

Rafael Fernández Atuan

Estudio de la fertilidad en pacientes operados de criptorquidia

Departamento
Cirugía, Ginecología y Obstetricia

Director/es
Gracia Romero, Jesús

<http://zaguan.unizar.es/collection/Tesis>



Reconocimiento – NoComercial – SinObraDerivada (by-nc-nd): No se permite un uso comercial de la obra original ni la generación de obras

© Universidad de Zaragoza
Servicio de Publicaciones



Universidad
Zaragoza

Tesis Doctoral

ESTUDIO DE LA FERTILIDAD EN PACIENTES OPERADOS DE CRIPTORQUIDIA

Autor

Rafael Fernández Atuan

Director/es

Gracia Romero, Jesús

UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA

Cirugía, Ginecología y Obstetricia

2017

Repositorio de la Universidad de Zaragoza – Zaguan <http://zaguan.unizar.es>

UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA

Facultad de Medicina



**ESTUDIO DE LA FERTILIDAD EN PACIENTES
OPERADOS DE CRIPTORQUIDIA**

RAFAEL FERNÁNDEZ ATUAN

2017

UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA

Facultad de Medicina



ESTUDIO DE LA FERTILIDAD EN PACIENTES OPERADOS
DE CRIPTORQUIDIA

Memoria presentada por el Licenciado
Rafael Fernández Atuan para optar al grado de Doctor en
Medicina por la Universidad de Zaragoza

Director de la tesis:
D, Jesús Gracia Romero
Hospital Universitario Miguel Servet (Zaragoza)

2017

Don JESÚS GRACIA ROMERO, Doctor en Medicina y Cirugía por la Universidad de Zaragoza,

CERTIFICA:

Que Don Rafael L. Fernández Atuan, Licenciado en Medicina y Cirugía, ha realizado el presente trabajo de investigación con el título: "Estudio de la fertilidad en pacientes operados de criptorquidia ", que presenta como Tesis Doctoral, realizada bajo mi dirección, y que habiendo revisado su contenido, estimo que cumple las condiciones científicas y formales que deben ser exigidas.

Y para que conste, expido el presente certificado en Zaragoza, a _____ del mes de _____ dos mil diecisiete

Fdo. Dr. D. Jesús Gracia Romero.

Cuando un hombre sabe para donde va, el mundo entero se aparta para darle paso.

- Bertrand Arthur William Russell y mi padre.

Agradecimientos.

- Al Dr. Jesús Gracia por su paciencia y guía durante estos años.
- A todos los compañeros miembros del Servicio de Cirugía Pediátrica de nuestro hospital infantil "Miguel Servet".
- A Carlos, Vicky, Jeannette y Ester.

INDICE

CAPITULO I -	INTRODUCCIÓN	11
CAPITULO II-	ESTADO ACTUAL DE CONOCIMIENTOS	15
II.1	FERTILIDAD	16
II.1.1	CLASIFICACIÓN DE FERTILIDAD E INCIDENCIA	
II.1.2	FACTORES EXTERNOS QUE AFECTAN LA FERTILIDAD	
II.1.2.1	COITO	
II.1.2.2	EDAD	
II.1.2.3	TABACO	
II.1.2.4	ALCOHOL	
II.1.2.5	ESTADO FÍSICO	
II.1.2.6	ESTRÉS	
II.1.2.7	HIPERTERMIA GONADAL	
II.1.2.8	DISRUPTORES ENDOCRINOS	
II.1.2.9	DROGAS	
II.1.2.10	ETS	
II.2	APARATO REPRODUCTOR MASCULINO	24
II.2.1	DESARROLLO EMBRIOLÓGICO DEL APARATO REPRODUCTOR MASCULINO	
II.2.1.1	DESARROLLO GONADAL	
II.2.1.2	DESARROLLO FENOTÍPICO MASCULINO	
II.2.2	ANATOMIA MACROSCOPICA TESTICULAR.	
II.2.3	ANATOMIA MICROSCÓPICA TESTICULAR	
II.3	EJE HIPOTALÁMICO PITUITARIO GONADAL EN EL HOMBRE	33
II.3.1	RESUMEN ANATÓMICO DEL HIPOTÁLAMO Y GLÁNDULA PITUITARIA	
II.3.2	CONTROLES DE LA SECRECIÓN HIPOTALÁMICA	
II.3.3	HORMONA FOLICULO ESTIMULANTE, HORMONA LEUTEINIZANTE Y SUS EFECTOS EN EL EJE HIPOTALAMICO HIPOFISIARIO.	
II.4	ESPERMATOGENESIS	36
II.5	ESPERMIOGRAMA	44
II.6	CRIPTORQUIDIA	49
II.6.1	DEFINICIÓN	
II.6.2	CLASIFICACIÓN	
II.6.3	INCIDENCIA	
II.6.4	DESCENSO TESTICULAR	
II.6.5	ETIOPATOGENIA DE LA CRIPTORQUIDIA Y ANOMALIAS ASOCIADAS.	
II.6.7	ALTERACIONES HISTOLÓGICAS DEL TESTE CRIPTORQUIDO Y CONTRALATERAL.	
II.6.8	TRATAMIENTO	
II.6.8.1	TRATAMIENTO HORMONAL	
II.6.8.2	TRATAMIENTO QUIRÚRGICO	
II.6.9	PRONÓSTICO	
II.6.9.1	NEOPLASIA	
II.6.9.2	FERTILIDAD	
II.6.9.3	SOBRE LA CRIPTORQUIDIA ADQUIRIDA Y FERTILIDAD	
II.7	ESTUDIOS DE FERTILIDAD, EXPOSICIÓN A SUBSTANCIAS Y CRIPTORQUIDIA BASADOS EN CUESTIONARIOS	69
CAPITULO III	OBJETIVOS DEL TRABAJO	71
CAPITULO IV	MATERIAL Y MÉTODOS	73
CAPITULO V	RESULTADOS	91

CAPITULO VI DISCUSIÓN	131
ANALISIS DESCRIPTIVO	132
DISCUSIÓN DE GENERALALIDADES DEL GRUPO	
DISCUSIÓN GENERAL DE LA PATERNIDAD DEL GRUPO	
DISCUSIÓN DE LOS ANTECEDENTES DE SALUD GENITAL Y SATISFACCIÓN SEXUAL	
DISCUSIÓN DE ESTILOS DE VIDA Y CONDICIONES DE TRABAJO	
ANALISIS INFERENCIAL	137
DISCUSIÓN DEL OBJETIVO PRINCIPAL	
DISCUSIÓN DEL PRIMER OBJETIVO SECUNDARIO	
DISCUSIÓN DEL SEGUNDO OBJETIVO SECUNDARIO	
DISCUSIÓN DEL TERCER OBJETIVO SECUNDARIO	
CAPITULO VII PERSPECTIVA DE FUTURO Y CONCLUSIONES	153
BIBLIOGRAFIA	157
ABREVIATURAS	173

CAPÍTULO I

INTRODUCCIÓN

La criptorquidia es la condición del no-descenso testicular, su nombre etiológicamente significa teste escondido y el diagnóstico se define como una desviación o detención del teste a lo largo del trayecto normal de descenso desde el origen de la gónada por debajo de los riñones hasta el saco escrotal(1).

La importancia de tener los dos testículos en bolsa se reconoce desde hace siglos cuando el "duo testes bene pendulum" (2 testículos bien descendidos) era requisito para el sacerdocio en la edad media. La primera descripción detallada y anatómica fue realizada por John Hunter a finales del siglo XVIII. Los primeros intentos de realizar una corrección quirúrgica fueron realizados por Rosenmerkal en 1820(2). Pero el procedimiento no se realizaba de manera rutinaria principalmente por la ausencia de anestesia que se empezó a utilizar hasta finales del siglo XIX y principios del siglo XX.

La criptorquidia es la anomalía genital más frecuente en los niños identificada o sospechada desde el nacimiento. Ocurre en 3% de la población masculina al nacimiento y se reduce a un 1% durante el periodo neonatal por descenso espontáneo(3). El tratamiento de esta condición por los últimos 50 años es la corrección del por medio de la orquidopexia.

Existen básicamente dos consecuencias potenciales de la criptorquidia, infertilidad y cáncer testicular. A pesar de la alta prevalencia de esta condición hay una persistente ausencia de conocimientos sobre aspectos de su etiología, curso natural, tratamiento óptimo y evolución a largo plazo.

La criptorquidia es una de las causas más frecuentes de infertilidad. A pesar de que los problemas de fertilidad masculinos representan alrededor del 40% de incapacidad de parejas de concebir hijos (4, 5), hay relativamente pocos estudios que evalúan las causas potenciales o factores determinantes de infertilidad masculina en comparación con el género femenino.

En nuestro Hospital Infantil "Miguel Servet" de Zaragoza hemos estado investigando el efecto de la orquidopexia sobre la fertilidad en el modelo animal con ratas y en estudios clínicos y anatómicos en pacientes por muchos años(6-18).

La alteración estructural a nivel celular en testes retenidos se ha estudiado durante décadas. De esta manera, los testes evaluados en niños pequeños con criptorquidia eran histológicamente normales en 1929 (19). En las últimas décadas se ha observado un deterioro progresivo directamente proporcional al tiempo que permanece el teste en su posición retenida(20).

En relación al riesgo de cáncer testicular estos pacientes, tradicionalmente se acepta que hay un riesgo relativo de desarrollar cáncer de 4 a 10 veces más que en pacientes no afectados(19, 21, 22). La orquidopexia no ofrece protección a este riesgo según algunos estudios antiguos, pero sí facilita la exploración testicular (23). La variación de este riesgo puede estar asociada a la edad de intervención quirúrgica.

El paradigma actual se centra en la necesidad o no, de la intervención precoz alrededor del año de vida. Los estudios de fertilidad por paternidad encuentran reducción de la fertilidad en pacientes intervenidos de criptorquidia unilateral con índices de paternidad de 60-80% y en casos bilaterales de 50% (24). La edad de intervención quirúrgica es cada vez menor. Este hecho es motivado en parte por estudios de anatomía patológica que sugieren un mejor resultado de paternidad a largo plazo(25).

CAPITULO II

ESTADO ACTUAL DE CONOCIMIENTOS

II.1. - FERTILIDAD

Para algunas personas, el objetivo de la vida es tener hijos y estos son la base fundamental de una familia. La mayoría desconoce los procesos fisiológicos que permiten una adecuada fertilización, embarazo y parto. Este segmento contiene varias partes, la definición de términos, la fertilidad normal, factores que pueden afectar la fertilidad masculina y la infertilidad masculina.

Hablar de fertilidad, también alguna vez llamada fecundidad, se refiere a la capacidad de concebir y producir descendencia. Por lo tanto, la palabra infertilidad se refiere a la incapacidad de concebir a pesar de coito frecuente sin anticonceptivos. Sin embargo, el hecho de poder concebir puede ser tratado dependiendo de un amplio abanico de causas, es por esto que desde hace relativamente poco tiempo, se utiliza el término subfertilidad en vez de infertilidad. Esterilidad es la incapacidad de producir descendencia. La fecundabilidad es la probabilidad de alcanzar el embarazo en un ciclo menstrual (26). El tiempo hasta el embarazo se refiere a la cantidad de tiempo, habitualmente en meses necesario para la concepción. Este parámetro se utiliza como medida de fertilidad (27, 28).

II.1.1 CLASIFICACIÓN DE FERTILIDAD E INCIDENCIA

Aparte de la definición general antes mencionada, según la OMS, la infertilidad se puede definir dependiendo de diversos parámetros clínicos demográficos y epidemiológicos de las siguientes maneras:

- Infertilidad Clínica: Fracaso del sistema reproductor de producir un embarazo clínico después de 12 meses o más de relaciones sexuales regulares sin mecanismos de anticoncepción(29).

- Definición demográfica de infertilidad: Inhabilidad de personas en edad reproductiva (15-49 años) para concebir, mantener y finalizar exitosamente un embarazo después de 5 años de exposición y basado en ausencia de lactancia, anticoncepción y deseo manifiesto de tener descendencia(30).

- Infertilidad Primaria y Secundaria: Cuando una mujer es incapaz de entrar en gestación o llegar a término sin antecedente de embarazo exitoso se denomina infertilidad primaria. Si existe antecedente de embarazo a término

que no puede ser seguido de un segundo embarazo exitoso se denomina infertilidad secundaria(31).

Los embarazos en parejas normales habitualmente ocurren dentro de los primeros 6 ciclos menstruales de intentos repetidos sin anticonceptivos (28, 32) a medida que pasa el tiempo se reduce la probabilidad de alcanzar un embarazo en cada ciclo menstrual, es decir la fecundabilidad es inversamente proporcional al tiempo (33). Hasta un 80% de las parejas alcanzarán el embarazo en los primeros 6 meses, esto aumentará hasta un 85% dentro del primer año. Del 15% restante, solo 7% podrá llegar al embarazo en los 36 meses siguientes. Las parejas que en 48 meses continuos de intentos de concepción no han quedado embarazados, solo incidentalmente llegarán a quedar embarazados de forma natural (33).

En las parejas normales, el periodo del ciclo menstrual tiene un intervalo fértil de 6 días que incluyen los 5 días antes de la ovulación y el día de ovulación (34). Este intervalo varía entre las mujeres pero no se ha demostrado que este intervalo se altera con la edad (35). Las mujeres con ciclos irregulares o tienen coito infrecuente pueden monitorizar su ciclo para predecir su ovulación disminuyendo el tiempo a embarazo (16), aunque no se ha demostrado que aumente fecundabilidad (36, 37). Lo más efectivo es el coito los 2 días previos a la ovulación o el mismo día de la ovulación (34, 38, 39).

La incidencia de infertilidad y subfertilidad se calcula que afecta a 1 de cada 4 parejas en el mundo. Se concentra esta afectación en países en vías de desarrollo(31)

II.1.2 FACTORES EXTERNOS QUE AFECTAN LA FERTILIDAD

En este trabajo, hemos estudiado una serie de factores en el estilo de vida, que según algunos estudios epidemiológicos tienen efectos pequeños pero acumulativos a largo plazo sobre el tiempo hasta el embarazo (40). En cambio también está demostrado que modificando estos factores se mejora el potencial fértil. Los mismos autores de estos estudios reconocen que hay mucho por hacer para aumentar la potencia de los mismos (41-43). A continuación

evaluamos la evidencia que justifica algunas de las variables del presente estudio que se refieren a estilos de vida y que pueden afectar la fertilidad. Es importante puntualizar que en aproximadamente 40% de los casos de infertilidad masculina, la causa es desconocida(44).

