, 1992). Sin embargo, y a pesar de que los estudios familiares basados en la experimentación animal sugieren la existencia de una relación entre susceptibilidad para desarrollar criptorquidia y herencia, todavía no se conocen los genes implicados.

➤ **Factores ambientales:**

Dentro de este grupo encontramos la exposición a todas aquellas sustancias que han sido consideradas como disruptores endocrinos. La toxicidad de algunas de estas sustancias ya ha sido demostrada en estudios experimentales y se ha postulado sobre su posible papel etiológico en la patogenia de la criptorquidia. A continuación se exponen algunos ejemplos:

- **Ftalatos** (constituyentes de algunos plásticos). En modelos animales de experimentación y con dosis elevadas, se ha demostrado su efecto sobre las células de Leydig, alterando su función y afectando a la expresión de la hormona INSL3 y a la síntesis de andrógenos (Main *et al.*, 2006).

- También se conoce el papel antiandrogénico de muchos agentes principalmente usados como **pesticidas**. En este apartado y como ejemplo de ello, mencionaremos al **endosulfán**, el cual se ha relacionado con la aparición de criptorquidia. Se trata de un insecticida organoclorado altamente tóxico en forma aguda que ha sido prohibido en más de 50 países incluidos en la Unión Europea, Asia y África occidental, pero que aún se utiliza extensamente en otros países como la India, Brasil o Australia. Es producido principalmente por la compañía “Bayer CropScience”, entre otras, y vendido bajo diferentes nombres comerciales (Thionex, Thifor, Endocide, Beosit, etc) y sus **antecedentes históricos** son los siguientes:
 - Se desarrolló a principios de la década de los 50.
 - En 1954 “Hoechst AG” (ahora “Bayer CropScience”) gana la aprobación del USDA (*United States Department of Agriculture*) para su uso y distribución a otros países
 - En 2000 la EPA (*Environmental Protection Agency*) limita su uso doméstico en hogares y jardines
 - En 2002 la EPA determina que los residuos de endosulfán encontrados en el agua y alimentos suponen un riesgo “inaceptable” y restringe su uso en el campo de la agricultura
 - En 2007 la Unión Europea, bajo el Convenio de Estocolmo, inicia los trámites para agregarlo a la lista de los denominados “Contaminantes Orgánicos Persistentes” con la finalidad de prohibir su uso. Paralelamente, Canadá anuncia que el endosulfán está bajo consideración para eliminar su uso en dicho país y “Bayer CropScience” retira voluntariamente los productos relacionados con el endosulfán del mercado en EE.UU., aunque continua con su venta y distribución en otros países
 - En 2008 tras reclamaciones de varias asociaciones y organizaciones medioambientales (*Natural Resources Defense Council, Organic Consumers Association, United Farm Workers*, etc) la EPA prohíbe el uso de endosulfán en EE.UU
 - En 2009 se prohíbe su uso en Nueva Zelanda
 - En 2011 se prohíbe su uso en Uruguay y Argentina
 - En 2014, se empieza a restringir su producción, venta y uso en España

Existen varios estudios que han documentado los **efectos del endosulfán sobre la reproducción y el desarrollo humano**, como comentaremos a continuación.

En 1994, Soto y colaboradores presentaron el primer informe español sobre la estrogenicidad del endosulfán al demostrar su efecto proliferativo sobre células cancerosas procedentes de tejido mamario mantenidas en cultivo y que este efecto, era comparable al inducido por el estradiol, un estrógeno natural (Soto, Chung y Sonnenschein, 1994). Informes posteriores confirmaron esta observación catalogándose el endosulfán como disruptor endocrino (Jin *et al.*, 1997).

En 2003, un grupo de investigadores estudió a los niños de una villa aislada en Kerala, India, donde se había usado durante 20 años el endosulfán en las plantaciones de castaña de cajú, y los comparó con los niños de otra villa similar demográficamente que carecía de historia de contaminación con endosulfán. En el grupo expuesto se determinaron, además de unos niveles elevados de dicho pesticida, niveles más bajos de testosterona, mayor tasa de retraso puberal y mayor prevalencia de criptorquidia en comparación al grupo control (Saiyed *et al.*, 2003).

El extenso uso del endosulfán y sus características bioquímicas, han determinado su importante presencia en el medio ambiente (Simonich y Hites, 1995). En nuestro país, aquellos trabajos en los que se investigó específicamente la persistencia de este pesticida en el agua, aire y suelos demostraron en su momento que ocupaba uno de los primeros lugares en cuanto a concentración y porcentaje de muestras positivas, en muchas ocasiones comparable a la positividad del DDT y sus metabolitos (Hernández, Beltrán y Sancho, 1993; Fernandez-Alba *et al.*, 1998; Olea y Fernandez, 2007). Desde el punto de vista de la exposición humana, tanto con carácter laboral como ambiental, es cada vez más frecuente encontrar el endosulfán entre los pesticidas organoclorados incluidos en las listas de muestras analizadas, habiéndose documentado esta exposición en la población general establecida en áreas eminentemente agrícolas (García-Rodríguez *et al.*, 1996). De manera que, el caso del endosulfán es un claro ejemplo de la lentitud de la Administración y las empresas para dar respuesta a un posible riesgo ya anunciado y demuestra por qué el principio de precaución debería de ser una premisa de decisión en la mente de todos.

Desde un punto de vista clínico, es importante tener en cuenta que la criptorquidia puede ocurrir como una alteración aislada en niños sanos o, por el contrario, presentarse formando parte de otras entidades clínicas, ya que se han descrito numerosos síndromes polimalformativos (síndrome de Down, Noonan, Beckwith-Wiedemann, WARG, etc.) algunos de ellos con base genética y otros sin ella, en los que la criptorquidia constituye solamente un rasgo clínico más. Además, el descenso testicular normal requiere de un eje hipotálamo-hipófisis-testículo íntegro, por lo tanto, las alteraciones que afecten a los distintos niveles de este eje también podrán ser causa de criptorquidia; entre ellas encontramos: el hipogonadismo hipogonadotrópico (síndrome de Kallman, síndrome de Prader-Willi, etc.), las alteraciones testiculares (anorquia, hipoplasia, etc.) o las alteraciones en la síntesis de testosterona (por ejemplo a causa de un déficit de 5-alfa-reductasa). Sobre todo, en los casos de criptorquidia bilateral y si ésta se presenta asociada a otras patologías como micropene o hipospadias, deberá investigarse la existencia de endocrinopatía y/o una anomalía de la diferenciación sexual (ADS).

Como conclusión, podemos afirmar que el descenso testicular es un proceso complejo en el que intervienen varios factores: mecánicos, genéticos y hormonales, y que la alteración de cualquiera de estos factores, ya sea de forma aislada o combinada, podrá producir criptorquidia.

Finalmente, debemos prestar especial atención a la influencia de los factores ambientales, ya que, a pesar de que no se haya podido confirmar la existencia de una asociación entre exposición a DE y el desarrollo de criptorquidia en humanos, cada vez existe mayor evidencia al respecto.

1.3.2 Hipospadias

1.3.2.1 Generalidades:

El hipospadias es un defecto congénito causado por la fusión incompleta de los pliegues uretrales, resultando en un meato uretral de localización más proximal a la habitual, desde el glande hasta el periné. Podría definirse como una hipoplasia de los tejidos que forman la superficie ventral del pene después de la división del cuerpo esponjoso y generalmente se asocia a un desarrollo incompleto del prepucio junto a cierto grado de curvatura ventral del pene (Bouvattier, 2013). Esta malformación puede constituir un signo de virilización incompleta de los genitales masculinos, pero también puede corresponder a una virilización parcial de los genitales femeninos, ello dependerá de la etiopatogenia.

1.3.2.2 Clasificación:

El hipospadias se clasifica en función de la localización anatómica del meato uretral el cual se encuentra proximalmente desplazado (Fig. 8), definiéndose las siguientes formas:

- Hipospadias distal o anterior:
 - Balánico o glanular
 - Balanoprepucial o subcoronal
- Hipospadias medio o intermedio:
 - Peneano distal
 - Peneano medio
 - Peneano proximal
- Hipospadias proximal o posterior:
 - Penoescrotal
 - Escrotal
 - Perineal

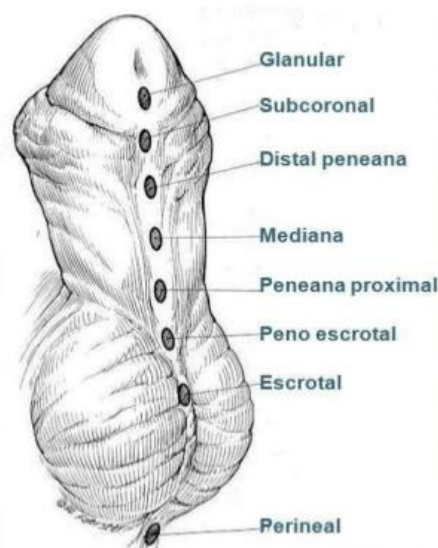


Figura 8. Clasificación del hipospadias según la situación del meato uretral

1.3.2.3 Epidemiología: prevalencia y factores de riesgo:

El hipospadias constituye la malformación congénita más frecuente en los niños (1 de cada 200-300 recién nacidos o 4-6 por cada 1.000 niños) y constituye, al igual que la criptorquidia, un ejemplo clínico de la interacción de los factores hormonales y genéticos durante el desarrollo normal o anómalo de los genitales externos en el sexo masculino (Shih y Graham, 2014).

La prevalencia de hipospadias a su vez, va a depender del grado que se considere y también puede variar según las poblaciones. Se admite, en general, que un 50% de los hipospadias son anteriores con el meato uretral de localización distal, un 30% son medios y el 20% restante posteriores, estando estos últimos más frecuentemente relacionados con otras malformaciones como micropene, criptorquidia y/o anomalías renales (Nassar, Bower y Barker, 2007). En los casos en los que existen dichas malformaciones asociadas, debe investigarse la posible existencia de una anomalía de la diferenciación sexual (ADS) ampliando el estudio con exploraciones genéticas (cariotipo), endocrinológicas (perfil hormonal completo) y pruebas de imagen (ecografía de aparato urinario).

Su frecuencia parece haber aumentado a lo largo de las tres últimas décadas, hipotetizándose que pueden haber aumentado tanto la susceptibilidad genética como los factores medioambientales (Botta, Cunha y Baskin, 2014); por otra parte, también se ha sugerido que este aumento podría ser debido al aumento del registro de los casos más leves y/o al aumento de la supervivencia de los niños de bajo peso debido a la mejora de los cuidados neonatales (Mavrogenis y Czeizel, 2013). El componente genético es frecuente, ya que en un 5-10% existen antecedentes familiares, concordando en los gemelos entre un 18-50%. Se considera, en general, que un 15% de los hipospadias severos (posteriores) son portadores de alguna anomalía monogénica. Sin embargo, en un porcentaje superior al 50% de los casos no se llega a demostrar la existencia de ninguna causa conocida por lo que actualmente el hipospadias se considera una patología de origen multifactorial (Shih y Graham, 2014).

A continuación, se describen los diferentes factores de riesgo que se han relacionado con la etiopatogenia del hipospadias:

➤ **Factores genéticos:**

- **Incidencia familiar:**

Diversos estudios han descrito que el hipospadias tiene una clara predisposición familiar, observándose una herencia tanto por vía paterna como materna. En 2008 Schnack y colaboradores, describieron que en un 7% de los casos existían antecedentes familiares de hipospadias y que el hermano de un niño con hipospadias tiene un riesgo del 9-17% de presentar la misma malformación. También son más frecuentes los casos familiares en los hipospadias de grado anterior y medio y menos frecuentes en los posteriores (Schnack *et al.*, 2008).

- **Mutaciones génicas:**

La mayor parte de las ADS pueden manifestarse en el recién nacido con algún grado de hipospadias, excepto en aquellos casos en los que no existe ambigüedad genital y en los que se objetivan genitales externos femeninos o masculinos normoconfigurados aunque exista discordancia entre el sexo genotípico (cariotipo cromosómico) y fenotípico (genitales externos). Las series que han estudiado las anomalías genéticas de los pacientes con ADS con sexo cromosómico 46XY y que presentaban hipospadias han descrito la incidencia de mutaciones en diversos genes, los cuales se describen a continuación:

- Gen del receptor de andrógenos (AR): es el primer gen candidato a estudio por el relevante papel de los andrógenos en la virilización genital externa masculina. Sin embargo, aunque debe ser investigado cuando la secreción de testosterona es normal, su incidencia como causa de resistencia parcial a los andrógenos es inferior al 15% en todas las series porque son más frecuentes las formas completas que no se presentan con hipospadias (Deeb *et al.*, 2005; Audi *et al.*, 2010; Kalfa *et al.*, 2013).
- Gen del enzima 5-alfa-reductasa tipo 2 (SRD5A2): es el segundo gen candidato por su frecuencia en las series de pacientes con hipospadias. La herencia es autosómica recesiva por lo que los pacientes son homocigotos por consanguinidad o heterocigotos compuestos, aunque algunos pacientes presentan una sola mutación pero siendo el fenotipo clínico y bioquímico muy sugestivo del déficit (Fernández-Cancio *et al.*, 2011; Maimoun *et al.*, 2011).
- Gen de la proteína SF1 (NR5A1): codifica un factor de transcripción que regula la transcripción de varios genes implicados en los ejes hipotálamo-hipófiso-suprarrenal e hipotálamo-hipófiso-gonadal, de modo que mutaciones en heterocigosis están implicadas en la posible afectación del desarrollo y función de ambas gónadas. Allali *et al.*, detectaron mutaciones en el 6,5% de casos en una serie de 77 pacientes con ADS 46XY e hipospadias (Allali *et al.*, 2011); Tantawy *et al.*, las detectaron en el 8,5% de casos en una serie de 50 pacientes (Tantawy *et al.*, 2014); Harrison *et al.*, describen la transmisión materna de una microdelección de este gen en un niño con hipospadias, aunque no detectan ningún otro caso en una pequeña serie de pacientes con ADS 46XY sin causa conocida (Harrison *et al.*, 2013). Además, la incidencia de mutaciones en este gen ha sido descrita por diversos autores (Ciaccio *et al.*, 2012; Wu *et al.*, 2013).
- Gen MAMLD1 (CXOrf6): codifica una proteína de una vía de señalización Notch cuya región codificante está controlada por SF1, se han detectado mutaciones de este gen en niños con hipospadias leves (anteriores) y también severos (posteriores) con secreción normal de testosterona en el perfil hormonal. Por lo tanto, se ha implicado en la

etiopatogenia de los casos de hipospadias sin alteraciones hormonales detectables o cuando se ha descartado la presencia de mutaciones en los genes AR, SRD5A2 y NR5A1 (Kalfa *et al.*, 2012; Ogata *et al.*, 2012).

- Gen WT1: codifica la proteína “Wilms tumor 1” que interviene en el desarrollo embrionario del sistema urogenital. Sus mutaciones inactivadoras provocan nefropatía, con o sin tumor de Wilms, y disgenesia testicular de grados variables en los 46XY. Por lo tanto, su diagnóstico es relevante en los síndromes que asocian nefropatía y disgenesia testicular con (síndrome de Denys-Drash) o sin (síndrome de Frasier) tumor de Wilms, pero también se han descrito mutaciones de este gen en pacientes con hipospadias sin nefropatía (Wang *et al.*, 2004).
- Gen SRY: localizado en el cromosoma Y, codifica una proteína determinante para el inicio de la diferenciación testicular. Presenta mutaciones inactivadoras en pacientes con disgenesia gonadal pura y cariotipo 46XY y fenotipo completo (síndrome de Swyer); sin embargo, la incidencia de mutaciones en formas parciales que se manifiestan con hipospadias es muy baja (Wang *et al.*, 2004).
- Gen LHCGR: responsable de la codificación del receptor de la hormona LH; las formas más leves de mutaciones en este gen pueden manifestarse como micropene y/o hipospadias o sólo como infertilidad sin ambigüedad genital (Latronico y Arnhold, 2012).
- Gen CYP11A1: codifica la proteína colesterol desmolasa. Las mutaciones en este gen con efecto menos grave pueden manifestarse con hipospadias severo e insuficiencia suprarrenal, la cual puede no expresarse clínicamente de forma grave hasta los 2 años de edad (Pajares *et al.*, 2013).
- Mutaciones inactivadoras en otros genes de enzimas responsables de la esteroidogénesis también provocan en los 46XY una ASD con fenotipo completo (genitales externos femeninos) o parcial (hipospadias), con o sin afectación de la suprarrenal, dependiendo del enzima implicado. Dentro de este grupo encontramos: el gen HSD3B2, rara vez las mutaciones en éste provocan un hipospadias sin afectación grave de la función suprarrenal (Codner *et al.*, 2004), las mutaciones en CYP17A1 suelen provocar un fenotipo completo, aunque las mutaciones que sólo afectan a la actividad 17,20-desmolasa no afectan la esteroidogénesis suprarrenal y pueden dar lugar a fenotipos parciales con hipospadias (van den Akker *et al.*, 2002). Finalmente, las mutaciones en HSD17B3 (déficit de 17-cetoreductasa o 17-beta-hidroxiesteroide deshidrogenasa) sólo afectan a la esteroidogénesis gonadal y los fenotipos suelen manifestarse con ambigüedad genital al nacer (Bilbao *et al.*, 1998).

- Otros genes cuyas proteínas intervienen en el desarrollo de la piel que recubre los cuerpos cavernosos que envuelven la uretra masculina son HOXA4 y HOXB6, y en ellos se han detectado mutaciones inactivadoras en pacientes con hipospadias (Beleza-Meireles *et al.*, 2007; Chen *et al.*, 2007).

- **Polimorfismos o factores genéticos de predisposición:**

Diversos autores han analizado los genotipos para variantes polimórficas en diversos genes, habiendo podido describir asociaciones entre algunos genotipos y la incidencia de hipospadias. A continuación se describen algunos ejemplos:

- Uno de los genes más analizado ha sido el AR porque es conocido que el polimorfismo consistente en un número variable de repeticiones CAG (poliglutaminas) en el exón 1, modifica la actividad transcripcional del gen. Un estudio sueco de casos-contróles (211 hipospadias y 208 controles) detectó un número superior de repeticiones CAG en el grupo con hipospadias y una frecuencia tres veces superior de formas largas del polimorfismo (Adamovic y Nordenskjöld, 2012). También se ha sugerido que la predisposición al hipospadias podría ser debida a cambios epigenéticos en el gen AR, ya que en un estudio italiano, el estado de metilación del gen AR en fibroblastos de piel genital resultó estar aumentado en los niños con hipospadias frente a controles normales (Vottero *et al.*, 2011).
- Un estudio el cual analizó 332 polimorfismos en 20 genes (CYP3A4, HSD17B3, HSD3B1, STARD3, SRD5A2, STS, etc), todos ellos relacionados con la biosíntesis y el metabolismo de los esteroides sexuales, en 633 niños con hipospadias de diversos grados y 855 niños control, demostró la existencia de asociaciones significativas entre el grupo de casos y los genotipos en varios de estos genes (Carmichael *et al.*, 2014). En otros estudios, los genotipos de los receptores tipo 1 (ESR1) y tipo 2 (ESR2) para el estradiol han sido asociados a hipospadias (Beleza-Meireles *et al.*, 2007; Sathyanarayana *et al.*, 2017).
- Otro estudio realizado en California en 665 hipospadias frente a 928 controles nacidos entre 1990 y 2003 analizó 27 polimorfismos en el gen de la diacilglicerocinasa K (DGKK) localizado en el cromosoma X, concluyendo que para 8 variantes que conforman dos haplotipos, el riesgo de presentar hipospadias se multiplica por 3,3 para los grados severos y por 4,1 para los leves y moderados (Carmichael *et al.*, 2014).
- Varios polimorfismos en genes cuyas proteínas están implicadas en el desarrollo del tubérculo genital y de la uretra han sido analizados describiéndose asociaciones con la incidencia de hipospadias: 4 polimorfismos en BMP7, 5 en FGF10, 12 en GLI1, GLI2 y GLI3 y 1 en SHH (Suzan L. Carmichael *et al.*, 2013).

- Otros genes regulados por los estrógenos y con variaciones asociadas al hipospadias serían el del factor de crecimiento del tejido conectivo (CTGF) y el inductor angiogénico 61 rico en cisteínas (CYR61) (Wang *et al.*, 2007).
- También hay variantes polimórficas que, por su estudio funcional, han sido descartadas como predisponentes a hipospadias, como es el caso de 2 variantes en el gen NR5A1 (proteína SF1) (Adamovic *et al.*, 2012), así como también del gen MAMLD1 en la población china (Zhuang *et al.*, 2012). Sin embargo, los dos polimorfismos p.P286S y p.N589S del gen MAMLD1 se presentan asociados y con frecuencias aumentadas en los niños con hipospadias (Kalfa *et al.*, 2011).

- **Síndromes genéticos asociados a hipospadias:**

Aunque los hipospadias asociados a síndromes complejos representan menos del 10% del total de ellos, numerosos síndromes genéticos de diverso origen (alteraciones mono o multigénicas, cambios estructurales cromosómicos, aneuploidías) en pacientes 46XY se asocian a hipospadias (Manson y Carr, 2003). Este hecho demuestra el gran número de genes implicados en la diferenciación genital masculina, no sólo en las vías clásicas endocrinas sino también en las implicadas en la morfogénesis. En estos casos, el hipospadias puede ir asociado a fenotipo sexual masculino o no, por lo que la observación del resto de signos y síntomas clínicos será de gran importancia para llegar al diagnóstico.

➤ **Factores epidemiológicos:**

- **Factores geográficos:** como se ha comentado con anterioridad, la incidencia de hipospadias varía en función de las poblaciones; las series más recientes que refieren incidencia de hipospadias en poblaciones pediátricas se describen a continuación:
 - En la población china de 3 a 6 años su incidencia sería relativamente baja (0,2%) (Wan, Wang y Gu, 2014).
 - En una amplia población pediátrica de Texas, el 0,9% de los recién nacidos de sexo masculino presentaba algún tipo de malformación genital, siendo la incidencia del hipospadias de cualquier grado del 0,4%, representando el 51,6% de todas estas malformaciones (Agopian *et al.*, 2014), detectándose múltiples asociaciones con el número previo de embarazos y otros factores maternos.
 - Un estudio sueco analizó la incidencia y factores de riesgo en su población entre los años 1973 y 2009, observándose una incidencia de 0,45% en recién nacidos masculinos hasta el año 1990, aumentando dicha incidencia a 0,8% durante la década siguiente, siendo la incidencia superior en los recién nacidos PEG, gemelos, productos de

fertilización in vitro o padres procedentes de Asia y Europa continental (Nordenvall *et al.*, 2014).

- Un estudio epidemiológico realizado en Arkansas sobre prevalencia del hipospadias en nacidos entre los años 1998 y 2007 mostró una incidencia de 0,74%, con un 60,7% de formas anteriores, 18,8% intermedias y 4,6% proximales; la prevalencia aumentó desde 0,66% entre 1998 y 2002 a 0,81% entre 2003 y 2007, aunque los autores reconocen que este aumento podría ser debido a la mejora en los sistemas de detección y declaración (Canon *et al.*, 2012).

- **Factores maternos:**

- **Edad:** existen diversos estudios que han descrito un mayor riesgo de hipospadias en hijos de madres con edad avanzada y específicamente, para aquéllas que tienen su primer hijo con más de 40 años (Paulozzi, Erickson y Jackson, 1997; Gill *et al.*, 2012). Sin embargo, otros estudios no encontraron asociación significativa entre edad materna y aparición de hipospadias (Stoll *et al.*, 1990; Weidner *et al.*, 1999).
- **Paridad:** en la mayoría de estudios se ha encontrado una asociación entre baja paridad materna y la aparición de hipospadias, presentándose con mayor frecuencia en el primero de los hijos (Akre *et al.*, 1999; Weidner *et al.*, 1999; Aschim *et al.*, 2004).
- **Abortos previos:** varios autores han descrito una mayor proporción de hipospadias en hijos de mujeres que presentaron amenaza de aborto durante el embarazo pero sin haberse demostrado una asociación significativa con el número de abortos previos (Stoll *et al.*, 1990; Weidner *et al.*, 1999; Carbone *et al.*, 2007).
- **Enfermedades durante el embarazo:** la hipertensión arterial no tratada o tratada tardíamente (Greenhill, 2014; Agopian *et al.*, 2016), la preeclampsia (Yinon *et al.*, 2010), la diabetes tipo I (Porter *et al.*, 2005) y la epilepsia (Rodríguez-Pinilla *et al.*, 2008) son algunos ejemplos de enfermedades que se han relacionado con un mayor riesgo de hipospadias.
- **Tratamiento hormonal de forma previa o durante el embarazo:** la exposición a progestágenos durante el embarazo (como tratamiento frente a la amenaza de parto o contracepción) se ha asociado con una mayor incidencia de hipospadias en diversas series (Paulozzi, Erickson y Jackson, 1997; Mavrogenis y Czeizel, 2013). También se ha demostrado que la incidencia de malformaciones genitales como el hipospadias, es superior en los niños concebidos mediante **técnicas de reproducción asistida** (Silver *et al.*, 1999; Nordenvall *et al.*, 2014), aunque es similar

en los recién nacidos de parejas con problemas de fertilidad, hayan utilizado estas técnicas o no (Simpson, 2014).

- Existen otros factores maternos que han sido considerados en la etiopatogenia del hipospadias como son: el nivel educativo (Stoll *et al.*, 1990; Carbone *et al.*, 2007), el hábito tabáquico (Källén, 2002) o los factores dietéticos (Carmichael *et al.*, 2012), sin haberse encontrado resultados concluyentes al respecto.

- **Factores neonatales:**

- **Peso del neonato:** se ha encontrado un menor peso al nacer en los niños que presentan hipospadias en comparación con los niños controles en diversas series (Akre *et al.*, 1999; Møller y Weidner, 1999; Aschim *et al.*, 2004). Según Weidner y colaboradores, el riesgo de hipospadias incrementa conforme disminuye el peso, siendo más pronunciado en recién nacidos con peso inferior a 2500 gr (Weidner *et al.*, 1999). Sin embargo, otros autores no objetivaron dicha asociación (Stoll *et al.*, 1990; Carbone *et al.*, 2007).
- **Factores placentarios:** la insuficiencia placentaria puede causar un retraso en el crecimiento del feto y prematuridad. Numerosos investigadores describen una mayor incidencia de hipospadias en los recién nacidos con retraso del crecimiento intrauterino (CIR) con o sin prematuridad, con respecto a los recién nacidos de peso adecuado para la edad gestacional y los recién nacidos a término (Aschim *et al.*, 2004; Fujimoto *et al.*, 2008; Nemeč *et al.*, 2012; Huisma, Thomas y Armstrong, 2013; Sekaran *et al.*, 2013). Se desconoce el mecanismo por el cual la incidencia de hipospadias es mayor en estos niños, proponiendo algunos autores la asignación de una categoría específica a este hipospadias asociado a CIR/PEG. Se hipotetiza que podría ser consecuencia de un retraso o cronopatía de la maduración global, que englobaría el desarrollo genital (Toufaily *et al.*, 2018).
- **Presencia de otras malformaciones:** la criptorquidia y la hernia inguinal son las anomalías más comúnmente asociadas a hipospadias. En el caso concreto de la criptorquidia, se ha descrito una frecuencia de asociación aproximada del 10% (Baskin, 2000) y su incidencia aumenta en relación al grado de severidad del hipospadias (52% en los posteriores, 6% en los medios y 5% en los distales) (Khuri, Hardy y Churchill, 1981). Por lo que a la asociación con hernia inguinal respecta, los mismos autores describieron una incidencia del 9%, tratándose en un 17% de casos de pacientes con hipospadias posteriores. La presencia de utrículo prostático también se describe mayoritariamente en casos de hipospadias severos (Baskin, 2000). Por otra parte, el hipospadias también puede asociarse a malformaciones renales (reflujo vesicoureteral, agenesia renal, riñón en herradura, etc.) aunque en un

porcentaje menor (8%) (Stoll *et al.*, 1990; Aschim *et al.*, 2004), hecho entendible teniendo en cuenta que los genitales externos se forman después de la porción supravesical del tracto urinario. En una revisión de 1076 pacientes, Khuri y colaboradores no encontraron asociación significativa con la presencia de malformaciones del tracto urinario (Khuri, Hardy y Churchill, 1981); en base a ello, concluyeron que sólo en aquellos pacientes con hipospadias de grado severo u otras malformaciones asociadas (anomalías cardíacas, maxilofaciales, etc), se recomendaría ampliar el estudio mediante la realización de ecografía abdominal.

- **Factores medioambientales:**

Finalmente, los factores medioambientales van siendo analizados a lo largo de los últimos 20 años (Stoll *et al.*, 1990; Brouwers *et al.*, 2007; Botta, Cunha y Baskin, 2014; Shih y Graham, 2014).

Por una parte y como ya se ha mencionado con anterioridad, numerosos trabajos en animales de experimentación han demostrado que productos contaminantes ambientales, procedentes tanto de la contaminación atmosférica como del uso de fertilizantes e insecticidas, así como plásticos incorporados en utensilios y envases de uso doméstico, tienen efectos inhibidores de las acciones de los andrógenos, generalmente por actuar como estrógenos débiles. También se ha podido demostrar *in vitro* en cultivos de fibroblastos procedentes de piel genital de pacientes con hipospadias, que las dosis bajas de bisfenol-A (BFA), sustancia plastificante catalogada como DE, son capaces de inhibir la expresión de ciertos genes, entre ellos el que codifica la metalopeptidasa de la matriz celular (MMP11) (Qin *et al.*, 2012).

Por otra parte, existen numerosos estudios epidemiológicos en humanos que han investigado el grado de contaminación medioambiental, entre otros factores, y la incidencia de hipospadias y/o de criptorquidia en determinadas épocas y áreas geográficas. Gaspari y colaboradores, asociaron la exposición materna a pesticidas a una mayor incidencia de criptorquidia, hipospadias y micropene (L. Gaspari *et al.*, 2011). Además, se han publicado trabajos que demuestran que las madres y padres, así como los niños que presentan hipospadias, presentan en su cabello concentraciones muy superiores de pesticidas organofosforados y organoclorados que la población general o sin hipospadias (Michalakis *et al.*, 2014). Sin embargo, en un estudio realizado en California en el cual se investigó la exposición materna temprana a diversos productos pesticidas utilizados en función de las diferentes áreas de residencia y la incidencia de hipospadias, no se encontró dicha asociación, aunque en este trabajo no se midió la posible contaminación personal (S. L. Carmichael *et al.*, 2013). Un estudio casos-contrroles sueco cuantificó las concentraciones de varios contaminantes organoclorados en el plasma de madres de hijos con y sin hipospadias, determinándose que los valores situados en los cuartiles superiores de concentraciones de hexaclorobenceno (HCB) y de diclorodifenildicloroetileno (DDE) se presentaban con una frecuencia de 1,65 y 1,69 veces superior, respectivamente, en el grupo de los casos (Rignell-Hydbom *et al.*,

2012). De manera similar, un estudio realizado en Corea del Sur, determinó que las concentraciones elevadas de algunos disruptores endocrinos (ftalatos y alquifenoles) en orina y plasma, se asociaban al desarrollo de hipospadias (Choi *et al.*, 2012). Vrijheid y colaboradores, en 2003, demostraron un riesgo incrementado de hipospadias en hijos de madres peluqueras y otras profesiones maternas que implicaban exposición a ftalatos (Vrijheid *et al.*, 2003). Sin embargo, un estudio reciente realizado en Dinamarca (que incluía a todos los niños nacidos entre 1980 y 2007) descartó la posible asociación entre la exposición materna a productos utilizados en las peluquerías y la incidencia de hipospadias y también de criptorquidia (Jørgensen *et al.*, 2013). Por otro lado, y como ya se ha comentado con anterioridad, se pudo demostrar que la exposición de los soldados neozelandeses a dibutilftalato (DBP) por su uso en los uniformes militares como acaricida entre los años 1948 y 1960 resultó en un aumento de la incidencia de hipospadias, criptorquidia y cáncer de mama en su descendencia; se trataría pues de un efecto multigeneracional (Carran y Shaw, 2012).

Como conclusión, podemos afirmar que el correcto desarrollo del pene y de la uretra masculina es un evento complejo mediado por diversos factores: genéticos, hormonales y ambientales, y que la alteración de cualquiera de estos factores, ya sea de forma aislada o combinada, podrá ser causa de hipospadias.

Finalmente, e igual que en el caso de la criptorquidia, el aumento de incidencia de hipospadias descrito a lo largo de las últimas décadas, nos debería hacer prestar especial atención a la influencia de los factores medioambientales en el desarrollo de esta patología, ya que, aunque no se haya podido confirmar la asociación entre la exposición a DE e hipospadias, la evidencia que existe al respecto cada vez es mayor.

JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS

2. Justificación y objetivos

La causa del 40% de las malformaciones congénitas es de origen desconocido. Entre un 12 y un 25% de las malformaciones congénitas corresponden a defectos genéticos, siendo el síndrome de Down el más frecuente de este grupo. Otro 20% son debidas a la interacción entre factores genéticos y ambientales. Entre el 5 y el 9% de las malformaciones congénitas son atribuidas exclusivamente a factores ambientales. Estos factores ambientales pueden ser: enfermedades o infecciones de la madre, exposición a productos químicos o fármacos. Dentro de las infecciones se incluyen la rubeola, el citomegalovirus y la toxoplasmosis y dentro de las enfermedades maternas por ejemplo, la DM y la epilepsia. Las malformaciones debidas a factores estrictamente medioambientales afectan al 0,1-0,2% de todos los recién nacidos vivos y solamente una pequeña parte de éstas son debidas a fármacos que actúan como teratógenos (Damase-Michel *et al.*, 2014).

Tanto la criptorquidia como el hipospadias, son anomalías morfológicas del aparato reproductor masculino que se producen durante el desarrollo embrionario, es decir, son malformaciones congénitas, y este hecho por sí solo debe hacernos considerar los factores ambientales dentro de su etiopatogenia. Por otra parte, la observación en animales salvajes y de experimentación de los efectos adversos que determinadas sustancias químicas pueden provocar en el aparato reproductor, hace que todavía debamos tener más en cuenta el papel que pueden desempeñar los tóxicos en su etiopatogenia. De esta manera, el objetivo global del presente estudio es averiguar qué factores ambientales podrían asociarse con el desarrollo de hipospadias y criptorquidia, y poder actuar así en un futuro sobre su prevención y tratamiento.

2.1 Objetivo principal

- Investigar si existe asociación entre la exposición parental a disruptores endocrinos y el desarrollo de criptorquidia e hipospadias

2.2 Objetivos secundarios

- En el caso de exposición a disruptores endocrinos, determinar el tipo de sustancia y su distribución de frecuencias
- Analizar los factores perinatales asociados al desarrollo de criptorquidia e hipospadias
- Analizar los factores maternos asociados al desarrollo de criptorquidia e hipospadias
- Analizar los factores paternos asociados al desarrollo de criptorquidia e hipospadias
- Estimar la prevalencia de asociación entre criptorquidia e hipospadias
- Estimar la prevalencia de asociación de la criptorquidia y el hipospadias con otras anomalías congénitas

MATERIAL Y MÉTODOS

3. Material y métodos

3.1 Ámbito del estudio

La recogida de información para la realización del presente estudio se llevó a cabo en el Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza, centro de referencia en Cirugía Infantil para la población pediátrica de 0 a 14 años de las comunidades autónomas de Aragón, La Rioja y la provincia de Soria.

3.2 Diseño del estudio

Para alcanzar los objetivos se realizó un estudio epidemiológico de casos y controles. Se utilizó una encuesta para obtener la información necesaria y posteriormente se compararon los resultados del grupo que presentaba el efecto objeto de estudio, es decir, una alteración del desarrollo genital masculino consistente en hipospadias y/o criptorquidia, con otro grupo equivalente de individuos sin dicha afectación. El período total de estudio fue de 18 meses, entre octubre de 2013 y mayo de 2015, y se reclutaron un total de 420 individuos de los cuales 210 fueron casos y 210 controles.

3.3 Población de estudio

3.3.1. Casos

Se consideraron como casos todos los sujetos de sexo masculino y con edad comprendida entre los 6 meses y 14 años que durante el período de estudio acudieron a las Consultas Externas de Urología Infantil con diagnóstico de hipospadias, criptorquidia o ambos.

3.3.2 Controles

Se consideraron como controles todos los sujetos de sexo masculino y con edad comprendida entre los 6 meses y 14 años que durante el período de estudio acudieron a las Consultas Externas de Cirugía General Pediátrica y Pediatría General con otros diagnósticos diferentes al de hipospadias y criptorquidia.