II.1.2.1 COITO

Las parejas que lo realizan cada dos días tienen los índices más altos de embarazo (38, 45, 46). Este dato, intuitivo, es apoyado por los estudios que indican que la calidad de semen en cuanto a motilidad, morfología y número de espermatozoides es menor a mayor tiempo de abstinencia sobre los 3 días. Estudios recientes, no han encontrado diferencias en la calidad de semen con abstinencias muy cortas de 1 día y en abstinencias largas de hasta 11 días se ha encontrado una mayor fragmentación del ADN (47, 48). El ritmo adecuado para lograr un embarazo en condiciones normales se estima en 2-3 veces por semana (49). No se ha demostrado que existan posiciones sexuales, que la presencia del orgasmo femenino o la posición sexual femenina durante la eyaculación sean factores que contribuyan a aumentar la probabilidad de embarazo (36). No existe evidencia que lubricantes sintéticos afecten la fecundabilidad en parejas (50); aunque si hay estudios in vitro que algunos lubricantes sintéticos pueden afectar la motilidad espermática (51, 52). No se logró encontrar bibliografía que asocie enfermedades de transmisión sexual (ETS) masculina con paternidad, aunque la asociación de infertilidad femenina y ETS está claramente establecida (53).

II.1.2.2 EDAD

La edad tiene un efecto en la fertilidad y cada día en los países desarrollados se aumenta progresivamente la edad en que las parejas tienen hijos, por lo tanto estos efectos de la edad son de suma importancia. En un estudio realizado en parejas por Dunson y colaboradores (54), la probabilidad de concepción depende mayoritariamente en la edad materna viéndose afectada la capacidad reproductiva del hombre sobre los 35 años y de forma importante alrededor de los 50 años de edad, sin embargo, un hombre tan solo 5 años mayor con respecto a su pareja, puede modificar las probabilidades de quedar embarazados (55). Esto se explica por las múltiples replicaciones mitóticas

aumentando los errores en el ADN y mutaciones puntuales (56, 57). Estudios centrados específicamente sobre el efecto de la edad masculina sobre la fertilidad tienen resultados discrepantes lo que sugiere que el impacto de la edad es mínimo(58-62).

Todas las personas somos diferentes de tal manera que vivimos nuestras vidas expuestos a diferentes actividades y teniendo hábitos que pueden tener un impacto en nuestra fertilidad. Estos hábitos y todas las posibles combinaciones de los mismos hacen que el estudio del impacto de los estilos de vida sobre la fertilidad sean un reto particularmente difícil. Esto es debido a que las distintas variables pueden funcionar como factores de confusión interrelacionadas, como ejemplo más notable, la asociación entre el tabaco y el alcohol.

II.1.2.3 TABACO Y POLUCIÓN AEREA

El uso del tabaco se ha asociado con subfertilidad en la mujer como también posiblemente en el hombre y el dejar de fumar puede revertir este efecto en menos de un año (63-65). Un meta-análisis de la asociación entre el consumo de tabaco con la calidad de esperma encontró una reducción moderada de calidad con una reducción del 23% de concentración espermática y 13% de motilidad y alteración hormonal discreta sin afectación de la paternidad (66). El tabaco puede afectar el índice de éxito de la fertilización in vitro y de la inyección intracitoplasmática de espermatozoides en poblaciones susceptibles (67, 68). El tabaco tiene incluso efectos negativos en la capacidad reproductiva del hombre antes que este nazca. Hombres cuyas madres fumaban más de 10 cigarrillos al día durante el embarazo tenían más riesgo de oligospermia (69). El tabaquismo altera el microARN en los espermatozoides, esta alteración provoca muerte celular por apoptosis (70). La polución aérea también puede tener un efecto sobre la fertilidad, Jurewicz en su estudio de 212 hombres con edad promedio de 32 años que atendieron a una clínica de fertilidad divididos en grupos de fumadores y no fumadores expuestos y no expuestos a diferentes niveles de polución aérea en sus domicilios. Concluye que la calidad de semen de los fumadores es en general peor que la de no fumadores. Encuentra diferencias significativas en la cantidad de disomías en cromosomas en el semen de los hombres expuestos a diversos contaminantes de partículas

aéreas pequeñas (71). Un reciente meta-análisis sobre la polución aérea y la calidad de semen revisa una serie de estudios que encuentran alteración de la calidad de semen en relación a concentraciones de ozono, óxido nítrico, monóxido de carbono y dióxido de azufre. Concluye que existe evidencia para indicar que la polución aérea puede alterar la fertilidad, pero que los estudios son limitados y más estudios son necesarios(72) .

II.1.2.4 ALCOHOL

El consumo de alcohol está asociado a una reducción en la secreción gonadal de testosterona, impotencia y reducción de la espermatogénesis (73, 74). En un estudio de Pratap en que se administraba alcohol a ratas y se estudiaban posteriormente, encontró que a una dosis de 2grm/kg de peso diario hay disminución del peso testicular, la producción de espermatozoides, densidad espermática, motilidad y viabilidad espermática y testosterona y hay un marcado aumento de especies reactivas de oxígeno(75). Parejas que consumen al menos 4 bebidas alcohólicas a la semana disminuyen en 21% la probabilidad de tener un hijo nacido vivo con fertilización in vitro, en comparación con parejas que consumen menos de 4 bebidas a la semana (76). Consumo moderado, definido como menos de 20grms de etanol al día, tiene poco o mínimo efecto sobre un embarazo (77, 78).

II.1.2.5 ESTADO FÍSICO Y DIETA

Se ha relacionado la actividad física, la dieta y el índice de masa corporal (IMC) con todo tipo de enfermedades, sin embargo la relación de la paternidad con estas variables está poco estudiada. Un estudio de Wise que estudiaba la asociación entre actividad física y calidad de semen en hombres cuyas parejas requerían fertilización in vitro no encontró afectación en dicha calidad de semen. Sin embargo, sí hay disminución en la concentración de espermatozoides y motilidad de los mismos con más de 5 horas de actividad física intensa como ciclismo (79). De la misma forma, el impacto del IMC sobre la fertilidad masculina se puede inferir de unos estudios que lo asocian a índices más bajos de embarazo (80, 81). Se desconoce el efecto exacto del IMC sobre el semen, ya que hay estudios contradictorios, Belloc encontró que a medida que aumenta el IMC disminuye el volumen de semen como también el

número de espermatozoides, densidad, y motilidad(82). Encontró que los casos de azoospermia aumentaban de entre 1.9%-9.1% en pacientes con IMC de 20-25kg/m² a 4.7%-15.2% en pacientes con IMC >40kg/m², sin embargo Duits en un estudio similar con 1401 participantes no encontró diferencias estadísticamente significativas (82-84). De manera similar, no hay evidencia contundente que las variaciones dietéticas como por ejemplo hábitos vegetarianos, dietas ricas en antioxidantes entre otras costumbres populares mejoren la fertilidad (36). Sin embargo, la calidad de semen de los hombres con hábitos dietéticos sanos es mejor, Jurewicz recientemente comparó 212 hombres y sus hábitos dietéticos, encontró que dieta alta en frutas, frutos secos y mariscos disminuye la disomía cromosómica en comparación con dietas más ricas en carnes rojas, alta en grasa (85-87).

II.1.2.6 ESTRÉS

El estrés se ha asociado con infertilidad, aunque no se ha demostrado que la reducción de estrés aumente la probabilidad de embarazo. Lo que sí se puede afirmar es que parece que cuando existe problemas de fertilidad el estrés psicológico recae sobre la persona afectada de la pareja (88). El estado de estrés antes del inicio de cualquier terapia puede predecir el compromiso de la pareja al tratamiento. Es decir, parejas que tienen problemas de fertilidad y están deprimidas antes del inicio del tratamiento, son más probables que abandonen el tratamiento y esto condiciona el éxito para llegar al embarazo (89). Nordkap en un estudio reciente utilizando cuestionarios para valorar estrés en 1215 hombres adultos la que concomitantemente se les realizó una análisis de semen encontró una pobre calidad de semen en las personas con mayor puntuación de estrés teniendo el grupo de "estrés alto" una concentración de espermatozoides 38% por debajo que los grupos con menos estrés, otros datos son 15% con menor volumen de semen y 34% con un menor número de espermatozoides (90). Una revisión de Nargund concluye que hay evidencia que indica que el estrés psicológico agudo y crónico afecta al sistema reproductor masculino. Lo que no está del todo dilucidado es el efecto y relevancia clínica que este efecto tiene(91) .

II.1.2.7 HIPERTERMIA GONADAL

Las actividades que aumenten la temperatura testicular se han asociado con disminución de la fertilidad. Las altas temperaturas escrotales por tiempos prolongados, pueden ser la causa de infertilidad en varias patologías concomitantes, como lesiones de médula espinal, varicocele y uso habitual de sauna y jacuzzis (92). El uso ocasional de saunas no se ha demostrado que afecte la fertilidad (93). La hipertermia testicular crónica provoca apoptosis espermática (94). Por lo tanto, enfermedades virales, trabajos que requieran muchas horas sentado, soldadores, panaderos y cocineros, hombres que utilizan ropa interior muy ajustada, uso prolongado de ordenadores portátiles, se han asociado a la afectación de la fertilidad masculina. Es importante notar sin embargo que los estudios de estas asociaciones son inconsistentes (95, 96). Garolla midió la temperatura escrotal por 24 hrs en hombres obesos, con varicocele y controles a los que les realizó espermiogramas. Encontró que los pacientes con mayor temperatura escrotal elevada bilateral presentaban alteraciones en el espermiograma (97). Bedford en su revisión concluye que una elevación promedio de solo 1.5 grados reduce la producción espermática y provoca alteraciones de la espermatogénesis(98).

II.1.2.8 DISRUPTORES ENDOCRINOS Y OTROS CONTAMINANTES

El medio ambiente en que vivimos está lleno de sustancias potencialmente perjudiciales para la salud reproductiva. Todos los días y cada día más, estamos expuestos a sustancias que provocan alteraciones en nuestro organismo sin que lo logremos percibir. Contaminamos nuestro ambiente y esa contaminación regresa a nosotros de alguna manera. Desde hace muchas décadas que Schrag publicó su estudio, se ha demostrado el efecto perjudicial de sustancias como el plomo, cadmio, mercurio y el pesticida dibromocloropropano mejor conocido como DBCP, estas sustancias no solo son causa de esterilidad sino también cancerígenos(99). Actualmente se estudian los efectos de los disruptores endocrinos. Estos se definen como cualquier sustancia que interrumpe la función endocrina como efecto primario o secundario. Esta interrupción puede ser estrogénica o antiandrogénica. Se encuentran en forma de insecticidas, antimicóticos y están asociados a

oligospermia aunque no se ha demostrado este efecto de manera directa (100). El efecto directo se busca actualmente a través de la epigenética, rama de la genética que estudia los factores externos que modifican la expresión de genes. Estos estudios son los que identifican las toxinas ambientales y su efecto en la fertilidad masculina(101-103). Una revisión de Ferfour sobre hombres expuestos a pesticidas concluyó que los cambios en la calidad del semen pueden ser multifactoriales, afectando la espermatogénesis, daño del ADN, alteración de la morfología espermática o función como disruptor endocrino (104). Otros estudios sobre exposición laboral a toxinas y el consumo de frutas y vegetales con residuos de pesticidas se han asociado a semen de pobre calidad (105, 106). Jurewicz en su estudio de 194 hombres, encontró que la exposición a ftalatos, piretroides sintéticos y hidrocarburos policíclicos se asociaban a una disminución de espermatozoides con el cromosoma Y(107). La afectación de contaminantes no solo es contra los expuestos y su fertilidad, también afecta a el producto de un embarazo negativamente. En un estudio de Koskenniemi, 44 niños con criptorquidia y a 38 controles con hernia inguinal o umbilical se les retiró grasa subcutánea al momento de la cirugía, esta grasa se estudia por exposición a diferentes tóxicos incluidos los bifenilos policlorados (PCB), éter difenilo polibromado (PBDE) y se encontró que la exposición a estas sustancias incrementa el riesgo de criptorquidia(108). Un estudio reciente de Chen en ratas, evaluó el efecto de disruptores endocrinos a través de generaciones. Concluye que en ratas, hay afectación en la enzima ADN metiltransferasa que como consecuencia puede llevar a la herencia de la criptorquidia(109).

II.1.2.9 DROGAS

Se ha estudiado el efecto que tienen hábitos como el uso de drogas o la promiscuidad tienen sobre la fertilidad masculina. Los estudios sobre el uso de drogas y la fertilidad son mínimos (110) y poco concluyentes, pero sobre la base del efecto nocivo general que estas sustancias tienen sobre el cuerpo humano no es recomendado su uso igualmente. La marihuana es una de las drogas más estudiada en relación con la calidad del semen. Gundersen estudió a mas de mil jóvenes entre 18 y 28 años de edad de los cuales el 45% había consumido marihuana en los últimos 3 meses del estudio. La calidad de semen

empeoraba proporcionalmente al consumo. El consumo de marihuana más de 1 vez por semana con otras drogas recreacionales redujo la concentración espermática en 52% y estos pacientes también presentaban niveles de testosterona más elevados(111).

II.1.2.10 ETS

Las infecciones de transmisión sexual pueden ser causa de subfertilidad y infertilidad. Las bacterias más frecuentes son la neisseria gonorrhoeae y chlamydia trachomatis. En ratones la C. trachomatis provoca una afectación de los túbulos seminíferos con pérdida de células germinales a las 4 semanas de infección con reducción en el número y motilidad espermática(112). El gonococo provoca infecciones muy inflamatorias que provocan infertilidad o subfertilidad obstructiva (113). Los virus como citomegalovirus y herpes virus son identificables en semen pero no se ha demostrado que provoquen alteración del mismo (113). El VIH puede provocar alteración en el número y motilidad del espermatozoides incluso hay casos reportados de infertilidad. La variabilidad depende del tratamiento recibido y lo avanzado de la enfermedad. Lo que sí es claro es que la asociación del VIH con otras ETS aumenta la probabilidad de transmisión de la enfermedad ya que aumenta en el semen el número de leucocitos (113).

II.2 APARATO REPRODUCTOR MASCULINO

El aparato masculino consiste en las siguientes partes:

Pene: Formado por una raíz anclada con un cuerpo péndulo. La raíz consiste en la unión de los 2 cuerpos cavernosos y el bulbo peneano. Las 3 estructuras están adheridas al arco púbico y membrana perineal. Los cuerpos cavernosos conforman el cuerpo del pene mientras el bulbo progresivamente se adelgaza y forma el cuerpo esponjoso, por dentro de este último atraviesa la uretra. Esta estructura es la responsable de la penetración(114, 115).

Uretra: Nace desde la vejiga extendiéndose hasta la punta del glande. Su función es ser el canal de paso de la orina y semen. La uretra prostática se

extiende verticalmente desde el cuello de la vejiga a través de la próstata y antes de convertirse en la uretra membranosa al cruzar el plano de la membrana perineal se encuentran los orificios de los conductos eyaculatorios. La uretra membranosa está rodeada de fibras del esfínter uretral y posteriormente penetra el bulbo peneano, a nivel de los orificios de las glándulas bulbouretrales se convierte en uretra peneana (115, 116).

Próstata: Glándula ovoide que rodea la porción proximal de la uretra. Tiene un tamaño aproximado de 2.5 por 4.5cm y pesa habitualmente alrededor de 25gramos. Sus límites anatómicos son la vejiga en su base, el ápice se localiza superior a la membrana perineal, el borde anterior está en contacto con el plexo vesicoprostático y el posterior está separado del recto por la fascia rectovesical de Denovilliers. Sus laterales se contactan con el músculo elevador del ano y el plexo venoso prostático. Fibras de el esfínter uretral externo rodean la próstata(116).

Glándulas bulbouretrales: Órgano par que mide cada uno 2 cm de diámetro y se encuentran laterales a la uretra membranosa. Están completamente encerradas por las fibras del esfínter uretral externo. El conducto secretor de la glándula penetra la membrana perineal y se abre dentro de la uretra bulbar. Su innervación, irrigación y drenaje son iguales a la vesículas seminales(114, 115).

Vesículas seminales: Órgano par localizados entre la vejiga y el recto y miden 5cm de longitud. Limitado anteriormente por la pared posterior vesical y posteriormente por la fascia rectovesical. La ampolla del conducto deferente se encuentra medial a las vesículas seminales y el plexo venoso prostático externamente. La irrigación proviene de ramas de las arterias vesical inferior y rectal medias, con drenaje venoso y linfático de las estructuras homónimas. La división inferior del plexo hipogástrico provee la innervación (116).

Escroto: Estructura en forma de saco compuesta de piel y músculo liso dentro de la cual se encuentra el testículo y sus estructuras. Dividida en 2 compartimientos se localiza por debajo del pene. Un testículo (siendo habitualmente el izquierdo) se encuentra por debajo del contralateral para prevenir compresión e impacto. Embriológicamente es homólogo a los labios mayores femeninos (117, 118). La piel escrotal es fina, pigmentada, rugosa y

característicamente tiene un rafe central y está cubierta de folículos pilosos. Debajo de la piel se encuentra tejido subcutáneo dividido en las siguientes capas. La fascia superficial perineal o fascia de Dartos, que es la prolongación de la fascia de Scarpa abdominal. La fascia espermática externa, prolongación de la fascia del oblicuo externo, el músculo cremáster, prolongación del músculo oblicuo interno y la fascia espermática interna, prolongación de la fascia del musculo transversal abdominal (119).

II.2.1 DESARROLLO EMBRIOLÓGICO DEL APARATO REPRODUCTOR MASCULINO

El desarrollo embriológico está controlado por una serie de factores genéticos que estimulan la formación y diferenciación de las distintas estructuras genitales a su tiempo adecuado que en el sexo masculino son dependientes de andrógenos. La modulación se realiza a través de sistemas endocrinos, paracrinos y formación de esteroides autocrinos. Así como también involucrando otros reguladores activados específicamente por la actividad de los andrógenos.

Según el actual modelo de desarrollo embriológico (120, 121) el sexo genético determina el sexo gonadal, y esto como consecuencia determina el sexo fenotípico. El desarrollo testicular implica el desarrollo de todas las estructuras masculinas correspondientes y si se forma un ovario (o ausencia gonadal) la tendencia embriológica es formar estructuras femeninas (122). El desarrollo embrionario tiene 3 procesos esenciales interdependientes.

Inicia con el establecimiento del sexo cromosómico en la fertilización con XX siendo femenino y XY masculino. Durante las primeras 6 semanas, el desarrollo embrionario es igual independientemente del genotipo. Seguidamente ocurre la formación de las gónadas indiferenciadas que progresivamente cambian a testículos o ovarios alrededor de la semana 6, en esta etapa ocurre una secreción de hormonas por los testículos fetales. Los ovarios son hormonalmente silentes. Por último, se desarrollan las características fenotípicas de los tejidos primordiales del tracto urogenital a

estructuras masculinas o femeninas. Este proceso entero se completa en las primeras 12 semanas de desarrollo en el niño (123).

Los pasos deben ocurrir de una manera preestablecida y en un tiempo determinado para la formación de estructuras normales. La formación normal prenatal es prerrequisito para maduración postnatal. Este modelo de desarrollo sexual ha sido recientemente puesto en duda por estudios observacionales en animales que se alejan de la determinación sexual centrada en las gónadas y propone una visión más amplia de determinación de género centrada en los cromosomas sexuales (122).

II.2.1.1 DESARROLLO GONADAL

Inicialmente las gónadas aparecen como crestas longitudinales o crestas gonadales anteromedialmente al mesonefros. Esta cresta está inicialmente formada por proliferación epitelial y mesénquima. Las células germinales primitivas aparecen en las crestas gonadales alrededor de la 5ta semana, al final de esta semana, las células epiteliales con las germinales han formado los cordones sexuales primitivos. Hasta este punto, las gónadas son idénticas a pesar del genotipo y se denominan gónadas indiferenciadas (123).

Un número de genes han sido identificados como esenciales para la diferenciación de las gónadas. Estos genes incluyen *Emx2*, *Igf1r/Irr/Ir*, *Lhx9*, *M33*, *Nr5a1* y *Wt1* entre otros ya que una afectación de cualquiera de estos genes provoca un fracaso del desarrollo gonadal o regresión temprana de las gónadas primordiales en ambos sexos (124-126).

La región cromosómica más importante que es responsable de la formación de la gónada masculina se ha establecido con la identificación del gen *SRY* (sex-determining region of the Y chromosome). Esta región cromosómica, del brazo corto (*Yp11*), provoca que la gónada indiferenciada se desarrolle a un testículo. Inserción de este gen como un transgen en animales cromosómicamente femeninos es suficiente para crear el desarrollo de testículos y fenotipo masculino(127). La función fundamental del gen *SRY* es la supresión del desarrollo ovárico (128) como también activar una serie de genes que desencadenan cascadas moleculares terminando en la formación de células de

Leydig, células de Sertoli y los túbulos seminíferos con células germinativas (125, 129).

Los factores de transcripción importantes son el SOX-9, WT-1, DAX-1 y de particular importancia el DHH (Desert hedgehog) de las células de Sertoli que está involucrado en la diferenciación de las células de Leydig a través del control de la transcripción del Factor Esteroidogénico 1 (SF-1-Steroideogenic Factor 1). Mutaciones de estos factores en personas con cariotipo normal con disgenesia gonadal parcial o completa están siendo encontrados cada vez con más frecuencia haciendo énfasis en la importancia de los factores de interacción entre las células de Sertoli y de Leydig(130-132).

Entre la séptima y decimosegunda semana de gestación los cordones sexuales primitivos proliferan formando los cordones medulares testiculares que en el hilio se diferencian en lo que será el rete testis. La capa externa se engrosa y forma la túnica albugínea. A la octava semana de gestación las células de Leydig inician la formación de testosterona que favorece a la unión del rete testis con el conducto mesonéfrico o wolffiano. A la decimosegunda semana los cordones medulares tienen forma de herradura que se continua con el rete testis y que contienen células de Sertoli pero sin luz, ya que se permeabilizan hasta la pubertad (123).

II.2.1.2 DESARROLLO FENOTÍPICO MASCULINO

El desarrollo fenotípico depende en el sexo masculino principalmente de 3 hormonas que se forman en la etapa fetal en el testículo. La hormona anti-mulleriana (AMH también conocida como hormona y/o sustancia inhibidora-mulleriana), testosterona y dihidrotestosterona (de producción periférica por conversión de la testosterona). El efecto sumatorio de estas hormonas es la regresión de de los conductos mullerianos y formación del tracto urogenital masculino y genitales externos. El descenso testicular depende de una variedad de factores anatómicos y endocrinos de los cuales destaca el factor similar a la insulina 3 (INSL3) que tiene un papel importante en la diferenciación del gubernáculum y descenso testicular en la fase inguinal (133). Se profundizará sobre el descenso testicular en la sección de criptorquidia.

La Hormona anti-mulleriana es formada por las células de Sertoli en el testículo fetal alrededor de la sexta semana de gestación provocando la regresión de los conductos mullerianos (134). Progresivamente alrededor de la octava semana de gestación, las células de Leydig forman y liberan testosterona estimulando los conductos wolffianos que se diferencian en el epidídimo, conducto deferente, vesícula seminal y conductos eyaculatorios (135). Este proceso también lo modulan otras hormonas, específicamente la hormona gonadotropina coriónica humana y posteriormente la hormona luteinizante (LH) pituitaria fetal. La dihidrotestosterona es formada por la conversión de la testosterona por la 5-alfa-reductasa. Esta hormona es responsable de regular el desarrollo de la próstata y genitales externos durante la vida fetal y todo el proceso terminal alrededor de la semana doce de gestación (135). Estudios sobre el metabolismo de la testosterona en tejidos embrionarios y la afectación de los genitales externos por deficiencia de la 5-alfa-reductasa sugieren que la dihidrotestosterona juega un papel importante en el desarrollo fenotípico masculino normal (135).

El tracto urogenital interno inicialmente se forma a medida que el mesonefros en regresión (a través de sus túbulos epigenitales) y el hilio gonadal (a través del rete testis) se unen formando los conductos eferentes. Los túbulos epigenitales que no logran unirse al rete testis localizados habitualmente en el polo inferior gonadal pueden quedar como vestigio en una estructura llamada paradídimo (123). El conducto mesonéfrico persiste, inmediatamente después de lo túbulos eferentes, el conducto mesonéfrico se alarga, se tuerce en sí mismo y forma el epidídimo que en la cola se fusiona en un solo conducto y al adoptar una capa muscular se denomina conducto deferente, al final del mismo se encuentra la vesícula seminal y conducto eyaculatorio, también derivado del mesonefros. La degeneración de los conductos mullerianos o paramesonéfricos es total con la excepción de un vestigio proximal que se denomina apéndice testicular o hidátide de Morgani y el utrículo prostático (123).

El tracto urogenital externo y los genitales externos inician su formación en la tercer semana de gestación. Células mesenquimales procedentes de la estría primitiva descienden y rodean la membrana cloacal. En la quinta semana

forman tres estructuras, el tubérculo genital, los pliegues uretrales y el pliegue anal. Los genitales en esta etapa son indiferenciados. Impulsado por el estímulo hormonal, el tubérculo genital se alarga y forma el falo, en este proceso de alargamiento, tira de los tubérculos uretrales cerrando los mismos sobre el surco uretral que se origina el endodermo. Este proceso termina alrededor del tercer mes de vida hasta el surco balanoprepucial. La uretra del glande se cierra en el cuarto mes de vida (123). De manera concordante surgen unas inflamaciones escrotales que se mueven caudalmente fusionándose en el centro y formando el septo escrotal, donde posteriormente descienden los testículos.

Los andrógenos tienen un papel muy importante en la formación de las estructuras genitales y en la virilización embrionaria. Como complemento a las acciones ya mencionadas, el complejo receptor-testosterona regula el funcionamiento de la secreción pituitaria de LH por mecanismos de retroalimentación y también es importante en la espermatogénesis. La dihidrotestosterona funciona como amplificador androgénico en estos mecanismos ya que se une a los receptores con más afinidad y activa los genes *in vitro* más eficientemente que la testosterona (136). La testosterona y la dihidrotestosterona se unen al mismo receptor androgénico intracelular de manera muy específica (137). Este receptor una vez activado, es el responsable de unirse con el ADN en zonas puntuales que activan o reprimen la transcripción del ADN (138, 139). El papel de los andrógenos es importante incluso en el aumento de peso postnatal y composición corporal que se correlacionan con el nivel de andrógenos más que con el genotipo (140). Los efectos de los andrógenos embrionarios no son completamente comprendidos, en especial el papel en la creación de identidad de género (141).

II.2.2 ANATOMIA MACROSCOPICA TESTICULAR.

Los testículos son órganos emparejados, ovoides de función mixta endocrina y reproductiva que están localizados en el escroto, separados uno del otro por el septo escrotal. Presentan un volumen habitualmente de alrededor de 25ml. Típicamente miden aproximadamente entre 3.5 y 5cm de longitud por 2.5 - 3 cm de anchura y 2.5-3cm de grosor en el adulto. (116, 142)

El testículo se asienta en su eje longitudinal vertical con una ligera orientación oblicua antero-lateral del polo superior. Superiormente suspendido por el cordón espermático. El teste izquierdo suele estar por debajo del derecho. El polo inferior del teste está anclado al escroto por el ligamento escrotal, remanente del gubernáculum (descrito en el apartado del embriología) (143) .

La túnica vaginal testicular envuelve al teste en forma de doble capa, sin cubrir en los bordes superior y lateral donde el cordón espermático y epidídimo se adhiere al testículo (115).

La capa visceral de la túnica vaginal testicular reposa sobre el testículo, epidídimo y conducto deferente. En la cara posterolateral de la superficie del testículo, la túnica vaginal se pliega en un receso entre el cuerpo del epidídimo y el testículo llamado el sinus del epidídimo(115).