3.3.3. Criterios de inclusión

3.3.3.1 Casos

- Diagnóstico de hipospadias y/o criptorquidia de acuerdo con los siguientes criterios:
 - Hipospadias: meato uretral de localización inferior a la habitual y prepucio de distribución posterior, con o sin incurvación ventral del pene asociada

- Criptorquidia: testículo ubicado fuera de la bolsa escrotal, descartándose los casos de criptorquidia iatrogénica o adquirida.
- Cumplir el rango de edad establecido
- Aceptación por parte de los padres del niño a responder a la encuesta después de informarles sobre los objetivos del estudio (consentimiento informado verbal)
- Haberse recogido todas las variables contenidas en la encuesta de forma correcta

3.3.3.2 Controles

- No existencia de antecedentes patológicos de hipospadias o criptorquidia durante la anamnesis clínica
- Presentar genitales masculinos normoconfigurados durante la exploración física
- Cumplir el rango de edad establecido
- Aceptación por parte de los padres del niño a responder a la encuesta después de informarles sobre los objetivos del estudio (consentimiento informado verbal)
- Haberse recogido todas las variables contenidas en la encuesta de forma correcta

3.3.4. Criterios de exclusión

3.3.4.1 Casos

- Edad menor de 6 meses, debido a la posibilidad de descenso testicular espontáneo en los primeros seis meses de vida o edad mayor de 14 años, a partir de la cual la atención hospitalaria de los niños corresponde al Servicio de Urología de adultos
- Rehusar la participación en el estudio
- Encuesta incompleta

3.3.4.2 Controles

- Edad menor de 6 meses o mayor de 14 años
- Rehusar la participación en el estudio
- Encuesta incompleta

3.3.5. Muestra

3.3.5.1. Factores determinantes

Las únicas condiciones previas que se impusieron para definir el tamaño muestral fueron las siguientes:

- Diseñar un estudio de casos y controles *a priori* igual a 1:1
- Obtener un mínimo de 100 sujetos en el grupo de casos

3.3.5.2. Tamaño final

Finalmente la muestra del estudio estuvo constituida por 420 individuos repartidos en los siguientes grupos:

- Casos: 210 sujetos
 - Subgrupo de casos con hipospadias: 107 sujetos
 - Subgrupo de casos con criptorquidia: 103 sujetos
- Controles: 210 sujetos

3.4 Recogida de información

La información se obtuvo a través de una encuesta epidemiológica que se presenta en el apartado de anexos. En todos los sujetos, esta encuesta fue cumplimentada mediante entrevista personal con los padres durante la visita clínica en Consultas Externas o bien, durante el ingreso hospitalario del niño para ser operado. En algunos casos, se llevó a cabo la revisión de sus historiales clínicos para completar los datos que los padres desconocían con exactitud (por ejemplo: semanas de gestación, peso al nacimiento, medicación durante el embarazo, etc).

3.5 Variables principales

Las variables relativas a las exposiciones y los resultados del presente estudio pueden dividirse principalmente en tres grupos y se describen a continuación:

3.5.1 Variables del niño

- Edad gestacional (EG): variable cuantitativa continua expresada en semanas. Esta variable se codificó en las siguientes categorías: <37/ 37-42/ >42. Posteriormente para el estudio inferencial, se recodificó en dos categorías: < 37 y \geq 37.
- Peso al nacer (PN): variable cuantitativa continua expresada en gramos. Esta variable se codificó posteriormente en dos categorías: <2500 y \geq 2500.
- Presencia de hipospadias y/o criptorquidia: variable cualitativa nominal dicotómica con las categorías de presencia y ausencia.
- Presencia de otras malformaciones congénitas: variable cualitativa nominal dicotómica con las categorías de presencia y ausencia. En caso de existir malformaciones asociadas se especificó el tipo.
- Antecedentes familiares de hipospadias y/o criptorquidia: variable cualitativa nominal distribuida en cuatro categorías *dummy*: 0 para los sujetos sin antecedentes, 1 para los sujetos con antecedentes de hipospadias y no de criptorquidia, 2 para los sujetos con

antecedente de criptorquidia y no de hipospadias y 3 para los sujetos con antecedentes familiares de ambas patologías.

3.5.2 Variables de la madre

- Edad en el momento del parto: variable cuantitativa continua expresada en años. Para el análisis descriptivo esta variable se codificó en las siguientes categorías: <25/ 25-30/ 30-35/ >35. Posteriormente para el análisis inferencial, se recodificó nuevamente en dos categorías: < 35 y ≥ 35.
- Profesión antes y durante el embarazo: variable cualitativa nominal con tantas categorías como profesiones descritas. Posteriormente esta variable se recodificó solo en dos categorías: profesión de riesgo/ profesión sin riesgo. En la categoría de profesión de riesgo se especificó el sector profesional.
- Exposición a tóxicos en el lugar de trabajo: variable cualitativa nominal dicotómica con las categorías de sí y no. En caso de existir exposición se especificó el tipo de tóxico.
- Nivel de estudios: variable cualitativa ordinal con tres categorías: estudios básicos, medios y superiores.
- Uso de anticonceptivos: variable cualitativa nominal dicotómica con las categorías de sí y no. En la categoría sí, se especificó el tipo y duración del tratamiento.
- Consumo de fármacos antiabortivos durante el embarazo: variable cualitativa nominal dicotómica con las categorías de sí y no. En la categoría sí, se especificó el tipo y duración del tratamiento.
- Consumo de otros fármacos durante el embarazo: variable cualitativa nominal dicotómica con las categorías de sí y no. En la categoría sí, se especificó el tipo de tratamiento.
- Concepción mediante técnicas de fertilización in vitro: variable cualitativa nominal dicotómica con las categorías de sí y no.
- Consumo de tabaco: variable cualitativa ordinal con las siguientes categorías: nunca/ <10 cigarrillos al día/ >10 cigarrillos al día.
- Consumo de alcohol: variable cualitativa ordinal con las siguientes categorías: nunca/ 1-7 vasos a la semana/ >7 vasos al día.
- Enfermedades ginecológicas: variable cualitativa nominal dicotómica con las categorías de presencia y ausencia. En caso de presencia, se especificó el tipo.
- Abortos previos: variable categórica nominal dicotómica con las categorías de sí y no.

- Paridad: variable cualitativa nominal dicotómica con las categorías de primípara y múltipara.

3.5.3 Variables del padre

- Edad: variable cuantitativa continua expresada en años. Para el análisis inferencial esta variable se codificó en dos categorías: < 40 y ≥ 40 .
- Profesión: variable cualitativa nominal con tantas categorías como profesiones descritas. Posteriormente esta variable se recodificó solo en dos categorías: profesión de riesgo/ profesión sin riesgo. En la categoría de profesión de riesgo se especificó el sector profesional.
- Exposición a tóxicos en el lugar de trabajo: variable cualitativa nominal dicotómica con las categorías de sí y no. En caso de existir exposición se especificó el tipo de tóxico.
- Nivel de estudios: variable cualitativa ordinal con tres categorías: estudios básicos, medios y superiores.
- Consumo de tabaco: variable cualitativa ordinal con las siguientes categorías: nunca/ <10 cigarrillos al día/ >10 cigarrillos al día.
- Consumo de alcohol: variable cualitativa ordinal con las siguientes categorías: nunca/ 1-7 vasos a la semana/ >7 vasos al día.
- Enfermedades urológicas: variable cualitativa nominal dicotómica con las categorías de presencia y ausencia. En caso de presencia de antecedentes urológicos, se especificó el tipo.

3.6 Análisis estadístico de los datos

El análisis estadístico de los datos se realizó en varias etapas. En primer lugar, en el análisis descriptivo, se estimaron las medidas de tendencia central (media y mediana) y de dispersión (valores mínimo, máximo y desviación típica) para todas las variables cuantitativas recogidas, y para las cualitativas, se estimaron los porcentajes respecto al total de casos y de controles, junto con sus intervalos de confianza (IC) del 95%, como medida de los errores asociados con las estimaciones.

En segundo lugar, se realizó el análisis inferencial para estudiar los valores obtenidos y poder alcanzar conclusiones sobre las hipótesis planteadas previamente. Para el análisis de las variables cualitativas se utilizaron las pruebas de Chi-cuadrado y el test exacto de Fisher. Se consideró un nivel de significación $p < 0.05$ en todas las pruebas.

Para comparar las medias de las variables cuantitativas se utilizó la prueba estadística t de Student para muestras independientes. De forma previa, se analizó la homogeneidad de

varianzas mediante la prueba de Levene con el fin de determinar si se asumían varianzas iguales o no. Cuando la F de Levene no fue significativa (p igual o mayor a 0.05) se interpretó la primera línea (varianzas iguales) y cuando fue significativa ($p < 0.05$) entonces se interpretó la segunda línea (no varianzas iguales). Para mayor seguridad, también se llevaron a cabo análisis no paramétricos sobre estas mismas comparaciones, mediante la prueba U de Mann-Whitney.

A continuación, se construyeron tablas 2 x 2 con casos y controles para cada variable de exposición con los expuestos (casillas a y b de la tabla, respectivamente) y los no expuestos (casillas b y d de la tabla, respectivamente). Posteriormente, se estimaron las tasas de casos y controles expuestos y no expuestos, así como las de verdaderos positivos y negativos, junto con las razones de verosimilitud de todas las variables individualmente consideradas de posible exposición. El objetivo de estos cálculos fue, en primer lugar, estimar la capacidad de dichas variables individualmente para discriminar el resultado: desarrollar hipospadias, criptorquidia o ambas (Pepe *et al.*, 2004; Grimes y Schulz, 2005).

Posteriormente, se estimaron los valores de las odds ratios (OR) brutas como medida de la fuerza de asociación entre cada variable de exposición y la de resultado, junto con sus IC 95%. Para estimar dichas OR ajustadas para todas las demás variables y ajustar las estimaciones por posibles factores de confusión, se construyeron modelos de regresión logística, en concreto, tres modelos finales de respuesta dicotómica: uno para criptorquidia, otro para hipospadias y el tercero para ambas malformaciones. El modelo de regresión final se seleccionó introduciendo cada una de las variables independientes y teniendo en cuenta los cambios en la magnitud de los coeficientes de regresión y su significación estadística y, como criterio rector, los cambios en la bondad de ajuste de los diferentes modelos construidos progresivamente mediante la prueba de Hosmer-Lemeshow. Aquellas OR ajustadas de los modelos cuyos IC95% incluyeron el valor 1,0 y que, manteniéndose en los modelos mejoraban la bondad de ajuste de dicha prueba, permanecieron en los modelos finales presentados al considerarse variables de ajuste adecuadas.

La calibración del modelo (la cual demuestra su capacidad para discriminar el resultado de quién desarrolla hipopadias, criptorquia, ambos o ninguno) se averiguó construyendo curvas ROC y estimado su área bajo la curva (ABC), junto con su IC del 95%. Antes de construir estas curvas, se buscó el punto de corte que maximiza la sensibilidad y la especificidad del conjunto de las variables independientes (dicotomizadas) de cada uno de los modelos de regresión logística finales.

Por otra parte, estos cálculos también se realizaron para evitar incurrir en el error frecuente y grave de considerar a las variables de exposición como factores de riesgo sobre la base, exclusivamente, de la magnitud de las OR, cuando es sabido que, primero, las OR no son un parámetro adecuado para discriminar quién desarrolla y quién no desarrolla determinada característica o enfermedad, dada una exposición, porque para alcanzar una capacidad discriminante aceptable se necesitan OR de magnitud muy elevada y virtualmente nunca encontrados. Y, segundo, que la capacidad discriminante de un supuesto factor de riesgo viene determinada por las razones de verosimilitud y el ABC de la curva ROC (Pepe *et al.*, 2004; Grimes y Schulz, 2005).

Por último, con los primeros resultados obtenidos y antes de confirmarlos, se revisaron los sesgos que con mayor frecuencia pueden afectar a la validez interna y externa de los estudios de casos y controles en el sentido de producir sobre o infraestimaciones de las exposiciones, de la magnitud de las OR y del ABC.

3.7 Métodos informáticos

El registro y análisis estadístico de los datos se realizó mediante los programas informáticos Microsoft Excel y SPSS v. 24. Además, el estudio contó con el apoyo estadístico del Servicio de Epidemiología del Hospital Universitario Son Espases y de la sección de Evaluación Clínica del Servicio de Salud de las Islas Baleares (*Ib-Salut*).

RESULTADOS

4. Resultados

A continuación se describen los resultados obtenidos para cada una de las características epidemiológicas de la población de estudio.

4.1. Análisis descriptivo inicial

4.1.1 Variables del niño

4.1.1.1 Presencia de malformaciones genitourinarias tipo hipospadias y criptorquidia

Presencia de criptorquidia y/o hipospadias	n	%
Si	210	50
No	210	50
Total	420	100

Del total de los 420 individuos encuestados, el 50% presentaban el efecto objeto de estudio y el 50% no lo presentaba, obteniendo así una relación casos-contróles de 1:1. La distribución por patologías en el grupo de casos fue la siguiente:

Casos	n	%
Hipospadias	107	50,9%
Criptorquidia	103	49,1%
Total	210	100

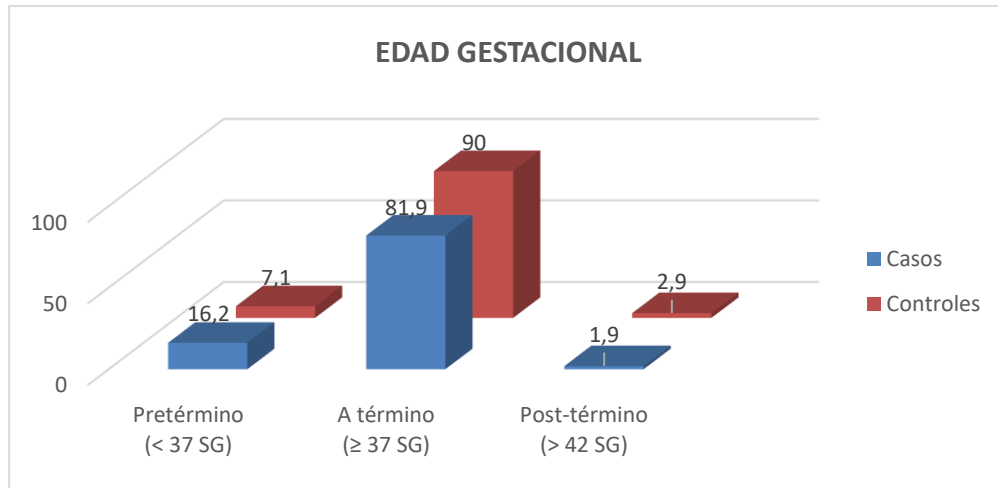
En el grupo de hipospadias 7 sujetos presentaron también criptorquidia (6,5%), y en el grupo de criptorquidia se encontró 1 sujeto con antecedente de hipospadias (1%). De esta manera, la asociación global entre ambas malformaciones fue del 3,8%.

4.1.1.2 Edad gestacional

La mayoría de niños nacieron a término, es decir, a partir de la semana 37 de gestación, aunque como podemos observar, el valor mínimo fue menor en el grupo de casos (26 SG *versus* 30 SG en los controles).

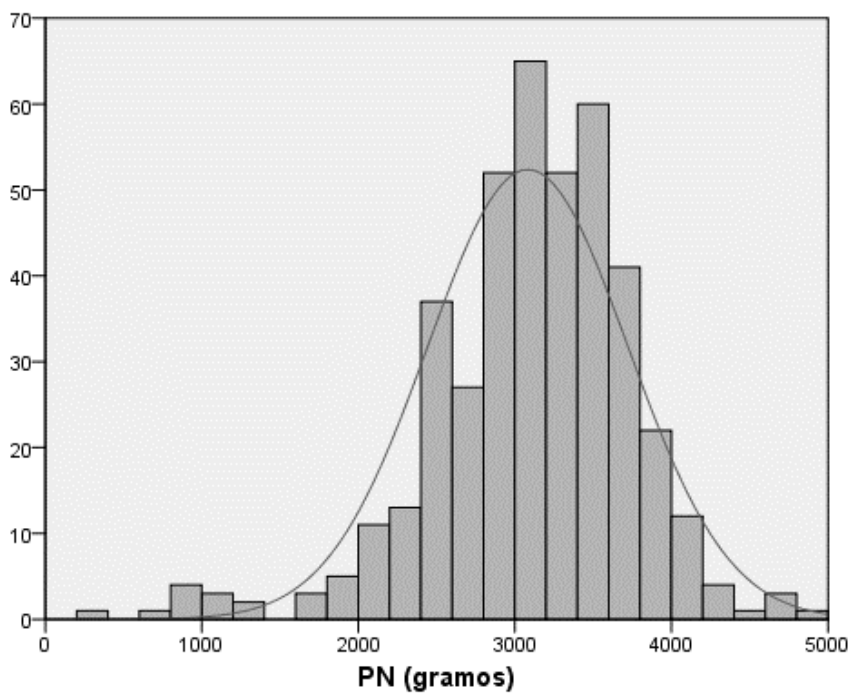
Edad gestacional	Media	Mediana	DE	Mínimo	Máximo
Hipospadias	37,58	38	2,68	26	41
Criptorquidia	38,44	38	2,02	32	43
Casos	38	38	2,42	26	43
Controles	37,95	38	1,72	30	43

La distribución en función de las diferentes categorías de edad gestacional establecidas se describe en la siguiente figura, siendo mayor el porcentaje de nacimientos prematuros en el grupo de casos que en los controles (16,2% *versus* 7,1%).



4.1.1.3 Peso al nacer

Los valores de peso al nacer de la muestra siguieron una distribución normal, tal y como se representa en el siguiente histograma.



Las medidas de tendencia central y dispersión de cada grupo se resumen en la tabla siguiente. En este caso, volvemos a observar que el valor mínimo obtenido en el grupo de casos es menor que en los controles (640 gramos *versus* 917 gramos respectivamente).

Peso al nacer	Media	Mediana	DE	Mínimo	Máximo
Hipospadiaz	2929,11	3000	682,36	640	3990
Criptorquidia	3210,83	3200	592,32	1200	4710

Casos	3067,28	3140	653,68	640	4710
Controles	3110,73	3100	596,25	917	4800

4.1.1.4 Presencia de otras malformaciones congénitas

En la siguiente tabla se representan el tipo y frecuencia de las malformaciones asociadas que se presentaron en el grupo de casos.

SISTEMA	TIPO	n	%
S. genital	7 Criptorquidia	11	5,2
	3 Hernia inguinal		
	1 Hipospadias		
S. urinario	1 EPU	2	0,9
	1 VUP		
SNC	2 MMC LS	2	0,9
S. cardíaco	1 DAP	2	0,9
	1 FOP		
S. digestivo	1 Atresia esófago	2	0,9
	1 Atresia duodeno		
Síndromes complejos	1 Síndrome Down	1	0,4
Total	20	19	9

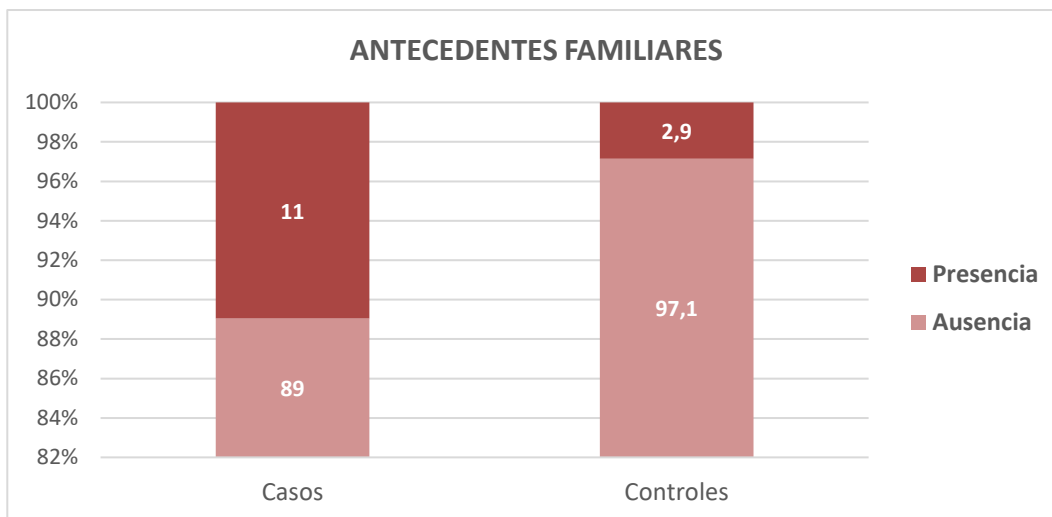
Abreviaturas: EPU: estenosis pieloureteral, VUP: válvulas uretra posterior, SNC: sistema nervioso central, MMC: mielomeningocele, LS: lumbosacro, DAP: ductus arterioso persistente, FOP: foramen oval permeable.

Las malformaciones que se asociaron con más frecuencia fueron las genitales: 7 pacientes con hipospadias asociaron criptorquidia y 2 hernia inguinal, de los pacientes con criptorquidia 1 había presentado también hipospadias y otro, una hernia inguinal del lado contralateral. Las malformaciones en otros sistemas presentaron la misma distribución, y sólo 1 paciente presentó un síndrome polimarfomático consistente en síndrome de Down.

4.1.1.5 Presencia de antecedentes familiares de hipospadias o criptorquidia

Antecedentes familiares	n CASOS	n CONTROLES	Total
SI	23	6	27
NO	187	204	391
Total	210	210	420

Como puede observarse en la tabla anterior, el número de sujetos con antecedentes familiares de hipospadias y/o criptorquidia fue considerablemente mayor en el grupo de casos respecto al grupo control (23 versus 6). Los porcentajes se representan en el gráfico siguiente.



Dentro del grupo de casos, la incidencia de antecedentes familiares en el subgrupo de criptorquidia fue del 12,6% y en el subgrupo de hipospadias del 7,4%.

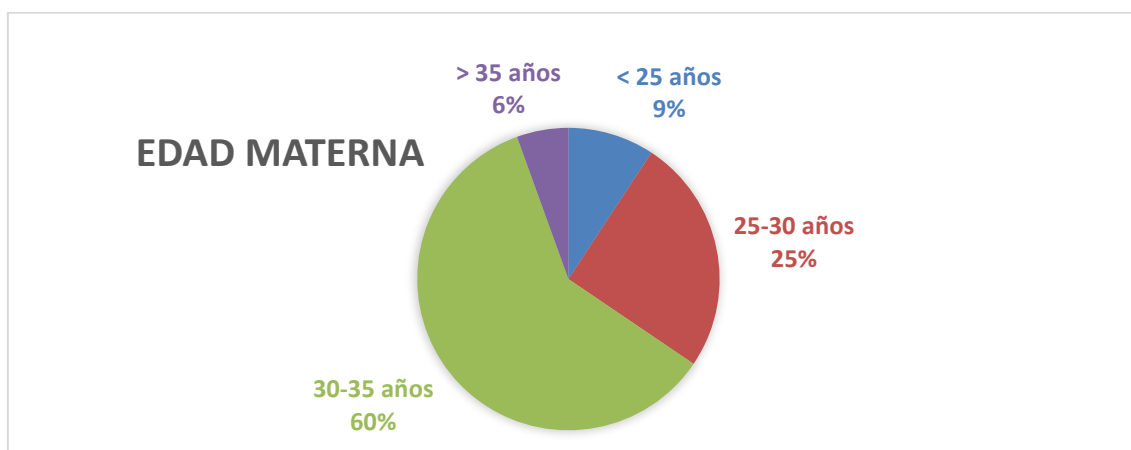
4.1.2 Variables de la madre

4.1.2.1 Edad materna

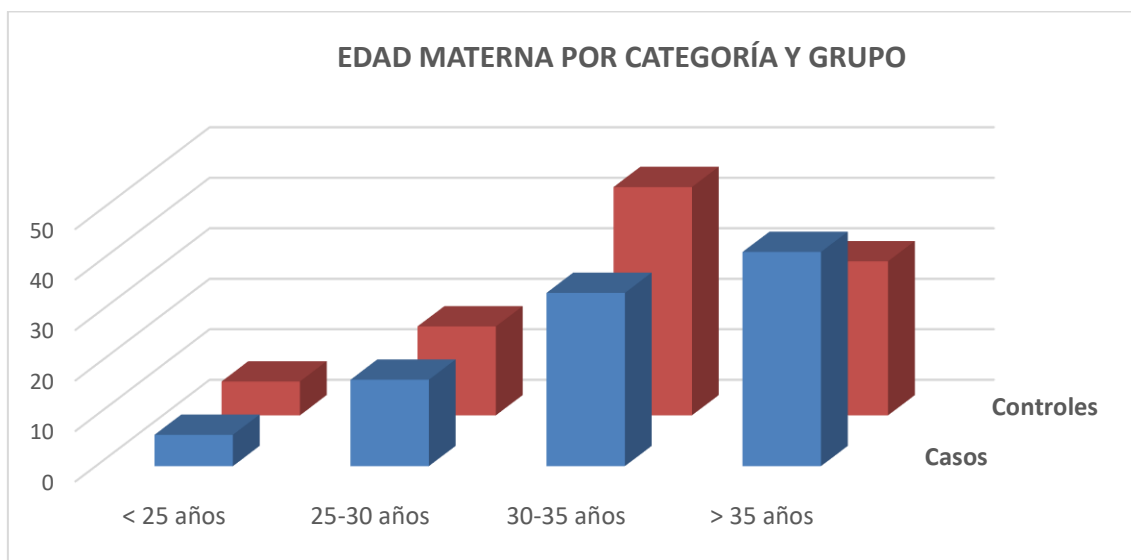
La cifra de edad materna que se recogió en la encuesta fue la edad de la madre en el momento del parto, las medidas de tendencia central y dispersión de esta variable para cada grupo se resumen en la tabla siguiente.

Edad madre	Media	Mediana	DE	Mínimo	Máximo
Hipospadias	33,28	34	5,40	19	45
Criptorquidia	33,02	33	4,92	22	43
Casos	33,15	33	5,16	19	45
Controles	32,25	32	5,09	15	46

La distribución por categorías en el total de la muestra se describe en el siguiente gráfico.



La mayor parte de madres se encontraban en un rango de edad comprendido entre los 30 y 35 años, siendo el valor mínimo de 15 y el máximo de 46 años. La distribución por categorías en función del grupo, se representa a continuación. Como puede observarse, el porcentaje de madres con edad superior a los 35 años fue mayor en el grupo de casos respecto al grupo control (42,4% versus 30,5%).

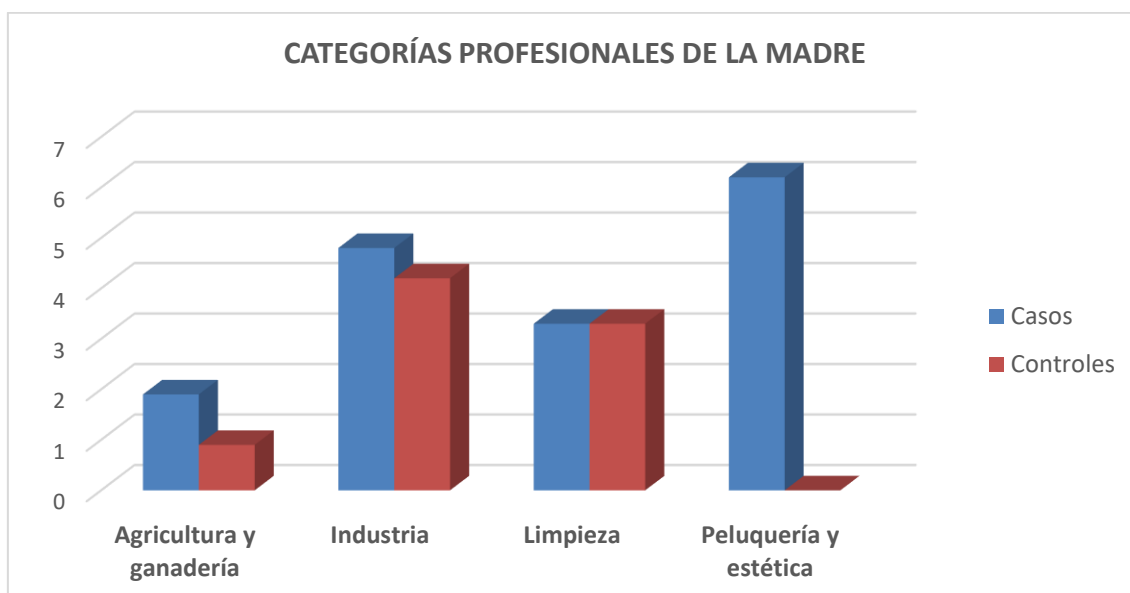


4.1.2.2 Profesión

En la encuesta se recogieron los datos acerca de la profesión o profesiones de la madre, antes y durante el embarazo. Están representadas en la siguiente tabla según el tipo de sector profesional y su frecuencia.

CATEGORÍA	n	%
Sector Sanitario	72	17,1
Hogar	66	15,7
Trabajo administrativo	55	13,1
Educación	42	10
Comercio	29	6,9
Sector Empresarial	21	5
Alimentación	19	4,5
Industria	19	4,5
Otras	19	4,5
Ingeniería o arquitectura	18	4,3
Hostelería	17	4,1
Limpieza	14	3,4
Peluquería y estética	13	3,1
No trabaja	10	2,4
Agricultura y ganadería	6	1,4
Total	420	100

Posteriormente, se estudiaron las categorías de profesión consideradas de riesgo, es decir, en las que existe la posibilidad de exposición a sustancias químicas, en función de cada grupo. Las categorías de riesgo que se definieron son: agricultura y ganadería, industria, limpieza (no doméstica) y peluquería y estética. Los resultados se representan en la tabla siguiente.



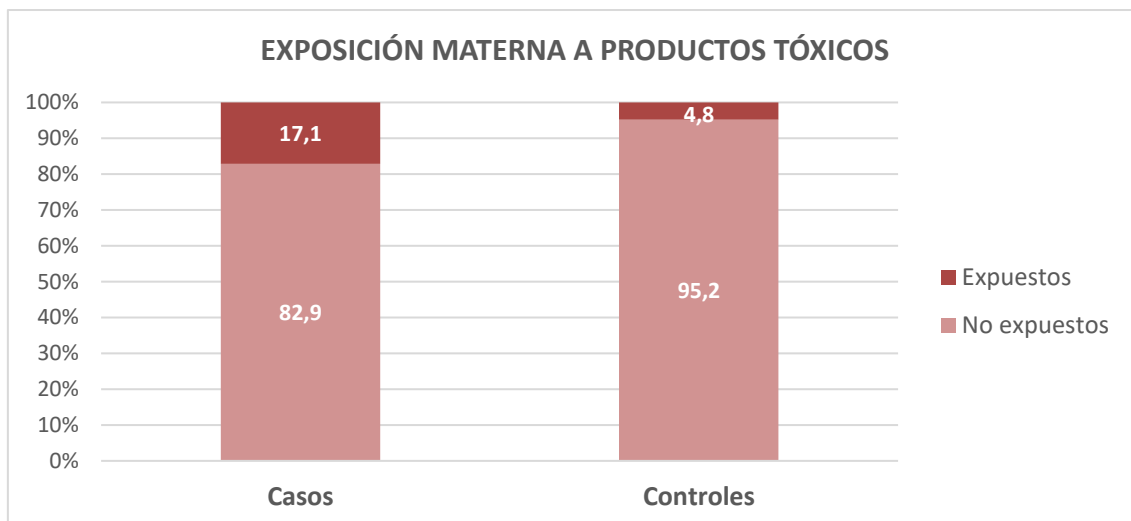
Como puede observarse, el porcentaje de todas las categorías profesionales de riesgo fue mayor en el grupo de casos respecto al grupo control, excepto en el caso de la categoría limpieza, en la que los porcentajes de ambos grupos fueron iguales. Cabe destacar la diferencia en la categoría peluquería y estética, considerablemente mayor en los casos que en los controles.

4.1.2.3 Exposición a tóxicos

El número de madres de la muestra que afirmaron haber estado expuestas a tóxicos de forma habitual en su lugar de trabajo o no, se recoge en la siguiente tabla.

Exposición a tóxicos	n CASOS	n CONTROLES	Total
SI	36	10	43
NO	174	200	377
Total	210	210	420

Como puede observarse en el gráfico siguiente, la proporción de madres expuestas fue considerablemente mayor en el grupo de casos respecto a los controles: 17,1% *versus* 4,8 % respectivamente.



En la siguiente tabla se recoge el tipo de tóxicos a los que las madres refirieron haber estado expuestas y su frecuencia de distribución dentro del conjunto de expuestos. En algunos casos, la exposición tuvo lugar para más de un tipo de tóxico.

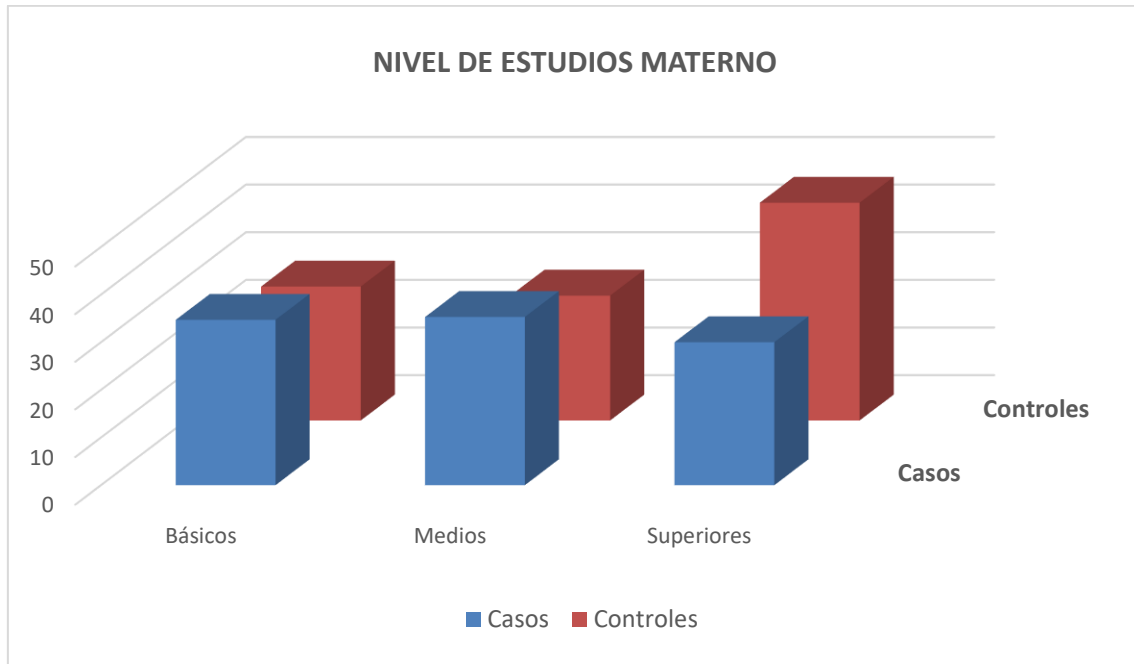
Tipo de tóxicos	n Expuestos	%
Productos de limpieza, desinfectantes y detergentes industriales	12	24,5
Tintes y laca para cabello, laca de uñas, cosméticos varios	10	20,4
Material de laboratorio (soluciones de polímeros, disolventes orgánicos, etc)	7	14,3
Fitosanitarios (herbicidas, pesticidas, etc)	6	12,2
Productos plastificantes	6	12,2
Pinturas, barnices, resinas, colas y disolventes	5	10,2
Productos de combustión	2	4,1
Metales pesados	1	2,1
Total	49	100

4.1.2.4 Nivel de estudios

Los porcentajes correspondientes a cada categoría de nivel de estudios fueron similares en el total de la muestra y se describen a continuación.

Nivel de estudios	n	%
Básicos	132	31,4
Medios	129	30,7
Superiores	159	37,9
Total	420	100

Los porcentajes de cada categoría de nivel de estudios en función del grupo se representan en el gráfico siguiente.



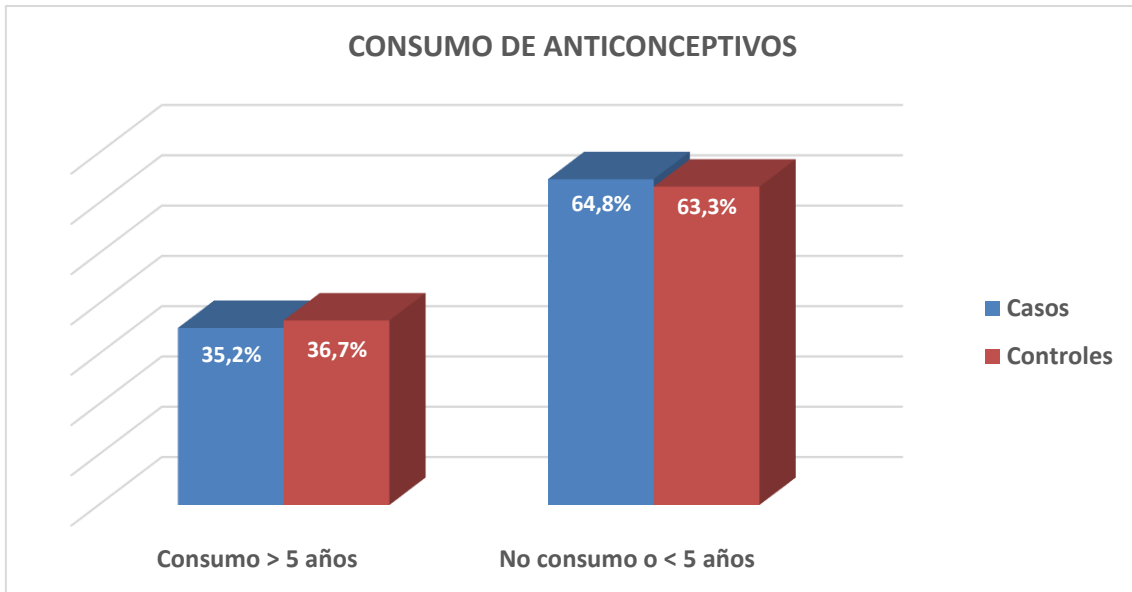
La proporción de madres con estudios básicos y medios fue ligeramente mayor en el grupo de casos respecto al grupo control, mientras que la proporción de madres con estudios superiores fue mayor en los controles respecto a los casos (45,7% versus 30%).