La capa parietal de la túnica vaginal esta adyacente a la fascia espermática interna, se extiende superiormente a la parte distal del cordón espermático (114). Interna con respecto a la túnica vaginal testicular, se encuentra la túnica albugínea que es una resistente y fibrosa cobertura del testículo. En la cara posterior, se refleja internamente formando un septum vertical incompleto llamado el mediastino testicular(116).

El mediastino testicular se extiende verticalmente a lo largo de toda la gónada, dividiéndose en el interior del teste en numerosos espacios en forma de cono donde se alojan los lóbulos de estructuras glandulares que consisten en túbulos seminíferos. Esta red es la infraestructura de soporte de conductos y vasos que entran y salen de las estructuras glandulares internas. Los túbulos seminíferos están rodeados por células germinales que producen esperma y nutrientes. Drenan su contenido en una red de conductos interconectados que eventualmente evacuan en el epidídimo (114, 143, 144).

El epidídimo es una estructura en forma de coma, alargada, compuesta de una única estructura tubular comprimida y contorneada de una longitud estimada de 6 metros (116). Macroscópicamente de 5 cm y de apariencia solida. Localizada en el borde posterior del testis y está compuesto por tres partes. La cabeza, cuerpo, y cola. La cabeza del epidídimo sobresale por encima del contorno

testicular y recibe el líquido seminal de los conductos testiculares. Esto permite el paso de los espermatozoides y maduración de los mismos. Progresivamente el epidídimo se estrecha en su cola y persiste como el conducto deferente(116). El polo superior del epidídimo habitualmente tiene un nódulo pediculado llamado apéndice del epidídimo o hidátide de Morgani que es el resultado de la degeneración embriológica del mesonefros (119).

La estructura vascular arterial de ambos testículos proviene principalmente de las arterias testiculares, que nacen en la aorta anterolateral inferior a las arterias renales. Viajan por el retroperitoneo y cruzan por encima de los uréteres, medial a los vasos ilíacos y bajan a la gónada a través del orificio inguinal interno, siendo parte de el cordón espermático (116). Acceden al testículo postero-medialmente al mismo. La arteria testicular se ramifica y une con la arteria del conducto deferente a lo largo de todo el trayecto distal (116).

El drenaje venoso del testículo y epidídimo forman una red de 8-12 venas llamado el plexo pampiniforme que se localiza anterior al conducto deferente y que rodea la arteria testicular en el cordón espermático. Las venas convergen proximalmente formando la vena testicular después de cruzar el orificio inguinal interno. La vena testicular entra la vena cava inferior, mientras que la vena espermática izquierda drena en la vena renal izquierda(116).

El drenaje linfático del testículo sigue las estructuras del cordón espermático y drena en los nódulos linfáticos lumbares derechos y izquierdos a nivel del L2 (115).

La inervación parasimpática surge del plexo testicular que baja unida a la arteria testicular y contiene las ramas vagales y aferentes viscerales. La inervación simpática proviene del segmento T7 de la medula espinal (116).

II.2.3 ANATOMIA MICROSCÓPICA TESTICULAR

El parénquima testicular está dividido lóbulos. En cada testículo pueden haber entre 200 y 300 de los mismos. Cada lóbulo contiene entre 1 y 3 túbulos seminíferos. Cada túbulo seminífero mide aproximadamente 60cm de longitud y esta enrollado múltiples veces en sí mismo. En la cara posterior del testículo

todos los túbulos seminíferos forman un plexo llamado rete testis, de esta estructura salen aproximadamente 12 conductos eferentes que traspasan la túnica albugínea en la parte alta del teste y pasan a la cabeza del epidídimo. El epidídimo, microscópicamente es la prolongación de estos conductos eferentes que a medida progresan pasan de tener forma de ovillo a formar una sola luz en el cuerpo y cola del epidídimo y posteriormente forma el conducto deferente (119, 145).

Las paredes de los túbulos seminíferos están formadas por las células germinales que se dividen en meiosis. Estas células, están rodeadas por las células de Sertoli. Estas células son epiteliales, avasculares, columnares simples, derivadas de los cordones sexuales (145).

Las células de Leydig son células intersticiales, es decir que se encuentran entre los lóbulos. Son las responsables de la formación y secreción de la testosterona en respuesta al estímulo de la hormona luteinizante. Son ricas en colesterol, materia prima para la creación de dicha hormona (145).

II.3 EJE HIPOTALÁMICO PITUITARIO GONADAL EN EL HOMBRE

INTRODUCCIÓN

El funcionamiento adecuado del eje hipotalámico pituitario gonadal es esencial para una función testicular no solo para creación de testosterona, pero también para la espermatogénesis adecuada. La secreción de hormona liberadora de gonadotropinas desde el hipotálamo, con su efecto sobre la glándula pituitaria y la consiguiente secreción de FSH y LH estimulan la formación y mantenimiento de testosterona a nivel testicular. Esta testosterona en cambio, controla la secreción a nivel hipotalámico. Este equilibrio debe ser conservado para un adecuado desarrollo genital y maximizar el potencial reproductivo.

II.3.1 RESUMEN ANATÓMICO DEL HIPOTÁLAMO Y GLÁNDULA PITUITARIA.

El hipotálamo yace en la base del cerebro, debajo del tálamo y el tercer ventrículo, justo por encima del quiasma óptico y la glándula pituitaria. Sintetiza y secreta ciertas neurohormonas, habitualmente llamadas hormonas liberadoras o hormonas hipotalámicas y estas estimulan o inhiben la secreción de las hormonas pituitarias. La unión neurovascular entre el hipotálamo y la glándula pituitaria es el tallo pituitario, compuesto principalmente por componentes vasculares y neuronales.

La glándula pituitaria también conocida como hipófisis, se localiza inmediatamente por debajo del hipotálamo y descansa sobre una depresión en la base del cráneo denominado silla turca. El origen de la pituitaria es enteramente ectodérmico pero está compuesta por 2 estructuras funcionalmente muy diferentes que difieren en su desarrollo embriológico y anatomía. La adenohipófisis (pituitaria anterior) y la neurohipófisis (pituitaria posterior). La adenohipófisis se desarrolla de una invaginación ascendente del ectodermo oral llamada la bolsa de Rathke mientras que la neurohipófisis es la extensión descendente del ectodermo neuronal , el infundíbulo (114, 123).

La adenohipófisis constituye el 80% de la glándula y es el centro de síntesis de una serie de hormonas, las gonadotropinas (Hormona estimuladora de folículos FSH y la Hormona luteinizante LH), adrenocorticotropina, la hormona de crecimiento, prolactina y la hormona estimuladora de la tiroides (TSH). La liberación de estas hormonas es mediado por neurohormonas hipotalámicas que llegan a la adenohipófisis a través de un sistema venoso portal. A diferencia de la adenohipófisis, la neurohipófisis no es glandular y no sintetiza hormonas. Su función es almacenar y liberar oxitocina y vasopresina que son sintetizados por células neurosecretoras del hipotálamo. La neurohipófisis está compuesta por axones de neuronas hipotalámicas y por lo tanto es considerada una extensión del mismo(146).

II.3.2 CONTROLES DE LA SECRECIÓN HIPOTALÁMICA

En años recientes, la kisspeptina un péptido de 54 aminoácidos codificado en el gen Kiss-1, fue identificado. Este péptido actúa sobre el receptor de proteína G (GPR54) del hipotálamo. Durante el embarazo la kisspeptina aumenta 7000 veces los valores normales, este aumento activa los receptores de la hormona liberadora de gonadotropinas en el feto iniciando la función del eje hipotalámico pituitario gonadal. Este péptido también juega un papel en la pubertad y su administración crónica desencadena pubertad precoz en estudios con ratas(147).

II.3.2.1 REGULACIÓN HIPOTALÁMICA NORMAL DE GONADOTROPINAS

La secreción de las hormonas gonadotropinas pituitarias son reguladas por la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH), un decapeptido que se une al receptor de las células gonadotropas pituitarias estimulando la síntesis y secreción de FSH y LH las 2 hormonas pituitarias. Estudios animales determinaron, que a ratones deficientes de GnRH que se les administró GnRH provocando un aumento de gonadotropina pituitaria y estimulando un aumento de la expresión de receptores a la hormona. Bajo ciertas condiciones fisiológicas, pueden variar el número de receptores de GnRH y habitualmente correlaciona directamente con la capacidad secretora de las células gonadotropas pituitarias. Adicionalmente al número de receptores, la secreción pulsátil de la GnRH es requerida para una señalización precisa de las células pituitarias(146). Esta característica pulsátil parece ser una función característica de las células hipotalámicas, dependientes de calcio con comunicación similar a sinapsis nerviosas. Estudios animales demuestran una respuesta secuencial de secreción de gonadotropinas después de administración exógena en ratones, consiste en un inmediato y persistente aumento de concentración plasmática de FSH durante las inyecciones de GnRH, mientras que la secreción de LH requiere una prolongada y pulsátil terapia con GnRH antes de poder detectar la LH en la circulación. Esto indica que la producción y almacenamiento de FSH es constante aun en ausencia de

administración sostenida de GnRH, pero esta administración y estímulo hormonal es necesario para la síntesis de LH(146).

II.3.3 HORMONA FOLICULO ESTIMULANTE, HORMONA LEUTEINIZANTE Y SUS EFECTOS EN EL EJE HIPOTALAMICO HIPOFISIARIO.

La FSH y la LH son heterodímeros con similitudes estructurales, cada uno consiste en cadenas de subunidades de péptidos "A" y "B" producidos en la pituitaria de hombres y mujeres. La subunidad "A" es idéntica en ambas hormonas y las diferencias entre ambas tanto estructural como en especificidad bioquímica en relación con la interacción con los receptores se marcan en la subunidad "B". Hasta ahora, el hipogonadismo hipogonadotrópico secundario a mutaciones selectivas de la subunidad "B" de ambas hormonas o en sus genes se ha reportado como un hallazgo extremadamente raro(148).

La FSH actúa principalmente sobre las células de Sertoli y juega un papel importante en la espermatogénesis, la LH estimula la células de Leydig estimulando la formación y secreción de esteroides gonadales. Las acciones específicas detalladas se describen en el apartado de espermatogénesis.

El aumento de los niveles de testosterona secundario al estímulo hormonal provoca mediante una retroalimentación negativa la producción y liberación de LH y GnRH, reduciendo así los niveles de testosterona. La retroalimentación negativa de la FSH ocurre vía las hormonas gonadales, inhibina y activina, miembros de la súper familia de moléculas denominada, factores transformadores de crecimiento Beta. Las células de Sertoli de adultos secretan ambas inhibina A y B siendo la B la más efectiva en suprimir la secreción de FSH, modulando la estimulación con la activina. La folistatina, péptido producido en la gónada como también en la glándula pituitaria se une a la activina y disminuye aun mas su función estimuladora de FSH (149).

II.4 ESPERMATOGENESIS

Las células germinales masculinas se desarrollan en los túbulos seminíferos de los testículos desde la pubertad hasta la vejez. El proceso completo del desarrollo germinal se denomina espermatogénesis. Este proceso se divide en

las siguientes fases: espermatogoniogénesis, meiosis, espermiogénesis y espermiación. En esta sección elucidaremos paso a paso cada fase de desarrollo del espermatozoide y la función de las células que participan.

El proceso de la espermatogénesis completo requiere aproximadamente 74 días (150), pero en un estudio más reciente en hombres sin antecedentes de ningún tipo, concluyó que el tiempo total para producir semen varia, estando dentro de un rango entre 42-76 días (151). La producción diaria de espermatozoides en cada hombre oscila entre 150 - 275 millones cada día (152).

Como se ha descrito anteriormente, dentro del parénquima testicular, hay una serie de lóbulos testiculares que consisten en los túbulos seminíferos y el tejido intertubular. Describiremos cada uno y sus componentes por separado. El tejido intertubular contiene las células mioides peritubulares y células de Leydig, esenciales para el desarrollo adecuado de los espermatoцитos.

TEJIDO INTERTUBULAR

CÉLULAS MIOIDES PERITUBULARES

Las células mioides peritubulares son células mesenquimales grandes, planas con características similares a fibroblastos y músculo. Están organizadas en capas discontinuas y proveen soporte de los túbulos seminíferos. Estas características especiales le confieren la función de dar propulsión a los espermatozoides hacia el rete testis mediante contracciones de filamentos de actina y miosina (153, 154). Estas contracciones están reguladas por angiotensina II y oxitocina (154-156). Funciones secundarias incluyen secreción de interleucinas como también en la regulación paracrina de las células de Sertoli mediante una molécula denominada PModS (sustancia peritubular modificadora de Sertoli por sus siglas en inglés). El PModS modula la secreción de transferrina, inhibina y de proteína ligadora de andrógenos de las células de Sertoli. Las células mioides peritubulares también son parte integral de la barrera hematotesticular a través de la secreción de fibronectina, colágeno, proteoglicanos y entactina (157).

Estudios de laboratorio en testículos de ratas con delección de los receptores de andrógeno encontró que dichos receptores son importantes moduladores de las funciones de las células mioideas peritubulares (158, 159). En humanos, las células mioideas peritubulares también tienen receptores de andrógenos aunque marcadamente menos que las células de Sertoli. La importancia de estos receptores en humanos sigue siendo incierta(160).

CÉLULAS DE LEYDIG

Las células de Leydig están localizadas estratégicamente en racimos celulares entre los vasos sanguíneos y las células de Sertoli. Son de forma poligonal y se desarrollan a partir de células tipo fibroblasto o mesenquimales en el intersticio testicular desde la edad fetal. Su función primordial es como fuente principal de testosterona(161). En humanos, el desarrollo de esta célula ocurre en fases, cada una acompañada de los picos de testosterona esenciales para el desarrollo fenotípico masculino normal (162). La primera fase de formación ocurre entre las 8-18 semanas de gestación estimulado por el gen SRY y es parcialmente responsable por la diferenciación al género masculino(163). La segunda fase de desarrollo es estimulado por el pico concomitante de LH que ocurre en los primeros 2-3 meses de vida y es donde se realiza la transducción hormonal inicial del hipotálamo, hígado y próstata (164). La tercera y última fase de desarrollo celular ocurre con la maduración y estabilización del eje hipotálamo - pituitario - gonadal en la pubertad, que se describe más adelante.