4.1.2.5 Uso de anticonceptivos orales

El número de madres de la muestra que consumieron o no anticonceptivos orales durante un período de tiempo mínimo de cinco años, se recoge en la siguiente tabla.

Uso de ACO	n CASOS	n CONTROLES	Total
SI	74	77	151
NO	136	133	269
Total	210	210	420

Como puede observarse en el gráfico siguiente, el porcentaje de madres que consumieron anticonceptivos fue similar en ambos grupos: 35,2% en el grupo de casos y 36,7% en los controles.

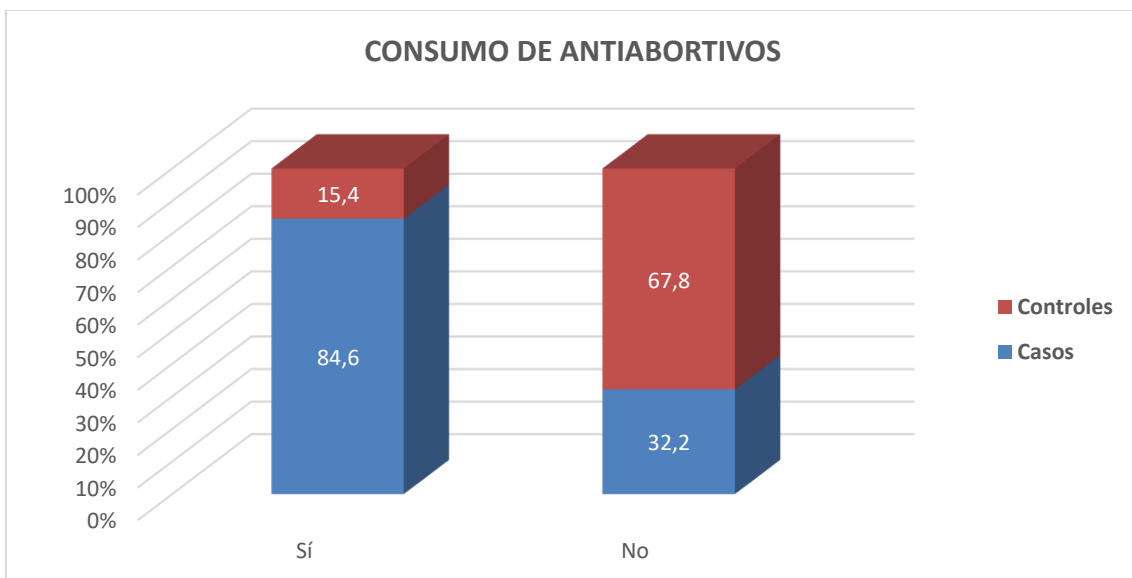


4.1.2.6 Consumo de fármacos antiabortivos

El número de madres de la muestra que consumieron o no fármacos antiabortivos durante el embarazo se recoge en la siguiente tabla.

Uso de antiabortivos	n CASOS	n CONTROLES	Total
SI	11	2	13
NO	99	208	307
Total	210	210	420

Como puede observarse en el gráfico siguiente, dentro del conjunto de madres que sí consumieron antiabortivos, la proporción de madres correspondiente al grupo de casos fue considerablemente mayor a la del grupo control: 84,6% versus 15,4%.

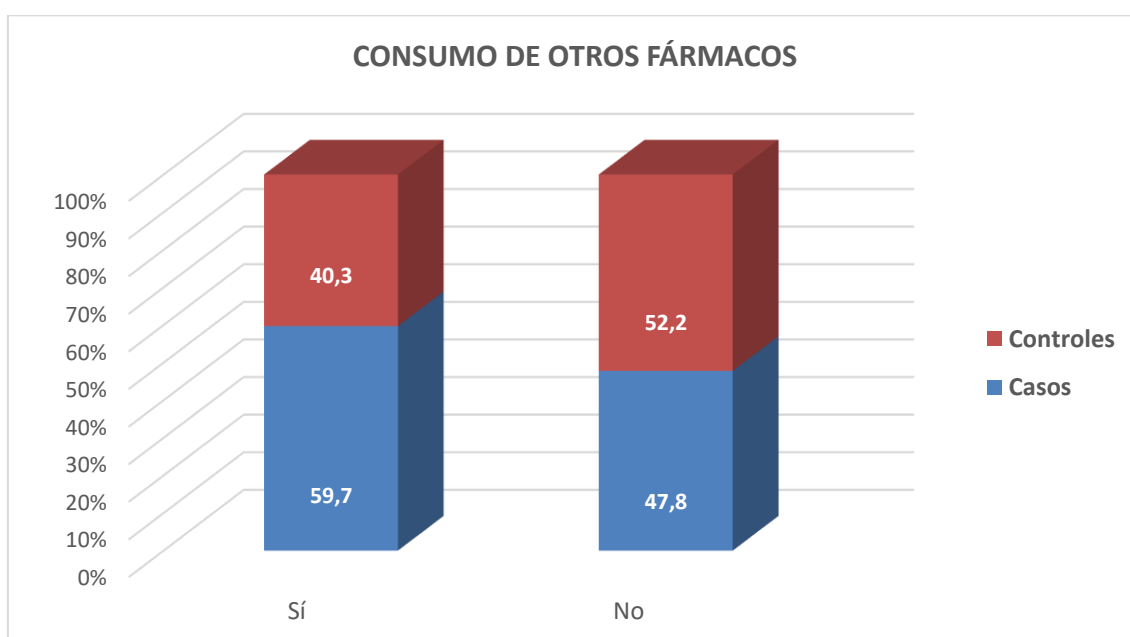


4.1.2.7 Consumo de otros fármacos

El número de madres de la muestra que consumieron fármacos diferentes a los antiabortivos o no durante el embarazo, se recoge en la siguiente tabla.

Consumo fármacos	n CASOS	n CONTROLES	Total
SI	46	31	77
NO	164	179	343
Total	210	210	420

Dentro del conjunto de madres que sí consumieron otros fármacos, la proporción de madres correspondiente al grupo de casos fue mayor a la del grupo control: 59,97% versus 47,8% respectivamente.



El tipo, número y porcentaje de los diferentes fármacos consumidos por las madres de la muestra se resume en la siguiente tabla.

CATEGORÍA FÁRMACOS	TIPO	n	n total	%
Hormonas	Cortisona	3	36	46,7
	Insulina	6		
	Levotiroxina	25		
	Oxitocina	2		
Analgésicos y antipiréticos	Paracetamol	10	15	19,5
	Metamizol	3		
	Ibuprofeno	2		
Antibióticos	Amoxicilina	5	13	16,8
	Amoxicilina-clavulánico	2		
	Fosfomicina	5		
	Eritromicina	1		

Antiheméticos	Doxilamina+piridoxina Metoclopramina	9 3	12	15,6
Antiagregantes y anticoagulantes	AAS HPBM	4 3	7	9,1
Antiepilépticos	Topiramato	2	2	2,6
Antihipertensivos	Alfametildopa Nifedipino	1 1	2	2,6
Ansiolíticos	Benzodiazepinas	2	2	2,6
Antidepresivos	Fluoxetina	1	1	1,3
Broncodilatadores	Salbutamol	1	1	1,3
Hipolipemiantes	Simvastatina	1	1	1,3

Abreviaturas: AAS: ácido acetilsalicílico; HBPM: Heparina de bajo peso molecular.

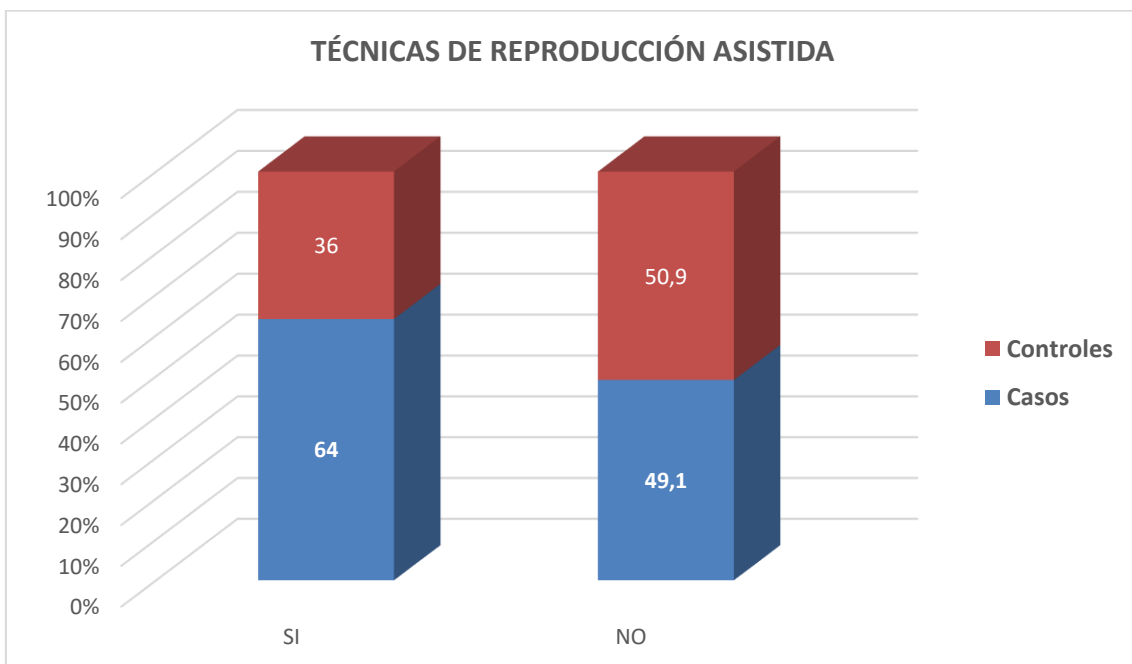
El tipo de fármacos mayoritariamente consumidos fueron las hormonas (46,7%), seguidos de los analgésicos y antipiréticos (19,5%) y los antibióticos (16,8%).

4.1.2.8 Concepción mediante técnicas de fertilización in vitro (FIV)

El número de madres de la muestra que se sometieron a tratamientos hormonales relacionados con técnicas de reproducción asistida o no, se recoge en la siguiente tabla.

Técnicas FIV	n CASOS	n CONTROLES	Total
SI	16	9	25
NO	194	201	395
Total	210	210	420

Los porcentajes se representan a continuación:



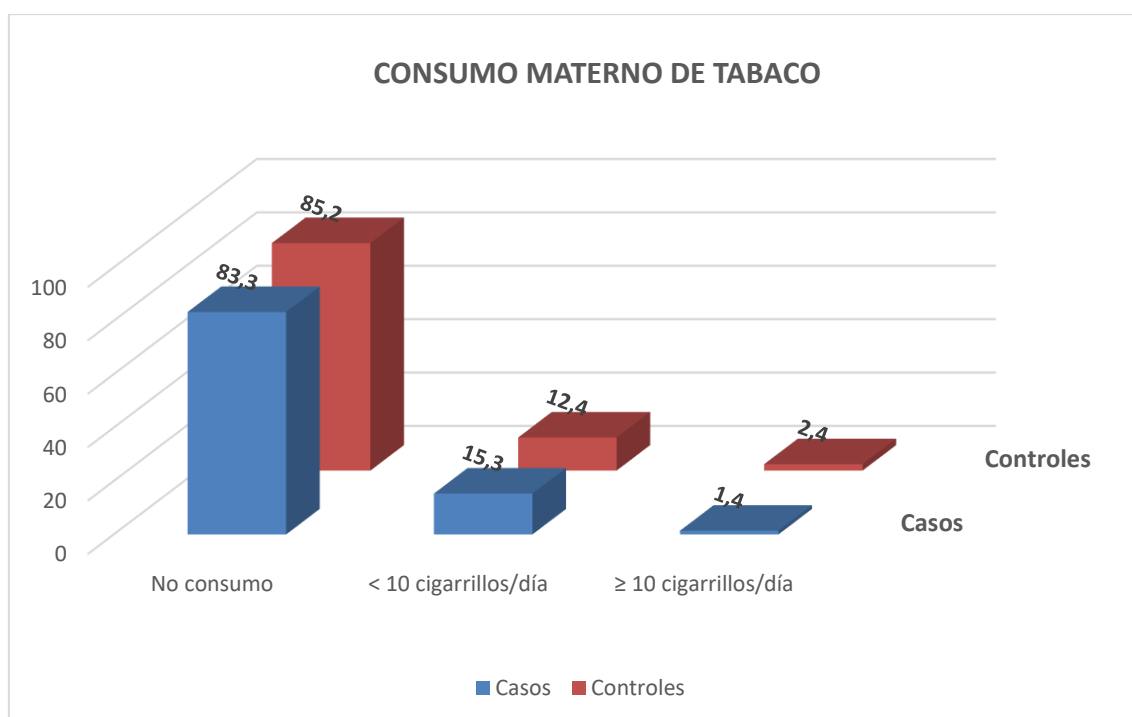
Dentro del conjunto de madres que precisaron técnicas de FIV, el porcentaje correspondiente al grupo de casos fue considerablemente mayor al de los controles (64% versus 36% respectivamente).

4.1.2.9 Consumo de tabaco

Los porcentajes correspondientes a cada categoría de consumo materno de tabaco en el total de la muestra se describen en la siguiente tabla.

Consumo de tabaco	n	%
No consumo	354	84,3
Consumo <10 cigarrillos al día	58	13,8
Consumo ≥ 10 cigarrillos al día	8	1,9
Total	420	100

Los porcentajes de cada categoría en función del grupo se representan en el gráfico siguiente.

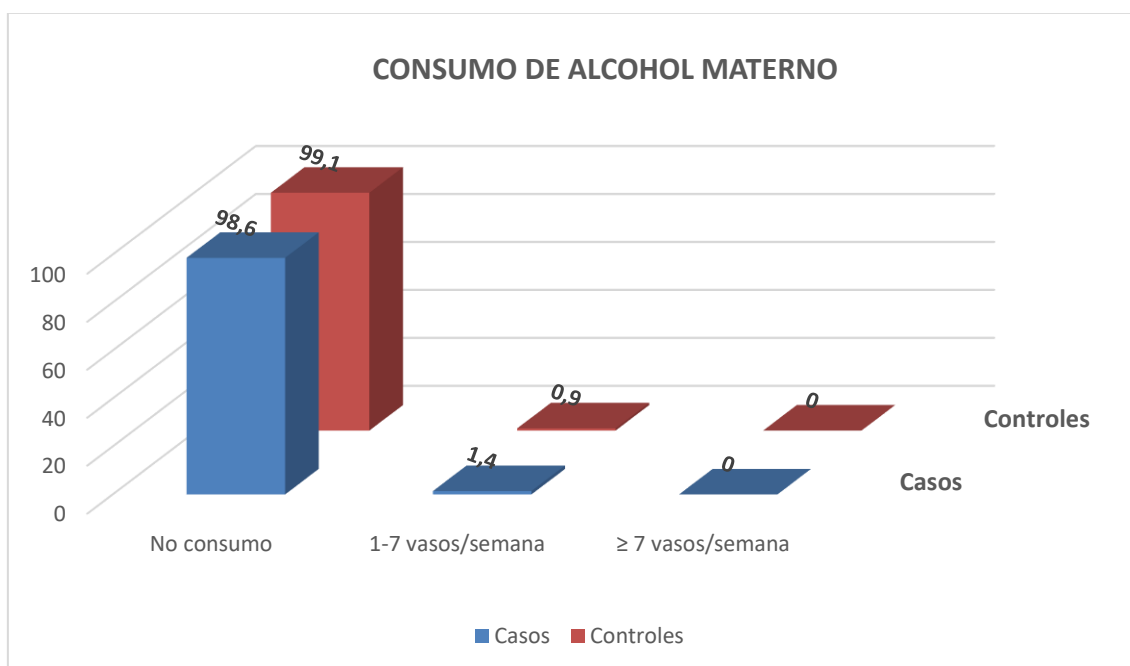


4.1.2.10 Consumo de alcohol

Tal y como puede observarse en la siguiente tabla, la mayoría de madres de la muestra no consumieron alcohol durante el embarazo y sólo un 1,2% refirió un consumo de entre 1 y 7 vasos de alcohol a la semana.

Consumo de alcohol	n	%
No consumo	208	98,8
Consumo 1-7 vasos por semana	2	1,2
Consumo ≥ 7 vasos por semana	0	0
Total	420	100

Los porcentajes de cada categoría de consumo en función del grupo se representan en el siguiente gráfico, siendo ligeramente mayor el porcentaje de madres que consumieron alcohol en el grupo de casos respecto al grupo control (1,4% versus 0,9%).



4.1.2.11 Enfermedades ginecológicas

Las diferentes enfermedades ginecológicas que las madres de la muestra refirieron entre sus antecedentes o bien, las que presentaron durante el embarazo, se describen en la siguiente tabla en función del tipo, grupo y frecuencia.

PATOLOGÍA	n casos	n controles	n TOTAL	% TOTAL
Quiste de ovario	3	6	9	17,7
Cervicovaginitis VPH	2	4	6	11,8
Problemas urológicos (ITUs, cólicos, litiasis)	5	1	6	11,8
SOP	3	2	5	9,8
Diabetes gestacional	1	3	4	7,9
Endometriosis	0	4	4	7,9
Placenta previa	2	2	4	7,9
Mioma uterino	3	0	3	5,9
Incompetencia cervical	1	1	2	3,9

Candidiasis vaginal	2	0	2	3,9
Embarazo ectópico	2	0	2	3,9
Pólipo uterino	0	1	1	1,9
Fibroadenomas mama	0	1	1	1,9
Salpingitis	1	0	1	1,9
Sde antifosfolípido	1	0	1	1,9
Total	26	25	51	100

Abreviaturas: VPH: virus papiloma humano; SOP: síndrome ovario poliquístico.

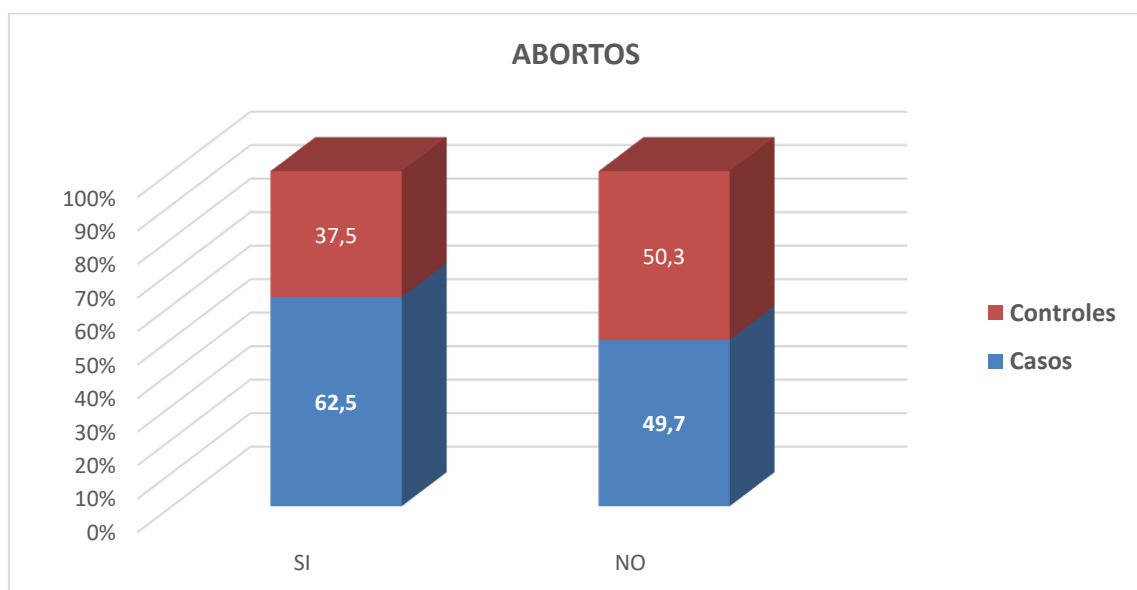
El porcentaje de madres que presentaron antecedentes ginecológicos fue similar en ambos grupos (12,3% en los casos y 11,9% en los controles). Entre los antecedentes más frecuentes encontramos los quistes de ovario (17,7%) y la cervicovaginitis (11,8%). Durante el embarazo, el tipo de patología que ocurrió con más frecuencia fue la urológica (11,8%).

4.1.2.12 Abortos previos

El número de madres de la muestra que habían presentado abortos previos o no, se recoge en la siguiente tabla.

Antecedente abortos	n CASOS	n CONTROLES	Total
SI	5	3	8
NO	205	207	212
Total	210	210	420

Dentro del conjunto de madres que sí presentaron este antecedente, fue mayor el porcentaje de madres correspondiente al grupo de casos respecto al grupo control (62,5% versus 37,5%).

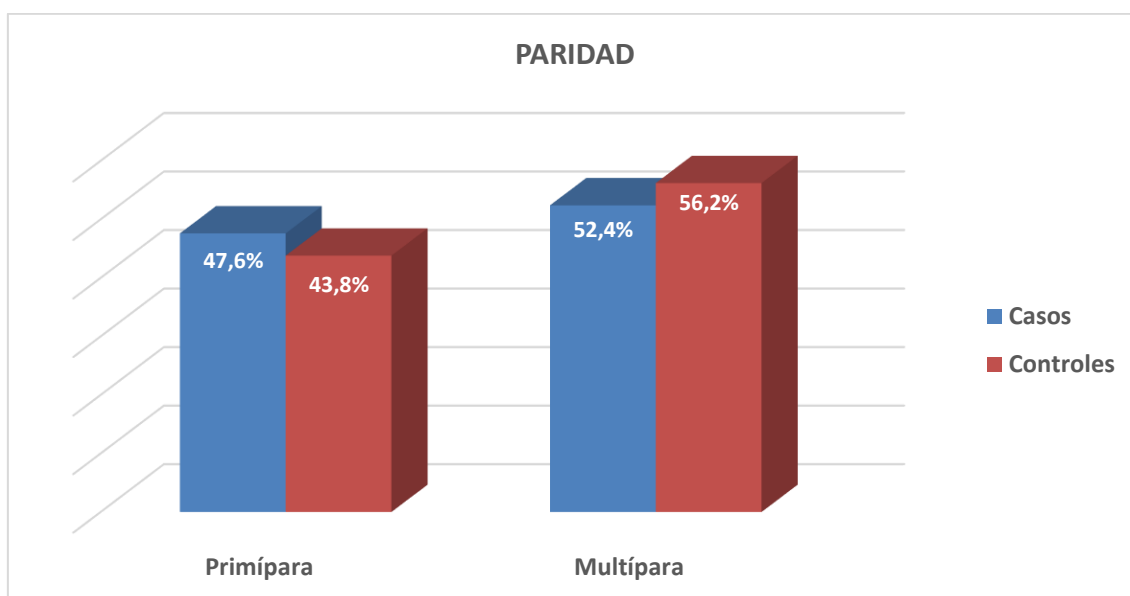


4.1.2.13 Paridad

El número y porcentaje de madres primíparas o múltiparas en el total de la muestra se describe en la siguiente tabla.

Paridad	n	%
Primípara	192	45,7
Múltipara	228	54,3
Total	420	100

Los porcentajes en función del grupo se representan a continuación.



El porcentaje de madres primíparas fue ligeramente superior en el grupo de casos (47,6% versus 43,8% en los controles) y el porcentaje de madres múltiparas fue ligeramente superior en el grupo control (56,2% versus 52,4% en los casos).

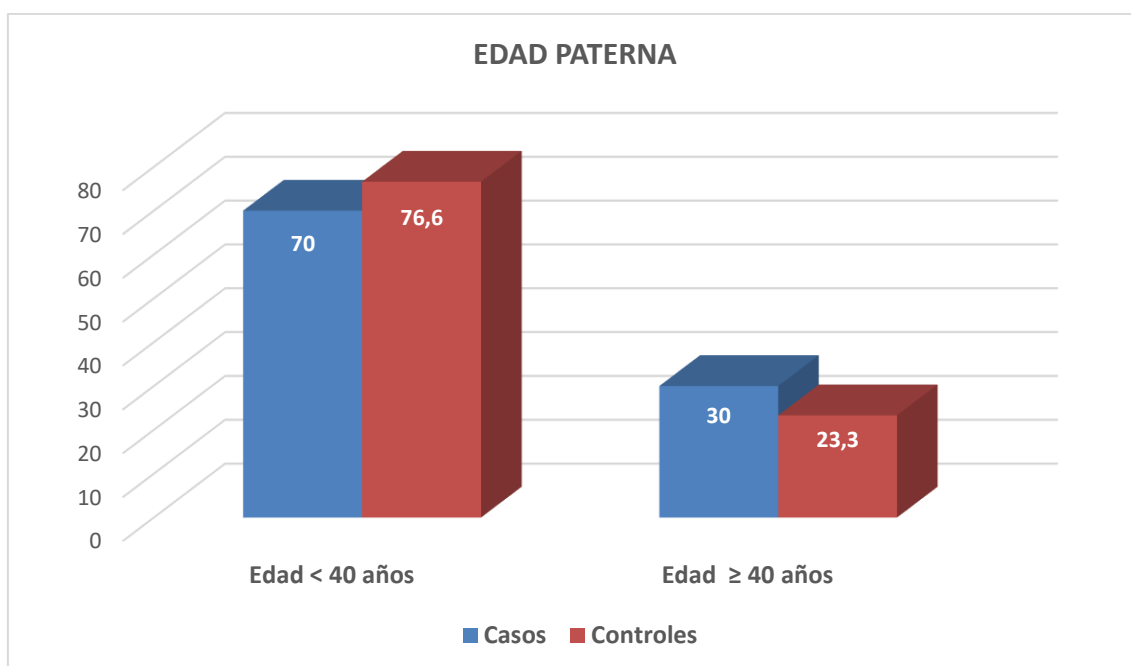
4.1.3 Variables del padre

4.1.3.1 Edad paterna

La cifra de edad paterna que se recogió en la encuesta, fue la edad del padre en el momento del nacimiento del niño. Las medidas de tendencia central y dispersión de esta variable para cada grupo se resumen en la tabla siguiente. Como puede observarse, la mayoría de padres se encontraban en un rango de edad comprendido entre los 35 y 40 años, siendo el valor mínimo de 17 y el máximo de 57 años.

Grupo	Media	Mediana	DE	Mínimo	Máximo
Hipospadias	36,67	37	5,98	26	41
Criptorquidia	35,83	36	6,16	20	57
Casos	36,25	36,50	6,30	20	57
Controles	34,74	35	5,77	17	53

Esta variable se codificó posteriormente en dos categorías: menor de 40 años y mayor o igual a 40 años. Los porcentajes de ambas categorías en función del grupo se representan a continuación, siendo mayor el porcentaje de padres mayores de 40 años en el grupo de casos respecto al grupo control (30% versus 23,3%).



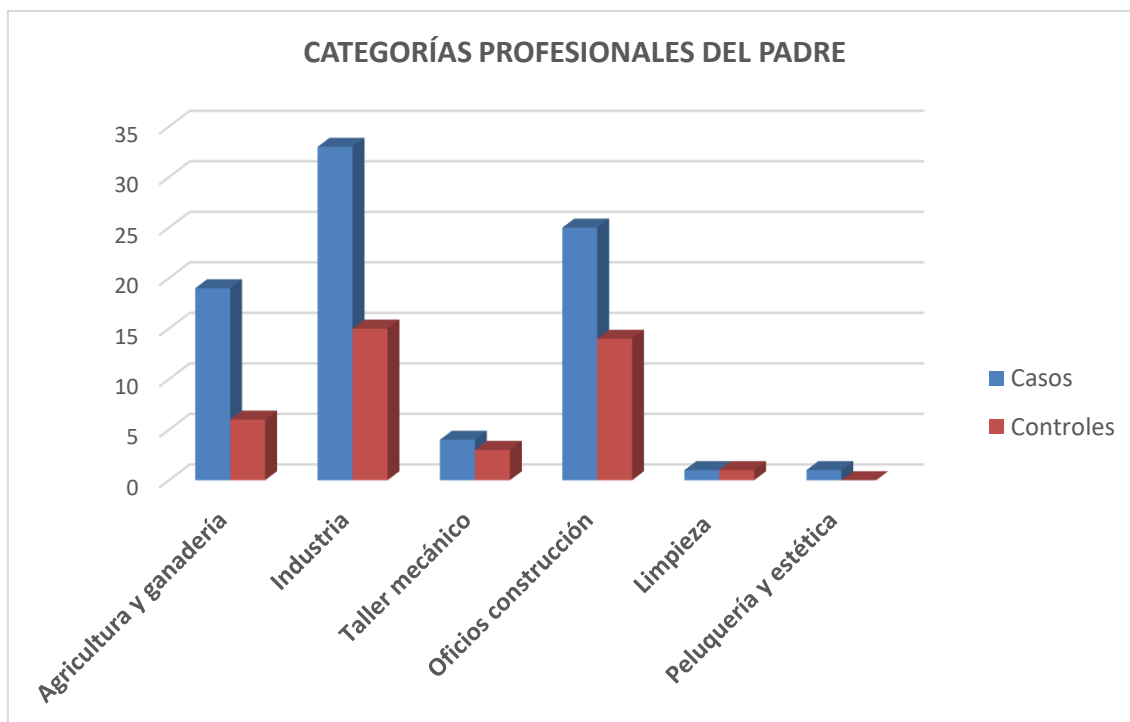
4.1.3.2 Profesión

En la encuesta se recogieron los datos acerca de la profesión o profesiones desarrolladas por el padre antes y durante el período de concepción. Están representadas en la siguiente tabla según el sector profesional y su frecuencia.

CATEGORÍA	n	%
Construcción	55	13
Sector Empresarial	55	13
Industria	48	11,5
Informática y electrónica	39	9,3
Oficios relacionados con la construcción	39	9,3
Agricultura y ganadería	25	5,9
Transporte	23	5,5
Educación	17	4

Alimentación	16	3,9
No trabaja	16	3,9
Comercio	13	3,1
Sector Sanitario	13	3,1
Trabajo administrativo	13	3,1
Otras	12	2,9
Hostelería	11	2,6
Fuerzas y cuerpos de seguridad del estado	9	2,1
Taller mecánico	7	1,7
Actividades deportivas	6	1,4
Limpieza	2	0,5
Peluquería y estética	1	0,2
Total	420	100

Posteriormente, se estudiaron las categorías profesionales consideradas de riesgo en función de cada grupo. En este caso, se añadieron dos categorías más a las previamente descritas en el apartado de profesión materna: trabajo en talleres mecánicos y oficios relacionados con la construcción (pintores, carpinteros, fontaneros, etc). Los resultados se representan en el gráfico siguiente.



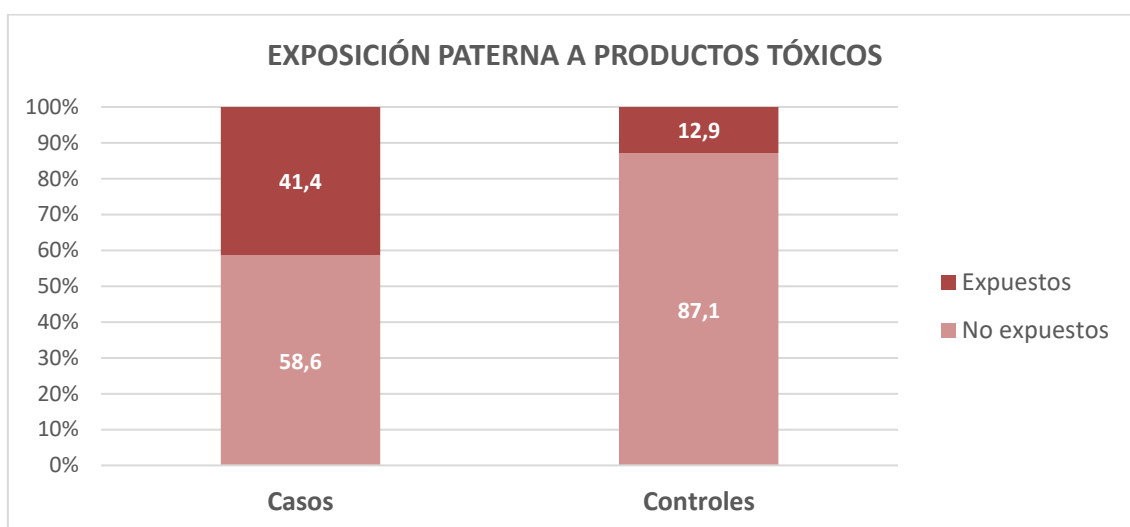
Como puede observarse, el número de padres dedicados a las profesiones de riesgo fue mayor para todas las categorías en el grupo de casos respecto al grupo control, excepto en el caso de la categoría limpieza, la cual fue igual en ambos grupos.

4.1.3.3 Exposición a tóxicos

El número de padres de la muestra que afirmaron haber estado expuestos a tóxicos de forma habitual en su lugar de trabajo o no, se recoge en la siguiente tabla.

Exposición a tóxicos	n CASOS	n CONTROLES	Total
SI	77	27	104
NO	133	183	316
Total	210	210	420

Como puede observarse en el gráfico siguiente, la proporción de padres expuestos fue considerablemente mayor en el grupo de casos respecto a los controles: 41,4% *versus* 12,9% respectivamente.



El tipo de tóxicos a los que los padres refirieron haber estado expuestos y su frecuencia de distribución dentro del conjunto de expuestos se describen en la siguiente tabla. En algunos casos, la exposición tuvo lugar para más de un tipo de tóxico.

Tipo de tóxicos	n Expuestos	%
Pinturas, masillas, barnices, resinas, colas y disolventes	39	34,8
Fitosanitarios (herbicidas, pesticidas, etc)	25	22,3
Metales pesados	18	16,1
Productos de limpieza, desinfectantes y detergentes industriales	9	8
Productos plastificantes	8	7,1
Combustibles, líquidos hidráulicos y refrigerantes, ácidos de batería, grasas lubricantes y aceites	7	6,3
Productos de combustión	3	2,7

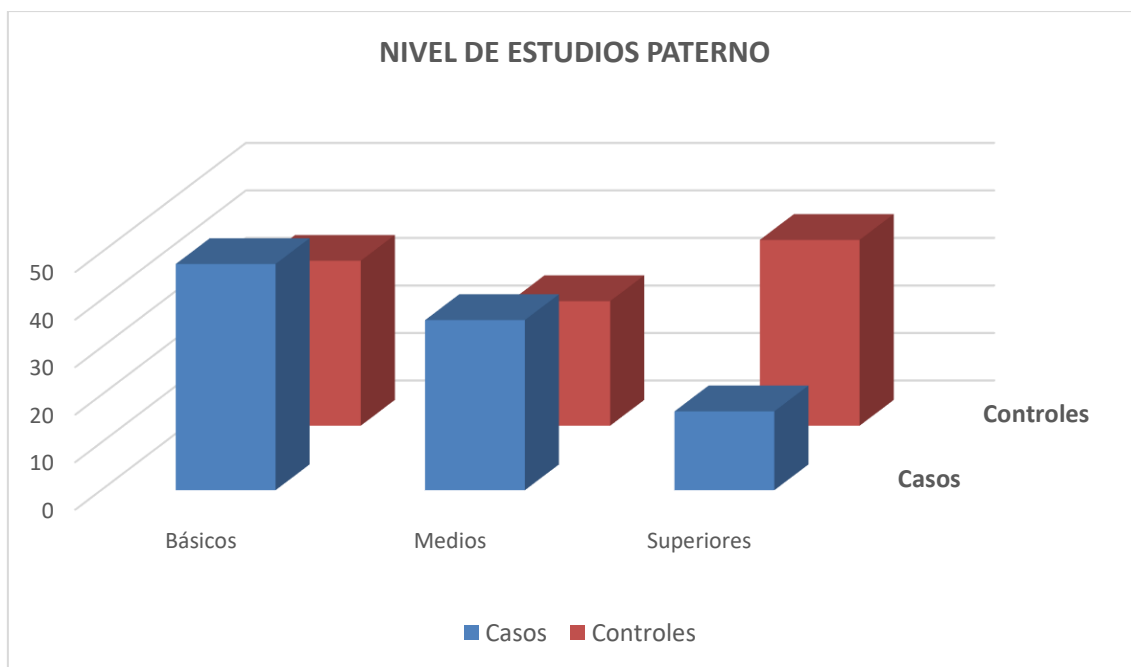
Material de laboratorio (soluciones de polímeros, disolventes orgánicos, etc)	2	1,8
Tintes y laca para cabello, laca de uñas, cosméticos varios	1	0,9
Total	112	100

4.1.3.4 Nivel de estudios

Los porcentajes correspondientes a cada categoría de nivel de estudios paterno en el total de la muestra se describen a continuación.