Las células de Leydig tienen la función de crear y secretar una serie de hormonas indispensables para una espermatogénesis adecuada.

La testosterona es el producto principal de las células de Leydig con una producción diaria entre 3-10mg/día que representa el 95% de la testosterona circulante en un hombre. La formación de la hormona es un proceso complejo que involucra múltiples transportadores y enzimas mitocondriales(165). Lo que limita la capacidad producción es el transporte de colesterol al espacio intramitocondrial. Este proceso es mediado por TSPO (proteína translocadora) que actúa como canal y la proteína reguladora aguda esteroideogénica (StAR) cuyo mecanismo todavía se desconoce (166, 167). Los niveles de testosterona

intratesticular son 100 veces más altos que los de la circulación sistémica(168). Esto no solo es por la producción local además existe una entrada hormonal contracorriente desde el plexo pampiniforme (169). Coviello et. al realizaron un estudio clínico en el que 7 hombres fueron sometidos a un régimen de anticonceptivos hormonales basados en la testosterona y concluyeron que altos niveles de testosterona intratesticular son esenciales para una espermatogénesis normal(170) y que el estímulo de la producción de testosterona mediante estímulo con HCG recuperaba función testicular y que mejoraba a la espermatogénesis en los hombres con azoospermia no obstructiva(171, 172). Actualmente se desconoce la razón por la cual los niveles de testosterona intratesticular deben ser tan altos para una adecuado espermatogénesis, además, la mayor parte de la hormona está unida a proteínas ligadoras de andrógenos funcionando como reserva(173).

Las células de Leydig son la principal fuente de estrógenos después de la pubertad en el hombre . El estradiol es el principal estrógeno testicular que se metaboliza de la testosterona a través del citocromo p450 y su enzima la aromatasa. La alteración del funcionamiento de esta enzima es responsable de alteraciones en la espermatogénesis en algunos estudios(174).

Otros factores sintetizados por las células de Leydig con efectos sobre el testículo y su función son el factor similar a la insulina 3 (INSL3). Este es un péptido, de síntesis casi exclusiva en el testículo, con un papel importante en el descenso testicular y que actúa en los receptores tipo dos de relaxina (RXFP2) (133, 175, 176). Se desconoce su función en adultos. La oxitocina es también producida por las células de Leydig actuando sobre las células e miosina peritubulares y provocando su contracción. También la oxitocina puede actuar de forma autocrina estimulando esteroidogénesis (156, 177).

Desde hace muchos años los estudios de Purvis en ratas dilucidaron la actividad esteroidogénica de las células de Leydig y que esta es controlada principalmente por la hormona luteinizante, uniéndose esta, a receptores de alta afinidad celular. Esto provoca eventos agudos mediados por mecanismos de señalización intracelular y aumento de producción de esteroides. La testosterona regula la función mediante retroalimentación negativa hipotalámica-pituitaria(178).

La última estructura extratubular es la barrera hematotesticular, que también se compone de capas de células de adventicia, matriz de colágeno y las células de Sertoli.

TUBULOS SEMINÍFEROS

Los túbulos seminíferos son la unidad funcional testicular, ocupando 2/3 partes del volumen del mismo. En la membrana basal de los túbulos es donde a parte de las células de Sertoli se encuentran las células germinales. Hasta este momento, la descripción de Clermont y colaboradores de 13 tipos de células germinales humanas masculinas en distintas fases de desarrollo persiste prácticamente sin cambios. Clasificadas en orden ascendente de maduración son: la espermatogonia AD (tipo A oscura), AP (tipo A pálida), espermatogonia B, las células germinales en distintas fases de división meiótica que son: preleptoteno, leptoteno, zigoteno y paquiteno. Seguido de espermatocitos primarios y secundarios. La etapa final de maduración está compuesta por los espermátides tipo Sa, Sb, Sc, Sd1 y Sd2 (179). A medida avancemos por las etapas de la espermatogénesis, comentaremos sobre las funciones de la célula de Sertoli y las etapas de desarrollo de la célula germinal.

CÉLULAS DE SERTOLI

Las células de Sertoli son indispensables para la espermatogénesis y forman el 17-20% del epitelio de los túbulos seminíferos en adultos. Tienen una forma irregular, y descansan sobre la membrana basal dirigidas hacia la luz del túbulo(180). Otra característica estructural son sus prominentes núcleos y realizan constantes cambios morfológicos con ramificaciones citoplasmáticas envolviendo células germinales asistiendo el progreso de las mismas hacia la luz tubular. Una célula de Sertoli, puede funcionar de sostén a aproximadamente entre 30-60 células germinales a la vez durante las distintas etapas de maduración (180).

Las células de Sertoli juegan un papel central en la embriología del testículo como mencionado anteriormente. A partir de su diferenciación a la sexta semana de gestación estimulada por el gen SRY y a partir de las células de

Sertoli emergen los signos celulares que estimulan la diferenciación del resto de líneas celulares testiculares(181, 182). En un testículo desarrollado, las células de Sertoli secretan proteína ligadora de andrógenos, partícula que algunos autores creen juega un papel importante en el control de espermatogénesis y su maduración protegiendo los andrógenos del metabolismo y facilitando el acceso y absorción del mismo en las estructuras reproductivas masculinas(183, 184). También producido por las células de Sertoli es la inhibina B que regula la producción y secreción de la FSH de la glándula pituitaria anterior como parte del sistema de retroalimentación negativa(185). Es importante señalar el papel de la insulina en el funcionamiento de las células de Sertoli, ya que las células sin insulina que provoca una alteración consecuente de su metabolismo tienen disminución en la formación de lactato, elemento esencial en la maduración de las células germinales y esto explica la alteración de la calidad del semen de pacientes con diabetes tipo I (186).

Una función importante de las células de Sertoli es la de fagocitar células germinales degeneradas o cuerpos residuales de espermátides. Esta función es crítica porque la presencia de estos elementos en la luz de los túbulos seminíferos liberarían sustancias nocivas con un impacto negativo en la producción espermática normal (187).

ESPERMATOGONIÓGENESIS

Esta es la primera fase de la espermiogénesis y se inicia en el periodo fetal, en las células que rodean el saco vitelino. Entre la tercera y quinta semana de gestación migran al surco gonadal donde controladas por factores secretados por las células de Sertoli se diferencian en gonocitos . Estos entran en fase G0 de la mitosis y luego quedan en suspensión de funcionamiento hasta el periodo postnatal. Diferentes factores como el factor de células madre, factor derivado de células estromales y esteroides estradiol entre otros juegan un papel en la diferenciación de gonocitos (188). Durante los primeros meses de vida, los gonocitos se diferencian en espermatogonias, que permanecerán latentes hasta llegar entre las edades de 5-7 años, momento en el que se dividirán vía

mitosis. Es hasta la pubertad que inicia una diferenciación a espermatocitos(189).

Las espermatogonias son los progenitores diploides de todos los demás tipos de células germinales, teniendo las funciones de a través de meiosis producir el gameto masculino y mitosis para mantener una permanente fuente de renovación a través de toda la vida del hombre. Localizadas en la base de los túbulos seminíferos en siempre cerca de células de Sertoli, tienen un núcleo ovoide, citoplasma denso, con un pequeño aparato de Golgi, pocas mitocondrias y múltiples ribosomas. Los 3 subtipos antes mencionados se basan en su contenido de heterocromatina: A oscuras, A pálidas y B(189).

Actualmente, se acepta que las espermatogonias A oscuras tienen una función de reserva, mientras que las A pálidas están activas. Estas últimas, proliferan de dos maneras, se dividen para auto renovarse o se convierten en espermatogonias B. Las espermatogonias B realizan una mitosis antes de iniciar la meiosis(190). Los factores responsables de estimular las espermatogonias A pálidas a división simple o a diferenciación al tipo B provienen principalmente de las células de Sertoli. La auto renovación está influenciada principalmente por el factor neurotrófico derivado de la glía (GNDF por sus siglas en ingles) mientras que la diferenciación está estimulado por el factor de células madre, ácido retinoico entre otros(191, 192).

MEIOSIS

Esta es la segunda fase de espermiogénesis que inicia con la división de las espermatogonias B que se convierten en espermatocitos primarios. Estos a su vez cruzan la barrera hematotesticular a un espacio periluminal donde estarán inmunológicamente aislados y donde procederán a realizar la meiosis. Se identifican y se subdividen las células en este momento según las distintas partes de la profase en que se encuentran(179). La más importante de estas es la fase de paquiteno ya que es en esta fase donde ocurre la recombinación de material genético por lo que el control de calidad es muy estricto desde esta fase hasta la anafase de la meiosis 2(193).

Recientemente se ha descubierto el gen TEX11 que es específico de las células germinales localizado en el cromosoma X y codifica una proteína que

regula las uniones cromosómicas y las reparaciones de ADN de doble cadena(194). Mutaciones del TEX11 se han encontrado en 2.4% de pacientes con "infertilidad idiopática" y se asociaba a apoptosis espermática, aplazamiento de maduración y azoospermia(194).

Después de meiosis 1, se forman dos espermátocitos secundarios, cada uno con 2 copias haploides de cromosomas. Al final de meiosis 2 el espermátocito secundario se convierte en 2 espermátides redondos haploides .

ESPERMIOGÉNESIS

Se denomina espermiogénesis al proceso por el que el espermátide haploide se convierte en espermatozoide. Durante este proceso, no hay más división celular, solo una serie de cambios citoplasmáticos y nucleares que se describen a continuación (195).

- Condensación de cromatina nuclear a una décima del volumen del espermátide inmaduro.

- Formación del acrosoma espermático lleno de enzimas por el aparato de Golgi celular y la unión del mismo al núcleo.

- Formación de las estructuras flagelares y su implantación al núcleo.

Una vez concluidos los cambios, las células están preparadas para abandonar el epitelio flagelar por medio de espermiación.

ESPERMIACIÓN

Los detalles de la espermiación en el hombre siguen sin ser completamente comprendidos, pero la liberación de los componentes del espermátocito ocurre iniciando por la cola progresando hasta la cabeza hasta que pequeños complejos tubulobulbares permanecen como último punto de anclaje. Este último paso y liberación de los espermátocitos a la luz tubular es mediado por FSH y testosterona. Aunque no se han documentado casos de infertilidad por defectos específicos de espermiación es probable que contribuya en algunos casos(196).

II.5 ESPERMIOGRAMA

Según el manual de laboratorio para la toma de espermiogramas de la OMS mas reciente (2010), el espermiograma es parte importante de la evaluación de fertilidad masculina(150). A continuación profundizaremos brevemente en las características de la toma de muestras y los valores que corresponden a un espermiograma "normal" que sean parte de la evaluación de la fertilidad.

EXAMINACIÓN MACROSCÓPICA

El semen puede tener variaciones substanciales, por lo que se deben tener 2 muestras adecuadamente extraídas y transportadas. Idealmente se deben tener las 2 muestras en 2 ciclos espermáticos distintos, aunque esto puede resultar en un retraso de la investigación. Las muestras deben ser estudiados a los 30 minutos de extracción y menos de 1 hr. a una temperatura ambiente de 37 grados(150).

COLOR Y OLOR

El aspecto del eyaculado macroscópicamente es de color grisáceo-opalescente. Puede observarse menos opaco si la concentración espermática es baja(150). La alteración del color puede deberse por sangre en el eyaculado, diversas drogas y medicaciones, ictericia por múltiples causas médicas o contaminación con orina por disfunción del cuello de la vejiga. El tinte amarillento puede ser fisiológico en casos de abstinencia prolongada por pigmentos de carotenos en la vesícula seminal. La oxidación del esperma provoca el característico olor acre, además de los componentes de la vesícula seminal como son cadaverina y espermina.

VOLUMEN, PH Y VISCOSIDAD

El volumen normal del eyaculado después de 2-7 días de abstinencia es aproximadamente de 2-6 ml. La mayor parte del volumen proviene de las

vesículas seminales y próstata con una menor parte de las glándulas bulbouretrales y epidídimo. El manual del WHO indica que el percentil 2.5 de volumen es de 1.5ml mientras que el percentil 97.5 es de 7.6 ml. de tal manera que hipospermia es < 1.5ml de semen en el eyaculado y hiperspermia se considera >6 ml de semen.

El PH es el equilibrio que resulta de la secreción alcalina de la vesícula seminal y la secreción acida prostática. El valor de referencia mayor o igual de 7.2. Es importante indicar que el PH puede aumentar con el tiempo por alteraciones de los mecanismos naturales de búfer hasta un valor de 8.2, sin que tenga relevancia clínica(150). El PH idealmente se mide dentro de la primera hora del eyaculado ya que la pérdida de CO₂ puede influenciar en el valor.

La viscosidad es la medición de la resistencia de un líquido al flujo. El semen inmediatamente después de la eyaculación es típicamente una masa semisólida coagulada. Durante los siguientes 15 minutos se empieza a hacer más líquida, primero como mezcla heterogénea de cúmulos flotantes y posteriormente acuosa. El proceso es rápido aunque puede tardar hasta 60 min o más de manera excepcional. La alta viscosidad puede interferir con la determinación de motilidad, concentración o detección de espermatozoides con anticuerpos, así como también alteración bioquímicas. La viscosidad se considera normal cuando al caer a gravedad se produce un hilo viscoso no mayor de 2cm. La importancia clínica es controversial, si no se hace líquido puede indicar ausencia de las enzimas prostáticas fibrinolisisina, fibrinogenasa y aminopeptidasa y un semen muy líquido puede ser signo de ausencia de vesículas seminales, el manual WHO indica que la relevancia clínica es poca(150, 197).

EXAMINACIÓN MICROSCÓPICA

La examinación microscópica determina es utilizada para determinar la concentración espermática y número de espermatozoides, motilidad, vitalidad y morfología de los espermatozoides.

CONCENTRACIÓN ESPERMÁTICA Y NÚMERO TOTAL DE ESPERMATOZOIDES

El número total de esperma no es sinónimo de concentración espermática, ya que el primero se refiere al número total de espermatozoides que se calcula multiplicando la concentración por el volumen de semen. La concentración espermática se refiere al número de espermatozoides por unidad de volumen. El límite inferior de referencia para la concentración espermática es 15×10^6 espermatozoides por ml, el límite inferior de referencia del número total de espermatozoides es de 39×10^6 por cada eyaculación.