Nivel de estudios	n	%
Básicos	173	41,2
Medios	130	30,9
Superiores	117	27,9
Total	420	100

Los porcentajes de cada categoría en función del grupo se representan en el gráfico siguiente.



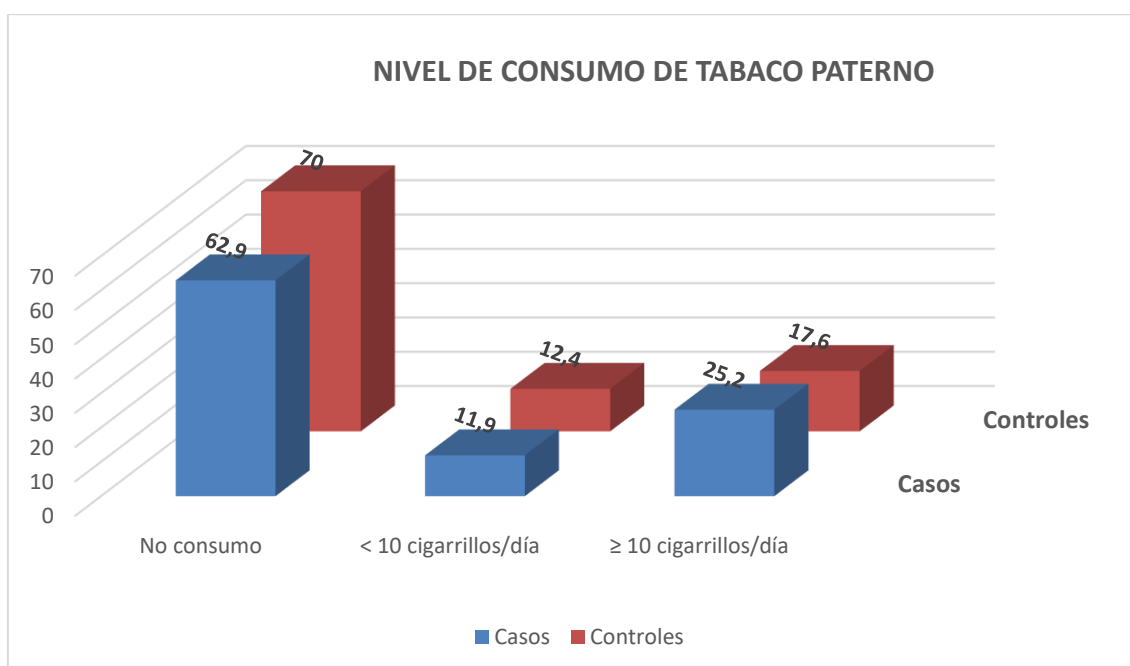
Como puede observarse, las categorías de nivel de estudios básicos y medios fueron más frecuentes en el grupo de casos respecto al grupo control, mientras que la categoría de nivel de estudios superiores fue considerablemente superior en el grupo control respecto al grupo de casos (39,1% versus 16,6%).

4.1.3.5 Consumo de tabaco

Los porcentajes correspondientes a cada categoría de consumo paterno de tabaco en el total de la muestra se describen en la siguiente tabla.

Consumo de tabaco	n	%
No consumo	279	66,5
Consumo <10 cigarrillos al día	51	12,1
Consumo ≥ 10 cigarrillos al día	90	21,4
Total	420	100

Los porcentajes correspondientes a cada categoría de consumo en función del grupo se representan a continuación.



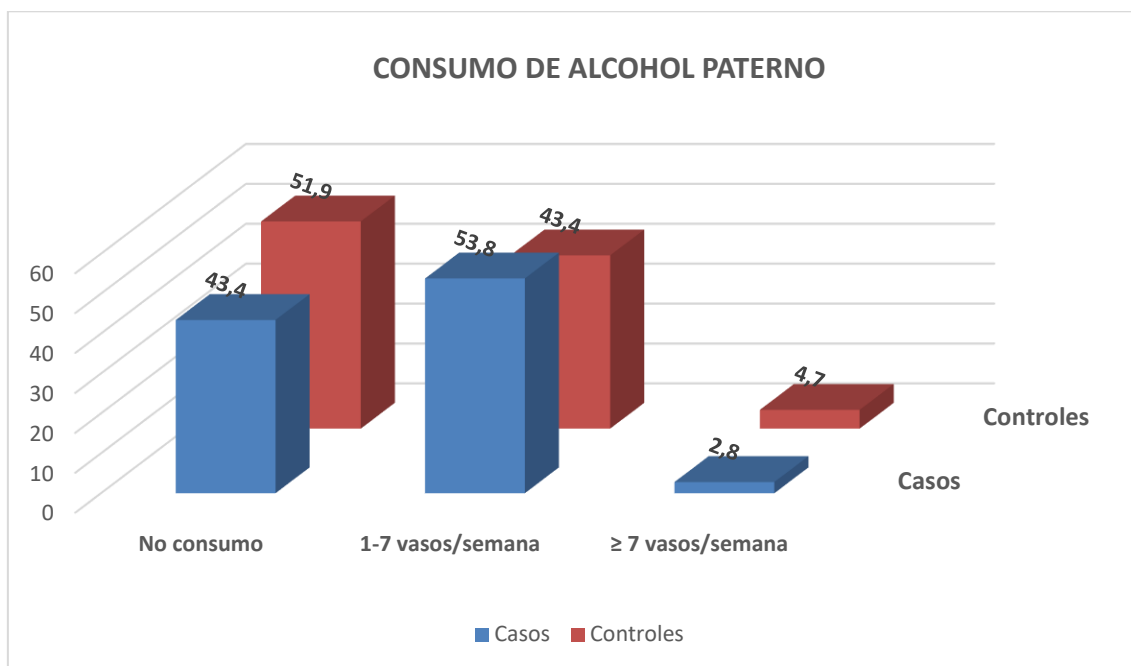
El porcentaje de padres no fumadores fue mayor en el grupo control respecto al grupo de casos (70% *versus* 62,9%). El porcentaje de padres que consumieron menos de 10 cigarrillos al día fue similar en ambos grupos (11,9% y 12,4%), y el porcentaje de padres que consumieron más de 10 cigarrillos al día fue mayor en el grupo de casos (25,2% *versus* 17,6% en los controles).

4.1.3.6 Consumo de alcohol

Los porcentajes de cada categoría en el total de la muestra se describen en la siguiente tabla; aproximadamente la mitad de los padres refirieron un consumo moderado de alcohol.

Consumo de alcohol	n	%
No consumo	200	47,6
Consumo 1-7 vasos por semana	204	48,6
Consumo ≥ 7 vasos por semana	16	3,8
Total	420	100

Respecto a los porcentajes en función del grupo, el porcentaje de padres no consumidores de alcohol fue mayor en el grupo control: 51,9% *versus* 43,4% en el grupo de casos. El porcentaje de consumo moderado (entre 1 y 7 vasos a la semana) fue mayor en el grupo de casos: 53,8% *versus* 43,4% en el grupo control, y el porcentaje de consumo mayor a 7 vasos a la semana fue ligeramente mayor en el grupo control: 3,7% *versus* 2,4% en el grupo de casos. Estos resultados se representan en el gráfico siguiente.



4.1.3.7 Enfermedades urológicas

Las enfermedades urológicas referidas por los padres de la muestra se describen en la siguiente tabla en función del tipo, grupo y frecuencia. Los antecedentes de criptorquidia y/o hipospadias no se tuvieron en cuenta en este apartado, dado que ya se analizaron dentro de la variable de antecedentes familiares del niño.

PATOLOGÍA	n casos	n controles	n TOTAL	%TOTAL
Fimosis	6	4	10	35,7
Varicocele	2	3	5	17,9
Tumor testicular	2	1	3	10,7
Estenosis pieloureteral	0	2	2	7,1
Hidrocele	2	0	2	7,1
ITU	2	0	2	7,1
Hernia inguinal	0	1	1	3,6
Espermatocele	1	0	1	3,6
Litiasis renal	1	0	1	3,6
Meatoestenosis	1	0	1	3,6
Total	17	11	28	100

Abreviaturas: ITU: infección del tracto urinario.

El porcentaje de padres que presentaron antecedentes urológicos diferentes al de hipospadias o criptorquidia, fue bajo en ambos grupos: 8,1% en los casos y 5,3% en los controles. Dentro de los sujetos que presentaron antecedentes urológicos, las patologías más frecuentes fueron la fimosis (35,7%) y el varicocele (17,9%).

4.2. Análisis inferencial

Los resultados derivados del análisis inferencial univariante y bivariante de los datos se exponen a continuación según el tipo de variable.

4.2.1 Variables cuantitativas continuas

A continuación se presentan los resultados correspondientes a las variables cuantitativas continuas ordenados en tablas y en función de los grupos analizados.

4.2.1.1. Casos y controles

Estadísticos de grupo					
	Grupo diagnóstico	N	Media	Desviación típica	Error típico de la media
PN (gramos)	Controles	210	3110.74	596.255	41.145
	Casos	210	3067.29	653.684	45.108
EG (semanas)	Controles	210	37.93	1.911	.132
	Casos	210	38.00	2.420	.167
EDAD MADRE (años)	Controles	210	32.25	5.097	.352
	Casos	210	33.15	5.160	.356
EDAD PADRE (años)	Controles	210	34.74	5.777	.399
	Casos	210	36.26	6.303	.435

Prueba paramétrica de muestras independientes												
		Prueba de Levene		Prueba T para la igualdad de medias								
		F	Sig.	t	gl	Sig. (bil)	Dif. de medias	Error típ. dif.	95% IC para la diferencia		Potencia	d Cohen
									Inf	Sup		
PN	Varianzas iguales	2.14	.144	.71	418	.477	43.45	61.06	-76.56	163.47	.11	.07
	No var. iguales			.71	414.52	.477	43.45	61.06	-76.56	163.47		

EG	Varianzas iguales	14.68	.000	-.31	418	.754	-.07	.21	-.49	.35		
	No var. iguales			-.31	396.66	.754	-.07	.21	-.49	.35	.06	.03
EDAD MADRE	Varianzas iguales	.51	.477	-1.80	418	.073	-.90	.50	-1.88	.08	.45	.18
	No var. iguales			-1.80	417.94	.073	-.90	.50	-1.88	.08		
EDAD PADRE	Varianzas iguales	1.59	.207	-2.57	418	.011	-1.51	.59	-2.67	-.36	.72	.25
	No var. iguales			-2.57	414.88	.011	-1.51	.59	-2.67	-.36		

Se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre el grupo de casos y los controles respecto a la variable edad paterna. La media de edad paterna de los casos fue mayor que la de los controles (36,26 vs 34,74 años respectivamente) con un nivel de significación ($p=0,011$). El análisis posterior mediante pruebas no paramétricas confirmó dicho resultado.

Estadísticos de contraste^a				
	PN (gramos)	EG (semanas)	EDAD MADRE (años)	EDAD PADRE (años)
U de Mann-Whitney	21546.00	21053.50	19634.00	18463.00
W de Wilcoxon	43701.00	43208.50	41789.00	40618.00
Z	-.41	-.82	-1.95	-2.89
Sig. asintót. (bilateral)	.685	.41	.052	.004

a. Variable de agrupación: Grupo diagnóstico

4.2.1.2. Criptorquidia y controles

Estadísticos de grupo					
	Grupo diagnóstico	N	Media	Desviación típica	Error típico de la media
PN (gramos)	CONTROL	210	3110.74	596.255	41.145
	CRIPTO	103	3210.83	592.320	58.363
EG (semanas)	CONTROL	210	37.93	1.911	.132
	CRIPTO	103	38.44	2.028	.200
EDAD MADRE (años)	CONTROL	210	32.25	5.097	.352
	CRIPTO	103	33.02	4.921	.485
EDAD PADRE (años)	CONTROL	210	34.74	5.777	.399
	CRIPTO	103	35.83	6.616	.652

Prueba paramétrica de muestras independientes												
		Prueba de Levene		Prueba T para la igualdad de medias								
		F	Sig.	t	gl	Sig. (bil)	Dif. de medias	Error típ. dif.	95% IC para la diferencia		Potencia	d Cohen
									Inf.	Sup.		
PN	Varianzas iguales	.007	.935	-1.40	311	.163	-100.09	71.57	-240.91	40.74	.29	.17
	No var. iguales			-1.40	203.99	.163	-100.09	71.41	-240.88	40.71		
EG	Varianzas iguales	11.52	.000	-2.15	311	.033	-0.50	.24	-0.97	-0.04		
	No var. iguales			-2.10	192.40	.037	-0.50	.24	-0.98	-0.03	.56	.26
EDAD MADRE	Varianzas iguales	.000	.988	-1.27	311	.207	-.77	.61	-1.96	.43	.25	.15
	No var. iguales			-1.28	209.30	.202	-.77	.60	-1.95	.41		
EDAD PADRE	Varianzas iguales	2.811	.095	-1.48	311	.139	-1.08	.73	-2.52	.35	.32	.18
	No var. iguales			-1.42	180.26	.158	-1.08	.76	-2.59	.43		

Se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas entre el grupo de criptorquidia y los controles respecto a la variable edad gestacional (38,44 vs 37,93 semanas de gestación) con un nivel de significación $p=0,037$. Sin embargo, este resultado no se confirmó en las pruebas no paramétricas.

Estadísticos de contraste ^a				
	PN (gramos)	EG (semanas)	EDAD MADRE (años)	EDAD PADRE (años)
U de Mann-Whitney	9826.50	9650.00	9792.00	9611.00
W de Wilcoxon	31981.50	31805.00	31947.00	31766.00
Z	-1.31	-1.59	-1.36	-1.60
Sig. asintót. (bilateral)	.189	.112	.173	.109

a. Variable de agrupación: Grupo diagnóstico

4.2.1.3. Hipospadias y controles

Estadísticos de grupo					
	Grupo diagnóstico	N	Media	Desviación típica	Error típico de la media

PN (gramos)	CONTROL	210	3110.74	596.26	41.15
	HIPOSPADIAS	107	2929.11	682.36	65.97
EG (semanas)	CONTROL	210	37.93	1.91	.13
	HIPOSPADIAS	107	37.58	2.69	.26
EDAD MADRE (años)	CONTROL	210	32.25	5.10	.35
	HIPOSPADIAS	107	33.28	5.40	.52
EDAD PADRE (años)	CONTROL	210	34.74	5.78	.40
	HIPOSPADIAS	107	36.67	5.99	.58

Prueba paramétrica de muestras independientes												
		Prueba de Levene		Prueba T para la igualdad de medias								
		F	Sig.	T	gl	Sig. (bil)	Dif. de medias	Error típ. de la dif.	95% IC para la diferencia		Potencia	d Cohen
									Inf.	Sup.		
PN	Varianzas iguales	4.96	.027	2.44	315	.015	181.63	74.42	35.20	328.05		
	No var. iguales			2.34	189.9	.021	181.63	77.75	28.27	334.98	.68	.29
EG	Varianzas iguales	12.44	.000	1.35	315	.177	0.35	.26	-0.16	0.87		
	No var. iguales			1.21	162.14	.226	0.35	.29	-0.22	0.93	.27	.16
EDAD MADRE	Varianzas iguales	1.10	.296	1.66	315	.097	-1.03	.62	-2.24	.19	.39	.20
	No var. iguales			1.63	202.86	.104	-1.03	.63	-2.27	.21		
EDAD PADRE	Varianzas iguales	.08	.773	- 2.78	315	.006	-1.93	.70	-3.30	-.56	.79	.33
	No var. iguales			-2.75	206.83	.007	-1.93	.70	-3.32	-.54		

Se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas entre el grupo de hipospadias y los controles respecto a las variables peso al nacer (2929,11 vs 3110,74 gramos respectivamente; $p=0,021$) y edad del padre (36,67 vs 34,74 años respectivamente; $p=0,006$).

Los resultados de las pruebas no paramétricas, representados en la siguiente tabla, confirmaron que la edad del padre presentaba diferencias estadísticamente significativas respecto a los controles ($p=0,002$), pero no así la variable peso al nacer ($p=0,053$).

Estadísticos de contraste ^a				
	PN (gramos)	EG (semanas)	EDAD MADRE (años)	EDAD PADRE (años)
U de Mann-Whitney	9742.50	11066.50	9842.00	8852.00
W de Wilcoxon	15520.50	16844.50	31997.00	31007.00
Z	-1.94	-.22	-1.81	-3.09
Sig. asintót. (bilateral)	.053	.823	.070	.002

a. Variable de agrupación: Grupo diagnóstico

4.2.2 Variables categóricas politómicas

A continuación se representan los resultados de las pruebas Chi-cuadrado sobre las tablas de contingencia de las variables categóricas con más de una categoría respecto al grupo de comparación de los casos y controles. Cada tabla muestra con subíndices letra las frecuencias que difieren significativamente por filas. Así, en las filas en que las frecuencias presentan letras diferentes (a, b), existen diferencias. Para la interpretación de los estadísticos de ajuste se interpreta Chi-cuadrado con la corrección por continuidad y si i existen casillas con una frecuencia esperada inferior a 5, el estadístico exacto de Fisher.

4.2.2.1 Edad gestacional

Tabla de contingencia EDAD GESTACIONAL					
			Controles	Casos	Total
Edad gestacional	<37	Recuento	21_a	40_b	351
		% dentro de columna	10.0%	19.0%	83.6%
		% del total	5.0%	9.5%	83.6%
	37-42	Recuento	184_a	167_b	61
		% dentro de columna	87.6%	79.5%	14.5%
		% del total	43.8%	39.8%	14.5%
	>42	Recuento	5 _a	3 _a	8
		% dentro de columna	2.4%	1.4%	1.9%
		% del total	1.2%	0.7%	1.9%
Total	Recuento	210	210	420	
	% dentro de columna	100.0%	100.0%	100.0%	
	% del total	50.0%	50.0%	100.0%	

Pruebas de Chi-cuadrado Edad gestacional			
	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	7.241 ^a	2	.027
Razón de verosimilitudes	7.347	2	.025
Asociación lineal por lineal	2.846	1	.092
N de casos válidos	420		

En el grupo de casos el porcentaje de nacimientos pretérmino fue significativamente mayor que el de los controles y a su vez, el porcentaje de nacimientos a término fue significativamente menor, con un nivel de significación de $p=0,027$. No se objetivaron diferencias respecto a los nacimientos post-término entre los casos y controles.

4.2.2.2 Edad materna por categorías

Tabla de contingencia EDAD MATERNA CATEGORIZADA					
			Controles	Casos	
Edad categorizada	<25 años	Recuento	13 _a	13 _a	26
		% dentro de Edad	50.0%	50.0%	100.0%
		% del total	3.1%	3.1%	6.2%
	25-30 años	Recuento	35 _a	36 _a	71
		% dentro de Edad	49.3%	50.7%	100.0%
		% del total	8.3%	8.6%	16.9%
	30-35 años	Recuento	98 _a	71 _b	169
		% dentro de Edad	58.0%	42.0%	100.0%
		% del total	23.3%	16.9%	40.2%
	>35 años	Recuento	64_a	90_b	154
		% dentro de Edad	41.6%	58.4%	100.0%
		% del total	15.2%	21.4%	36.7%
Total	Recuento	210	210	420	
	% dentro de Edad	50.0%	50.0%	100.0%	
	% del total	50.0%	50.0%	100.0%	

Pruebas de Chi-cuadrado Edad materna categorizada			
	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	8.717 ^a	3	.033
Razón de verosimilitudes	8.757	3	.033
Asociación lineal por lineal	1.908	1	.167
N de casos válidos	420		

En el conjunto de casos observamos que el porcentaje de madres con edad superior a los 35 años fue significativamente mayor que en el grupo control, con un nivel de significación $p=0,033$.

4.2.2.3 Nivel de estudios de ambos padres

Tabla de contingencia NIVEL DE ESTUDIOS MADRE					
			Controles	Casos	Total
ESTUDIOS MADRE	Básicos	Recuento	59 _a	73 _a	132
		% dentro de ESTUDIOS MADRE	44.7%	55.3%	100.0%
		% del total	14.0%	17.4%	31.4%
	Medios	Recuento	55 _a	74 _b	129
		% dentro de ESTUDIOS MADRE	42.6%	57.4%	100.0%
		% del total	13.1%	17.6%	30.7%
	Superiores	Recuento	96 _a	63 _b	159
		% dentro de ESTUDIOS MADRE	60.4%	39.6%	100.0%
		% del total	22.9%	15.0%	37.9%
Total	Recuento		210	210	420
	% dentro de ESTUDIOS MADRE		50.0%	50.0%	100.0%
	% del total		50.0%	50.0%	100.0%

Pruebas de Chi-cuadrado Estudios madre			
	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	11.132 ^a	2	.004
Razón de verosimilitudes	11.195	2	.004
Asociación lineal por lineal	7.618	1	.006
N de casos válidos	420		

Tabla de contingencia NIVEL DE ESTUDIOS PADRE					
			Controles	Casos	Total
ESTUDIOS PADRE	Básicos	Recuento	73 _a	100 _b	173
		% dentro de ESTUDIOS	42.2%	57.8%	100.0%
		% del total	17.4%	23.8%	41.2%
	Medios	Recuento	55 _a	75 _b	130
		% dentro de ESTUDIOS	42.3%	57.7%	100.0%
		% del total	13.1%	17.9%	31.0%
	Superiores	Recuento	82 _a	35 _b	117
		% dentro de ESTUDIOS	70.1%	29.9%	100.0%
		% del total	19.5%	8.3%	27.9%
Total	Recuento		210	210	420
	% dentro de ESTUDIOS		50.0%	50.0%	100.0%
	% del total		50.0%	50.0%	100.0%

Pruebas de Chi-cuadrado ESTUDIOS PADRE			
	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	26.171 ^a	2	.000
Razón de verosimilitudes	26.744	2	.000
Asociación lineal por lineal	19.336	1	.000
N de casos válidos	420		

En el grupo de los casos, objetivamos que tanto el porcentaje de madres como el de padres con estudios superiores, fueron significativamente menores respecto a los del grupo control, con un nivel de significación $p=0,04$ y $p<0,001$ respectivamente.

4.2.2.4 Consumo de tabaco de ambos padres

Tabla de contingencia TABACO MADRE					
			Controles	Casos	Total
TABACO MADRE	No	Recuento	179 _a	175 _a	354
		% dentro de TABACO MADRE	50.6%	49.4%	100.0%
		% del total	42.6%	41.7%	84.3%
	1-10	Recuento	26 _a	32 _a	58
		% dentro de TABACO MADRE	44.8%	55.2%	100.0%
		% del total	6.2%	7.6%	13.8%
	>10	Recuento	5 _a	3 _a	8
		% dentro de TABACO MADRE	62.5%	37.5%	100.0%
		% del total	1.2%	0.7%	1.9%
Total	Recuento		210	210	420
	% dentro de TABACO MADRE		50.0%	50.0%	100.0%
	% del total		50.0%	50.0%	100.0%

Pruebas de Chi-cuadrado Consumo tabaco materno			
	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	1.166 ^a	2	.558
Razón de verosimilitudes	1.172	2	.556
Asociación lineal por lineal	.052	1	.820
N de casos válidos	420		

Tabla de contingencia TABACO PADRE					
			Controles	Casos	Total
TABACO PADRE	No	Recuento	151_a	118_b	269
		% dentro de TABACO PADRE	56.1%	43.9%	100.0%
		% del total	36.0%	28.1%	64.0%
	1-10	Recuento	22_a	39_b	61
		% dentro de TABACO PADRE	36.1%	63.9%	100.0%
		% del total	5.2%	9.3%	14.5%
	>10	Recuento	37 _a	53 _a	90
		% dentro de TABACO PADRE	41.1%	58.9%	100.0%
		% del total	8.8%	12.6%	21.4%
Total	Recuento		210	210	420
	% dentro de TABACO PADRE		50.0%	50.0%	100.0%
	% del total		50.0%	50.0%	100.0%

Pruebas de Chi-cuadrado Consumo tabaco paterno			
	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	11.630 ^a	2	.003
Razón de verosimilitudes	11.719	2	.003
Asociación lineal por lineal	8.473	1	.004
N de casos válidos	420		

Los porcentajes de consumo de tabaco materno fueron similares para ambos grupos en cada categoría y no se objetivaron diferencias significativas. Sin embargo, el porcentaje de padres que consumían entre 1 y 10 cigarrillos al día fue significativamente mayor en el grupo de casos respecto al grupo control, con un nivel de significación $p=0,003$.

4.2.2.5 Consumo de alcohol

Tabla de contingencia ALCOHOL MADRE					
			Controles	Casos	Total
ALCOHOL MADRE	No	Recuento	208 _a	207 _a	415
		% dentro de ALCOHOL MADRE	50.1%	49.9%	100.0%
		% del total	49.5%	49.3%	98.8%
	1-7	Recuento	2 _a	3 _a	5
		% dentro de ALCOHOL MADRE	40.0%	60.0%	100.0%
		% del total	0.5%	0.7%	1.2%
Total	Recuento	210	210	420	
	% dentro de ALCOHOL MADRE	50.0%	50.0%	100.0%	
	% del total	50.0%	50.0%	100.0%	

Pruebas de Chi-cuadrado Consumo alcohol materno					
	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	.202 ^a	1	.653		
Corrección por continuidad ^b	.000	1	1.000		
Razón de verosimilitudes	.204	1	.652		
Estadístico exacto de Fisher				1.000	.500
Asociación lineal por lineal	.202	1	.653		
N de casos válidos	420				

Tabla de contingencia ALCOHOL PADRE					
			Controles	Casos	Total
ALCOHOL PADRE	No	Recuento	109 _a	91 _a	200
		% dentro de ALCOHOL PADRE	54.5%	45.5%	100.0%
		% del total	26.0%	21.7%	47.6%
	1-7	Recuento	91 _a	113 _b	204

		% dentro de ALCOHOL PADRE	44.6%	55.4%	100.0%
		% del total	21.7%	26.9%	48.6%
		Recuento	10 _a	6 _a	16
	>7	% dentro de ALCOHOL PADRE	62.5%	37.5%	100.0%
		% del total	2.4%	1.4%	3.8%
		Recuento	210	210	420
Total	% dentro de ALCOHOL PADRE	50.0%	50.0%	100.0%	
	% del total	50.0%	50.0%	100.0%	

Pruebas de Chi-cuadrado Consumo alcohol paterno			
	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	4.993 ^a	2	.082
Razón de verosimilitudes	5.010	2	.082
Asociación lineal por lineal	1.444	1	.229
N de casos válidos	420		

No se objetivaron diferencias significativas respecto al consumo de alcohol materno ni paterno entre el grupo de casos y los controles.

4.2.2.6 Categorías profesionales de ambos padres

Tabla de contingencia CATEGORÍA PROFESIONAL DE LA MADRE					
			Controles	Casos	Total
Categoría profesional madre	Empresa	Recuento	13 _a	8 _a	21
		% dentro de Categoría	61.9%	38.1%	100.0%
		% del total	3.1%	1.9%	5.0%
	Hogar	Recuento	28 _a	38 _a	66
		% dentro de Categoría	42.4%	57.6%	100.0%
		% del total	6.7%	9.0%	15.7%
	Trabajo administrativo	Recuento	29 _a	26 _a	55
		% dentro de Categoría	52.7%	47.3%	100.0%
		% del total	6.9%	6.2%	13.1%
	Industria	Recuento	9 _a	10 _a	19
		% dentro de Categoría	47.4%	52.6%	100.0%
		% del total	2.1%	2.4%	4.5%
	Limpieza	Recuento	8 _a	6 _a	14
		% dentro de Categoría	57.1%	42.9%	100.0%
		% del total	1.9%	1.4%	3.3%
	Educación	Recuento	28 _a	15 _b	43
		% dentro de Categoría	65.1%	34.9%	100.0%
		% del total	6.7%	3.6%	10.2%
	Alimentación	Recuento	9 _a	9 _a	18
		% dentro de Categoría	50.0%	50.0%	100.0%
		% del total	2.1%	2.1%	4.3%
	Agricultura/Ganadería	Recuento	2 _a	4 _a	6
		% dentro de Categoría	33.3%	66.7%	100.0%
		% del total	0.5%	1.0%	1.4%

	Ingeniería/Arquitectura	Recuento	10 _a	8 _a	18
		% dentro de Categoría	55.6%	44.4%	100.0%
		% del total	2.4%	1.9%	4.3%
	Comercio	Recuento	14 _a	15 _a	29
		% dentro de Categoría	48.3%	51.7%	100.0%
		% del total	3.3%	3.6%	6.9%
	Sector sanitario	Recuento	38 _a	34 _a	72
		% dentro de Categoría	52.8%	47.2%	100.0%
		% del total	9.0%	8.1%	17.1%
	Hostelería	Recuento	8 _a	9 _a	17
		% dentro de Categoría	47.1%	52.9%	100.0%
		% del total	1.9%	2.1%	4.0%
	Peluquería/Estética	Recuento	0 _a	13 _b	13
		% dentro de Categoría	0.0%	100.0%	100.0%
		% del total	0.0%	3.1%	3.1%
	Otras	Recuento	6 _a	13 _a	19
		% dentro de Categoría	31.6%	68.4%	100.0%
		% del total	1.4%	3.1%	4.5%
	No trabaja	Recuento	8 _a	2 _a	10
		% dentro de Categoría	80.0%	20.0%	100.0%
		% del total	1.9%	0.5%	2.4%
Total	Recuento	210	210	420	
	% dentro de Categoría	50.0%	50.0%	100.0%	
	% del total	50.0%	50.0%	100.0%	

Pruebas de Chi-cuadrado Categoría profesional materna			
	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	27.521 ^a	14	.016
Razón de verosimilitudes	32.954	14	.003
Asociación lineal por lineal	.747	1	.387
N de casos válidos	420		

Tabla de contingencia CATEGORÍA PROFESIONAL PADRE					
		Controles	Casos	Total	
Categoría profesional	Empresa	Recuento	37 _a	19 _b	56
		% dentro de Categoría	66.1%	33.9%	100.0%
		% del total	8.8%	4.5%	13.3%
	Trabajo administrativo	Recuento	8 _a	5 _a	13
		% dentro de Categoría	61.5%	38.5%	100.0%
		% del total	1.9%	1.2%	3.1%
	Industria	Recuento	15 _a	33 _b	48
		% dentro de Categoría	31.2%	68.8%	100.0%
		% del total	3.6%	7.9%	11.4%
	Limpieza	Recuento	1 _a	1 _a	2
		% dentro de Categoría	50.0%	50.0%	100.0%
		% del total	0.2%	0.2%	0.5%
	Educación	Recuento	13 _a	4 _b	17
		% dentro de Categoría	76.5%	23.5%	100.0%
		% del total	3.1%	1.0%	4.0%
	Alimentación	Recuento	7 _a	9 _a	16
		% dentro de Categoría	43.8%	56.2%	100.0%
		% del total	1.7%	2.1%	3.8%
	Agricultura/Ganadería	Recuento	6 _a	19 _b	25

		% dentro de Categoría	24.0%	76.0%	100.0%
		% del total	1.4%	4.5%	6.0%
	Ingeniería/Arquitectura	Recuento	9 _a	7 _a	16
		% dentro de Categoría	56.2%	43.8%	100.0%
		% del total	2.1%	1.7%	3.8%
	Comercio	Recuento	6 _a	7 _a	13
		% dentro de Categoría	46.2%	53.8%	100.0%
		% del total	1.4%	1.7%	3.1%
	Sector sanitario	Recuento	7 _a	6 _a	13
		% dentro de Categoría	53.8%	46.2%	100.0%
		% del total	1.7%	1.4%	3.1%
	Hostelería	Recuento	8 _a	3 _a	11
		% dentro de Categoría	72.7%	27.3%	100.0%
		% del total	1.9%	0.7%	2.6%
	Peluquería/Estética	Recuento	0 _a	1 _a	1
		% dentro de Categoría	0.0%	100.0%	100.0%
		% del total	0.0%	0.2%	0.2%
	Otras	Recuento	13 _a	14 _a	27
		% dentro de Categoría	48.1%	51.9%	100.0%
		% del total	3.1%	3.3%	6.4%
	No trabaja	Recuento	8 _a	8 _a	16
		% dentro de Categoría	50.0%	50.0%	100.0%
		% del total	1.9%	1.9%	3.8%
	Informática/Electrónica	Recuento	12 _a	10 _a	22
		% dentro de Categoría	54.5%	45.5%	100.0%
		% del total	2.9%	2.4%	5.2%
	Mecánica	Recuento	4 _a	3 _a	7
		% dentro de Categoría	57.1%	42.9%	100.0%
		% del total	1.0%	0.7%	1.7%
	Oficio relacionado construcción	Recuento	14 _a	25 _a	39
% dentro de Categoría		35.9%	64.1%	100.0%	
% del total		3.3%	6.0%	9.3%	
Construcción	Recuento	35 _a	20 _b	55	
	% dentro de Categoría	63.6%	36.4%	100.0%	
	% del total	8.3%	4.8%	13.1%	
Transporte	Recuento	7 _a	16 _a	23	
	% dentro de Categoría	30.4%	69.6%	100.0%	
	% del total	1.7%	3.8%	5.5%	
Total	Recuento	210	210	420	
	% dentro de Categoría	50.0%	50.0%	100.0%	
	% del total	50.0%	50.0%	100.0%	

Pruebas de Chi-cuadrado Categoría profesional paterna			
	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	39.756 ^a	18	.002
Razón de verosimilitudes	41.295	18	.001
Asociación lineal por lineal	.552	1	.458
N de casos válidos	420		

En las categorías profesionales de la madre destaca el sector de la peluquería y estética, las 13 madres que se dedicaban a esta profesión en total de la muestra correspondían al grupo de casos, hallándose significación estadística ($p=0,016$).

Respecto a las categorías profesionales del padre, observamos que los porcentajes correspondientes a los sectores de la industria y la agricultura fueron significativamente mayores en el grupo de casos respecto al grupo control con un nivel de significación $p=0,002$.

4.2.2.7 Antecedentes familiares de hipospadias o criptorquidia

Tabla de contingencia ANTECEDENTES FAMILIARES					
			Controles	Casos	Total
Antecedentes Familiares	Ninguno	Recuento	204 _a	187 _b	391
		% dentro de AF	52.2%	47.8%	100.0%
		% del total	48.6%	44.5%	93.1%
	Hipospadias	Recuento	0 _a	9 _b	9
		% dentro de AF	0.0%	100.0%	100.0%
		% del total	0.0%	2.1%	2.1%
	Criptorquidia	Recuento	6 _a	13 _a	19
		% dentro de AF	31.6%	68.4%	100.0%
		% del total	1.4%	3.1%	4.5%
	Ambas	Recuento	0 _a	1 _a	1
		% dentro de AF	0.0%	100.0%	100.0%
		% del total	0.0%	0.2%	0.2%
Total	Recuento	210	210	420	
	% dentro de AF	50.0%	50.0%	100.0%	
	% del total	50.0%	50.0%	100.0%	

Pruebas de Chi-cuadrado Antecedentes Familiares			
	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	13.318 ^a	3	.004
Razón de verosimilitudes	17.243	3	.001
Asociación lineal por lineal	7.659	1	.006
N de casos válidos	420		

a. 4 casillas (50,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es ,50.

En el grupo de casos el porcentaje de sujetos con antecedentes familiares de hipospadias fue significativamente mayor al del grupo control hallándose un nivel de significación estadística de $p=0,004$.

4.2.3 Variables categóricas dicotómicas

A continuación se presentan los resultados de las pruebas Chi-cuadrado sobre las tablas de contingencia de las variables categóricas dicotómicas. También se muestran los resultados del análisis por subgrupos sólo para aquellas variables en las que se encontraron resultados diferentes y significativos respecto al total de casos.

4.2.3.1 Prematuridad

Tabla de contingencia PREMATURIDAD					
			Controles	Casos	Total
Prematuridad	No	Recuento	188 _a	176 _a	364
		% dentro de columna	89.5%	83.8%	86.7%
		% del total	44.8%	41.9%	86.7%
	Sí	Recuento	22 _a	34 _a	56
		% dentro de columna	10.5%	16.2%	13.3%
		% del total	5.2%	8.1%	13.3%
Total	Recuento		210	210	420
	% dentro de columna		100.0%	100.0%	100.0%
	% del total		50.0%	50.0%	100.0%

Pruebas de Chi-cuadrado Prematuridad					
	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	2.967 ^a	1	.085		
Corrección por continuidad ^b	2.493	1	.114		
Razón de verosimilitudes	2.987	1	.084		
Estadístico exacto de Fisher				.114	.057
Asociación lineal por lineal	2.960	1	.085		
N de casos válidos	420				

El porcentaje de niños exprematuros fue mayor en el grupo de casos respecto al grupo control pero sin objetivarse significación estadística. Sin embargo, al analizar el subgrupo de hipospadias sí que se observó un efecto estadísticamente significativo de esta variable ($p=0,022$), tal y como se muestra en las siguientes tablas.

Tabla de contingencia PREMATURIDAD GRUPO HIPOSPADIAS					
			CONTROL	HIPOSPADIAS	TOTAL
Prematuridad (<37 semanas)	No	Recuento	188 _a	85 _b	273
		% dentro de Prematuridad	68.9%	31.1%	100.0%
		% del total	59.3%	26.8%	86.1%
	Sí	Recuento	22_a	22_b	44
		% dentro de Prematuridad	50.0%	50.0%	100.0%
		% del total	10.5%	19.6%	13.9%
Total	Recuento		210	107	317
	% dentro de Prematuridad		66.2%	33.8%	100.0%
	% del total		66.2%	33.8%	100.0%

Pruebas de Chi-cuadrado Prematuridad Grupo Hipospadias					
	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	6.031 ^a	1	.014		
Corrección por continuidad ^b	5.216	1	.022		
Razón de verosimilitudes	5.758	1	.016		
Estadístico exacto de Fisher				.017	.012
Asociación lineal por lineal	6.012	1	.014		
N de casos válidos	317				

4.2.3.2 Bajo peso al nacer

Tabla de contingencia BAJO PESO AL NACER					
			Controles	Casos	Total
Bajo peso al nacer (<2500 gramos)	No	Recuento	186 _a	178 _a	364
		% dentro de Bajo peso al nacer	51.1%	48.9%	100.0%
		% del total	44.3%	42.4%	86.7%
	Sí	Recuento	24 _a	32 _a	56
		% dentro de Bajo peso al nacer	42.9%	57.1%	100.0%
		% del total	5.7%	7.6%	13.3%
Total	Recuento		210	210	420
	% dentro de Bajo peso al nacer		50.0%	50.0%	100.0%
	% del total		50.0%	50.0%	100.0%

Pruebas de Chi-cuadrado Bajo peso al nacer					
	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	1.319 ^a	1	.251		
Corrección por continuidad ^b	1.010	1	.315		
Razón de verosimilitudes	1.323	1	.250		
Estadístico exacto de Fisher				.315	.158
Asociación lineal por lineal	1.316	1	.251		
N de casos válidos	420				

El porcentaje de niños que nacieron con bajo peso fue mayor en el grupo de casos respecto al grupo control pero sin objetivarse significación estadística. Sin embargo, al analizar el subgrupo de hipospadias, nuevamente se observó un efecto estadísticamente significativo de esta variable, tal y como se muestra en las siguientes tablas.

Tabla de contingencia BAJO PESO AL NACER GRUPO HIPOSPADIAS					
			CONTROL	HIPOSPADIAS	TOTAL
Bajo peso al nacer	No	Recuento	186 _a	83 _b	269
		% dentro de Bajo peso	69.1%	30.9%	100.0%
		% del total	58.7%	26.2%	84.9%
	Sí	Recuento	24 _a	24 _b	48
		% dentro de Bajo peso	50.0%	50.0%	100.0%
		% del total	11.4%	22.4%	15.1%
Total	Recuento		210	107	317
	% dentro de Bajo peso		66.2%	33.8%	100.0%
	% del total		66.2%	33.8%	100.0%

Pruebas de Chi-cuadrado Bajo peso Grupo Hipospadias					
	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	6.677 ^a	1	.010		
Corrección por continuidad ^b	5.848	1	.016		
Razón de verosimilitudes	6.382	1	.012		

Estadístico exacto de Fisher				.013	.009
Asociación lineal por lineal	6.656	1	.010		
N de casos válidos	317				

4.2.3.3 Edad materna avanzada

Tabla de contingencia EDAD MATERNA AVANZADA					
			Controles	Casos	Total
Edad avanzada	No	Recuento	146 _a	121 _b	267
		% dentro de Edad avanzada	54.7%	45.3%	100.0%
		% del total	34.8%	28.8%	63.6%
	Sí	Recuento	64 _a	89 _b	153
		% dentro de Edad avanzada	41.8%	58.2%	100.0%
		% del total	15.2%	21.2%	36.4%
Total	Recuento		210	210	420
	% dentro de Edad avanzada		50.0%	50.0%	100.0%
	% del total		50.0%	50.0%	100.0%

Pruebas de Chi-cuadrado Edad avanzada materna					
	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	6.426 ^a	1	.011		
Corrección por continuidad ^b	5.922	1	.015		
Razón de verosimilitudes	6.448	1	.011		
Estadístico exacto de Fisher				.015	.007
Asociación lineal por lineal	6.410	1	.011		
N de casos válidos	420				

En este caso se confirma el efecto de la edad materna ya observado cuando se estratificó esta variable en cuatro categorías, siendo el porcentaje de madres de edad avanzada significativamente mayor en el grupo de casos respecto al grupo control, con un nivel de significación de $p=0,011$.

4.2.3.4 Profesión materna de riesgo

Tabla de contingencia PROFESIÓN MATERNA					
			Controles	Casos	Total
Profesión materna	No	Recuento	187 _a	177 _a	364
		% dentro de Prof. de riesgo	51.4%	48.6%	100.0%
		% del total	45.3%	42.9%	88.1%
	Sí	Recuento	18 _a	31 _a	49
		% dentro de Prof. de riesgo	36.7%	63.3%	100.0%
		% del total	4.4%	7.5%	11.9%
Total	Recuento		205	208	413
	% dentro de Prof. de riesgo		49.6%	50.4%	100.0%
	% del total		49.6%	50.4%	100.0%

Pruebas de Chi-cuadrado Profesión materna					
	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	3.702 ^a	1	.054		
Corrección por continuidad ^b	3.140	1	.076		
Razón de verosimilitudes	3.744	1	.053		
Estadístico exacto de Fisher				.067	.038
Asociación lineal por lineal	3.693	1	.055		
N de casos válidos	413				
a. 0 casillas (0.0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 24.32.					
b. Calculado sólo para una tabla de 2x2.					

En el conjunto de casos, no se objetivaron diferencias estadísticamente significativas respecto a los controles en el porcentaje de madres que se dedicaban a una profesión supuestamente de riesgo por la probabilidad de contacto con tóxicos, aunque este porcentaje fuese considerablemente mayor que en el grupo control (63,3% vs 36,7% respectivamente). Sin embargo, sí se encontró significación estadística respecto a esta variable en el análisis del subgrupo de criptorquidia ($p=0,001$).

Tabla de contingencia PROFESIÓN MATERNA GRUPO CRIPTORQUIDIA					
			CONTROL	CRIPTO	Total
Profesión materna	No	Recuento	187 _a	79 _b	266
		% dentro de Prof. de riesgo	70.3%	29.7%	100.0%
		% del total	60.9%	25.7%	86.6%
	Sí	Recuento	18 _a	23 _b	41
		% dentro de Prof. de riesgo	43.9%	56.1%	100.0%
		% del total	5.9%	7.5%	13.4%
Total	Recuento	205	102	307	
	% dentro de Prof. de riesgo	66.8%	33.2%	100.0%	
	% del total	66.8%	33.2%	100.0%	

Pruebas de Chi-cuadrado Profesión materna Grupo Criptorquidia					
	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	11.158 ^a	1	.001		
Corrección por continuidad ^b	10.000	1	.002		
Razón de verosimilitudes	10.517	1	.001		
Estadístico exacto de Fisher				.001	.001
Asociación lineal por lineal	11.122	1	.001		
N de casos válidos	307				

4.2.3.5 Exposición materna a tóxicos

Tabla de contingencia TÓXICOS MADRE					
			Controles	Casos	Total
TÓXICOS MADRE	No	Recuento	200 _a	174 _b	374
		% dentro de TÓXICOS madre	53.5%	46.5%	100.0%
		% del total	47.6%	41.4%	89.0%
	Sí	Recuento	10 _a	36 _b	46

		% dentro de TÓXICOS madre	21.7%	78.3%	100.0%
		% del total	2.4%	8.6%	11.0%
Total		Recuento	210	210	420
		% dentro de TÓXICOS madre	50.0%	50.0%	100.0%
		% del total	50.0%	50.0%	100.0%

Pruebas de Chi-cuadrado Exposición materna a tóxicos					
	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	16.503 ^a	1	.000		
Corrección por continuidad ^b	15.258	1	.000		
Razón de verosimilitudes	17.409	1	.000		
Estadístico exacto de Fisher				.000	.000
Asociación lineal por lineal	16.464	1	.000		
N de casos válidos	420				

El porcentaje de madres expuestas a tóxicos durante su actividad laboral fue considerablemente mayor en el grupo de casos respecto al grupo control hallándose un nivel de significación estadística $p < 0,001$.

4.2.3.6 Consumo de anticonceptivos

Tabla de contingencia ANTICONCEPTIVOS					
			Controles	Casos	Total
ANTICONCEPTIVOS	No	Recuento	133 _a	136 _a	269
		% dentro de ANTICONCEPTIVOS	49.4%	50.6%	100.0%
		% del total	31.7%	32.4%	64.0%
	Sí	Recuento	77 _a	74 _a	151
		% dentro de ANTICONCEPTIVOS	51.0%	49.0%	100.0%
		% del total	18.3%	17.6%	36.0%
Total	Recuento	210	210	420	
	% dentro de ANTICONCEPTIVOS	50.0%	50.0%	100.0%	
	% del total	50.0%	50.0%	100.0%	

Pruebas de Chi-cuadrado Consumo de anticonceptivos					
	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	.093 ^a	1	.760		
Corrección por continuidad ^b	.041	1	.839		
Razón de verosimilitudes	.093	1	.760		
Estadístico exacto de Fisher				.839	.419
Asociación lineal por lineal	.093	1	.761		
N de casos válidos	420				

El porcentaje de madres que consumieron anticonceptivos fue similar en ambos grupos y no se objetivaron diferencias significativas entre ellos.

4.2.3.7 Consumo de antiabortivos

Tabla de contingencia ANTIABORTIVOS					
			Controles	Casos	Total
ANTIABORTIVOS	No	Recuento	208 _a	199 _b	407
		% dentro de ANTIABORTIVOS	51.1%	48.9%	100.0%
		% del total	49.5%	47.4%	96.9%
	Sí	Recuento	2_a	11_b	13
		% dentro de ANTIABORTIVOS	15.4%	84.6%	100.0%
		% del total	0.5%	2.6%	3.1%
Total		Recuento	210	210	420
		% dentro de ANTIABORTIVOS	50.0%	50.0%	100.0%
		% del total	50.0%	50.0%	100.0%

Pruebas de chi-cuadrado					
	Valor	Gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	6.430 ^a	1	.011		
Corrección por continuidad ^b	5.080	1	.024		
Razón de verosimilitudes	7.058	1	.008		
Estadístico exacto de Fisher				.020	.010
Asociación lineal por lineal	6.414	1	.011		
N de casos válidos	420				

El porcentaje de madres que consumieron antiabortivos durante el embarazo en el grupo de casos fue considerablemente y significativamente mayor que en el grupo control, con un nivel de significación estadística de $p=0,024$.

4.2.3.8 Consumo de otros fármacos

Tabla de contingencia OTROS FÁRMACOS					
			Controles	Casos	Total
OTROS FÁRMACOS	No	Recuento	167 _a	138 _b	305
		% dentro de OTROS	54.8%	45.2%	100.0%
		% del total	39.8%	32.9%	72.6%
	Sí	Recuento	43_a	72_b	115
		% dentro de OTROS	37.4%	62.6%	100.0%
		% del total	10.2%	17.1%	27.4%
Total		Recuento	210	210	420
		% dentro de OTROS	50.0%	50.0%	100.0%
		% del total	50.0%	50.0%	100.0%

Pruebas de Chi-cuadrado Consumo de otros fármacos					
	Valor	Gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	10.070 ^a	1	.002		
Corrección por continuidad ^b	9.388	1	.002		
Razón de verosimilitudes	10.154	1	.001		

Estadístico exacto de Fisher				.002	.001
Asociación lineal por lineal	10.046	1	.002		
N de casos válidos	420				

El porcentaje de madres que consumieron algún fármaco distinto de los antiabortivos durante el embarazo fue significativamente mayor en el grupo de casos respecto al grupo control con un nivel de significación estadística $p=0,002$.

4.2.3.9 Fecundación in vitro

Tabla de contingencia FIV					
			Controles	Casos	Total
FIV	Si	Recuento	8 _a	16 _a	24
		% dentro de FIV U OTROS	33.3%	66.7%	100.0%
		% del total	1.9%	3.8%	5.7%
	No	Recuento	202 _a	194 _a	396
		% dentro de FIV U OTROS	51.0%	49.0%	100.0%
		% del total	48.1%	46.2%	94.3%
Total	Recuento		210	210	420
	% dentro de FIV U OTROS		50.0%	50.0%	100.0%
	% del total		50.0%	50.0%	100.0%

Pruebas de Chi-cuadrado Técnicas fecundación in vitro					
	Valor	Gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	2.828 ^a	1	.093		
Corrección por continuidad ^b	2.165	1	.141		
Razón de verosimilitudes	2.880	1	.090		
Estadístico exacto de Fisher				.140	.070
Asociación lineal por lineal	2.822	1	.093		
N de casos válidos	420				

El porcentaje de madres que concibieron mediante técnicas de fecundación in vitro fue similar en ambos grupos y no se objetivaron diferencias significativas entre ellos.

4.2.3.10 Enfermedades ginecológicas

Tabla de contingencia ENFERMEDADES GINECOLÓGICAS					
			Controles	Casos	Total
Enfermedades ginecológicas	No	Recuento	183 _a	185 _a	368
		% dentro de ENFS GINE	49.7%	50.3%	100.0%
		% del total	43.6%	44.0%	87.6%
	Sí	Recuento	27 _a	25 _a	52
		% dentro de ENFS GINE	51.9%	48.1%	100.0%
		% del total	6.4%	6.0%	12.4%
Total	Recuento		210	210	420
	% dentro de ENFS GINE		50.0%	50.0%	100.0%
	% del total		50.0%	50.0%	100.0%

Pruebas de Chi-cuadrado Enfermedades Ginecológicas					
	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	.088 ^a	1	.767		
Corrección por continuidad ^b	.022	1	.882		
Razón de verosimilitudes	.088	1	.767		
Estadístico exacto de Fisher				.882	.441
Asociación lineal por lineal	.088	1	.767		
N de casos válidos	420				

El porcentaje de madres que presentaron alguna enfermedad ginecológica dentro de sus antecedentes patológicos fue similar en ambos grupos, y no se objetivaron diferencias significativas entre ellos.

4.2.3.11 Antecedente de abortos previos

Tabla de contingencia ABORTOS PREVIOS					
			Controles	Casos	Total
Abortos	No	Recuento	207 _a	206 _a	413
		% dentro de Abortos	50.1%	49.9%	100.0%
		% del total	49.3%	49.0%	98.3%
	Sí	Recuento	3 _a	4 _a	7
		% dentro de Abortos	42.9%	57.1%	100.0%
		% del total	0.7%	1.0%	1.7%
Total	Recuento		210	210	420
	% dentro de Abortos		50.0%	50.0%	100.0%
	% del total		50.0%	50.0%	100.0%

Pruebas de Chi-cuadrado Abortos previos					
	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	.145 ^a	1	.703		
Corrección por continuidad ^b	.000	1	1.000		
Razón de verosimilitudes	.146	1	.703		
Estadístico exacto de Fisher				1.000	.500
Asociación lineal por lineal	.145	1	.703		
N de casos válidos	420				

El porcentaje de madres que presentaron el antecedente de abortos previos dentro de su historia obstétrica fue similar en ambos grupos y no se objetivaron diferencias significativas entre ellos.

4.2.3.12 Paridad

Tabla de contingencia PARIDAD					
			Controles	Casos	Total
Paridad	Primípara	Recuento	92 _a	103 _a	195

		% dentro de Paridad	47.2%	52.8%	100.0%
		% del total	21.9%	24.5%	46.4%
	Múltipara	Recuento	118 _a	107 _a	225
		% dentro de Paridad	52.4%	47.6%	100.0%
		% del total	28.1%	25.5%	53.6%
Total	Recuento	210	210	420	
	% dentro de Paridad	50.0%	50.0%	100.0%	
	% del total	50.0%	50.0%	100.0%	

Pruebas de Chi-cuadrado Paridad					
	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	1.158 ^a	1	.282		
Corrección por continuidad ^b	.957	1	.328		
Razón de verosimilitudes	1.159	1	.282		
Estadístico exacto de Fisher				.328	.164
Asociación lineal por lineal	1.156	1	.282		
N de casos válidos	420				

Tanto el porcentaje de madres primíparas como el de múltiparas fueron similares en ambos grupos y no se objetivaron diferencias significativas entre ellos.

4.2.3.13 Edad paterna avanzada

Tabla de contingencia EDAD PATERNA AVANZADA					
			Controles	Casos	Total
Edad paterna avanzada	No	Recuento	161 _a	147 _a	308
		% dentro de Edad	52.3%	47.7%	100.0%
		% del total	38.3%	35.0%	73.3%
	Sí	Recuento	49 _a	63 _a	112
		% dentro de Edad	43.8%	56.2%	100.0%
		% del total	11.7%	15.0%	26.7%
Total	Recuento	210	210	420	
	% dentro de Edad	50.0%	50.0%	100.0%	
	% del total	50.0%	50.0%	100.0%	

Pruebas de Chi-cuadrado Edad paterna avanzada					
	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	2.386 ^a	1	.122		
Corrección por continuidad ^b	2.058	1	.151		
Razón de verosimilitudes	2.391	1	.122		
Estadístico exacto de Fisher				.151	.076
Asociación lineal por lineal	2.381	1	.123		
N de casos válidos	420				

El porcentaje de padres mayores de 40 años fue mayor en el grupo de casos respecto al grupo control sin objetivarse significación estadística.

4.2.3.14 Profesión paterna de riesgo

Tabla de contingencia PROFESIÓN DE RIESGO					
			Controles	Casos	Total
Profesión de riesgo padre	No	Recuento	189 _a	157 _b	346
		% dentro de Prof. De riesgo	54.6%	45.4%	100.0%
		% del total	45.0%	37.4%	82.4%
	Sí	Recuento	21 _a	53 _b	74
		% dentro de Prof. De riesgo	28.4%	71.6%	100.0%
		% del total	5.0%	12.6%	17.6%
Total	Recuento		210	210	420
	% dentro de Prof. De riesgo		50.0%	50.0%	100.0%
	% del total		50.0%	50.0%	100.0%

Pruebas de Chi-cuadrado Profesión paterna					
	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	16.797 ^a	1	.000		
Corrección por continuidad ^b	15.764	1	.000		
Razón de verosimilitudes	17.269	1	.000		
Estadístico exacto de Fisher				.000	.000
Asociación lineal por lineal	16.757	1	.000		
N de casos válidos	420				

El porcentaje de padres que se dedicaban a una profesión considerada de riesgo por el posible contacto con tóxicos fue significativamente mayor en el grupo de los casos respecto al del grupo control ($p < 0,001$).

4.2.3.15 Exposición paterna a tóxicos

Tabla de contingencia TÓXICOS PADRE					
			Controles	Casos	Total
TÓXICOS padre	No	Recuento	183 _a	133 _b	316
		% dentro de TÓXICOS padre	57.9%	42.1%	100.0%
		% del total	43.6%	31.7%	75.2%
	Sí	Recuento	27 _a	77 _b	104
		% dentro de TÓXICOS padre	26.0%	74.0%	100.0%
		% del total	6.4%	18.3%	24.8%
Total	Recuento		210	210	420
	% dentro de TÓXICOS padre		50.0%	50.0%	100.0%
	% del total		50.0%	50.0%	100.0%

Pruebas de Chi-cuadrado Tóxicos padre					
	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	31.950 ^a	1	.000		
Corrección por continuidad ^b	30.685	1	.000		
Razón de verosimilitudes	33.007	1	.000		
Estadístico exacto de Fisher				.000	.000
Asociación lineal por lineal	31.874	1	.000		
N de casos válidos	420				

El porcentaje de padres expuestos a tóxicos durante su actividad laboral fue considerablemente mayor en el grupo de casos respecto al grupo control objetivándose un nivel de significación estadística $p < 0,001$.

4.2.3.16 Enfermedades urológicas padre

Tabla de contingencia ENFERMEDEADES UROLÓGICAS PADRE					
			Controles	Casos	Total
Enfermedades urológicas	No	Recuento	198 _a	184 _b	382
		% dentro de ENFS URO	51.8%	48.2%	100.0%
		% del total	47.1%	43.8%	91.0%
	Sí	Recuento	12 _a	26 _b	38
		% dentro de ENFS URO	31.6%	68.4%	100.0%
		% del total	2.9%	6.2%	9.0%
Total	Recuento		210	210	420
	% dentro de ENFS URO		50.0%	50.0%	100.0%
	% del total		50.0%	50.0%	100.0%

Pruebas de Chi-cuadrado Enfermedades urológicas padre					
	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	5.671 ^a	1	.017		
Corrección por continuidad ^b	4.890	1	.027		
Razón de verosimilitudes	5.795	1	.016		
Estadístico exacto de Fisher				.026	.013
Asociación lineal por lineal	5.657	1	.017		
N de casos válidos	420				

El porcentaje de padres que presentaron alguna enfermedad urológica dentro de sus antecedentes patológicos fue significativamente mayor en el grupo de casos respecto al grupo control con un nivel de significación estadística $p = 0,017$.

4.2.3.17 Presencia de antecedentes familiares de hipospadias y/o criptorquidia

Tabla de contingencia ANTECEDENTES FAMILIARES DICOTÓMICA					
			Controles	Casos	Total
Antecedentes familiares binaria	No	Recuento	204 _a	187 _b	391
		% dentro de columna	97.1%	89.0%	93.1%
		% del total	48.6%	44.5%	93.1%
	Sí	Recuento	6 _a	23 _b	29
		% dentro de columna	2.9%	11.0%	6.9%
		% del total	1.4%	5.5%	6.9%
Total	Recuento		210	210	420
	% dentro de columna		100.0%	100.0%	100.0%
	% del total		50.0%	50.0%	100.0%

Pruebas de Chi-cuadrado Antecedentes Familiares dicotómica					
	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	10.705 ^a	1	.001		
Corrección por continuidad ^b	9.482	1	.002		
Razón de verosimilitudes	11.373	1	.001		
Estadístico exacto de Fisher				.002	.001
Asociación lineal por lineal	10.679	1	.001		
N de casos válidos	420				

El porcentaje de sujetos que presentaron antecedentes familiares de alguna de las malformaciones objeto de estudio fue significativamente mayor en el grupo de casos respecto al grupo control con un nivel de significación estadística $p=0,002$.

4.2.4 Estimación del riesgo

En el apartado de anexos se pueden encontrar las tablas con los resultados de las ORs brutas correspondientes a todas las variables incluidas en el presente estudio y para cada uno de los grupos establecidos. Las siguientes tablas, muestran las ORs brutas estimadas como medida de la fuerza de asociación no ajustada de aquellas variables consideradas como factores de riesgo ($OR>1$) o protectores ($OR<1$) para el desarrollo de criptorquidia, hipospadias o ambas.

4.2.4.1 Criptorquidia e hipospadias

	CASOS N=210	CONTROLES N=210	OR [IC95%]
Edad materna avanzada			
No	121 (57.6%)	146 (69.5%)	1.00
Sí	89 (42.4%)	64 (30.5%)	1.67 [1.12;2.51]
Exposición materna a tóxicos			
No	174 (82.9%)	200 (95.2%)	1.00
Sí	36 (17.1%)	10 (4.76%)	4.08 [2.03;8.96]
Antiabortivos			
No	199 (94.8%)	208 (99.0%)	1.00
Sí	11 (5.24%)	2 (0.95%)	5.40 [1.40;38.5]
Otros fármacos			
No	138 (65.7%)	167 (79.5%)	1.00
Sí	72 (34.3%)	43 (20.5%)	2.02 [1.31;3.16]
Profesión de riesgo padre			
No	157 (74.8%)	189 (90.0%)	1.00
Sí	53 (25.2%)	21 (10.0%)	3.02 [1.77;5.33]
Exposición paterna a tóxicos			
No	133 (63.3%)	183 (87.1%)	1.00
Sí	77 (36.7%)	27 (12.9%)	3.90 [2.41;6.48]
Estudios padre			
Básicos	100 (47.6%)	73 (34.8%)	1.00
Medios-Superiores	110(52,4%)	137 (65,2%)	0.63 [0.42; 0.93]
Tabaco paterno			

No	118 (56.2%)	151 (71.9%)	1.00
Sí	92 (43,8%)	59 (28,1%)	2.0 [1.33; 2.99]
Enfermedades urológicas padre			
No	184 (87.6%)	198 (94.3%)	1.00
Sí	26 (12.4%)	12 (5.71%)	2.31 [1.15;4.90]
Antecedentes familiares			
No	187 (89.0%)	204 (97.1%)	1.00
Sí	23 (11.0%)	6 (2.9%)	4.18 [1.67;10.49]

4.2.4.2 Criptorquidia

	CRIPTORQUIDIA	CONTROL	OR [IC95%]
	N=103	N=210	
Profesión de riesgo madre			
No	79 (77.5%)	187 (91.2%)	1.00
Sí	23 (22.5%)	18 (8.8%)	3.01 [1.54;5.97]
Tóxicos madre			
No	79 (76.7%)	200 (95.2%)	1.00
Sí	24 (23.3%)	10 (4.8%)	5.98 [2.80;13.8]
Estudios madre			
Básicos	47 (45.6%)	59 (28.1%)	1.00
Medios-superiores	56 (27.2%)	151 (26.2%)	0.47 [0.28; 0.76]
Antiabortivos			
No	98 (95.1%)	208 (99.0%)	1.00
Sí	5 (4.85%)	2 (0.95%)	5.06 [1.02;39.9]
Profesión de riesgo padre			
No	76 (73.8%)	189 (90.0%)	1.00
Sí	27 (26.2%)	21 (10.0%)	3.18 [1.69;6.04]
Exposición paterna a tóxicos			
No	68 (66.0%)	183 (87.1%)	1.00
Sí	35 (34.0%)	27 (12.9%)	3.47 [1.96;6.22]
Estudios padre			
Básicos	62 (60.2%)	73 (34.8%)	1.00
Medios-superiores	41 (39.8%)	137 (65.2%)	0.35 [0.22; 0.57]
Tabaco padre			
No	56 (54.4%)	151 (71.9%)	1.00
Sí	47 (45.6%)	59 (28.1%)	2.15 [1.31; 3.51]
Antecedentes familiares			
No	91 (88.3%)	204 (97.1%)	1.00
Sí	12 (10.7%)	6 (2.86%)	4.11 [1.47;11.45]

4.2.4.3 Hipospadias

	HIPOSPADIAS	CONTROL	OR [IC95%]
	N=107	N=210	
Prematuridad			
No	85 (79.4%)	188 (89.5%)	1.00
Sí	22 (19.6%)	22 (10.5%)	2.21 [1.16; 4.21]
Edad materna avanzada			
No	56 (52.3%)	146 (69.5%)	1.00
Sí	51 (47.7%)	64 (30.5%)	2.07 [1.28;3.36]
Exposición materna a tóxicos			
No	95 (88.8%)	200 (95.2%)	1.00
Sí	12 (11.2%)	10 (4.76%)	2.51 [1.04;6.22]
Antiabortivos			
No	101 (94.4%)	208 (99.0%)	1.00
Sí	6 (5.61%)	2 (0.95%)	5.86 [1.28;44.9]
Otros fármacos			
No	66 (61.7%)	167 (79.5%)	1.00
Sí	43 (38.3%)	41 (20.5%)	2.40 [1.44;4.04]
Profesión de riesgo padre			
No	81 (75.7%)	189 (90.0%)	1.00
Sí	26 (24.3%)	21 (10.0%)	2.87 [1.53;5.47]
Exposición paterna a tóxicos			
No	65 (60.7%)	183 (87.1%)	1.00
Sí	42 (39.3%)	27 (12.9%)	4.35 [2.49;7.70]
Tabaco padre			
No	62 (57.9%)	151 (71.9%)	1.00
Sí	19 (42.1%)	22 (28.1%)	1.86 [1.14; 3.03]
Enfermedades urológicas padre			
No	91 (85.0%)	198 (94.3%)	1.00
Sí	16 (15.0%)	12 (5.71%)	2.88 [1.31;6.52]
Antecedentes familiares			
No	96 (89.7%)	204 (97.1%)	1.00
Sí	11 (10.3%)	6 (2.9%)	3,9 [1.4;10.85]

4.2.5 Análisis multivariante: regresión logística

A continuación se representan los modelos de regresión correspondientes a cada grupo de comparación.

4.2.5.1 Conjunto de casos

Según el modelo de regresión final construido con las variables maternas y paternas, los factores asociados con el desarrollo de criptorquidia e hipospadias son: la edad de la madre, la exposición materna a tóxicos, el consumo de antiabortivos y otros fármacos, la exposición paterna a tóxicos y el consumo de tabaco paterno.

Además, la edad del padre y los antecedentes urológicos también se mantienen en el modelo como variables de ajuste y potencialmente asociadas con el desarrollo de estas dos malformaciones, lo cual es congruente con los datos observados de sus ORs (1,36 y 2,1 respectivamente) y los límites inferior y superior de sus IC95% correspondientes, ya que los valores inferiores están cerca de 1,0 y los superiores ascienden hasta 2,6 y 4,6, respectivamente.

Variables MADRE Y PADRE	OR	IC 95% OR	
		Inferior	Superior
Edad materna	1,82	1,14	2,92
Exposición materna a tóxicos	3,48	1,57	7,67
Consumo antiabortivos	5,57	1,08	28,75
Consumo otros fármacos	2,22	1,36	3,62
Edad paterna	1,36	0,81	2,26
Exposición paterna a tóxicos	4,20	2,48	7,11
Consumo tabaco paterno	2,07	1,32	3,26
Enfermedades urológicas	2,10	0,95	4,62
Constante	0,26		

Prueba de Hosmer y Lemeshow			
	Chi-cuadrado	gl	Sig.
	1,100	8	,998

Al estratificar el análisis por el sexo de los padres, se aprecia que las variables asociadas en el modelo conjunto se mantienen en los modelos por sexo. En este análisis y en el conjunto, destaca el valor marcadamente elevado del límite superior del IC95% de los antiabortivos. La

edad paterna y los antecedentes de enfermedades urológicas se mantienen en el modelo de los padres por las mismas razones que en el modelo conjunto.

VARIABLES MADRE	OR	IC 95% OR	
		Inferior	Superior
Edad	1,72	1,13	2,61
Exposición a tóxicos	4,09	1,94	8,59
Consumo antiabortivos	3,89	0,81	18,73
Consumo otros fármacos	1,86	1,18	2,94
Constante	0,59		

Prueba de Hosmer y Lemeshow			
	Chi-cuadrado	gl	Sig.
	5,990	3	,112

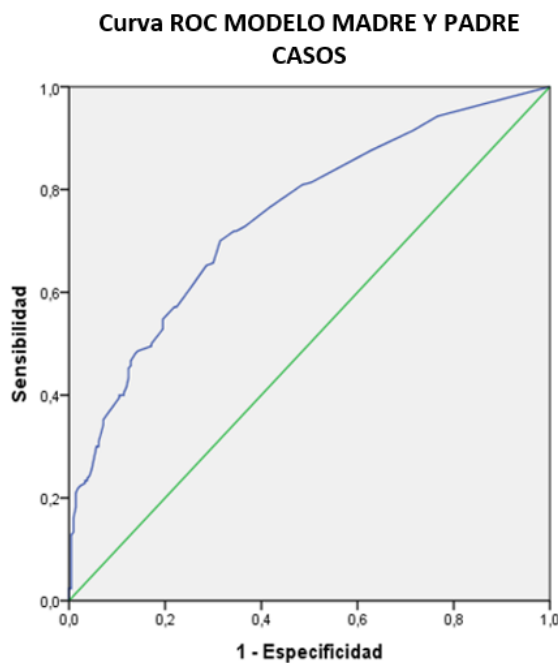
VARIABLES PADRE	OR	IC 95% OR	
		Inferior	Superior
Edad paterna	1,55	0,98	2,45
Exposición paterna a tóxicos	3,79	2,29	6,25
Consumo tabaco paterno	2,02	1,32	3,10
Enfermedades urológicas	2,09	0,98	4,47
Constante	0,48		

Prueba de Hosmer y Lemeshow			
	Chi-cuadrado	gl	Sig.
	,281	4	,991

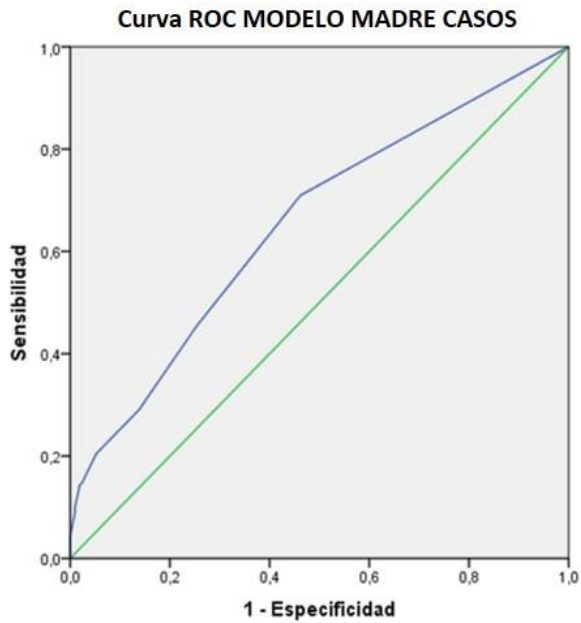
Las bondades de ajuste de los tres modelos son adecuadas a juzgar por los resultados de la prueba de Hosmer Lomeshow.

La capacidad discriminante de los tres modelos es moderada y varía entre sexos. La más alta corresponde al modelo conjunto ($ABC = 0,76$), el de la madre tiene la menor y el del padre es intermedia. Comparando los IC95% de las ABC se aprecia que la capacidad discriminante del modelo de la madre es la más baja y que apenas se solapa con el combinado y el del padre, y que este último comparte la mitad de sus valores con el combinado. Por consiguiente, la capacidad discriminante del modelo de la madre es menor que las dos restantes y con el solapamiento de valores no puede descartarse que la del modelo conjunto y la del padre no difieran.

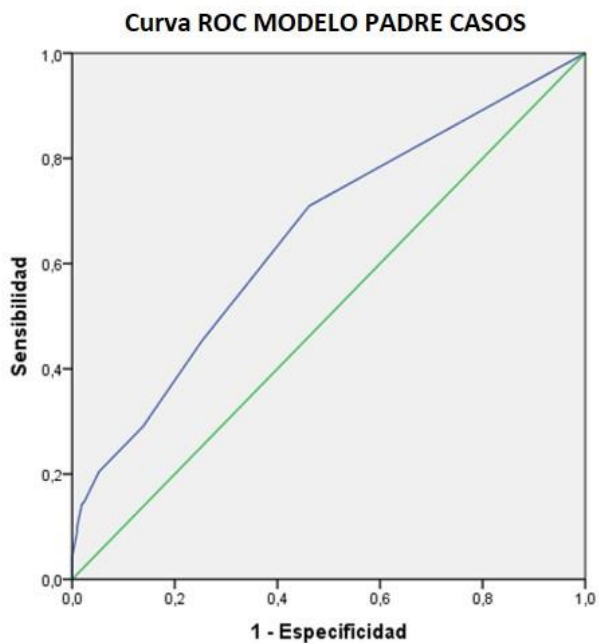
A continuación, se representan las curvas ROC y los valores estimados del ABC junto a su IC95% de cada modelo construido para el grupo de casos.



ABC	IC95%ABC	
	Límite inferior	Límite superior
,75	,70	,79



ABC	IC95%ABC	
	Límite inferior	Límite superior
,65	,60	,70



ABC	IC95%ABC	
	Límite inferior	Límite superior
,65	,60	,70

4.2.5.2 Grupo de casos con criptorquidia

En el análisis del subgrupo criptorquidia por separado, el modelo logístico muestra que las variables maternas asociadas con un posible aumento del riesgo de esta malformación son la edad, la exposición a tóxicos y el consumo de antiabortivos y en el caso de las variables paternas, la exposición a tóxicos. Destaca la magnitud relativamente alta de los ORs de la exposición a tóxicos de la madre y de los antiabortivos.

Como factores que podrían ser potencialmente protectores del desarrollo de esta malformación se encuentra el nivel de estudios del padre. Los resultados obtenidos no permiten confirmar ni descartar la presencia de una asociación entre criptorquidia y las variables: nivel de estudios materno, edad del padre, consumo de tabaco paterno y antecedentes urológicos del padre.