MOTILIDAD ESPERMÁTICA

El movimiento de los espermatozoides se determina por observación directa y de esta capacidad de progresión depende un adecuado tránsito a través de la mucosa cervical.

Se recomienda la evaluación de la motilidad dentro de la primera hora del eyaculado a 37 grados para reducir los efectos de deshidratación, cambios de PH, o temperatura sobre la motilidad.

Las categorías actuales para valorar la motilidad son las siguientes(150):

- Motilidad con progresión (PR): Son aquellos espermatozoides que se mueven activamente en línea recta o en amplios círculos, independientemente de la velocidad.
- Motilidad sin progresión (NP): Movimiento flagelar que no desplaza la cabeza del espermatozoide.
- Inmovilidad (IM): Sin movimiento.

En el manual actual de la WHO se ha desechado las subcategorías de velocidad ya que se ha determinado que dicho cálculo es difícil de determinar para los técnicos de laboratorio de manera fiable. Los valores de referencia mínimos de acuerdo a la OMS para motilidad total (PR + NP) es de 40% (38-42) y para motilidad con progresión (PR) es de 32% (31-34%)(150).

VITALIDAD

La vitalidad espermática es el porcentaje de espermatozoides con integridad de la membrana. Es de especial importancia en muestras con baja motilidad. También es útil para determinar que tan adecuadamente se determinó la motilidad ya que no debe haber más células muertas (baja vitalidad) que de células inmóviles. La evaluación de la vitalidad se realiza mediante pruebas que determinan la integridad de la membrana ya sea con tinciones capaces que penetran o no la célula dependiendo de su integridad o aplicación de sustancias hiposmóticas que provocarían edematización de células con membranas íntegras(150).

La alteración de la vitalidad es importante para determinar si hay defectos estructurales del flagelo y en caso de altos porcentajes de necrozoospermia puede ser signo de patología epididimal(150).

Los valores de referencia inferior de la OMS son de 58% (55-63).

MORFOLOGÍA

Según el manual de la OMS, la morfología espermática puede ser variable y esto hace que la valoración sea difícil. La morfología que se denomina normal proviene de una combinación de espermatozoides de la vía reproductiva y del moco cervical de mujeres en el periodo postcoital como también de la superficie de la zona pelúcida. El sistema de clasificación y la determinación de "normalidad" se basa en la subpoblación de espermatozoides que potencialmente pueden llevar a la fertilización. La determinación de normalidad espermática es difícil por su falta de objetividad y variabilidad de interpretación, por ese motivo, se recomienda una clasificación normal/anormal (150).

Un espermatozoide consta de cabeza, cuello, pieza intermedia y parte principal. La pieza intermedia y parte principal son de difícil diferenciación en el microscopio de luz por lo que se puede considerar esta estructura, una unidad denominada cola.

Los criterios de normalidad son los siguientes (150):

La cabeza debe ser de superficie lisa, con contornos regulares, y de forma oval. La cúpula denominado acrosoma debe corresponder con 40-70% de la cabeza.

La pieza intermedia debe ser delgada, regular y de longitud similar a la cabeza. El eje de la piza intermedia debe corresponder con el de la cabeza.

La pieza principal debe tener un calibre uniforme a lo largo de toda su longitud, debe ser más delgado que la pieza intermedia y ser aproximadamente 10 veces más larga que la cabeza (45um). No debe tener ángulos agudos que puedan significar rotura flagelar.

Actualmente, la OMS determina que el percentil 5 es de 4% de formas normales y el p95 es de 44% de formas normales.

LEUCOCITOS EN SEMEN

Los leucocitos, particularmente polimorfonucleares (PMN) están presentes en la mayoría de las eyaculaciones. La cantidad de PMN puede indicar el grado de severidad de una condición inflamatoria y puede ser indicativo de infección y estar asociado a baja calidad espermática (OMS). Los leucocitos pueden alterar la motilidad espermática y alterar la integridad del ADN a través de daño oxidativo. Los factores que determinan si los niveles de leucocitos están produciendo daño son la razón del aumento, la localización de la inflamación y el grado de activación de los mismos. Los valores normales son controversiales, ya que el valor de 1×10^6 por ml del manual de la OMS ha sido considerado muy bajo por algunos investigadores o muy alto por otros(150).

ANTICUERPOS ANTI ESPERMATOCITOS (ASA)

Los antígenos espermáticos pueden provocar una respuesta autoinmune. Esto se previene habitualmente con la integridad de la barrera hematotesticular. La perdida de continuidad de esta barrera puede estimular la creación de anticuerpos antiespermatozoides (ASA).

La aglutinación de espermatozoides es un efecto de los ASA y la presencia de ASA es insuficiente para diagnosticar un efecto autoinmune contra espermatozoides. La aglutinación en si mismo puede altera la motilidad y el

desplazamiento a través del moco cervical, unión a la zona pelúcida y funcionamiento del acrosoma (150).

La OMS considera que la penetración de los espermatozoides a través de el moco cervical y la fertilización es afectada significativamente cuando el 50% o más de los espermatozoides presentan anticuerpos unidos a ellos.

II.6 CRIPTORQUIDIA

II.6.1 DEFINICIÓN

La criptorquidia se ha descrito de muchas maneras desde tiempos inmemoriales. En el 2010 Hutson(198) la define como la ausencia del testículo en la bolsa escrotal y que en el caso de ser palpable, no puede ser manipulado hasta el fondo del saco escrotal sin aplicar tensión en el cordón espermático, habitualmente regresando de inmediato a su posición anormal al liberar la tensión.

Esta definición naturalmente excluye los testículos en ascensor o retractiles. Stec (199) los define como una gónada que puede ser llevada hasta el escroto sin tensión a pesar de una historia de estar por encima del mismo o en localización anormalmente alta la mayor parte del tiempo. Agregando que este ascenso es secundario por un reflejo cremastérico hiperreactivo.

II.6.2 CLASIFICACIÓN

Los criptorquidia se clasifican de muchas formas. Los clasificaremos de la siguiente manera.

1.- Intraabdominal, es aquel teste situado en el interior de la cavidad abdominal, por encima del orificio inguinal interno.

2.- Canalicular, localizado en la trayecto del canal inguinal, entre el orificio inguinal interno y el externo.

3.- Raíz escrotal, localizado inmediatamente después del anillo inguinal externo.

4.- Ectópico, por fuera del trayecto normal de descenso del testículo, pudiendo localizarse por encima del canal inguinal, raíz del muslo o pene, perineal entre otras localizaciones.

5.- Síndrome de ascenso testicular, retención testicular adquirida ó criptorquidia adquirida, es aquel en el que un teste con localización previa normal (habitualmente desde el nacimiento). Posterior y espontáneamente, asciende, manteniéndose en una posición anómala sin antecedente quirúrgico que lo justifique.

6.- Retráctil o "en ascensor", definido en el apartado anterior.

II.6.3 INCIDENCIA

Varios autores coinciden que la criptorquidia es la anomalía congénita más frecuente en los niños. En recién nacidos a término la incidencia es de 3-5%(198, 200, 201). A medida crecen en el primer año, el 70% desciende a bolsa espontáneamente. Al año de edad la prevalencia oscila alrededor del 1% y esta incidencia persiste a la adultez(201, 202). Schneuer encontró una incidencia de testes intervenidos de 9.6/1000 nacidos vivos(203).

Holland en su revisión reciente, resalta la incidencia de 45.3% en los pacientes con peso al nacer de >2500grms haciendo énfasis en los procesos de descenso testicular y su papel en la incidencia de la criptorquidia(202).

II.6.4 DESCENSO TESTICULAR

El descenso testicular es parte esencial para entender las causas de la criptorquidia y los mecanismos que lo controlan. Martin en su trabajo, "*The history of ideas of testicular descent*" resume las teorías antiguas de los

mecanismos de descenso testicular. Las primeras teorías eran explicaciones mecánicas y en el siglo XX se iniciaron estudios con orientación hormonal. El avance verdadero sucedió en 1762 con las observaciones de Hunter del gubernáculum testicular. (204).

Actualmente no existe de forma aislada una idea de teoría mecánica, hormonal o neurológica que por sí sola explique todo el proceso de descenso testicular. La investigación se centra en el papel global de factores individuales y hay muchas preguntas por responder, sin que exista una visión completa o acuerdo de este proceso. Recientemente Hutson y Hadziselimovic revisaron los factores de descenso testicular en detalle, describiéndolo como un proceso dividido en 2 fases que son la intraabdominal y la inguinoescrotal.

FASE INTRAABDOMINAL DE DESCENSO TESTICULAR

Según Hutson, esta fase inicia después de la diferenciación sexual en la semana 10 - 15 de gestación. Los hitos de interés en esta fase son los siguientes:

El gubernáculum se ensancha, se acorta y crece sobre lo que será el orificio inguinal interno. A medida que se ensancha, se hace más corto y crece el gubernáculum, los músculos de la pared abdominal se forman alrededor del mismo creando el canal inguinal. Al mismo tiempo el peritoneo circundante se diferencia en 2 capas de la túnica vaginal (interna y externa) y el músculo cremáster. Se sabe que todo lo previo es mediado por factor similar a la insulina 3 (INSL3) y actúa sobre el receptor de la familia de relaxina 2 (RXFP2). Este factor es secretado por las células de Leydig(205).

El estímulo del INSL3 es imprescindible para ensanchar y acortar el gubernáculum, y las mutaciones del mismo son infrecuentes y por lo tanto se explica la relativa infrecuencia de testes intraabdominales altos. Sin embargo considerando el número de testes no palpables sin otros defectos hace sospechar a Hutson que pueden haber defectos de señalización que quizás sean más habituales. El papel de la hormona antimulleriana (AMH) también

debe destacarse, ya que en pacientes con mutaciones de esta hormona, el gubernáculum es largo, fino y parece un ligamento redondo. Los testes suelen ser intraabdominales y hay mayor incidencia de torsión intraabdominal. Lo anterior como parte del síndrome de persistencia de los conductos müllerianos(205).

Hadziselimovic (206) también reconoce la importancia de la INSL3. Sin embargo, para él, el desarrollo adecuado del epidídimo es primordial para el descenso, ya que alteración en la luz, pared muscular y epitelio del epidídimo es una característica anatomopatológica de la criptorquidia, como también la disyunción epidídimo-testicular. Hadziselimovic también destaca la importancia de andrógenos y los factores de crecimiento, específicamente el factor de crecimiento de fibroblastos y su receptor (FGFR1), implicados en el funcionamiento epidídimo- testicular y que él publicó que la expresión de los receptores FGFR1 estaba impedida en testes con criptorquidia unilateral. Por último resta importancia al gubernáculum, ya que desde los estudios de Bergh de los 70's la sección del gubernáculum proximal no afectaba el descenso(207).

FASE INGUINOESCROTAL DEL DESCENSO TESTICULAR

Esta fase ocurre entre la 25-35 semanas de gestación. Consiste en 3 componentes principales según Hutson. Primero la migración del gubernáculum y alargamiento del proceso vaginal que permite el paso del testículo hasta el escroto. Segundo es el cierre del proceso vaginalis proximal dejando el teste dentro de la túnica vaginal en el escroto y por último obliteración del remanente del proceso vaginalis que permite un alargamiento del cordón espermático de forma adecuada en el periodo postnatal(205).

Esta fase es controlada por andrógenos, aunque el mecanismo por medio el cual lo regula se desconoce ya que ni el gubernáculum no tiene receptores androgénicos(208). Se sabe que el papel del nervio genitofemoral (GFN) es primordial en esta migración y que los andrógenos pueden hacer un papel modulador del estímulo nervioso, pero los mecanismos también son inciertos

ya que el ganglio dorsal de las raíces del L1-L2 de donde procede el GFN tampoco poseen receptores androgénicos(208).

El papel del GFN se conoce desde hace mas de 50 años. La sección de dicho nervio provoca criptorquidia en el modelo animal. El GFN secreta el péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP). Este péptido, provoca contracciones rítmicas en el cremáster en desarrollo que se cree orienta el gubernáculum hasta el escroto, también tiene la función de estimular mitosis en del gubernáculum aunque requiere andrógenos para obtener respuesta(209).

Se puede inferir por todo lo anterior que el desarrollo y avance del gubernáculum depende del CGRP que es secretado por el GFN, se sabe que es andrógeno dependiente para su modulación, pero ya que el GFN no posee receptores androgénicos el estímulo debe ser indirecto(210). Actualmente se estudian mecanismos indirectos como receptores androgénicos que estén presente en otras estructuras inervadas por el GFN respondiendo con la liberación de algún factor neurotrófico que modifique su función. Este tipo de estímulo indirecto se ha observado en la masculinización de otras estructuras adyacentes como el músculo bulbocavernoso, en ese caso mediado por el factor neurotrófico derivado del cerebro (205).

II.6.5 ETIOPATOGENIA DE LA CRIPTORQUIDIA Y ANOMALIAS ASOCIADAS.

La etiopatogenia de la criptorquidia en casos puede ser causado por causas únicas y en otros como parte de síndromes o alteraciones congénitas complejas. Hutson considera la etiopatogenia como una alteración del concierto multifactorial de elementos mecánicos, hormonales y de neurotransmisores a partir de la semana 28 de gestación(211).

ALTERACIONES CROMOSÓMICAS

Los trastornos genéticos son infrecuentes en los pacientes con criptorquidia, pero los pacientes con dichos trastornos, tienen mayor incidencia de

criptorquidia. Moreno-García estudiaron a 916 pacientes con criptorquidia encontrando una alteración cromosómica en solo 2.94% y en los 706 pacientes con criptorquidia aislada el porcentaje era de tan solo 1.84%(212). Estos datos son similares a los de Ferlin que encontraron alteraciones en 2.8% de los pacientes con criptorquidia, pero resaltan que estas alteraciones solo se encuentran en 0.3% de la población general(213).

En los pacientes con criptorquidia asociada a otras malformaciones congénitas la alteración cromosómica se encontró en 6.67%(212). La mayoría de alteraciones cromosómicas estaban en los cromosomas sexuales, aunque si se han identificado alteraciones en cromosomas autosomas.