Variables MADRE Y PADRE	OR	IC 95% OR	
		Inferior	Superior
Edad materna	1,95	1,04	3,64
Exposición materna a tóxicos	5,46	2,32	12,83
Nivel estudios materno	0,66	0,35	1,23
Consumo antiabortivos	7,54	1,29	44,21
Edad paterna	1,26	0,66	2,40
Exposición paterna a tóxicos	2,79	1,47	5,30
Nivel estudios paterno	0,50	0,27	0,93
Consumo tabaco paterno	1,71	0,99	2,98
Enfermedades urológicas	1,79	0,66	4,89
Constante	1,01		

Prueba de Hosmer y Lemeshow			
	Chi-cuadrado	gl	Sig.
	4,878	8	,771

El análisis estratificado por el sexo de los padres muestra que en el modelo de las variables maternas, la edad, la exposición a tóxicos y el consumo de antiabortivos se mantienen como variables que podrían aumentar el riesgo de presentar criptorquidia. No obstante, el nivel de estudios materno se convierte en este modelo en un factor protector.

Cabe destacar los altos valores de los límites superiores de los IC9% de los ORs de las variables exposición a tóxicos y consumo de antiabortivos.

VARIABLES MADRE	OR	IC 95% OR	
		Inferior	Superior
Edad	1,73	1,01	2,96
Exposición a tóxicos	6,20	2,76	13,90
Nivel de estudios	0,45	0,26	0,76
Consumo antiabortivos	6,02	1,10	33,10
Constante	0,59		

Prueba de Hosmer y Lemeshow			
	Chi-cuadrado	gl	Sig.
	1,913	3	,591

Por su parte, en el modelo del padre, la exposición a tóxicos y el consumo de tabaco permanecen como variables que podrían aumentar el riesgo de esta malformación. El nivel de estudios persiste como una variable con efecto protector.

La edad y los antecedentes urológicos se mantienen como variables que mejoran el ajuste y la capacidad discriminante del modelo, si bien, los resultados observados no permiten confirmar ni descartar su asociación con criptorquidia.

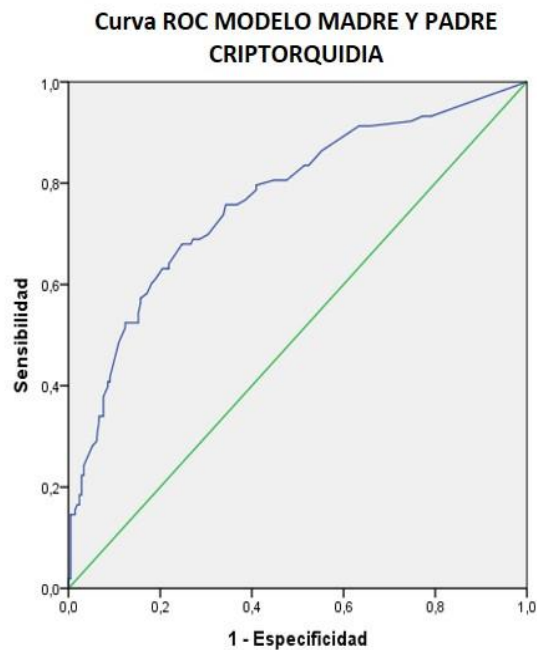
VARIABLES PADRE	OR	IC 95% OR	
		Inferior	Superior
Edad paterna	1,54	0,88	2,69
Exposición paterna a tóxicos	2,71	1,48	4,97
Nivel de estudios	0,48	0,29	0,81
Consumo tabaco paterno	1,96	1,16	3,31
Enfermedades urológicas	1,79	0,69	4,63
Constante	0,48		

Prueba de Hosmer y Lemeshow			
	Chi-cuadrado	gl	Sig.
	5,496	7	,600

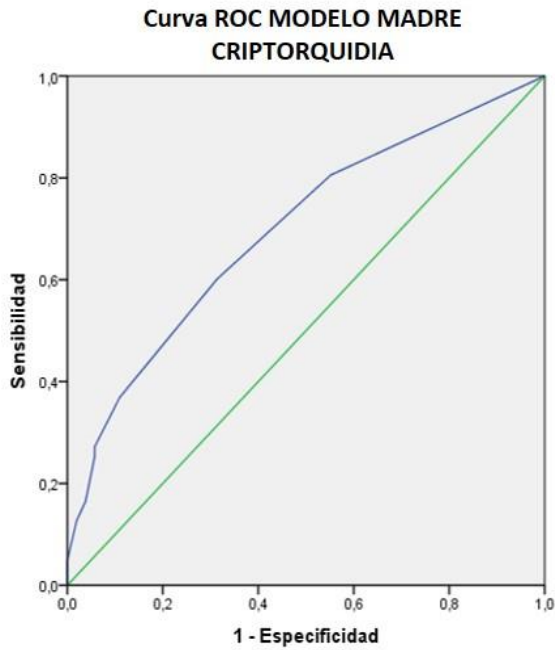
Las bondades de ajuste de los tres modelos son adecuadas a juzgar por los resultados de la prueba de Hosmer Lomeshow.

La capacidad discriminante de los modelos es moderada según las estimaciones puntuales de las ABC de los tres modelos. No obstante, los límites superiores de los IC95% de sus ABC son congruentes con capacidades discriminantes notables, ya que son mayores a 0,75 en todas ellas. La capacidad discriminante del modelo conjunto (madre y padre) para el subgrupo de criptorquidia, a semejanza del modelo conjunto para los casos (hipospadias y criptorquidia), es la más alta de los tres modelos.

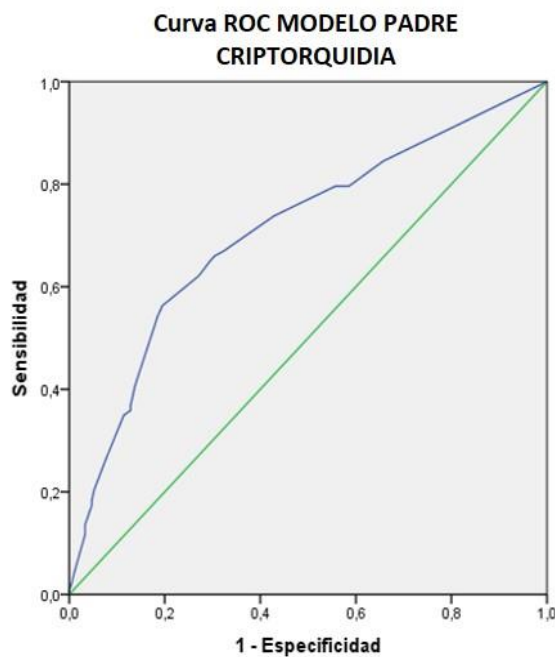
A continuación, se representan las curvas ROC y los valores estimados del ABC junto a su IC95% de cada modelo construido para el subgrupo de criptorquidia.



ABC	IC95% ABC	
	Límite inferior	Límite superior
0,767	0,71	0,82



ABC	IC95% ABC	
	Límite inferior	Límite superior
,70	,63	,76



ABC	IC95% ABC	
	Límite inferior	Límite superior
,71	,64	,77

4.2.3.3 Grupo de casos con hipospadias

Según el análisis del subgrupo de hipospadias, el modelo logístico conjunto para las variables maternas y paternas muestra que la edad de la madre, el consumo de otros fármacos durante el embarazo, la exposición del padre a tóxicos y el consumo de tabaco paterno podrían

aumentar el riesgo de desarrollar esta malformación. No son concluyentes en este modelo la asociación entre la concepción mediante FIV ni los antecedentes urológicos.

Variables MADRE Y PADRE	OR	IC 95% OR	
		Inferior	Superior
Edad materna	2,36	1,37	4,06
Consumo otros fármacos	2,60	1,47	4,62
Fecundación in vitro	0,37	0,13	1,04
Edad paterna	1,26	0,66	2,40
Exposición paterna a tóxicos	5,07	2,76	9,31
Consumo tabaco paterno	2,12	1,22	3,70
Enfermedades urológicas	2,39	0,98	5,84
Constante	0,90		

Prueba de Hosmer y Lemeshow			
	Chi-cuadrado	gl	Sig.
	3,154	6	,789

En el análisis estratificado por sexos, el modelo de las variables maternas es congruente con el modelo anterior conjunto: la edad de la madre y el consumo de otros fármacos podrían aumentar el riesgo de hipospadias. La asociación entre la FIV y el desarrollo de hipospadias tampoco es concluyente. Sin embargo, este modelo incluye también la variable de exposición materna a tóxicos y, aunque el IC95% incluye el 1,0, la mayoría de sus valores son congruentes con un aumento del riesgo de hipospadias, que podría ser, incluso, moderadamente alto (5,69).

El modelo también incluye, a diferencia del conjunto, a la paridad, que se mantiene en el modelo final porque, al mantenerla como variable de ajuste, mejora sustancialmente el ajuste del modelo y aumenta su capacidad discriminante.

VARIABLES MADRE	OR	IC 95% OR	
		Inferior	Superior
Edad	2,04	1,24	3,36

Exposición a tóxicos	2,29	0,92	5,69
Consumo otros fármacos	2,14	1,25	3,64
Fecundación in vitro	0,45	0,16	1,21
Paridad	0,71	0,43	1,16
Constante	1,67		

Prueba de Hosmer y Lemeshow			
	Chi-cuadrado	gl	Sig.
	3,154	6	,789

En el modelo de las variables paternas se mantienen como posibles factores de riesgo la exposición a tóxicos y el consumo de tabaco. En el caso de los tóxicos, esta asociación podría ser fuerte puesto que los límites superiores de sus IC95% en el modelo conjunto y en el paterno ascienden a 9,31 y 7,40, respectivamente.

En este modelo además, la variable de antecedentes urológicos e hipospadias aparece claramente como un factor de riesgo, ya que el límite inferior de su IC95% respecto al del modelo conjunto, pasa de ser menor de 1,0 a 1,13. Los cambios en los valores de las ORs tampoco son suficientemente grandes como para pensar en la existencia de factores de confusión que puedan producir alteraciones considerables en sus magnitudes.

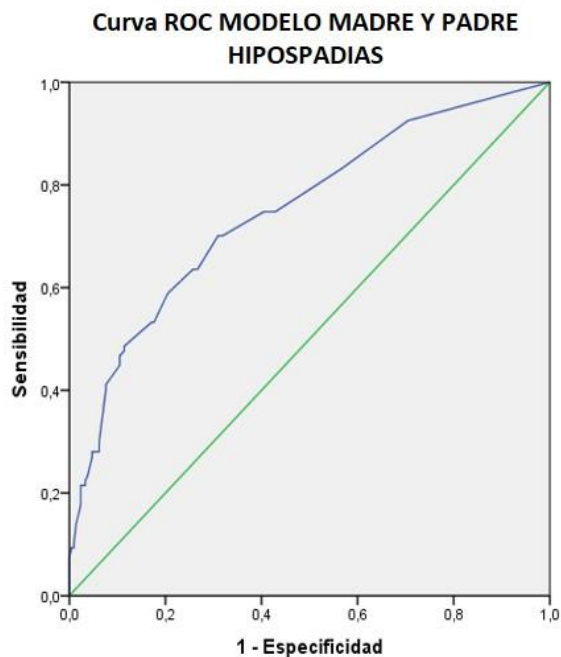
VARIABLES PADRE	OR	IC 95% OR	
		Inferior	Superior
Edad paterna	1,46	0,83	2,57
Exposición paterna a tóxicos	4,71	2,35	7,40
Consumo tabaco paterno	1,83	1,09	3,08
Enfermedades urológicas	2,66	1,13	6,24
Constante	0,24		

Prueba de Hosmer y Lemeshow			
	Chi-cuadrado	gl	Sig.
	,229	4	,994

Las bondades de ajuste de los tres modelos son adecuadas a juzgar por los resultados de la prueba de Hosmer Lomeshow.

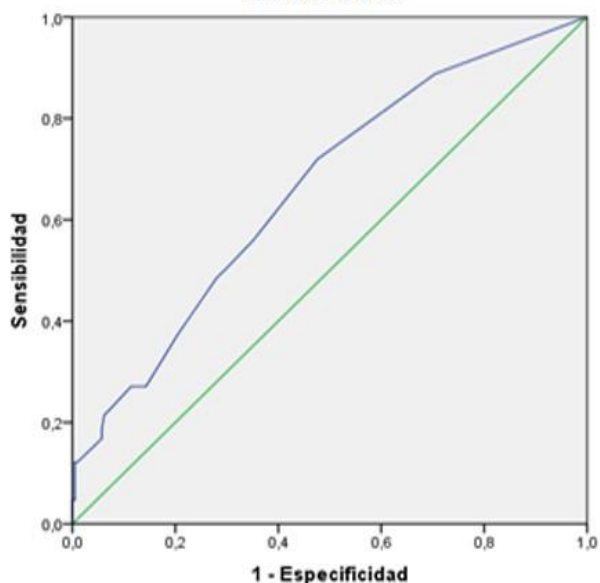
La capacidad discriminante de los modelos es moderada según las estimaciones puntuales de las ABC de los tres modelos. La mayor es también la del modelo conjunto, aunque dado el solapamiento de los IC95% de los tres modelos, sus capacidades discriminantes con los datos observados en este estudio no son distintas.

A continuación, se representan las curvas ROC y los valores estimados del ABC junto a su IC95% de cada modelo construido para el subgrupo de hipospadias.



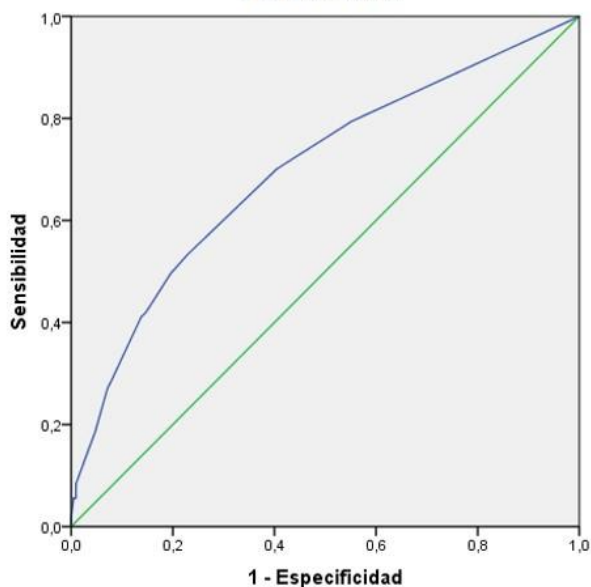
ABC	IC95%ABC	
	Límite inferior	Límite superior
,750	,69	,81

**Curva ROC MODELO MADRE
HIPOSPADIAS**



ABC	IC95%ABC	
	Límite inferior	Límite superior
,66	,60	,72

**Curva ROC MODELO PADRE
HIPOSPADIAS**



ABC	IC95%ABC	
	Límite inferior	Límite superior
,697	,635	,760

Los resultados observados respecto a los factores maternos y paternos en los modelos previamente descritos son congruentes con el hecho de que su capacidad discriminante alcanzada es moderadamente alta, del orden de 0,75-0,80 en el escenario más favorable. El 25-35% de la capacidad discriminante no alcanzada, traduce el desconocimiento de otros factores posiblemente implicados y no considerados en este estudio en la etiopatogenia de la criptorquidia y del hipospadias.

DISCUSIÓN

5. Discusión

La salud humana es altamente dependiente de la salud medioambiental y durante la última década, tanto la población como las autoridades políticas parecen haber tomado consciencia de ello. En 2004, la Comisión de la Unión Europea puso en marcha el denominado “Plan de acción europeo de medio ambiente y salud” (COM, 2004) que tiene por objeto reducir las repercusiones negativas de los factores ambientales sobre la salud y reforzar la cooperación entre los agentes de los diferentes ámbitos sanitario, ambiental y científico de sus estados miembros. Este plan hace especial hincapié en los niños, uno de los grupos poblacionales más vulnerables, e integra los compromisos formulados en la Convención sobre los Derechos del Niño, entre ellos, el de un desarrollo sostenible que garantice su crecimiento en un entorno lo más sano y seguro posible (UNICEF, 2006). Estudios sobre la relación entre el medio ambiente y la salud, han indicado que aproximadamente una sexta parte de la carga total de mortalidad y morbilidad en los niños y adolescentes europeos, puede atribuirse a factores medioambientales (Valent *et al.*, 2004) y este hecho, hace obligatorio el estudio de los posibles factores causales de dicha morbimortalidad.

Como ya se comentó en la sección introductoria de este trabajo, en el caso concreto de la criptorquidia y el hipospadias, existen numerosos estudios que indican la existencia de una posible asociación entre la exposición a disruptores endocrinos y el desarrollo de estas dos malformaciones. Aunque en la mayoría de casos, la metodología utilizada en estos estudios no permita definir la exposición a disruptores como un factor causal por sí solo, y sobre todo, debido al aumento de la incidencia de la criptorquidia y el hipospadias descrito en los últimos años (Kurahashi y Kishi, 2003; Preikša *et al.*, 2005; Nassar, Bower y Barker, 2007; Mavrogenis y Czeizel, 2013), merece la pena seguir investigando esta posible asociación. A continuación, se discuten diversos factores que han sido considerados de riesgo para el desarrollo de criptorquidia e hipospadias en la literatura científica, prestando especial atención a los factores ambientales y teniendo en cuenta los resultados obtenidos en el presente estudio.

Nuestro grupo se constituyó por un total de 420 individuos, de los cuales el 50% presentaron el efecto objeto de estudio (presencia de hipospadias o criptorquidia) y el otro 50% no lo presentaron, alcanzando así la relación 1:1 de casos y controles establecida *a priori*. Normalmente, el diseño del estudio está condicionado por la patología seleccionada y en nuestro caso, la elección del hipospadias y la criptorquidia como las malformaciones genitourinarias idóneas objeto de estudio, se realizó considerando dos aspectos.

Por una parte, la presunción de un mecanismo etiopatogénico común. Este mecanismo contempla la hipótesis patogénica de un desequilibrio hormonal andrógenos/estrógenos durante el desarrollo embrionario que conduciría a una diferenciación inadecuada de las células de Sertoli y Leydig, la cual determinaría a la larga una insuficiencia androgénica (vía función celular Leydig) y se manifestaría en el nacimiento como un defecto en el tracto genitourinario de mayor o menor relevancia clínica (Skakkebaek, Rajpert-De Meyts y Main, 2001). Por otra parte, la inclusión en un mismo grupo de hipospadias y criptorquidia, permitía incrementar el número de casos, y con ello, la potencia del estudio. Además, el tipo de diseño seleccionado (casos y controles) permitía el análisis de la multicausalidad en relación al efecto considerado, lo que resulta de sumo interés en el estudio de dos patologías de etiología desconocida y, supuestamente, multifactorial.

El porcentaje de participación del estudio fue altamente satisfactorio, el 100% de los padres entrevistados accedieron a responder a la encuesta. Probablemente, este resultado guarde relación con el tipo de encuesta, ya que ésta se realizó en todos los casos mediante entrevista personal con los padres. Generalmente, en los estudios epidemiológicos que utilizan encuestas de tipo telefónico o postal, el porcentaje de respuesta suele ser menor (Williams, 2007); el mismo grupo de trabajo del presente estudio, realizó una encuesta postal para estudiar la fertilidad en los pacientes intervenidos de criptorquidia obteniendo un porcentaje de respuesta considerablemente más bajo, del 33,8% (Aguayo *et al.*, 2012). Por otro lado, este hecho no significa que la encuesta se completara correctamente en todos los casos, sino que fue necesario revisar los historiales clínicos para completar los datos en un 9,6% de los sujetos. Comparando con otros estudios de igual metodología, nuestro porcentaje de respuesta ha sido similar o ligeramente superior (Carbone *et al.*, 2007).

5.1 Exposición parental a disruptores endocrinos y desarrollo de criptorquidia e hipospadias

En nuestra serie, el porcentaje de madres y padres que se dedicaban a una profesión considerada de riesgo debido a su alta probabilidad de contacto con tóxicos, fue significativamente mayor en el grupo de casos respecto al grupo control ($p < 0,001$) y además, cuando se estudiaron las distintas categorías profesionales, se encontraron diferencias estadísticamente significativas respecto a la categoría profesional materna de peluquería y estética ($p = 0,016$) y para las categorías profesionales paternas de industria ($p = 0,02$) y agricultura ($p = 0,02$). Estos hallazgos coinciden con lo previamente descrito en la literatura.

En un estudio de casos y controles realizado por Kalfa y colaboradores, y en el cual se incluyeron un total de 408 pacientes con hipospadias, el porcentaje de padres laboralmente expuestos a tóxicos fue significativamente mayor en los casos respecto a los controles y dentro de los casos, la categoría profesional materna más frecuente fue la de peluquería y estética (Kalfa *et al.*, 2015). De manera similar, en un estudio de cohortes danés realizado en 2011, las categorías profesionales de peluquería y agricultura se encontraron entre las profesiones paternas más frecuentemente descritas en los padres de los pacientes con criptorquidia e hipospadias (Morales-Suárez-Varela *et al.*, 2011). En 2003, Vrijheid y sus colaboradores demostraron un riesgo incrementado de hipospadias en hijos de madres peluqueras (Vrijheid *et al.*, 2003). Por otro lado, Pierik y colaboradores, después de realizar un estudio de casos y controles, encontraron un riesgo incrementado de hipospadias y criptorquidia en hijos de padres agricultores (Pierik *et al.*, 2004). Respecto a la categoría profesional de industria, no existen estudios publicados hasta la fecha que corroboren específicamente nuestros hallazgos, aunque cabe destacar que los estudios realizados por Kalfa y por Bianca y sus colaboradores, demostraron que existía una incidencia mayor de hipospadias y criptorquidia en los hijos de los padres que vivían cerca de zonas industriales (Bianca *et al.*, 2003; Kalfa *et al.*, 2015).

Posteriormente, al analizar específicamente la variable dicotómica exposición a tóxicos (sí/no) y estudiar su fuerza de asociación, también se objetivaron resultados significativos. En cada uno de los grupos analizados (conjunto de casos, criptorquidia e hipospadias) se objetivó que la exposición a tóxicos, tanto materna como paterna, se asociaba a un aumento del riesgo

de criptorquidia y/o hipospadias. Los valores de las OR correspondientes a cada grupo se resumen a continuación:

Exposición a tóxicos	Materna	Paterna
Casos	4,08 [2,03-8,96]	3,90 [2,41-6,48]
Criptorquidia	5,98 [2,80-13,80]	3,18 [1,96-6,22]
Hipospadias	2,51 [1,04-6,22]	4,35 [2,49-7,70]

Según estos resultados, en el caso por ejemplo de la criptorquidia, la exposición materna a tóxicos podría aumentar hasta 13 veces el riesgo de presentar dicha malformación, y la exposición paterna podría aumentarlo hasta 6 veces. Además, al construir los modelos finales de regresión logística correspondientes a las variables maternas y paternas, la exposición a tóxicos alcanzó la significación estadística en todos los grupos, incluso cuando se realizó el análisis estratificado por sexos. Por tanto, nuestros resultados apoyarían la hipótesis previamente descrita en la literatura de que la exposición parental ocupacional a disruptores endocrinos podría aumentar el riesgo de desarrollar criptorquidia e hipospadias.

5.2 Tipo de sustancias y distribución de frecuencias

En el presente estudio, sólo se tuvieron en cuenta aquellas sustancias químicas sobre las cuales existía evidencia científica previa de su comportamiento como disruptores endocrinos en la literatura.

Respecto a las madres, los productos químicos a los que estuvieron más frecuentemente expuestas fueron los tintes para cabello, laca y otros productos fijadores, esmalte de uñas y cosméticos varios (36,1%) y en el caso de los padres, los productos más frecuentes de exposición fueron las pinturas, masillas, barnices, resinas, colas y disolventes varios (37,6%), seguidos por los fitosanitarios (24,7%).

Entre estos compuestos químicos, cabe destacar los ftalatos o ésteres de ácido ftálico, usados en diversos ámbitos. Se utilizan principalmente en la fabricación de plásticos (sobre todo de PVC), pero también se usan ampliamente en el ámbito de la cosmética y perfumería (están presentes en los esmaltes de uñas, tintes para cabello, laca y otros aerosoles) y como insecticidas. Además, también se encuentran formando parte de muchos adhesivos, colas, resinas, masillas, pigmentos de pintura y varios disolventes. En 2012, un estudio realizado por Carran y Shaw, puso de manifiesto una mayor incidencia de criptorquidia e hipospadias en los hijos de los soldados neozelandeses que habían usado diariamente dibutilftalato en sus uniformes como acaricida, para evitar la transmisión de una forma de tifus en la antigua Federación de Malaya (Carran y Shaw, 2012). Entre las sustancias plastificantes, también encontramos los denominados alquifenoles, entre ellos, el bisfenol A. En un estudio realizado recientemente por un grupo de investigadores españoles, se determinaron los niveles de estos compuestos químicos en placenta y se asociaron con un aumento del riesgo de desarrollar criptorquidia e hipospadias (Fernández *et al.*, 2016).

Por otro lado, dentro del amplio grupo de los fitosanitarios existen otras sustancias además de los ftalatos, las cuales se han asociado al desarrollo de criptorquidia y/o hipospadias. Giordano y sus colaboradores en 2010, demostraron que la concentración elevada de

hexaclorobenzeno en plasma materno se asociaban a un mayor riesgo de tener hijos con hipospadias (Giordano *et al.*, 2010). García y sus colaboradores, demostraron la asociación de varias sustancias usadas como plaguicidas (piridilos, hidrocarburos alifáticos, compuestos inorgánicos y glufosinato) con el desarrollo de criptorquidia en la Comunidad Valenciana (García *et al.*, 1998). De manera similar, Fernández y sus colaboradores en 2007, demostraron la asociación de varios plaguicidas organoclorados (DDT, lindano, mirex, endosulfan) con un mayor riesgo de presentación de criptorquidia e hipospadias en Granada (Fernandez *et al.*, 2007).

Otro grupo importante de sustancias cuyo efector disruptor ha sido recientemente demostrado, son los parabenos, ampliamente usados en productos cosméticos y de higiene personal, y también presentes en desinfectantes y detergentes. Fernández y sus colaboradores en 2016, describieron su asociación con un incremento del riesgo de criptorquidia e hipospadias (Fernández *et al.*, 2016) y otros autores además, los han relacionado con un mayor riesgo de presentación de neoplasias hormonodependientes como el cáncer de mama (Darbre y Harvey, 2008; Jeong, Kim y Kim, 2017).

5.3 Análisis de los factores perinatales

La edad gestacional y en concreto, la prematuridad, se ha descrito ampliamente en la literatura científica como un factor asociado a la aparición de criptorquidia (Berkowitz *et al.*, 1995; Akre *et al.*, 1999; Pierik *et al.*, 2004; Preikša *et al.*, 2005; Damgaard *et al.*, 2008) e hipospadias (Akre *et al.*, 1999; Aschim *et al.*, 2004; Fujimoto *et al.*, 2008; Huisma, Thomas y Armstrong, 2013; Sekaran *et al.*, 2013).

En nuestro estudio, la media de edad gestacional del grupo de casos fue similar a la del grupo control y no se encontraron diferencias estadísticamente significativas (38 vs 37,93 semanas de gestación; $p=0,75$). No obstante, tras la estratificación de esta variable en tres categorías para el análisis descriptivo, observamos que el porcentaje de nacimientos prematuros fue mayor en el grupo de casos respecto al grupo control (19 vs 7,1%), siendo esta diferencia estadísticamente significativa ($p=0,027$). Posteriormente, esta variable se categorizó en sólo dos grupos (<37 o ≥ 37 semanas de gestación) para estudiar específicamente la variable derivada prematuridad. No se encontraron diferencias significativas respecto a los porcentajes en el conjunto de casos y en el subgrupo de criptorquidia, pero sí se hallaron diferencias estadísticamente significativas en el subgrupo de hipospadias respecto al grupo control (19,6 vs 10,5%; $p=0,002$). Además, al estudiar la fuerza de asociación de esta variable, se objetivó un aumento significativo del riesgo en el subgrupo de hipospadias (OR: 2,21 [1.16-4.21]). De esta manera y coincidiendo con lo descrito en la literatura, podríamos definir la prematuridad como un posible factor de riesgo en el caso del hipospadias.

Por otro lado, la variable peso al nacer supone otros de los factores clásicamente asociados a la aparición de criptorquidia e hipospadias. Según lo descrito en la literatura, el riesgo de presentar ambas malformaciones podría incrementar conforme disminuye el peso del recién nacido, siendo más pronunciado este efecto en los niños con bajo peso al nacer (< 2500 gramos) (Berkowitz *et al.*, 1995; Weidner *et al.*, 1999; Carbone *et al.*, 2007; Damgaard *et al.*, 2008; Browne *et al.*, 2009; Avilés *et al.*, 2014). En nuestro estudio, se objetivó que la media de peso al nacer del conjunto de casos era menor que la de los controles sin hallarse significación estadística (3067,29 vs 3110,74; $p=0,477$). Sin embargo, al comparar las medias del grupo de hipospadias y los controles sí se encontraron diferencias, siendo la media de peso al nacer del

grupo de hipospadias significativamente menor que la del grupo control (2929,11 vs 3110,74; $p=0,021$). Además, cuando posteriormente se dicotomizó esta variable en < 2500 y ≥ 2500 gramos para estudiar la fuerza de asociación de la variable derivada bajo peso al nacer, objetivamos un incremento del riesgo únicamente en el subgrupo de hipospadias (OR: 2.24 [1.20-4.17]). Por lo que, de igual forma que la prematuridad, podríamos definir el bajo peso al nacer como un posible factor de riesgo para el desarrollo de hipospadias pero no de criptorquidia.

En nuestra serie, el porcentaje de sujetos que presentaban el antecedente familiar de criptorquidia y/o hipospadias fue significativamente mayor en el grupo de casos respecto al grupo control (10 vs 2,9%; $p=0,002$). Este resultado parece lógico teniendo en cuenta que, para ambas malformaciones, se han descrito diversas alteraciones genéticas que podrían condicionar cierta predisposición familiar.

En el caso de la criptorquidia y según lo descrito previamente en la literatura, existiría una predisposición genética para el desarrollo de esta malformación, apareciendo en el 6% de niños con padres afectados de criptorquidia, además de haberse detectado varios marcadores genéticos (Martinetti *et al.*, 1992; Ferlin *et al.*, 2009). En nuestro subgrupo de pacientes con criptorquidia, un 11,6% de sujetos presentaron antecedentes familiares de criptorquidia, 4 de ellos en hermanos, 3 en los padres, 4 en tíos paternos y 1 en un primo paterno, lo que apoyaría la supuesta existencia de una predisposición familiar en el desarrollo de criptorquidia no sólo en familiares de primer grado (Schnack *et al.*, 2008).

Respecto al hipospadias, es frecuente observar casos familiares (Brouwers *et al.*, 2007, 2010). En nuestro grupo de pacientes con hipospadias, un total de seis pacientes presentaron antecedentes familiares de hipospadias, 3 de ellos en hermanos y 3 en sus padres. Esto supone una incidencia familiar observada del 5,6%, porcentaje similar o levemente inferior al del 7% descrito en un estudio de cohortes realizado por Schnack y sus colaboradores en 2008 (Schnack *et al.*, 2008).

Finalmente, cuando se estudió la fuerza de asociación de la variable presencia de antecedentes familiares, se observó un aumento significativo del riesgo en todos los grupos siendo la OR de 4.18 [1.67-10.49] en el conjunto de casos, de 4.11 [1.47-11.45] en el subgrupo de criptorquidia y de 3,9 [1.4-10.85] en el subgrupo de hipospadias, por lo que, podríamos considerar la presencia de antecedentes familiares de criptorquidia y/o hipospadias como un posible factor de riesgo para el desarrollo de ambas malformaciones. Además, los resultados obtenidos apoyarían la predisposición familiar previamente descrita en la literatura y resaltan claramente la importancia de los factores genéticos en la etiopatogenia de ambas malformaciones.

5.4 Análisis de los factores maternos

Según los resultados obtenidos en nuestro estudio, los factores maternos posiblemente asociados a un aumento del riesgo de desarrollo de criptorquidia e hipospadias, además de la exposición a tóxicos, serían la edad avanzada, el consumo de antiabortivos y el consumo de otros fármacos durante el embarazo. Respecto a los posibles factores de protección, encontraríamos el nivel de estudios materno en la criptorquidia y la paridad en el hipospadias.

Al comparar las medias de edad materna de los casos y los controles, objetivamos que la media de los casos era ligeramente mayor que la de los controles sin alcanzarse significación estadística (33,15 vs 32,25 años; $p=0,05$), pero cuando esta variable se estratificó en cuatro categorías para el análisis descriptivo, objetivamos que el porcentaje de madres con edad superior a los 35 años era mayor en el grupo de casos respecto al grupo control, siendo estas diferencias estadísticamente significativas (58,4 vs 41,6%; $p=0,03$). Cuando estudiamos la fuerza de asociación de la variable derivada edad materna avanzada (> 35 años), encontramos un incremento del riesgo en el conjunto de casos (OR: 1,67 [1,12-2,51]) y en el grupo de hipospadias (OR: 2,07 [1,28-3,36]). Esto coincidiría con lo previamente descrito en la literatura, ya que varios autores han descrito un mayor riesgo de hipospadias asociado con edades maternas avanzadas (Flores-Luévano *et al.*, 2003; Porter *et al.*, 2005). En el caso de la criptorquidia, existen autores que también han descrito dicha asociación (Berkowitz *et al.*, 1995; Akre *et al.*, 1999), aunque otros trabajos no lo confirman; Moller y Skakkekabeak describieron una mayor prevalencia de madres con edades avanzadas en su cohorte de pacientes con criptorquidia pero sin hallar diferencias estadísticamente significativas respecto al grupo control (Moller y Skakkebæk, 1996). Finalmente, cuando se construyeron los modelos de regresión logística, esta variable alcanzó significación estadística en todos los grupos (OR casos: 1,82 [1,14-2,92], OR criptorquidia: 1,95 [1,04-3,64] y OR hipospadias: 2,36 [1,37-4,06]), por lo que podríamos definirla como un posible factor materno de riesgo para el desarrollo de hipospadias y criptorquidia.

En nuestra serie, el porcentaje de madres que consumieron fármacos antiabortivos fue significativamente mayor en el grupo de casos respecto al grupo control (5,24% vs 0,95%; $p=0,024$). En este grupo farmacológico incluimos los fármacos usados para impedir una amenaza de aborto (acetato de medroxiprogesterona) y aquéllos utilizados para suprimir el trabajo de parto prematuro (ritodrina y nifedipina). En los casos en los que la indicación fue la amenaza de aborto, no se especificó si se trataba de un aborto precoz o tardío y por tanto, desconocemos el momento exacto de la exposición. Al estudiar la fuerza de asociación de la variable consumo de antiabortivos, ésta se asoció con un aumento significativo del riesgo en todos los grupos, objetivándose además, unos valores de los límites superiores de los correspondientes IC muy elevados (OR casos: 5,40 [1,40-38,5], OR criptorquidia: 5,06 [1,02-39,9] y OR hipospadias: 5,86 [1,28-44,9]). Posteriormente, cuando se construyeron los modelos finales de regresión logística, esta variable permaneció en el conjunto de casos y en el grupo de criptorquidia, por lo que podríamos definirla como un posible factor de riesgo para el desarrollo de ambas malformaciones. Además, lo previamente descrito en la literatura apoyaría esta hipótesis, ya que varios trabajos han demostrado los efectos adversos que estas sustancias pueden producir en la descendencia, entre ellos, la aparición de malformaciones en el tracto genital masculino (Brucker-Davis *et al.*, 2003; Kurahashi y Kishi, 2003).

De igual forma, el porcentaje de madres de la muestra que consumieron otros fármacos diferentes a los antiabortivos fue mayor en el grupo de casos respecto al grupo control, hallándose significación estadística (17,1% vs 10,2%; $p=0,002$). El grupo farmacológico más frecuentemente consumido fueron las hormonas, seguidas por los analgésicos y antipiréticos. Cuando se estudió la fuerza de asociación de esta variable, el consumo de fármacos se asoció con un aumento significativo del riesgo en el conjunto de los casos (OR: 2,02 [1,31-3,16]) y en el grupo de hipospadias (OR: 2,40 [1,44-4,04]). Posteriormente, cuando se construyeron los modelos finales de regresión logística, esta variable también alcanzó significación estadística en el conjunto de casos y en el grupo de hipospadias, por lo que podríamos considerarla como un posible factor de riesgo materno para el desarrollo de ambas malformaciones, teniendo en cuenta que podría influir más en el desarrollo de hipospadias. Cabe mencionar, que en nuestro trabajo no se estudiaron las diferentes categorías farmacológicas por separado, por lo que no podemos concluir específicamente a qué tipo de fármaco hace referencia esta asociación.

Gaspari y sus colaboradores, en un estudio de casos y controles que incluyó a 1442 niños, encontraron también una asociación significativa entre el consumo de medicamentos durante el embarazo y el aumento del riesgo de criptorquidia, hipospadias y micropene, con un recorrido amplio de valores del IC, OR: 5,87 [0,93-37,00] (Gaspari *et al.*, 2011). Por otro lado, la explicación de nuestros resultados podría recaer en el hecho de que las madres que precisaron tratamientos hormonales sustitutivos durante el embarazo (principalmente insulina y levotiroxina) tenían una DM gestacional o tipo I, o un hipotiroidismo de base, y a su vez, estos antecedentes patológicos maternos se han relacionado con un aumento de criptorquidia e hipospadias (Porter *et al.*, 2005; Virtanen *et al.*, 2006; Barthold, 2008; Browne *et al.*, 2009). Además, en el caso de los analgésicos y antipiréticos, existen varios trabajos que han asociado el consumo específico de este tipo de fármacos (acetaminofeno, ibuprofeno y AAS) durante el embarazo, con un riesgo mayor de criptorquidia e hipospadias (Jensen *et al.*, 2010; Kristensen *et al.*, 2011; Snijder *et al.*, 2012).