Toda alteración cromosómica que altera el funcionamiento de la gonadotropinas, la hormona antimulleriana o el funcionamiento de los andrógenos puede provocar criptorquidia. Se destaca el síndrome de Klinefelter en los estudios de Moreno y Yamaguchi como alteración cromosómica más frecuente aunque se han descrito alteraciones cromosómicas con los efectos antes descritos como ser los síndromes de Kallmann, Prader-Willi, así como también las anomalías de diferenciación sexual en todas sus formas o el síndrome de insensibilidad a los andrógenos(212, 214, 215) etc. Las trisomías (Down etc), las deleciones cromosómicas y el síndrome de Beckwith-Wiedemann también se han asociado a la criptorquidia. Se han descrito alteraciones genéticas aisladas asociadas específicamente en el gen del INSL3 y su receptor(213, 216).

ALTERACIONES DEL DESAROLLO CAUDAL

La alteración del desarrollo del sistema caudal se ha asociado a la criptorquidia. En recientes estudios la alteración del GFN se ha asociado a un fallo de descenso testicular(205, 208, 210). Las alteraciones congénitas que afecten el desarrollo de las estructuras entre el L2-S5 por lo tanto pueden acompañarse de mal descenso testicular. Cortes realizó una revisión hace unos años de la relación entre las malformaciones caudales y criptorquidia. Encontró que el 19% de los pacientes con ano imperforado se acompañaban de criptorquidia. De los pacientes con ambas malformaciones, el 65% presentaba otra alteración del sistema genitourinario. Pacientes con espina

bífida, displasias vertebrales y otras malformaciones vertebrales se acompañaban de criptorquidia en 77% de los casos. Alteraciones renales o de la vía urinaria se acompañan de criptorquidia en 50% de los casos, en la gran mayoría (90%) la alteración renal o de su vía y la criptorquidia eran ipsilaterales (217).

ALTERACIONES DE LA PARED ABDOMINAL

Las alteraciones de la pared abdominal están asociadas a la criptorquidia, pero el mecanismo por medio el cual esto sucede sigue siendo incierto. Se ha propuesto la habitual prematuridad de estos pacientes para explicarlo(218). En un estudio reciente de Yardley se evaluaron a 106 niños con alteraciones de la pared abdominal, encontrando una incidencia de 30% de criptorquidia. En el caso de este estudio, la edad gestacional y el peso al nacer no fueron significativos en la incidencia de la criptorquidia. Se observó un descenso espontaneo en el 41% de los casos que inicialmente presentaban criptorquidia. Esto ocurrió más frecuentemente en el grupo de gastrosquisis sobre los pacientes con onfalocele (219).

ALTERACIONES UROLÓGICAS Y GENITALES

Se ha asociado el reflujo vesicoureteral, ureteroceles, extrofia vesical, hipospadias, epispadias, etc.. a la criptorquidia.

OTRAS ASOCIACIONES

Se ha sospechado una asociación con la hernia inguinal, probablemente por la persistencia de conducto peritoneo vaginal. En la revisión de Manoharan y colaboradores se observaron solo 14 hernias asociadas a criptorquidia de 278 pacientes estudiados(220).

II.6.7 ALTERACIONES HISTOLÓGICAS DEL TESTE CRIPTORQUIDO Y CONTRALATERAL.

Una de las razones para el tratamiento de la criptorquidia es la infertilidad. Hadziselimovic impulsaba tratamiento precoz ya que aun con orquidopexias adecuadas, encontraba una reducción en el número de gonocitos a espermatogonias AD y por lo tanto una alteración de la espermatogénesis(25). Esta alteración de gonocitos y consecuentemente espermatogonias es lo que se sospecha altera los espermogramas en la adultez. En estudio prospectivo de Verkauskas, reporta que de 9-15% de pacientes unilaterales y hasta 46% de pacientes bilaterales desarrollan oligospermia o azoospermia(221). Otras alteraciones histológicas son la fibrosis de túbulos seminíferos, alteración de células de Sertoli y Leydig, engrosamiento de la membrana basal, edema intersticial y aumento de mastocitos en el parénquima testicular(222-224).

En la literatura, la alteración testicular más evidente es la disyunción epidídimo testicular. En la bibliografía se estima que aparece entre el 32-79% de los casos de retención testicular y que también se asocia a la existencia de la persistencia del conducto epidídimo testicular(225). En un estudio reciente de Kim, encontró una alteración del epidídimo en el 65.4% de los 136 pacientes intervenidos por criptorquidia. Los pacientes con testes intraabdominales presentaban en un 100% de los casos alteración en la unión epidídimo testicular. Este porcentaje se reducía a medida el teste retenido se acercaba al escroto(7, 225).

En el caso de los testículos contralaterales, un estudio en modelo animal con ratas de Zakaria encontró que el mecanismo que provoca la criptorquidia puede afectar seriamente el funcionamiento del teste contralateral, de tal manera que la criptorquidia provocada por alteraciones hormonales, a pesar de ser unilaterales, tienen afectación importante sobre la fertilidad(226). En este mismo estudio se encontró una reducción del diámetro de los túbulos seminíferos, cantidad de espermocitos y capacidad de desarrollo de los mismos en todos los testes no descendidos, en todos los grupos. Ahora bien, solo en el grupo con criptorquidia provocado por mecanismos hormonales, se encontró alteraciones histológicas similares en el teste descendido en bolsa.

Un estudio similares realizado con modelo animal de nuestro servicio no encontró afectación del teste contralateral (6).

La afectación del testículo contralateral por la formación de anticuerpos antiespermatozoides (ASA) ha sido un tema de debate desde hace mucho tiempo. Actualmente el tema sigue siendo controversial. Sinisi concluyó que la criptorquidia provoca una respuesta autoinmune. Esta respuesta no se asocia a la localización del teste retenido ni de la intervención quirúrgica. Añade que la pubertad juega una papel importante en el desarrollo de ASA (227). Estudios subsecuentes Patel encontró que ninguno de los 118 pacientes intervenidos de criptorquidia unilateral o bilateral infantil presentaba ASA(228). Mirila y colaboradores encontraron que la formación de ASA sucede después de la pubertad y no está asociado al antecedente de criptorquidia. En otro estudio del mismo grupo en ratas concluyen que orquidopexia no provoca una respuesta autoinmune y que la aparición de ASA en pacientes con antecedente de orquidopexia puede deberse a otras causas(229, 230).

El cambio más habitual de un testículo contralateral es la hipertrofia que sufre el testículo. Este aumento de tamaño es la respuesta fisiológica por la ausencia o alteración severa de uno de los dos testículos. Esta hipertrofia se puede utilizar según varios autores como herramienta para predecir ausencia testicular(231, 232).

II.6.8 TRATAMIENTO

El tratamiento de la criptorquidia, ha evolucionado a través de los tiempos a medida los conocimientos sobre la patología han ido cambiando, pero los objetivos han permanecido relativamente similares desde tiempos inmemoriales.

El objetivo principal de tratamiento es preservar la fertilidad de los pacientes y prevenir o facilitar la detección, de enfermedad neoplásica. Objetivos complementarios son conservar la simetría y aspecto corporal, mejorar y/o mantener el funcionamiento testicular, prevenir traumatismos del teste al realizar actividades por mala localización.

II.6.8.1 TRATAMIENTO HORMONAL

El tratamiento hormonal tradicionalmente ha sido utilizado para compensar una teórica falta de estímulo hormonal de los testes durante la "mini-pubertad" y de esta manera facilitar el descenso testicular.

TRATAMIENTO HORMONAL CON HCG

La gonadotropina coriónica Humana (HCG) de administración intramuscular estimula la secreción de andrógenos de las células de Leydig. Este aumento de andrógenos a nivel testicular provoca un efecto sobre el descenso del teste. La guía de práctica clínica elaborada por Kolon encuentra que la respuesta al tratamiento en estudios aleatorizados y controlados de la eficacia de este abordaje están en alrededor del 6-21%(233). Los efectos de la hormona es similar independientemente de la dosis(234). Los resultados son similares en estudios de 3 dosis en comparación con estudios de 9 dosis(233). Un metaanálisis muy reciente de Bu encuentra una efectividad del 24% con el uso de HCG(235).

Los efectos secundarios del uso de la HCG se observaron en 75% de los pacientes en que se implementó dicho tratamiento entre estos se encontró, aumento de rugosidad escrotal, pigmentación, vello púbico, estos efectos mejoraban con cesar el tratamiento. Hay reportes de aumento temporal de apoptosis de células germinales en testes con criptorquidia y contralaterales normales, como también aumento de la presión intratesticular y aumento de la densidad de los túbulos seminíferos(233). El mismo grupo, advierte que el dosis altas de HCG pueden provocar fusión de las placas epifisarias con retraso de crecimiento.

TRATAMIENTO HORMONAL CON LHRH

La hormona liberadora de hormona luteinizante (LHRH) puede administrarse por vía intranasal. Su mecanismo consiste en liberar gonadotropinas pituitarias (FSH y LH) que provocan un aumento de la esteroidogénesis gonadal. Estudios randomizados doble ciego para comprobar la eficacia del tratamiento

comparado con placebo no encontraron diferencias significativas en 237 pacientes(233).

En el caso de LHRH se observan menos efectos secundarios, que consisten principalmente en cambios temporales del aspecto cutáneo del área genital, eritema, aumento del tamaño del pene o testículo. El metaanálisis de Bu y col. encontró una efectividad en el tratamiento con LHRH del 19%, el metaanálisis de Li encontró una efectividad similar de 20% con LHRH en testes en la raíz escrotales sin diferencias estadísticamente significativas en testículos no palpables(235, 236).

Estudios que comparan el funcionamiento entre diferentes pautas de tratamientos hormonales presentan resultados mixtos. Christiansen en su estudio, ya antiguo, encontró que HCG era más efectivo en comparación con LHRH y placebo(237). La mayoría de los estudios recientes que comparan las diferentes pautas hormonales no encuentran diferencias estadísticamente significativas entre ambos(235).

El tratamiento hormonal para la criptorquidia cada vez se utiliza menos, Cortes recientemente publicó un artículo en que encontró que la administración de estas sustancias pueden ser dañinas para las células germinales en pacientes de 1-3 años que no respondieron al tratamiento hormonal(238). La Asociación Americana de Urología (AUA) recomienda en sus guías con un grado de evidencia B, no administrar tratamiento hormonal (233).

II.6.8.2 TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

El objetivo del tratamiento quirúrgico es llevar el testículo desde su localización anormal hasta una localización ortotópica para preservar el funcionamiento y adecuado desarrollo del mismo. La primera orquidopexia se realizó en 1877 por Annandale. La orquidopexia que se realiza hoy no ha variado mucho desde la técnica de Bevan de 1899 y que tiene 4 características imprescindibles(239):

- 1- Movilización testicular
- 2 -Ligadura del proceso vaginal
- 3- Liberación del cordón
- 4- recolocación y fijación escrotal.

SOBRE EL EXITO QUIRÚRGICO DE LA ORQUIDOPEXIA

McIntosh realizó una revisión retrospectiva de resultados de la orquidopexia tras 18 años, en 1538 niños y 1886 testes movilizados. Encontró que fracaso del tratamiento quirúrgico para movilizar el teste hasta el escroto en la orquidopexia primaria era solo de 1.6% del total. Este porcentaje aumentaba con pacientes bilaterales a 1.93% cuando se realizaba orquidopexias sincrónicas. La mayoría de los pacientes con orquidopexias fracasadas de su estudio estaban entre los 24 y 72 meses de edad(239).

En un estudio retrospectivo de este año realizado por Schneuer se revisaron 4980 pacientes a los que se les realizó orquidopexias. Encontraron un 78% unilaterales y 17% bilaterales con solo 8.7% presentando otras anomalías genitourinarias (3% de hipospadias) y 14% con otras malformaciones en otras partes del cuerpo. El 11.8% eran testes no palpables y 4.5% precisaron realizar orquiectomía. Solo 1.8% presentaron atrofia al momento de la cirugía. Presentaron al año un fracaso de 10% que precisaron revisión(203).

Los pacientes con criptorquidia bilateral representan entre el 10-25% de los casos totales de criptorquidia(240). Penna realizó un estudio en 168 pacientes con criptorquidia bilateral, encontró que el 47% de los casos eran intraabdominales. Los testes suelen estar retenidos al mismo nivel bilateral en un 65.5% de los casos (240).

El estudio de McIntosh encontró que solo 22.3% de pacientes bilaterales, sin embargo, representaron el 41.9% de los pacientes que precisaron nuevas exploraciones por re-ascenso testicular(239).

La cirugía de los testes intraabdominales tradicionalmente han sido de alta dificultad ya que la mayoría se acompaña de vasos espermáticos cortos. Esto impulsó la orquidopexia mediante la cirugía de Fowler - Stephens. Esta técnica, desarrollada en 1959, consiste en división de los vasos espermáticos para favorecer la movilización testicular, dejando el teste irrigado por vasos colaterales del conducto deferente. Actualmente esta técnica se ha modificado y se realiza asistida por laparoscopia en 1 o dos tiempos. En una revisión de Alagaratnam de 94 pacientes y 113 unidades testiculares intraabdominales la edad promedio de intervención fue de 2.75 años. Se realizó la técnica de

Fowler-Stephens (TFS) asistida por laparoscopia en 2 tiempos con resultados satisfactorios en 83% de los casos, teniendo 8.8% de reascensos del total y 8.8% de atrofias. Aislado los pacientes bilaterales, el reascenso representa el 22.2%(241).

Otros estudios sobre testículos intraabdominales no concuerdan. Carson reporta que ajustando por edad y otros factores, la localización preoperatoria es la variable más importante para predecir atrofia testicular postoperatoria, siendo atrofia 15,66 veces más probable en testes intraabdominales que inguinales(242).

Una revisión sistemática reciente de Wayne específicamente sobre testes intraabdominales concluye que orquidopexia primaria es efectiva en casos de testes intraabdominales bajos o "peeping". La TFS ya sea abierta o laparoscópica, en uno o dos tiempos no tenía claros beneficios uno del otro(243).