Cuando estudiamos la variable nivel de estudios y la estratificamos en tres categorías (básicos, medios y superiores), objetivamos que el porcentaje de madres con estudios superiores era mayor en el grupo control respecto al grupo de casos, y que éstas diferencias eran estadísticamente significativas (45,71% vs 30%; $p=0,004$). Posteriormente, al dicotomizarla en estudios básicos y superiores para estudiar su fuerza de asociación, encontramos una disminución del riesgo en el grupo de criptorquidia (OR: 0,47 [0,28-0,76]) asociada al nivel superior de estudios materno. Y posteriormente, cuando se construyeron los modelos finales de regresión logística, esta variable volvió a alcanzar significación estadística únicamente en el grupo de criptorquidia, por lo que podríamos definir el nivel superior de estudios materno como un posible factor de protección frente al desarrollo de criptorquidia. Este efecto protector podría explicarse sobre la deducción de que, a mayor nivel de estudios de la madre, menor es la probabilidad de que se dedique a una profesión que implique contacto directo con tóxicos y esto indirectamente podría disminuir el riesgo de criptorquidia, ya que ya se ha discutido con anterioridad la importancia de este factor sobre el aumento del riesgo de dicha malformación. Es decir, a mayor nivel de estudios, menor probabilidad de contacto con tóxicos y menor riesgo de criptorquidia. Por otra parte, y con independencia del contacto de tóxicos, Pierik y sus colaboradores, describieron un riesgo aumentado de desarrollo de criptorquidia e hipospadias en las madres con un nivel bajo de estudios (Pierik *et al.*, 2004), aunque nosotros no hemos podido confirmar dicho resultado en el caso del hipospadias.

En nuestra serie, el porcentaje de madres primíparas fue mayor en el grupo de casos respecto al grupo control (49,04% vs 43,80%), a la vez que el porcentaje de múltiparas fue mayor en el grupo de controles respecto a los casos (56,19% vs 50,95%) pero sin encontrarse diferencias estadísticamente significativas ($p=0,282$). Sin embargo, en el análisis de regresión logística, la paridad apareció como una variable de ajuste en el grupo de hipospadias ya que aumentaba la capacidad discriminante del modelo final (OR: 0,71 [0,43-1,16]), por lo que podríamos considerarla como un posible factor de protección frente al desarrollo de hipospadias. Este resultado coincidiría con lo previamente descrito en la literatura. En un estudio epidemiológico realizado por Akre y sus colaboradores, se objetivó que existía un mayor riesgo de aparición de hipospadias y también de criptorquidia, en las madres primíparas respecto a las múltiparas (Akre *et al.*, 1999) y de manera similar, otros autores han descrito un aumento del riesgo de ambas malformaciones relacionado con una baja paridad (Weidner *et al.*, 1999; Aschim *et al.*, 2004), aunque en nuestro estudio no hemos podido demostrar dicho efecto en la criptorquidia.

Otros factores ampliamente estudiados en la literatura como posibles factores maternos de riesgo, y sobre los cuales no hemos podido demostrar ninguna asociación en el presente estudio, son el consumo materno de tabaco y alcohol, las enfermedades ginecológicas, el

consumo de anticonceptivos, la utilización de técnicas de reproducción asistida o el antecedente de abortos previos.

5.5 Análisis de los factores paternos

Según los resultados obtenidos en nuestro estudio, los factores paternos posiblemente asociados a un aumento del riesgo de desarrollo de criptorquidia e hipospadias, además de la exposición a tóxicos, serían el consumo de tabaco y los antecedentes urológicos. Mientras que el nivel de estudios paterno se podría comportar como un factor protector en la criptorquidia.

Al estudiar la variable consumo de tabaco, ésta se estratificó inicialmente en tres categorías (no consumo, 1-10 cigarrillos por día y >10 cigarrillos), objetivándose que el porcentaje de padres no fumadores era significativamente mayor en el grupo control respecto al grupo de casos (71,90% vs 56,19; $p=0,003$) a la vez que, el porcentaje de padres fumadores de 1 a 10 cigarrillos al día era significativamente mayor en el grupo de casos respecto al grupo control (18,57% vs 10,47%; $p=0,003$). Cuando se dicotomizó esta variable para estudiar la fuerza de asociación de la variable derivada consumo de tabaco paterno, se objetivó un aumento significativo del riesgo en todos los grupos (OR casos: 2,0 [1,33-2,99], OR criptorquidia: 2,15 [1,31-3,51] y OR hipospadias: 1,86 [1,14-3,03]). Finalmente, cuando se construyeron los modelos de regresión logística, esta variable alcanzó significación estadística en los modelos finales de todos los grupos, por lo que podríamos considerarla como un posible factor paterno de riesgo para el desarrollo de criptorquidia e hipospadias. Este resultado coincide con nuestra experiencia previa (Sastre *et al.*, 2016) y también ha sido descrito por otros autores en la literatura (Pierik *et al.*, 2004).

En nuestra serie, el porcentaje de padres que presentaron algún antecedente urológico diferente al de criptorquidia o hipospadias, fue mayor en el grupo de casos respecto al grupo control hallándose significación estadística (12,37% vs 5,71%; $p=0,017$). Cuando se estudió la fuerza de asociación de esta variable, encontramos un aumento significativo del riesgo en el conjunto de casos (OR: 2,31 [1,15-4,90] y en el grupo de hipospadias (OR: 2,88 [1,31-6,52]) asociado a la presencia de antecedentes urológicos paternos. Posteriormente, cuando se construyeron los modelos de regresión logística, debido a sus valores de IC, esta variable se mantuvo como variable de ajuste en el modelo del conjunto de casos (OR: 2,09 [0,98-4,47]) y en el de criptorquidia (OR: 1,79 [0,66-4,89]) y alcanzó significación estadística en el grupo de hipospadias (OR: 2,66 [1,13-6,24]). Por lo que podríamos definirla como un posible factor de riesgo para ambas malformaciones, teniendo en cuenta que podría influir de forma más significativa en el desarrollo de hipospadias. De manera similar, Carbone y colaboradores en un estudio de casos y controles, describieron un riesgo de criptorquidia e hipospadias hasta 6 veces superior en los hijos de los padres que presentaban antecedentes urológicos (Carbone *et al.*, 2007). Entre las enfermedades urológicas paternas de los casos, destaca el antecedente de cáncer testicular en dos padres que habían estado laboralmente expuestos a tóxicos. Si recordamos la teoría del síndrome de disgenesia testicular descrita por Skakkebaek, un desequilibrio hormonal a favor de los estrógenos podría producir defectos en el sistema genital masculino vía función celular Leydig, y por otro lado, vía función celular Sertoli, podría producir una disminución de la calidad seminal y una mayor probabilidad de cáncer testicular (Skakkebaek, 2017). Puede tratarse de casualidad o causalidad, pero no podemos confirmarlo porque no hemos estudiado el riesgo de criptorquidia e hipospadias específicamente asociado a cada uno de los antecedentes urológicos descritos en la muestra.

Cuando estudiamos la variable nivel de estudios paterno y la estratificamos en tres categorías (básicos, medios y superiores), objetivamos que el porcentaje de padres con estudios superiores era mayor en el grupo control respecto al grupo de casos, y que éstas diferencias eran estadísticamente significativas (39,04% vs 16,66%; $p=0,000$). Al dicotomizarla posteriormente en estudios básicos y superiores para estudiar su fuerza de asociación, encontramos una disminución del riesgo asociada al nivel superior de estudios en el conjunto de casos (OR: 0,63 [0,42-0,93]) y en el grupo de criptorquidia (OR: 0,35 [0,22-0,57]). Posteriormente, cuando se construyeron los modelos de regresión logística, esta variable alcanzó significación estadística únicamente en el grupo de criptorquidia (OR: 0,48 [0,29-0,81]), por lo que podríamos definirla como un posible factor paterno de protección frente al desarrollo de criptorquidia. Este efecto protector podría explicarse de igual forma que en el caso del nivel de estudios materno, es decir, a mayor nivel de estudios, menor probabilidad de que los padres se dediquen a una profesión que implique el contacto directo con tóxicos y de esta manera, se reduciría indirectamente el riesgo de criptorquidia. Independientemente de esta posible relación, y al contrario que en el caso del nivel de estudios materno, no hemos encontrado estudios publicados hasta la fecha que corroboren nuestros hallazgos.

El resto de factores paternos sobre los cuales no hemos podido demostrar ninguna asociación significativa en el presente estudio, son la edad paterna avanzada y el consumo de alcohol.

Respecto a la edad paterna, al comparar las medias de edad paterna de los casos y los controles, la media de los casos fue mayor que la de los controles y estas diferencias fueron estadísticamente significativas (36,26 vs 34,74 años; $p=0,011$). Sin embargo, cuando esta variable se dicotomizó en dos categorías (<40 y ≥ 40) para estudiar la fuerza de asociación de la variable derivada edad paterna avanzada (> 40 años), no observamos un aumento significativo del riesgo en ningún grupo. Por otro lado, cuando se construyeron los modelos finales de regresión logística, la edad paterna avanzada se mantuvo como variable de ajuste en todos los grupos ya que, debido a los valores de IC de las OR (OR casos: 1,55 [0,98-2,45], OR criptorquidia: 1,26 [0,66-2,40]) y OR hipospadias: 1,46 [0,83-2,57]), aumentaba la capacidad discriminante de dichos modelos. Por lo que, a pesar de no poder definirla claramente como un factor de riesgo, sí que parece que podría influir de algún modo en el desarrollo de ambas malformaciones. Al contrario que en el caso de la edad avanzada materna, no hemos podido encontrar trabajos que corroboren nuestros hallazgos, pero sí que existen estudios recientes que han relacionado la edad paterna avanzada con una mayor incidencia de malformaciones congénitas en la descendencia (Yatsenko y Turek, 2018), por lo que se debería de tener en cuenta entre los posibles factores etiopatogénicos de hipospadias y criptorquidia en futuros estudios.

5.6 Prevalencia de asociación entre ambas malformaciones y con otras anomalías congénitas

En nuestra serie y teniendo en cuenta el conjunto de casos, las malformaciones más frecuentes fueron aquellas que afectaban al sistema genital (5,2%). Ambas malformaciones se presentaron conjuntamente en 8 pacientes de la muestra, con una tasa de asociación del 3,8%, cifra algo menor que las descritas previamente (Garat, 1987; Akre *et al.*, 1999). A pesar de haberse descrito un mayor riesgo de criptorquidia e hipospadias en relación a determinados síndromes genéticos (Manson y Carr, 2003; Chew y Hutson, 2004), en nuestra serie de casos solo encontramos 1 paciente con un defecto genético tipo síndrome de Down (0,8%) afecto de criptorquidia.

En concreto, en el subgrupo de hipospadias las malformaciones congénitas más frecuentes fueron la criptorquidia (6,5%) y la hernia inguinal (3,3%), coincidiendo con lo descrito por otros autores (Preikša *et al.*, 2005). Cabe destacar que en nuestra serie, la asociación de hipospadias con malformaciones de la vía urinaria fue muy baja, tan solo 1 paciente presentó una estenosis pieloureteral asociada (0,8%). Otras series, como la de Gerasaro y colaboradores de 401 pacientes, también reportan cifras bajas de prevalencia de malformaciones urinarias, concretamente del 1,7% (Gerasaro, Brock y Kaplan, 1986). Khuri y colaboradores tras una revisión de 1079 pacientes, concluyeron que no existía una asociación significativa entre el hipospadias y las malformaciones del tracto urinario (Khuri, Hardy y Churchill, 1981). Por este motivo y ante los resultados obtenidos, estaríamos de acuerdo con la recomendación de dichos autores de no realizar de forma rutinaria una ecografía renal para el despistaje de malformaciones en los pacientes con hipospadias, y de realizarla sólo en aquellos casos en los que se detecten malformaciones en otros sistemas.

En el subgrupo de criptorquidia, las malformaciones más frecuentes fueron los defectos del tubo neural, en concreto, dos pacientes presentaron mielomeningocele lumbosacro. En general, se ha descrito una alta incidencia de criptorquidia en los pacientes con espina bífida que podría ser resultado de una alteración en la neuromodulación del gubernaculum testis (Hutson, Beasley y Bryan, 1988). En un estudio epidemiológico de casos y controles realizado por Biggs y colaboradores, se describió un incremento del riesgo de presentación de otras malformaciones congénitas en los pacientes con criptorquidia, concretamente, un riesgo cuatro veces superior de presentar malformaciones de la vía urinaria, y un riesgo tres veces superior de malformaciones del aparato digestivo (Biggs, Baer y Critchlow, 2002). En nuestra serie, sólo un caso presentó una malformación urinaria consistente en válvulas de uretra posterior; Wong y sus colaboradores, describieron una prevalencia mayor de esta malformación en los pacientes con criptorquidia respecto a la población general, 1,2% vs 0,01% respectivamente (Wong *et al.*, 2016). De la misma manera, un solo caso se asoció a una malformación digestiva, en concreto atresia de duodeno, pero debemos tener en cuenta que se presentó en el paciente afecto de síndrome de Down, siendo muy frecuente este tipo malformación en dicho síndrome (Stoll *et al.*, 2015).

Finalmente, cuando estudiamos la fuerza de asociación de la variable presencia de otras malformaciones congénitas, no obtuvimos resultados concluyentes en ninguno de los grupos debido a los recorridos de los valores del IC95% (OR casos: 1.34 [0.55-3.28], OR criptorquidia: 1.38 [0.47-3,99] y OR hipospadias: 1,32[0.46-3,83]) por lo que no podríamos definirla claramente con un posible factor de riesgo para el desarrollo de criptorquidia y/o hipospadias.

5.7 Limitaciones del estudio

En nuestro trabajo, hemos recogido principalmente la exposición parental ocupacional a disruptores endocrinos, pero no hemos tenido en cuenta la exposición personal. Es decir, teniendo en cuenta que muchas de estas sustancias, como por ejemplo los parabenos y los ftalatos, se encuentran sobre todo en productos de uso e higiene personal (maquillaje, cremas hidratantes, champús, pasta dentífrica, tintes para cabello), podría ser que en determinados casos esta exposición se haya infraestimado. Además, el hecho de no haber recogido muestras biológicas de los individuos afectados, hace que no podamos determinar el nivel de exposición

necesario para producir los efectos adversos objeto de estudio, ni investigar la existencia o no de relaciones dosis respuesta.

Otra limitación a destacar, sería el tamaño muestral. Para la estimación del riesgo, en todas aquellas variables en las que hemos obtenido valores indeterminados, un aumento del tamaño muestral podría haber acabado de confirmar o descartar dichas asociaciones al aumentar la precisión de las OR estimadas (IC95% más estrechos).

Por otro lado, cabe destacar que a lo largo de los años se han estudiado ampliamente los factores maternos posiblemente implicados en la aparición de criptorquidia e hipospadias y más recientemente, los factores ambientales, pero no es así en el caso de los factores paternos, sobre los cuales hemos encontrado escasas investigaciones. Esto nos lleva a considerar otra posible limitación del estudio, que es el desconocimiento de la paternidad biológica de los padres entrevistados.

Finalmente, y como factor limitante más importante, encontramos el hecho de que pueden existir muchos otros factores etiológicos, tanto maternos como paternos y medioambientales, relacionados con el desarrollo de criptorquidia e hipospadias, que no hayan sido incluidos en el presente estudio ni en la literatura científica hasta la fecha actual.

CONCLUSIONES Y PERSPECTIVAS DE FUTURO

6. Conclusiones y perspectivas de futuro

- 1) La exposición parental ocupacional a disruptores endocrinos podría aumentar el riesgo de desarrollar criptorquidia e hipospadias.
- 2) La categoría profesional materna de peluquería y estética y las categorías profesionales paternas de industria y agricultura, se han asociado con un aumento del riesgo de criptorquidia e hipospadias
- 3) Las sustancias tóxicas más frecuentes de exposición han sido los ftalatos.
- 4) El bajo peso al nacer y la prematuridad podrían aumentar el riesgo de desarrollar hipospadias.
- 5) La presencia de antecedentes familiares de criptorquidia y/o hipospadias podría aumentar el riesgo de ambas malformaciones.
- 6) La edad superior a 35 años, el consumo de antiabortivos y el consumo de otros fármacos durante el embarazo, son factores maternos que podrían aumentar el riesgo de criptorquidia e hipospadias.
- 7) El consumo de tabaco y la presencia de antecedentes urológicos, son factores paternos que podría aumentar el riesgo de criptorquidia e hipospadias.
- 8) La multiparidad podría comportarse como un factor protector frente a la aparición de hipospadias.
- 9) El nivel superior de estudios materno y el paterno, podrían disminuir el riesgo de desarrollar hipospadias y criptorquidia.
- 10) La tasa de asociación entre el hipospadias y la criptorquidia ha sido del 3,8%, y no se han asociado a un aumento del riesgo de presentación de otras malformaciones congénitas.

Este estudio aporta evidencia científica a la teoría etiopatogénica de la disrupción endocrina en el desarrollo de la criptorquidia y el hipospadias, y demuestra la necesidad de realizar estudios ulteriores con mayor potencia estadística y que incluyan biomarcadores de exposición con alta validez técnica y analítica. Si nuestros resultados se confirmaran en dichos estudios, deberían existir claras repercusiones en el ámbito de la Medicina Preventiva y la Salud Laboral, de cara a aumentar las medidas de protección de los profesionales en su puesto de trabajo. Mientras tanto, debido a la existencia de numerosas sustancias actualmente bajo la sospecha de comportarse como disruptores endocrinos, y sobre las cuales no existe aún ninguna regulación legislativa respecto a su uso, resulta imprescindible que apliquemos el principio de precaución.

Finalmente, en nuestra práctica diaria asistencial, cuando los padres de un paciente con criptorquidia y/o hipospadias nos pregunten “¿Y por qué tiene esto mi hijo? ¿Es culpa nuestra?”, les podremos contestar con tranquilidad que no, que no es culpa de nadie sino que la malformación de su hijo es el resultado de la interacción de múltiples factores, y si nos preguntan cuáles son esos factores, dispondremos de la información necesaria para explicarles varios ejemplos.

BIBLIOGRAFÍA

7. Bibliografía

Acerini, C. L. *et al.* (2009) «The descriptive epidemiology of congenital and acquired cryptorchidism in a UK infant cohort.», *Archives of disease in childhood*, 94(11), pp. 868-72.

Adamovic, T. *et al.* (2012) «The p.G146A and p.P125P polymorphisms in the steroidogenic factor-1 (SF-1) gene do not affect the risk for hypospadias in Caucasians.», *Sexual development : genetics, molecular biology, evolution, endocrinology, embryology, and pathology of sex determination and differentiation*, 6(6), pp. 292-7.

Adamovic, T. y Nordenskjöld, A. (2012) «The CAG repeat polymorphism in the androgen receptor gene modifies the risk for hypospadias in Caucasians.», *BMC medical genetics*, 13(1), p. 109.

Agopian, A. J. *et al.* (2014) «Epidemiologic features of male genital malformations and subtypes in Texas», *American Journal of Medical Genetics Part A*, 164(4), pp. 943-949.

Agopian, A. J. *et al.* (2016) «Maternal hypertension and risk for hypospadias in offspring», *American Journal of Medical Genetics Part A*, 170(12), pp. 3125-3132.

Aguayo, E. C. *et al.* (2012) «Encuesta de fertilidad en pacientes operados de criptorquidia en edad pediátrica», pp. 78-81.

Akker van den, E. L. T. *et al.* (2002) «Differential Inhibition of 17 α -Hydroxylase and 17,20-Lyase Activities by Three Novel Missense CYP17 Mutations Identified in Patients with P450c17 Deficiency», *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 87(12), pp. 5714-5721.

Akre, O. *et al.* (1999) «Risk factor patterns for cryptorchidism and hypospadias.», *Epidemiology (Cambridge, Mass.)*, 10(4), pp. 364-9.

Allali, S. *et al.* (2011) «Mutation Analysis of NR5A1 Encoding Steroidogenic Factor 1 in 77 Patients with 46, XY Disorders of Sex Development (DSD) Including Hypospadias», *PLoS ONE*. Editado por J. Gromoll, 6(10), p. e24117.

Allard, S. (2000) «AMH, (beta)-catenin and Müllerian duct regression». Disponible en: <http://dev.biologists.org/content/develop/127/15/3349.full.pdf>.

Andersen, A. G. *et al.* (2000) «High frequency of sub-optimal semen quality in an unselected population of young men.», *Human reproduction (Oxford, England)*, 15(2), pp. 366-72.

Anderson, H. A. y Wolff, M. S. (2000) «Environmental contaminants in human milk.», *Journal of exposure analysis and environmental epidemiology*, 10(6 Pt 2), pp. 755-60.

Aschim, E. L. *et al.* (2004) «Risk factors for hypospadias in Norwegian boys - association with testicular dysgenesis syndrome?», *International journal of andrology*, 27(4), pp. 213-21.

Audi, L. *et al.* (2010) «Novel (60%) and recurrent (40%) androgen receptor gene mutations in a series of 59 patients with a 46,XY disorder of sex development.», *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 95(4), pp. 1876-88.

Auger, J. *et al.* (1995) «Decline in Semen Quality among Fertile Men in Paris during the Past 20 Years», *New England Journal of Medicine*. Massachusetts Medical Society, 332(5), pp. 281-285.

Avilés, L. A. *et al.* (2014) «Risk factors, prevalence trend, and clustering of hypospadias cases in Puerto Rico», *Journal of Pediatric Urology*, 10(6), pp. 1076-1082.

Barakat, A. O. (2004) «Assessment of persistent toxic substances in the environment of Egypt», *Environment International*, 30(3), pp. 309-322.

- Barthold, J. S. (2008) «Undescended testis: current theories of etiology», *Current Opinion in Urology*, 18(4), pp. 395-400.
- Barthold, J. S., Reinhardt, S. y Thorup, J. (2016) «Genetic, Maternal, and Environmental Risk Factors for Cryptorchidism: An Update.», *European journal of pediatric surgery : official journal of Austrian Association of Pediatric Surgery ... [et al] = Zeitschrift fur Kinderchirurgie*, 26(5), pp. 399-408.
- Baskin, L. S. (2000) «HYPOSPADIAS AND URETHRAL DEVELOPMENT», *The Journal of Urology*. Elsevier, 163(3), pp. 951-956.
- Beleza-Meireles, A. et al. (2007) «FGFR2, FGF8, FGF10 and BMP7 as candidate genes for hypospadias», *European Journal of Human Genetics*, 15(4), pp. 405-410.
- Berkowitz, G. S. et al. (1993) «Prevalence and natural history of cryptorchidism.», *Pediatrics*, 92(1), pp. 44-9.
- Berkowitz, G. S. et al. (1995) «Maternal and neonatal risk factors for cryptorchidism.», *Epidemiology (Cambridge, Mass.)*, 6(2), pp. 127-31.
- Bianca, S. et al. (2003) «Elevated incidence of hypospadias in two sicilian towns where exposure to industrial and agricultural pollutants is high», *Reproductive Toxicology*. Pergamon, 17(5), pp. 539-545.
- Biggs, M. Lou, Baer, A. y Critchlow, C. W. (2002) «Maternal, delivery, and perinatal characteristics associated with cryptorchidism: a population-based case-control study among births in Washington State.», *Epidemiology (Cambridge, Mass.)*, 13(2), pp. 197-204.
- Bilbao, J. R. et al. (1998) «A novel missense (R80W) mutation in 17-beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 3 gene associated with male pseudohermaphroditism.», *European journal of endocrinology*, 139(3), pp. 330-3.
- Botta, S., Cunha, G. R. y Baskin, L. S. (2014) «Do endocrine disruptors cause hypospadias?», *Translational andrology and urology*, 3(4), pp. 330-9.
- Bouvattier, C. (2013) «[How and when to evaluate hypospadias?].», *Archives de pediatrie : organe officiel de la Societe francaise de pediatrie*, 20 Suppl 1, pp. S5-S10.
- Brouwers, M. M. et al. (2007) «Risk factors for hypospadias», *European Journal of Pediatrics*, 166(7), pp. 671-678.
- Brouwers, M. M. et al. (2010) «Hypospadias: risk factor patterns and different phenotypes», *BJU International*, 105(2), pp. 254-262.
- Browne, M. L. et al. (2009) «Maternal thyroid disease, thyroid medication use, and selected birth defects in the National Birth Defects Prevention Study», *Birth Defects Research Part A: Clinical and Molecular Teratology*, 85(7), pp. 621-628.
- Brucker-Davis, F. et al. (2003) «Update on cryptorchidism: endocrine, environmental and therapeutic aspects.», *Journal of endocrinological investigation*, 26(6), pp. 575-87.
- Canon, S. et al. (2012) «Epidemiological assessment of hypospadias by degree of severity.», *The Journal of urology*, 188(6), pp. 2362-6.
- Capel, B. (2000) «The battle of the sexes». Disponible en: https://ac.els-cdn.com/S0925477399003275/1-s2.0-S0925477399003275-main.pdf?_tid=1fffb703-30ce-4000-b71d-e3b6a20aad1&acdnat=1520530455_209ddd7d0abf3a14d0c8543897497d00.
- Carbone, P. et al. (2007) «The possible role of endocrine disrupting chemicals in the aetiology of

- cryptorchidism and hypospadias: A population-based case-control study in rural Sicily», *International Journal of Andrology*, 30(1), pp. 3-13.
- Carmichael, S. L. *et al.* (2012) «Nutritional Factors and Hypospadias Risks», *Paediatric and Perinatal Epidemiology*, 26(4), pp. 353-360.
- Carmichael, S. L. *et al.* (2013) «Hypospadias and Genes Related to Genital Tubercle and Early Urethral Development», *The Journal of Urology*, 190(5), pp. 1884-1892.
- Carmichael, S. L. *et al.* (2013) «Hypospadias and Residential Proximity to Pesticide Applications», *PEDIATRICS*, 132(5), pp. e1216-e1226.
- Carmichael, S. L. *et al.* (2014) «Hypospadias and variants in genes related to sex hormone biosynthesis and metabolism», *Andrology*, 2(1), pp. 130-137.
- Carran, M. y Shaw, I. C. (2012) «New Zealand Malayan war veterans' exposure to dibutylphthalate is associated with an increased incidence of cryptorchidism, hypospadias and breast cancer in their children.», *The New Zealand medical journal*, 125(1358), pp. 52-63.
- Chen, T. *et al.* (2007) «Mutation screening of BMP4, BMP7, HOXA4 and HOXB6 genes in Chinese patients with hypospadias», *European Journal of Human Genetics*. Nature Publishing Group, 15(1), pp. 23-28.
- Chew, G. y Hutson, J. M. (2004) «Incidence of cryptorchidism and ascending testes in Trisomy 21: A 10 year retrospective review», *Pediatric Surgery International*, 20(10), pp. 744-747.
- Choi, H. *et al.* (2012) «The association between some endocrine disruptors and hypospadias in biological samples.», *Journal of environmental science and health. Part A, Toxic/hazardous substances & environmental engineering*, 47(13), pp. 2173-9.
- Ciaccio, M. *et al.* (2012) «Preserved Fertility in a Patient with a 46,XY Disorder of Sex Development due to a New Heterozygous Mutation in the *NR5A1/SF-1* Gene: Evidence of 46,XY and 46,XX Gonadal Dysgenesis Phenotype Variability in Multiple Members of an Affected Kindred», *Hormone Research in Paediatrics*, 78(2), pp. 119-126.
- Clark, M. M., Crews, D. y Galef, B. G. (1993) «Androgen mediated effects of male fetuses on the behavior of dams late in pregnancy», *Developmental Psychobiology*, 26(1), pp. 25-35.
- De Cock, M. *et al.* (2014) «Prenatal exposure to endocrine disrupting chemicals in relation to thyroid hormone levels in infants – a Dutch prospective cohort study», *Environmental Health*, 13(1), p. 106.
- Codner, E. *et al.* (2004) «Molecular Study of the 3 β -Hydroxysteroid Dehydrogenase Gene Type II in Patients with Hypospadias», *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 89(2), pp. 957-964.
- Colborn, T., vom Saal, F. S. y Soto, A. M. (1993) «Developmental effects of endocrine-disrupting chemicals in wildlife and humans.», *Environmental health perspectives*. National Institute of Environmental Health Science, 101(5), pp. 378-84.
- COM (1999) «COMISIÓN DE LAS COMUNIDADES EUROPEAS». Disponible en: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/ES/TXT/PDF/?uri=CELEX:51999DC0706&from=EN>.
- Conlon, J. L. (2017) «Diethylstilbestrol», *Journal of the American Academy of Physician Assistants*, 30(2), pp. 49-52.
- Consejo, A. L. y Europeo, A. L. P. (2004) «Comunicación de la Comisión al Consejo, al Parlamento Europeo y al Comité Económico y Social Europeo “Plan de acción europeo de medio ambiente y

salud (2004-2010)”, (2004). Disponible en: <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/ES/TXT/PDF/?uri=CELEX:52004DC0416&from=ES>.

Cortes, D. *et al.* (2008) «The True Incidence of Cryptorchidism in Denmark», *The Journal of Urology*, 179(1), pp. 314-318.

Couse, J. F. y Korach, K. S. (1999) «Reproductive phenotypes in the estrogen receptor-alpha knockout mouse.», *Annales d'endocrinologie*, 60(2), pp. 143-8.

Damase-Michel, C. *et al.* (2014) «Évaluation des médicaments chez la femme enceinte : à propos de la base de données française EFEMERIS», *Thérapie*, 69(1), pp. 91-100.

Damgaard, I. N. *et al.* (2008) «Risk factors for congenital cryptorchidism in a prospective birth cohort study.», *PLoS one*. Public Library of Science, 3(8), p. e3051.

Darbre, P. D. y Harvey, P. W. (2008) «Paraben esters: review of recent studies of endocrine toxicity, absorption, esterase and human exposure, and discussion of potential human health risks», *Journal of Applied Toxicology*. Wiley-Blackwell, 28(5), pp. 561-578.

Deeb, A. *et al.* (2005) «Correlation between genotype, phenotype and sex of rearing in 111 patients with partial androgen insensitivity syndrome.», *Clinical endocrinology*, 63(1), pp. 56-62.

Depue, R. H. (1984) «Maternal and gestational factors affecting the risk of cryptorchidism and inguinal hernia.», *International journal of epidemiology*, 13(3), pp. 311-8.

Dollé, P. *et al.* (1991) «Hox-4 genes and the morphogenesis of mammalian genitalia», *Genes and Development*, 5(10), pp. 1767-1776.

Falcón, M. *et al.* (2004) «HCH and DDT residues in human placentas in Murcia (Spain).», *Toxicology*, 195(2-3), pp. 203-8.

Ferlin, A. *et al.* (2009) «Mutations in INSL3 and RXFP2 genes in cryptorchid boys», *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1160(1), pp. 213-214.

Fernandez-Alba, A. R. *et al.* (1998) «Comparison of various sample handling and analytical procedures for the monitoring of pesticides and metabolites in ground waters.», *Journal of chromatography. A*, 823(1-2), pp. 35-47.

Fernández-Cancio, M. *et al.* (2011) «SRD5A2 gene mutations and polymorphisms in Spanish 46,XY patients with a disorder of sex differentiation.», *International journal of andrology*, 34(6 Pt 2), pp. e526-35.

Fernandez, M. F. *et al.* (2007) «Human exposure to endocrine-disrupting chemicals and prenatal risk factors for cryptorchidism and hypospadias: a nested case-control study.», *Environmental health perspectives*, 115 Suppl 1(S-1), pp. 8-14.

Fernández, M. F. *et al.* (2016) «Bisphenol A and other phenols in human placenta from children with cryptorchidism or hypospadias», *Reproductive Toxicology*. Pergamon, 59, pp. 89-95.

Flores-Luévano, S. *et al.* (2003) «[DDT/DDE concentrations and risk of hypospadias. Pilot case-control study].», *Salud publica de Mexico*, 45(6), pp. 431-8.

Forest, M.G. *Diagnosis and treatment of disorders of sexual development*. En: DE GROOT, L., ed. *Endocrinology*. 2 ed. Philadelphia, W.B. Saunders, 1994. pp 1901-37.

Fujimoto, T. *et al.* (2008) «Placental insufficiency in early gestation is associated with hypospadias», *Journal of Pediatric Surgery*, 43(2), pp. 358-361.

Garat, J. (1987) «Malformaciones del aparato urogenital», en Garat, J. y Gosálbez, R. (eds.)

Urología Pediátrica. 1ª. Barcelona: Salvat Editores, pp. 313-96.

García-Rodríguez, J. *et al.* (1996) «Exposure to pesticides and cryptorchidism: geographical evidence of a possible association.», *Environmental health perspectives*. National Institute of Environmental Health Science, 104(10), pp. 1090-5.

García, A. M. *et al.* (1998) «Paternal exposure to pesticides and congenital malformations.», *Scandinavian journal of work, environment & health*, 24(6), pp. 473-80.

Gaspari, L. *et al.* (2011) «Prenatal environmental risk factors for genital malformations in a population of 1442 French male newborns: a nested case-control study.», *Human reproduction (Oxford, England)*, 26(11), pp. 3155-62.

Gaspari, L. *et al.* (2011) «Prenatal environmental risk factors for genital malformations in a population of 1442 French male newborns: a nested case-control study», *Human Reproduction*, 26(11), pp. 3155-3162.

Gerasaro, T. S., Brock, W. A. y Kaplan, G. W. (1986) «Upper Urinary Tract Anomalies Associated With Congenital Hypospadias: Is Screening Necessary?», *The Journal of Urology*. Elsevier, 135(3), pp. 537-538.

Ghirri, P. *et al.* (2002) «Incidence at birth and natural history of cryptorchidism: a study of 10,730 consecutive male infants.», *Journal of endocrinological investigation*, 25(8), pp. 709-15.

Gill, S. K. *et al.* (2012) «Association between maternal age and birth defects of unknown etiology: United States, 1997-2007.», *Birth defects research. Part A, Clinical and molecular teratology*, 94(12), pp. 1010-8.

Giordano, F. *et al.* (2010) «Maternal exposures to endocrine disrupting chemicals and hypospadias in offspring», *Birth Defects Research Part A: Clinical and Molecular Teratology*. Wiley-Blackwell, 88(4), p. NA-NA.

Goodfellow, P. N. y Camerino, G. (1999) «DAX-1, an "antitestis" gene.», *Cellular and molecular life sciences : CMLS*, 55(6-7), pp. 857-63.

Goodfellow, P. N. y Lovell-Badge, R. (1993) «SRY and Sex Determination in Mammals», *Annual Review of Genetics*, 27(1), pp. 71-92.

Goodman, F. R. y Scambler, P. J. (2001) «Human HOX gene mutations.», *Clinical genetics*, 59(1), pp. 1-11.

Gracia, J. *et al.* (1997) «Spontaneous ascent of the testis.», *British journal of urology*, 79(1), pp. 113-5.

De Grandi, A. *et al.* (2000) «The expression pattern of a mouse doublesex-related gene is consistent with a role in gonadal differentiation», *Mechanisms of Development*. Elsevier, 90(2), pp. 323-326.

Greenhill, C. (2014) «Development: Hypospadias linked with maternal hypertension.», *Nature reviews. Endocrinology*, 10(4), p. 189.

Grimes, D. A. y Schulz, K. F. (2005) «Epidemiology 3: Refining clinical diagnosis with likelihood ratios.», *Lancet (London, England)*, 365(9469), pp. 1500-5.

Grimmond, S. *et al.* (2000) «Sexually dimorphic expression of protease nexin-1 and vanin-1 in the developing mouse gonad prior to overt differentiation suggests a role in mammalian sexual development.», *Human molecular genetics*, 9(10), pp. 1553-60.

Grumbach, M.M. y Conte, F.A. *Disorders of sex differentiation*. En: Wilson, J. D.; Foster, D.W. y

- Larsen, P. R., eds. *Williams Textbook of Endocrinology*. Philadelphia, W. B. Saunders, 1998. pp 1303-425.
- Haase, H. *et al.* (2016) «Immunotoxicity Monitoring in a Population Exposed to Polychlorinated Biphenyls.», *International journal of environmental research and public health*. Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI), 13(3).
- Harrison, S. M. *et al.* (2013) «Screening and familial characterization of copy-number variations in NR5A1 in 46,XY disorders of sex development and premature ovarian failure.», *American journal of medical genetics. Part A*, 161A(10), pp. 2487-94.
- Hernández, F., Beltrán, J. y Sancho, J. V (1993) «Study of multi-residue methods for the determination of selected pesticides in groundwater.», *The Science of the total environment*, 132(2-3), pp. 297-312.
- Hjertkvist, M., Damber, J. E. y Bergh, A. (1989) «Cryptorchidism: a registry based study in Sweden on some factors of possible aetiological importance.», *Journal of epidemiology and community health*, 43(4), pp. 324-9.
- Hoover, R. N. *et al.* (2011) «Adverse Health Outcomes in Women Exposed In Utero to Diethylstilbestrol», *New England Journal of Medicine*, 365(14), pp. 1304-1314.
- Huisma, F., Thomas, M. y Armstrong, L. (2013) «Severe hypospadias and its association with maternal-placental factors.», *American journal of medical genetics. Part A*, 161A(9), pp. 2183-7.
- Husmann, D. A. (2002) «Micropenis: an animal model and its human correlates.», *Advances in experimental medicine and biology*, 511, pp. 41-54; discussion 54-6.
- Husmann, D. A. y Levy, J. B. (1995) «Current concepts in the pathophysiology of testicular undescend.», *Urology*, 46(2), pp. 267-76.
- Hutson, J. M., Beasley, S. W. y Bryan, A. D. (1988) «Cryptorchidism in spina bifida and spinal cord transection: a clue to the mechanism of transinguinal descent of the testis.», *Journal of pediatric surgery*, 23(3), pp. 275-7.
- Irvine, D. S. (2000) «Male reproductive health: cause for concern?», *Andrologia*, 32(4-5), pp. 195-208.
- Irvine, S. *et al.* (1996) «Evidence of deteriorating semen quality in the United Kingdom: birth cohort study in 577 men in Scotland over 11 years.», *BMJ (Clinical research ed.)*. British Medical Journal Publishing Group, 312(7029), pp. 467-71.
- Jensen, M. S. *et al.* (2007) «Cryptorchidism according to maternal gestational smoking.», *Epidemiology (Cambridge, Mass.)*, 18(2), pp. 220-5.
- Jensen, M. S. *et al.* (2010) «Maternal Use of Acetaminophen, Ibuprofen, and Acetylsalicylic Acid During Pregnancy and Risk of Cryptorchidism», *Epidemiology*, 21(6), pp. 779-785.
- Jensen, M. S., Bonde, J. P. y Olsen, J. (2007) «Prenatal alcohol exposure and cryptorchidism.», *Acta paediatrica (Oslo, Norway : 1992)*, 96(11), pp. 1681-5.
- Jeong, H., Kim, J. y Kim, Y. (2017) «Identification of Linkages between EDCs in Personal Care Products and Breast Cancer through Data Integration Combined with Gene Network Analysis.», *International journal of environmental research and public health*. Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI), 14(10).
- Jin, L. *et al.* (1997) «Several synthetic chemicals inhibit progesterone receptor-mediated transactivation in yeast.», *Biochemical and biophysical research communications*, 233(1), pp.

139-46.

Jones, M. E. *et al.* (1998) «Prenatal risk factors for cryptorchidism: a record linkage study.», *Paediatric and perinatal epidemiology*, 12(4), pp. 383-96.

Jørgensen, K. T. *et al.* (2013) «Risk of cryptorchidism and hypospadias among boys of maternal hairdressers - a Danish population-based cohort study.», *Scandinavian journal of work, environment & health*, 39(3), pp. 302-9.

Josso, N. *et al.* (1997) «Clinical aspects and molecular genetics of the persistent müllerian duct syndrome.», *Clinical endocrinology*, 47(2), pp. 137-44.

Kalfa, N. *et al.* (2011) «Polymorphisms of MAMLD1 gene in hypospadias.», *Journal of pediatric urology*, 7(6), pp. 585-91.

Kalfa, N. *et al.* (2012) «Screening of MAMLD1 Mutations in 70 Children with 46,XY DSD: Identification and Functional Analysis of Two New Mutations», *PLoS ONE*. Editado por I. Agoulnik. Public Library of Science, 7(3), p. e32505.

Kalfa, N. *et al.* (2013) «Minor hypospadias: the "tip of the iceberg" of the partial androgen insensitivity syndrome.», *PLoS one*. Editado por E. Wilson, 8(4), p. e61824.

Kalfa, N. *et al.* (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*, 68(6), pp. 1023-1030.

Källén, K. (2002) «Role of maternal smoking and maternal reproductive history in the etiology of hypospadias in the offspring.», *Teratology*, 66(4), pp. 185-91.

Khuri, F. J., Hardy, B. E. y Churchill, B. M. (1981) «Urologic anomalies associated with hypospadias.», *The Urologic clinics of North America*, 8(3), pp. 565-71.

Kojima, Y. *et al.* (2009) «Advances in Molecular Genetics of Cryptorchidism», *Urology*, 74(3), pp. 571-578.

Kristensen, D. M. *et al.* (2011) «Intrauterine exposure to mild analgesics is a risk factor for development of male reproductive disorders in human and rat», *Human Reproduction*, 26(1), pp. 235-244.

Kurahashi, N. y Kishi, R. (2003) «[A review of epidemiological studies about the incidence and etiological factors of cryptorchidism--relevance to endocrine-disrupting chemicals].», *Nihon eiseigaku zasshi. Japanese journal of hygiene*, 57(4), pp. 636-44.

Latronico, A. C. y Arnhold, I. J. P. (2012) «Inactivating mutations of the human luteinizing hormone receptor in both sexes.», *Seminars in reproductive medicine*, 30(5), pp. 382-6.

Longnecker, M. P. *et al.* (2002) «Maternal serum level of 1,1-dichloro-2,2-bis(p-chlorophenyl)ethylene and risk of cryptorchidism, hypospadias, and polythelia among male offspring.», *American journal of epidemiology*, 155(4), pp. 313-22.

M. Waliszewski, A. A. Aguirre, R. M, S. *et al.* (2001) «Organochlorine Pesticide Levels in Maternal Adipose Tissue, Maternal Blood Serum, Umbilical Blood Serum, and Milk from Inhabitants of Veracruz, Mexico», *Archives of Environmental Contamination and Toxicology*, 40(3), pp. 432-438.

Maimoun, L. *et al.* (2011) «Phenotypical, biological, and molecular heterogeneity of 5 α -reductase deficiency: an extensive international experience of 55 patients.», *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 96(2), pp. 296-307.

- Main, K. M. *et al.* (2006) «Human breast milk contamination with phthalates and alterations of endogenous reproductive hormones in infants three months of age.», *Environmental health perspectives*, 114(2), pp. 270-6.
- Main, K. M. *et al.* (2010) «Genital anomalies in boys and the environment.», *Best practice & research. Clinical endocrinology & metabolism*, 24(2), pp. 279-89.
- Manson, J. M. y Carr, M. C. (2003) «Molecular Epidemiology of Hypospadias: Review of Genetic and Environmental Risk Factors», *Birth Defects Research Part A - Clinical and Molecular Teratology*, 67(10), pp. 825-836.
- Martinetti, M. *et al.* (1992) «Immunogenetic and hormonal study of cryptorchidism.», *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. Oxford University Press, 74(1), pp. 39-42.
- Massaro, P. A. *et al.* (2015) «Does Intracytoplasmic Sperm Injection Pose an Increased Risk of Genitourinary Congenital Malformations in Offspring Compared to In Vitro Fertilization? A Systematic Review and Meta-Analysis», *The Journal of Urology*, 193(5), pp. 1837-1842.
- Mavrogenis, S. y Czeizel, A. E. (2013) «Trends in the prevalence of recorded isolated hypospadias in Hungarian newborn infants during the last 50 years – A population-based study», *Reproductive Toxicology*, 42, pp. 251-255.
- Michalakis, M. *et al.* (2014) «Hypospadias in offspring is associated with chronic exposure of parents to organophosphate and organochlorine pesticides.», *Toxicology letters*, 230(2), pp. 139-45.
- Moller, H. y Skakkebaek, N. E. (1996) «Risks of testicular cancer and cryptorchidism in relation to socio-economic status and related factors: Case-control studies in Denmark», *International Journal of Cancer*, 66(3), pp. 287-293.
- Møller, H. y Weidner, I. S. (1999) «Epidemiology of cryptorchidism and hypospadias.», *Epidemiology (Cambridge, Mass.)*, 10(4), pp. 352-4.
- Morales-Suárez-Varela, M. M. *et al.* (2011) «Parental occupational exposure to endocrine disrupting chemicals and male genital malformations: a study in the Danish National Birth Cohort study.», *Environmental health : a global access science source*. BioMed Central, 10(1), p. 3.
- Nagamine, C. M. *et al.* (1999) «Sex Reversal Caused by *Mus musculus domesticus* Y Chromosomes Linked to Variant Expression of the Testis-Determining Gene *Sry*», *Developmental Biology*. Academic Press, 216(1), pp. 182-194.
- Nassar, N., Bower, C. y Barker, A. (2007) «Increasing prevalence of hypospadias in Western Australia, 1980-2000.», *Archives of disease in childhood*. BMJ Publishing Group, 92(7), pp. 580-4.
- Nemec, S. F. *et al.* (2012) «Male genital abnormalities in intrauterine growth restriction», *Prenatal Diagnosis*, 32(5), pp. 427-431.
- Newbold, R. R., Padilla-Banks, E. y Jefferson, W. N. (2006) «Adverse Effects of the Model Environmental Estrogen Diethylstilbestrol Are Transmitted to Subsequent Generations», *Endocrinology*, 147(6), pp. s11-s17.
- Nordenvall, A. S. *et al.* (2014) «Population based nationwide study of hypospadias in Sweden, 1973 to 2009: incidence and risk factors.», *The Journal of urology*, 191(3), pp. 783-9.
- Ogata, T. *et al.* (2000) «Genetic evidence for a novel gene(s) involved in urogenital development on 10q26», *Kidney International*. Elsevier, 58(6), pp. 2281-2290.

- Ogata, T. *et al.* (2012) «MAMLD1 and 46,XY Disorders of Sex Development», *Seminars in Reproductive Medicine*, 30(05), pp. 410-416.
- Olea, N. *et al.* (1999) «Inadvertent exposure to xenoestrogens in children.», *Toxicology and industrial health*, 15(1-2), pp. 151-8.
- Olea, N. y Fernandez, M. F. (2007) «Chemicals in the environment and human male fertility.», *Occupational and environmental medicine*. BMJ Publishing Group Ltd, 64(7), pp. 430-1.
- Pajares, S. *et al.* (2013) «Role of creatine as biomarker of mitochondrial diseases», *Molecular Genetics and Metabolism*, 108(2), pp. 119-124.
- Palmer, J. R. *et al.* (2002) «Risk of breast cancer in women exposed to diethylstilbestrol in utero: preliminary results (United States).», *Cancer causes & control : CCC*, 13(8), pp. 753-8.
- Paris, F. *et al.* (2002) «Phenylphenols, biphenols, bisphenol-A and 4-tert-octylphenol exhibit alpha and beta estrogen activities and antiandrogen activity in reporter cell lines.», *Molecular and cellular endocrinology*, 193(1-2), pp. 43-9.
- Parr, B. A. y McMahon, A. P. (1998) «Sexually dimorphic development of the mammalian reproductive tract requires Wnt-7a», *Nature*, 395(6703), pp. 707-710.
- Paulozzi, L. J., Erickson, J. D. y Jackson, R. J. (1997) «Hypospadias trends in two US surveillance systems.», *Pediatrics*, 100(5), pp. 831-4.
- Pepe, M. S. *et al.* (2004) «Limitations of the odds ratio in gauging the performance of a diagnostic, prognostic, or screening marker.», *American journal of epidemiology*, 159(9), pp. 882-90.
- Pettersson, A. *et al.* (2007) «Age at Surgery for Undescended Testis and Risk of Testicular Cancer», *New England Journal of Medicine*, 356(18), pp. 1835-1841.
- Pierik, F. H. *et al.* (2004) «Maternal and paternal risk factors for cryptorchidism and hypospadias: a case-control study in newborn boys.», *Environmental health perspectives*. National Institute of Environmental Health Science, 112(15), pp. 1570-6.
- Polder, A. *et al.* (2003) «Geographic variation of chlorinated pesticides, toxaphenes and PCBs in human milk from sub-arctic and arctic locations in Russia», *Science of The Total Environment*, 306(1-3), pp. 179-195.
- Porter, M. P. *et al.* (2005) «Hypospadias in Washington State: Maternal Risk Factors and Prevalence Trends», *PEDIATRICS*, 115(4), pp. e495-e499.
- Preikša, R. T. *et al.* (2005) «Higher than expected prevalence of congenital cryptorchidism in Lithuania: a study of 1204 boys at birth and 1 year follow-up», *Human Reproduction*, 20(7), pp. 1928-1932.
- Qin, X.-Y. *et al.* (2012) «Individual Variation of the Genetic Response to Bisphenol A in Human Foreskin Fibroblast Cells Derived from Cryptorchidism and Hypospadias Patients», *PLoS ONE*. Editado por G. Livera. Public Library of Science, 7(12), p. e52756.
- Rabinowitz, R. y Hulbert, W. C. (1997) «Late presentation of cryptorchidism: the etiology of testicular re-ascent.», *The Journal of urology*, 157(5), pp. 1892-4.
- Raymond, C. S. *et al.* (1999) «A region of human chromosome 9p required for testis development contains two genes related to known sexual regulators.», *Human molecular genetics*, 8(6), pp. 989-96.
- Rignell-Hydbom, A. *et al.* (2012) «A nested case-control study of intrauterine exposure to

persistent organochlorine pollutants and the risk of hypospadias.», *PloS one*. Editado por J.-M. A. Lobaccaro, 7(9), p. e44767.

Rodríguez-Pinilla, E. *et al.* (2008) «Risk of hypospadias in newborn infants exposed to valproic acid during the first trimester of pregnancy: a case-control study in Spain.», *Drug safety*, 31(6), pp. 537-43.

Saiyed, H. *et al.* (2003) «Effect of endosulfan on male reproductive development.», *Environmental health perspectives*, 111(16), pp. 1958-62.

Sastre, B. E. *et al.* (2016) «Exposición a disruptores endocrinos y otros factores paternos en la etiología del hipospadias y la criptorquidia», pp. 128-132.

Sathyanarayana, S. *et al.* (2017) «Early Prenatal Phthalate Exposure, Sex Steroid Hormones, and Birth Outcomes.», *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 102(6), pp. 1870-1878.

Schmahl, J. *et al.* (2000) «Sry induces cell proliferation in the mouse gonad.», *Development (Cambridge, England)*, 127(1), pp. 65-73.

Schnack, T. H., Zdravkovic, S., Myrup, C., Westergaard, T., Wohlfahrt, J., *et al.* (2008) «Familial aggregation of cryptorchidism--a nationwide cohort study.», *American journal of epidemiology*, 167(12), pp. 1453-7.

Schnack, T. H., Zdravkovic, S., Myrup, C., Westergaard, T., Christensen, K., *et al.* (2008) «Familial aggregation of hypospadias: a cohort study.», *American journal of epidemiology*, 167(3), pp. 251-6.

Sekaran, P. *et al.* (2013) «Increased Occurrence of Disorders of Sex Development, Prematurity and Intrauterine Growth Restriction in Children with Proximal Hypospadias Associated with Undescended Testes», *The Journal of Urology*, 189(5), pp. 1892-1896.

Sharpe, R. M. (2006) «Pathways of endocrine disruption during male sexual differentiation and masculinisation», *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*, 20(1), pp. 91-110..

Shih, E. M. y Graham, J. M. (2014) «Review of genetic and environmental factors leading to hypospadias», *European Journal of Medical Genetics*, 57(8), pp. 453-463.

Siddiqui, M. K. J. *et al.* (2003) «Persistent chlorinated pesticides and intra-uterine foetal growth retardation: a possible association.», *International archives of occupational and environmental health*, 76(1), pp. 75-80.

Silver, R. I. *et al.* (1999) «In vitro fertilization is associated with an increased risk of hypospadias.», *The Journal of urology*, 161(6), pp. 1954-7.

Simonich, S. L. y Hites, R. A. (1995) «Global distribution of persistent organochlorine compounds.», *Science (New York, N.Y.)*, 269(5232), pp. 1851-4.

Simpson, J. L. (2014) «Birth defects and assisted reproductive technologies.», *Seminars in fetal & neonatal medicine*, 19(3), pp. 177-82.

Skakkebaek, N. E. (2017) «Sperm counts, testicular cancers, and the environment.», *BMJ (Clinical research ed.)*, 359, p. j4517.

Skakkebaek, N. E., Rajpert-De Meyts, E. y Main, K. M. (2001) «Testicular dysgenesis syndrome: an increasingly common developmental disorder with environmental aspects.», *Human reproduction (Oxford, England)*, 16(5), pp. 972-8.

Smarr, M. M., Kannan, K. y Buck Louis, G. M. (2016) «Endocrine disrupting chemicals and

- endometriosis», *Fertility and Sterility*, 106(4), pp. 959-966.
- Snijder, C. A. *et al.* (2012) «Intrauterine exposure to mild analgesics during pregnancy and the occurrence of cryptorchidism and hypospadias in the offspring: the Generation R Study», *Human Reproduction*, 27(4), pp. 1191-1201.
- Soto, A. M., Chung, K. L. y Sonnenschein, C. (1994) «The pesticides endosulfan, toxaphene, and dieldrin have estrogenic effects on human estrogen-sensitive cells.», *Environmental health perspectives*, 102(4), pp. 380-3.
- Stoll, C. *et al.* (1990) «Genetic and environmental factors in hypospadias.», *Journal of medical genetics*, 27(9), pp. 559-63.
- Stoll, C. *et al.* (2015) «Associated congenital anomalies among cases with Down syndrome», *European Journal of Medical Genetics*. Elsevier Masson SAS, 58(12), pp. 674-680.
- Sultan, C. *et al.* (2001) «Disorders linked to insufficient androgen action in male children.», *Human reproduction update*, 7(3), pp. 314-22.
- Swain, A. *et al.* (1998) «Dax1 antagonizes Sry action in mammalian sex determination», *Nature*, 391(6669), pp. 761-767.
- Swain, A. y Lovell-badge, R. (1999) «Mammalian sex determination: a molecular drama
Mammalian sex determination: a molecular drama», pp. 755-767.
- Tantawy, S. *et al.* (2014) «Analysis of the gene coding for steroidogenic factor 1 (SF1, NR5A1) in a cohort of 50 Egyptian patients with 46,XY disorders of sex development», *European Journal of Endocrinology*, 170(5), pp. 759-767.
- Thorup, J. *et al.* (2007) «Surgical treatment of undescended testes», *Acta Paediatrica*, 96(5), pp. 631-637.
- Toppari, J. *et al.* (1996) «Male reproductive health and environmental xenoestrogens.», *Environmental health perspectives*, 104 Suppl 4, pp. 741-803.
- Toppari, J., Kaleva, M. y Virtanen, H. E. (2001) «Trends in the incidence of cryptorchidism and hypospadias, and methodological limitations of registry-based data.», *Human reproduction update*, 7(3), pp. 282-6.
- Toufaily, M. H. *et al.* (2018) «Hypospadias, Intrauterine Growth Restriction, and Abnormalities of the Placenta.», *Birth defects research*, 110(2), pp. 122-127.
- UNICEF (2006) «Convención sobre los Derechos del Niño», *Unicef*, p. 44. Disponible en: <http://www2.ohchr.org/spanish/law/crc.htm>.
- Vainio, S. *et al.* (1999) «Female development in mammals is regulated by Wnt-4 signalling», *Nature*, 397(6718), pp. 405-409.
- Valent, F. *et al.* (2004) «Burden of disease attributable to selected environmental factors and injury among children and adolescents in Europe», *The Lancet*, 363(9426), pp. 2032-2039.
- Verdoux, H. *et al.* (2007) «Serious psychiatric outcome of subjects prenatally exposed to diethylstilboestrol in the E3N cohort study», *Psychological Medicine*, 37(09), p. 1315.
- Virtanen, H. E. *et al.* (2006) «Mild Gestational Diabetes as a Risk Factor for Congenital Cryptorchidism», *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 91(12), pp. 4862-4865.
- Virtanen, H. E. *et al.* (2007) «Development and descent of the testis in relation to cryptorchidism», *Acta Paediatrica*, 96(5), pp. 622-627.

- Virtanen, H. E. y Toppari, J. (2015) «Cryptorchidism and Fertility.», *Endocrinology and metabolism clinics of North America*, 44(4), pp. 751-60.
- Vos, J. G. et al. (2000) «Health Effects of Endocrine-Disrupting Chemicals on Wildlife, with Special Reference to the European Situation», *Critical Reviews in Toxicology*, 30(1), pp. 71-133.
- Vottero, A. et al. (2011) «Evidence for Epigenetic Abnormalities of the Androgen Receptor Gene in Foreskin from Children with Hypospadias», *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 96(12), pp. E1953-E1962.
- Vrijheid, M. et al. (2003) «Risk of hypospadias in relation to maternal occupational exposure to potential endocrine disrupting chemicals», *Occup Environ Med*, 60, pp. 543-550.
- Wan, S., Wang, Y. y Gu, S. (2014) «Epidemiology of male genital abnormalities: a population study.», *Pediatrics*. American Academy of Pediatrics, 133(3), pp. e624-7.
- Wang, Y. et al. (2004) «Mutation analysis of five candidate genes in Chinese patients with hypospadias.», *European journal of human genetics : EJHG*, 12(9), pp. 706-12.
- Wang, Z. et al. (2007) «Up-regulation of estrogen responsive genes in hypospadias: microarray analysis.», *The Journal of urology*, 177(5), pp. 1939-46.
- Warot, X. et al. (1997) «Gene dosage-dependent effects of the Hoxa-13 and Hoxd-13 mutations on morphogenesis of the terminal parts of the digestive and urogenital tracts.», *Development (Cambridge, England)*, 124(23), pp. 4781-91.
- Waugh, C. A., Arukwe, A. y Jaspers, V. L. B. (2018) «Deregulation of microRNA-155 and its transcription factor NF- κ B by polychlorinated biphenyls during viral infections», *APMIS*, 126(3), pp. 234-240.
- Weidner, I. S. et al. (1999) «Risk factors for cryptorchidism and hypospadias.», *The Journal of urology*, 161(5), pp. 1606-9.
- Welsh, M. et al. (2008) «Identification in rats of a programming window for reproductive tract masculinization, disruption of which leads to hypospadias and cryptorchidism», *Journal of Clinical Investigation*, 118(4), pp. 1479-1490.
- Welsh, M. et al. (2010) «Critical androgen-sensitive periods of rat penis and clitoris development», *International Journal of Andrology*, 33(1), pp. e144-e152.
- Williams, C. (2007) «Research Methods», *Journal of Business & Economic Research*, 5(3), pp. 65-72.
- Wong, J. et al. (2016) «Why do undescended testes and posterior urethral valve occur together?», *Pediatric Surgery International*. Springer Berlin Heidelberg, 32(5), pp. 509-514.
- Wu, J. Y. et al. (2013) «A novel NR5A1 variant in an infant with elevated testosterone from an Australasian cohort of 46,XY patients with disorders of sex development», *Clinical Endocrinology*. Wiley/Blackwell (10.1111), 78(4), pp. 545-550.
- Yatsenko, A. N. y Turek, P. J. (2018) «Reproductive genetics and the aging male The epidemiology of advanced paternal age».
- Yiee, J. H. y Baskin, L. S. (2010) «Environmental Factors in Genitourinary Development», *The Journal of Urology*, 184(1), pp. 34-41.
- Yinon, Y. et al. (2010) «Hypospadias in males with intrauterine growth restriction due to placental insufficiency: The placental role in the embryogenesis of male external genitalia», *American Journal of Medical Genetics Part A*, 152A(1), pp. 75-83.

Yu, R. N. *et al.* (1998) «The Role of DAX-1 in Reproduction.», *Trends in endocrinology and metabolism: TEM*, 9(5), pp. 169-75.

Yum, T., Lee, S. y Kim, Y. (2013) «Association between precocious puberty and some endocrine disruptors in human plasma», *Journal of Environmental Science and Health, Part A*, 48(8), pp. 912-917.

Zhuang, L.-K. *et al.* (2012) «[Single-nucleotide polymorphisms of MAMLD1 and hypospadias in Chinese].», *Zhonghua nan ke xue = National journal of andrology*, 18(8), pp. 727-30.

ANEXOS

8. Anexos

ANNEXO I. ENCUESTA EPIDEMIOLÓGICA DE EXPOSICIÓN MEDIOAMBIENTAL A DISRUPTORES ENDOCRINOS Y OTROS FACTORES EN EL HIPOSPADIAS Y LA CRIPTORQUIDIA

	HIPOSPADIAS	CRIPORQUIDIA	HIPOS+CRIPTO	CONTROL
Nº Historia clínica				
Edad				
Gestación				
A término (37-42)				
Pre (<37)				
Post (>42)				
Tipo embarazo: natural/in vitro				
Peso al nacer				
Variables madre:				
Edad				
Profesión				
¿Contacto con productos tóxicos?				
Nivel de estudios				
Uso de anticonceptivos: Sí/No				
orales				
preservativo				
otros				
Medicación en el embarazo: Sí/No				
fármacos antiaborto				
otros fármacos				
Fumó en el embarazo: Sí/No				
< 10 cigarrillos/día				
> 10 cigarrillos/día				
Alcohol en el embarazo: Sí/No				
1-7 vasos/semana				
> 8 vasos/semana				
Enfermedades ginecológicas: Sí/No				
¿Cuál/es?				
Variables padre:				
Edad				
Profesión				
¿Contacto con productos tóxicos?				
Nivel de estudios				
Fuma: Sí/No				
< 10 cigarrillos/día				
> 10 cigarrillos/día				
Alcohol: Sí/No				
1-7 vasos/semana				
> 8 vasos/semana				
Enfermedades urológicas: Sí/No				
¿Cuál/es?				
Total de hijos				
Antecedentes familiares				
Otras observaciones				

ANNEXO II. ESTIMACIÓN DEL RIESGO EN EL GRUPO DE CASOS

	CASOS	CONTROLES	OR (IC95%)
	N=210	N=210	
Prematuridad			
No	176 (83.8%)	188 (89.5%)	1.00
Sí	34 (16.2%)	22 (10.5%)	1.65[0.93;2.93]
Edad materna avanzada			
No	121 (57.6%)	146 (69.5%)	1.00
Sí	89 (42.4%)	64 (30.5%)	1.67 [1.12;2.51]
Profesión de riesgo madre			
No	177 (85.1%)	187 (91.2%)	1.00
Sí	31 (14.9%)	18 (8.78%)	1.81 [0.98;3.42]
Exposición materna a tóxicos			
No	174 (82.9%)	200 (95.2%)	1.00
Sí	36 (17.1%)	10 (4.76%)	4.08 [2.03;8.96]
Estudios madre			
Básicos	73 (34.8%)	59 (28.1%)	1
Medios-superiores	137 (65.2%)	151 (71.9%)	1.04 [0.68; 1.159]
Anticonceptivos:			
No	136 (64.8%)	133 (63.3%)	1
Sí	74 (35.2%)	77 (36.7%)	0.94 [0.63;1.40]
Antiabortivos:			
No	199 (94.8%)	208 (99.0%)	1
Sí	11 (5.24%)	2 (0.95%)	5.40 [1.40;38.5]
Otros fármacos			
No	138 (65.7%)	167 (79.5%)	1
Sí	72 (34.3%)	43 (20.5%)	2.02 [1.31;3.16]
Fecundación in vitro			
Sí	16 (7.62%)	8 (3.81%)	1
No	194 (92.4%)	202 (96.2%)	0.49 [0.19;1.14]
Tabaco materno			
No	175 (83.3%)	179 (85.2%)	1
Sí	35 (15.2%)	31 (12.4%)	1.15 [0.68; 1.95]
Alcohol materno			
No	207 (98.6%)	208 (99.0%)	1
Sí	3 (1.43%)	2 (0.95%)	1.47 [0.22;12.8]
Enfermedades ginecológicas			
No	185 (88.1%)	183 (87.1%)	1
Sí	25 (11.9%)	27 (12.9%)	0.92 [0.51;1.65]
Edad paterna avanzada			
No	147 (70.0%)	161 (76.7%)	1
Sí	63 (30.0%)	49 (23.3%)	1.41 [0.91;2.18]

Profesión de riesgo padre			
No	157 (74.8%)	189 (90.0%)	1
Sí	53 (25.2%)	21 (10.0%)	3.02 [1.77;5.33]
Exposición paterna a tóxicos			
No	133 (63.3%)	183 (87.1%)	1
Sí	77 (36.7%)	27 (12.9%)	3.90 [2.41;6.48]
Estudios padre			
Básicos	100 (47.6%)	73 (34.8%)	1
Medios-superiores	110 (52.4%)	137 (65.2%)	0.31 [0.19;0.51]
Tabaco paterno			
No	118 (56.2%)	151 (71.9%)	1
Sí	39 (18.6%)	59 (28.1%)	2.0 [1.33;2.99]
Alcohol paterno			
No	91 (43.3%)	109 (51.9%)	1
Sí	119 (53.8%)	101 (43.3%)	1.41 [0.96;2.07]
Enfermedades urológicas padre			
No	184 (87.6%)	198 (94.3%)	1
Sí	26 (12.4%)	12 (5.71%)	2.31 [1.15;4.90]
Paridad			
No	103 (49.0%)	92 (43.8%)	1
Sí	107 (51.0%)	118 (56.2%)	0.81 [0.55;1.19]
Antecedentes familiares			
No	187 (89.0%)	204 (97.1%)	1
Sí	23 (10.95%)	6 (2.86%)	4.18 [1.67;10.49]

ANNEXO III. ESTIMACIÓN DEL RIESGO EN EL GRUPO DE CRIPTORQUIDIA

	CRIPTO	CONTROL	OR [IC95%]
	N=103	N=210	
Prematuridad			
No	93 (90.3%)	188 (89.5%)	1.00
Sí	10 (9.7%)	22 (10.5%)	1.13 [0.53;2.38]
Edad materna avanzada			
No	65 (63.1%)	146 (69.5%)	1.00
Sí	38 (36.9%)	64 (30.5%)	1.33 [0.81;2.19]
Profesión de riesgo madre			
No	79 (77.5%)	187 (91.2%)	1.00
Sí	23 (22.5%)	18 (8.8%)	3.01 [1.54;5.97]
Tóxicos madre			
No	79 (76.7%)	200 (95.2%)	1.00
Sí	24 (23.3%)	10 (4.8%)	5.98 [2.80;13.8]
Estudios madre			
Básicos	47 (45.6%)	59 (28.1%)	1.00
Medios-superiores	56 (27.2%)	151 (26.2%)	0.47 [0.28; 0.76]
Anticonceptivos			
No	67 (65.0%)	133 (63.3%)	1.00
Sí	36 (35.0%)	77 (36.7%)	0.93 [0.56;1.52]
Antiabortivos			
No	98 (95.1%)	208 (99.0%)	1.00
Sí	5 (4.85%)	2 (0.95%)	5.06 [1.02;39.9]
Otros fármacos			
No	72 (69.9%)	167 (79.5%)	1.00
Sí	31 (30.1%)	43 (20.5%)	1.67 [0.97;2.86]
Fecundación in vitro			
Sí	5 (4.85%)	8 (3.81%)	1.00
No	98 (95.1%)	202 (96.2%)	0.77 [0.24;2.67]
Tabaco madre			
No	82 (79.6%)	179 (85.2%)	1.00
Sí	21 (20.4%)	31 (14.8%)	1.48 [0.8; 2.73]
Alcohol madre			
No	101 (98.1%)	208 (99.0%)	1.00
Sí	2 (1.94%)	2 (0.95%)	2.05 [0.21;20.0]
Enfermedades ginecológicas			
No	96 (93.2%)	183 (87.1%)	1.00
Sí	7 (6.80%)	27 (12.9%)	0.50 [0.19;1.14]
Edad paterna avanzada			
No	70 (68.0%)	161 (76.7%)	1.00
Sí	33 (32.0%)	49 (23.3%)	1.55 [0.91;2.61]

Profesión de riesgo padre			
No	76 (73.8%)	189 (90.0%)	1.00
Sí	27 (26.2%)	21 (10.0%)	3.18 [1.69;6.04]
Exposición paterna a tóxicos			
No	68 (66.0%)	183 (87.1%)	1.00
Sí	35 (34.0%)	27 (12.9%)	3.47 [1.96;6.22]
Estudios padre			
Básicos	62 (60.2%)	73 (34.8%)	1.00
Medios-superiores	41 (39.8%)	137 (65.2%)	0.35 [0.22; 0.57]
Tabaco padre			
No	56 (54.4%)	151 (71.9%)	1.00
Sí	47 (45.6%)	59 (28.1%)	2.15 [1.31; 3.51]
Alcohol padre			
No	46 (44.7%)	109 (51.9%)	1.00
Sí	57 (51.5%)	101 (43.3%)	1.34 [0.83; 2.15]
Enfermedades urológicas			
No	93 (90.3%)	198 (94.3%)	1.00
Sí	10 (9.71%)	12 (5.71%)	1.77 [0.72;4.30]
Paridad			
Primípara	48 (46.6%)	92 (43.8%)	1.00
Múltipara	55 (53.4%)	118 (56.2%)	0.89 [0.56;1.44]
Antecedentes familiares			
No	91 (88.3%)	204 (97.1%)	1.00
Sí	12 (10.7%)	6 (2.86%)	4.11 [1,47;11.45]

ANNEXO IV. ESTIMACIÓN DEL RIESGO EN EL GRUPO DE HIPOSPADIAS

	HIOSPADIAS	CONTROL	OR [IC95%]
	N=107	N=210	
Prematuridad			
No	85 (79.4%)	188 (89.5%)	1.00
Sí	22 (19.6%)	22 (10.5%)	2.21 [1.16; 4.21]
Edad materna avanzada			
No	56 (52.3%)	146 (69.5%)	1.00
Sí	51 (47.7%)	64 (30.5%)	2.07 [1.28;3.36]
Profesión de riesgo madre			
No	98 (92.5%)	187 (91.2%)	1.00
Sí	8 (7.55%)	18 (8.78%)	0.86 [0.34;2.00]
Exposición materna a tóxicos			
No	95 (88.8%)	200 (95.2%)	1.00
Sí	12 (11.2%)	10 (4.76%)	2.51 [1.04;6.22]
Estudios madre			
Básicos	26 (24.3%)	59 (28.1%)	1.00
Medios-superiores	81 (43.0%)	151 (26.2%)	1.22 [0.71; 2.08]
Anticonceptivos			
No	69 (64.5%)	133 (63.3%)	1.00
Sí	38 (35.5%)	77 (36.7%)	0.95 [0.58;1.54]
Antiabortivos			
No	101 (94.4%)	208 (99.0%)	1.00
Sí	6 (5.61%)	2 (0.95%)	5.86 [1.28;44.9]
Otros fármacos			
No	66 (61.7%)	167 (79.5%)	1.00
Sí	43 (38.3%)	41 (20.5%)	2.40 [1.44;4.04]
Fecundación in vitro			
Sí	11 (10.3%)	8 (3.81%)	1.00
No	96 (89.7%)	202 (96.2%)	0.35 [0.13;0.90]
Tabaco madre			
No	93 (86.9%)	179 (85.2%)	1.00
Sí	14 (12.1%)	31 (12.4%)	0.43 [0.02;2.84]
Alcohol madre			
No	106 (99.1%)	208 (99.0%)	1.00
Sí	1 (0.93%)	2 (0.95%)	1.04 [0.03;13.0]
Enfermedades ginecológicas			
No	89 (83.2%)	183 (87.1%)	1.00
Sí	18 (16.8%)	27 (12.9%)	1.37 [0.71;2.62]
Edad paterna avanzada			
No	77 (72.0%)	161 (76.7%)	1.00
Sí	30 (28.0%)	49 (23.3%)	1.28 [0.75;2.17]

Profesión de riesgo padre			
No	81 (75.7%)	189 (90.0%)	1.00
Sí	26 (24.3%)	21 (10.0%)	2.87 [1.53;5.47]
Exposición paterna a tóxicos			
No	65 (60.7%)	183 (87.1%)	1.00
Sí	42 (39.3%)	27 (12.9%)	4.35 [2.49;7.70]
Estudios padre			
Básicos	38 (35.5%)	73 (34.8%)	1.00
Medios-superiores	69 (44.9%)	137 (26.2%)	1.04 [0.63; 1.09]
Tabaco padre			
No	62 (57.9%)	151 (71.9%)	1.00
Sí	19 (42.1%)	22 (28.1%)	1.86 [1.14; 3.03]
Alcohol padre			
No	45 (42.1%)	109 (51.9%)	1.00
Sí	62 (57.9%)	101 (48.1%)	1.49 [0.93; 2.38]
Enfermedades urológicas padre			
No	91 (85.0%)	198 (94.3%)	1.00
Sí	16 (15.0%)	12 (5.71%)	2.88 [1.31;6.52]
Paridad			
Primípara	55 (51.4%)	92 (43.8%)	1.00
Múltipara	52 (48.6%)	118 (56.2%)	0.74 [0.46;1.18]
Antecedentes familiares			
No	96 (89.7%)	204 (97.1%)	1.00
Sí	11 (10.3%)	6 (2.9%)	3,9 [1.4;10.85]

*C'est le temps que tu as perdu pour ta rose qui fait ta rose
si importante*

Le Petit Prince, Antoine de Saint Exupéry