SOBRE EL MOMENTO IDEAL DE LA CIRUGÍA

La base actual para realizar la orquidopexia precoz inició con los estudios de Hadziselimovic en los que observaba en cortes histológicos testiculares una falta de transformación de los gonocitos a espermatogonias oscuras tipo A en el primer año de vida. También, al observar una disminución en el número de células de Leydig en testes con criptorquidia con la consecuente disminución de su funcionamiento(244, 245). Posteriormente estos gonocitos que no logran transformarse en espermatogonias entran en apoptosis(246). El periodo de la vida en que esta transformación ocurre es entre los 3 y 9 meses de edad. Si el teste no está en su localización natural, este proceso de maduración se interrumpe provocando a la edad de 15-18 meses una pérdida importante de células germinales(233, 245).

La alteración de la histología testicular es parte importante de la justificación de orquidopexia precoz, sin embargo, merece la pena comentar un estudio de Koni en que 51 pacientes de entre 20 y 24 años de edad con diagnóstico postpuberal de criptorquidia encontró que el 51% de los testículos extirpados

presentaban células germinales en diferentes estados de maduración y un paciente (2%) presentaba neoplasia de células germinales(224). Un estudio realizado en nuestro servicio no encontró asociación entre el índice de fertilidad tubular en las biopsias realizadas en los pacientes con criptorquidia en la edad pediátrica y los espermigramas en la edad adulta (17).

Otro método que se utiliza para justificar la edad de intervención ideal es el efecto sobre el volumen testicular en relación con la edad de intervención y función testicular. Zvizdic encontró en un estudio de cohortes en que midieron el volumen testicular en 60 pacientes intervenidos y un grupo control comparable que el volumen testicular se afectaba en pacientes intervenidos después de los 6 meses de edad(247). De manera similar Kollin en su estudio de 91 pacientes concluye que la edad de intervención afecta el volumen testicular final(248).

Noh estudió a 723 pacientes con criptorquidia unilateral y bilateral en los que se les había realizado biopsia testicular para ver la relación entre el número de células germinales con el volumen testicular y localización testicular. Concluyó que el volumen no predice el número de células germinales y no puede ser utilizado para predecir la función(249).

Hoy en día sigue existiendo el debate de la edad ideal, aunque ampliamente se sigue operando por encima del año de vida. Un estudio de Hensel del 2012, a pesar de tener a nivel nacional en Alemania un protocolo en que se recomienda la intervención por debajo del año de vida desde el 2009, más del 95% de los pacientes intervenidos se operaban por encima del año, 42% entre los 4-17 años de edad(250). De igual forma el estudio de Bilius con la participación de Hadziselimovic que estudiaron más de 200 niños intervenidos en los últimos 5 años, la edad de cirugía promedio fue de 4.1 años de edad(251).

Actualmente la Academia americana de urología recomienda la intervención quirúrgica para el tratamiento de la criptorquidia antes de los 18 meses de edad(233).

II.6.9 PRONÓSTICO

II.6.9.1 NEOPLASIA

La degeneración maligna en la criptorquidia es una preocupación para las personas que tienen o han tenido criptorquidia. En países industrializados la incidencia está aumentando, de momento se desconoce la causas(252, 253). Actualmente, entre el 5 y 10% de todos los hombres con antecedente de cáncer testicular, han tenido criptorquidia(252). La incidencia de cáncer testicular en pacientes con criptorquidia varía en dependencia de localización geográfica, desde 0.5/100000 en Egipto hasta 9/100000 en Dinamarca(254). Antiguamente, los estudios no encontraban relación entre la edad de intervención y una disminución en el desarrollo de cáncer. Esto sugería que el aumento en el riesgo para desarrollar la patología neoplásica provenía de los mismos defectos multifactoriales que provocaron el maldescenso testicular(233, 253).

Sin embargo, está la teoría de que el posicionamiento testicular juega un papel importante en la degeneración maligna, los defensores de esta teoría defienden que la orquidopexia precoz es beneficiosa para la prevención. Recientemente un metaanálisis de Walsh encontró que el riesgo de cáncer es 6 veces más en pacientes en que se realiza orquidopexia tardía, mayores de 10 y 11 años, o en los que no se les realiza intervención(253).

Estas conclusiones son similares a las que llegó Pettersson que en el NEJM publicó su estudio con 16983 pacientes encontrando que el riesgo relativo de desarrollar cáncer en comparación con la población general era de 2.23 en pacientes intervenidos antes de los 13 años, pero se duplicaba hasta 5.40 veces en los pacientes intervenidos después de esa edad(255).

Es importante comentar el riesgo de cáncer testicular contralateral en pacientes con criptorquidia. Estudios de Moller, Strader y Husmann, parecen indicar un aumento en el riesgo de Ca testicular en relación con la población general,

aunque menos que en el teste no descendido (253, 255). Pero en una revisión de Wood relativamente reciente sobre la literatura al respecto concluye que el teste contralateral no tiene un riesgo aumentado de cáncer en relación con la población general(256).

Un paciente con criptorquidia bilateral tiene un riesgo aumentado de cáncer sobre los pacientes unilaterales, como también en pacientes con criptorquidia intraabdominal, asociado a malformación genital externa o cromosomopatías según algunos estudios(252, 257).

Los factores genéticos responsables de cáncer testicular familiar no se han identificado, pero si se sabe que un hijo de un padre intervenido de cáncer testicular es 4 veces más probable de tenerlo que la población general y 8 veces más en casos de los hermanos de pacientes afectados(254).

Los estudios sobre los subtipos de neoplasias testiculares parecen indicar que la localización del teste y la edad de corrección quirúrgica pueden estar asociados. Clásicamente, el seminoma se ha considerado el tumor más frecuente, con aproximadamente 45% de los casos seguido de tumores embrionarios y el teratocarcinoma(256). Wood en su revisión bibliográfica, concluye que aproximadamente un tercio de los testes intervenidos se malignizan a seminomas, pero los testes que no se corrigen y son intraabdominales o inguinales altos tienden a ser seminomas en un 74%(256).

Los remanentes testiculares pequeños de testes atróficos o de torsiones prenatales son cordones espermáticos que terminan en nódulos ciegos. Estos nódulos pueden contener túbulos seminíferos en el 24% y células germinales en el 10% según la serie de Nataraja (258). Wood en su revisión encontró solo un caso de carcinoma in situ en la literatura. Ambos autores consideran la extirpación de remanentes apropiada a pesar del bajo riesgo de malignización(256, 258).

II.6.9.2 FERTILIDAD

Es la razón principal del tratamiento de la criptorquidia, y es el tema de mucho debate a lo largo de las décadas de estudio del tema.

Hadziselimovic en un estudio reciente, recalca que el teste no descendido con el paso del tiempo, progresivamente pierde los gonocitos que posteriormente deberían madurar a espermatogonias adultas tipo A (25), esto lleva a infertilidad en los pacientes intervenidos de manera tardía. En el mismo estudio reporta que el 53% de los pacientes tratados presentaban espermogramas con concentraciones de espermatozoides consideradas infértiles. En el caso de unilaterales 47.5% presentaban esta alteración mientras que el 78% de los casos bilaterales presentaba infertilidad. Los pacientes intervenidos por debajo de los 3 años tienen un conteo de espermatozoides 3 veces más alto que los operados a partir de esa edad. En conjunto con Verkauskas, Hadziselimovic en otro estudio comparan alteraciones hormonales de LH y FSH en los 71 pacientes estudiados con el índice de fertilidad tubular (relación entre número de túbulos con espermatogonias / número de túbulos (IFT)) y el índice espermatogonia tubular (número de espermatogonias / túbulos (AD/T)). Encuentran que pacientes con alto riesgo de infertilidad (definido como $IFT < 0.2$ y $AD/T = 0$) presentaban niveles bajos de LH en comparación con pacientes con bajo riesgo de infertilidad. No consideraron que tenga un valor predictivo a futuro pero si consideran que la naturaleza bilateral de la enfermedad puede indicar una alteración central como hipogonadismo hipogonadotrópico(221).

Esta alteración hormonal previamente comentada, ha impulsado una tendencia a tratamiento neo-adyuvante hormonal. En el apartado de tratamiento hormonal comentamos sobre los riesgos y las razones que actualmente no se recomienda dicho tratamiento. Los defensores como Hadziselimovic, Herzog y Spinelli afirman que potencialmente mejora la fertilidad (25, 244, 259). Spinelli en su estudio encontró un aumento del volumen testicular después de 5 años en pacientes tratados con análogos de hormona liberadora de gonadotropina y cirugía vs tratamiento quirúrgico(259). Chua realizó un metaanálisis en que concluye que el tratamiento adyuvante con hormonas puede ser beneficioso

para la fertilidad, pero no hay suficiente evidencia para hacer una recomendación en este momento y mas estudios son necesarios(260).

La paternidad es el parámetro demostrable de fertilidad, es la finalidad de tratamiento independientemente de los detalles que jueguen a favor o en contra de la capacidad testicular para producir espermatozoides normales. Hace unos años Lee publicó un estudio de 1339 participantes de los cuales 584 pacientes con antecedente de criptorquidia, 706 controles, 23 con ausencia testicular, y 26 orquiectomizados. Concluye que no hay una disminución de la paternidad en los pacientes comparado con los controles(261). En otro estudio Lee no encuentra asociación entre volumen testicular con un descenso de paternidad, alteración hormonal, disminución de espermatozoides o volumen testicular en la adultez(262). En un estudio específico sobre criptorquidia unilateral de Miller, tampoco se vio afectada la paternidad, solo se observó un ligero descenso de la inhibina B(263). En el caso de criptorquidia bilateral Lee publicó alteración en la paternidad en comparación con pacientes unilaterales y controles, así como también elevación de la FSH y LH y disminución de la inhibina B y densidad de espermatozoides(264).

Ates en su estudio reciente, estudio a 244 pacientes adultos con criptorquidia unilateral que fueron orquiectomizados, se estudió la anatomía patológica, espermiograma y volumen testicular. Las alteraciones en la anatomía patológica no estaba asociada a la localización testicular o a alteraciones en el semen. Si encontró una relación estadística entre el volumen testicular y la calidad del semen. Concluye que la criptorquidia unilateral no afecta la fertilidad(265).

Es interesante comentar que en un estudio de Christman que compara espermiogramas de pacientes con criptorquidia unilateral, bilateral y pacientes con varicocele concluye que la calidad de semen en pacientes con varicocele es comparable a la calidad del semen del pacientes con criptorquidia bilateral(266).

II.6.9.3 SOBRE LA CRIPTORQUIDIA ADQUIRIDA Y FERTILIDAD

La mayoría de los estudios que evalúan la paternidad tienen una amplios rangos de edad de tratamiento quirúrgico y no hacen distinción entre la criptorquidia congénita o adquirida. Esto es importante ya que hay una prevalencia estimada por Hack de 2.2% en la población de 9 años y 1.1% en la población de 13 años. En un estudio de Guven se encontró que el 45% de las orquidopexias tardías ocurren en pacientes con antecedente de descenso testicular normal y Van der Plas encontró que hasta un 66% de las orquidopexias tardías tenían antecedente de descenso normal en historias clínicas(267-269).

La etiología de la criptorquidia adquirido sigue siendo tema de debate, se cree que puede ser debido a una falta de involución completa de la persistencia del conducto peritoneo vaginal o disminución en la actividad androgénica pero independientemente de la causa actualmente se cree que es el resultado es un alargamiento inadecuado del cordón espermático(205, 270). Por esta razón el termino ascenso testicular parece ser erróneo, ya que se cree que el escroto desciende y el teste se mantiene estacionario con un cordón corto.

Clínicamente los testes con criptorquidia adquirida tienden a estar en el orificio inguinal externo, presentan menos alteraciones epidídimo testiculares y presentan un cierre del conducto peritoneo-vaginal(271, 272). Histológicamente Promm en su estudio encontró alteraciones similares a criptorquidia congénita con disminución de espermatogonias adultas tipo A, siendo esta disminución más acusada en pacientes mayores de 9 años. Hay que resaltar que el estudio solo cuenta con 21 pacientes por lo que hay que tomar los resultados con cuidado (273). Un estudio de Van Brakel compara volumen testicular, concentración espermática y motilidad espermática en pacientes con criptorquidia congénito, adquirido y controles normales, encontró similitudes en los grupos con criptorquidia adquirido y congénito. Lo interesante de este estudio es que afirma que no hay diferencia entre los pacientes con criptorquidia adquirida intervenidos vs los que tuvieron descenso espontáneo(274).

El tratamiento de la criptorquidia adquirida es un tema controvertido, Hack afirma que en la pubertad hay un aumento importante de andrógenos que provoca el descenso testicular en estos pacientes en 3 de 4 casos(270). Van der Plas concuerda, en su estudio compara un grupo de pacientes intervenidos al diagnóstico con un grupo de tratamiento expectante, concluye que el 50% de los pacientes estudiados presentaron descenso espontaneo a los 10 años de edad y los parámetros de fertilidad de volumen testicular, hormonas gonadotropas en suero y espermigramas no se observaron diferencias significativas(269). Virtanen en su revisión sobre criptorquidia y fertilidad defiende que las alteraciones histológicas de la criptorquidia adquirida y congénito son iguales y recomienda la orquidopexia al diagnóstico(275). Estas mismas conclusiones y consideraciones fueron encontradas en un estudio de nuestro hospital (16).

II.7 ESTUDIOS DE FERTILIDAD, EXPOSICIÓN A SUBSTANCIAS Y CRIPTORQUIDIA BASADOS EN CUESTIONARIOS

Numerosos estudios han valorado el impacto sobre la fertilidad en los pacientes operados de criptorquidia mediante el uso de cuestionarios detallados. Lee y colaboradores ha hecho una serie de estudios(261-264) que consisten en cuestionarios telefónicos basados en las bases de datos de su centro hospitalario. En un estudio de Van Brakel los pacientes eran escogidos de forma similar y invitados al centro para la realización del cuestionario como también de estudios ecográficos testiculares y analítica sanguínea(274).

De igual forma, múltiples estudios sobre la afectación de la fertilidad en relación con la exposición a diversas sustancias y hábitos dietéticos como también ambientes laborales se realizan mediante cuestionarios. Jurewicz y colaboradores captaron a 212 hombres de centros de infertilidad, realizando cuestionarios detallados para estudiar dieta, exposición a metales, solventes y disruptores endocrinos incluso polución aérea(71, 87, 107, 276). Wise en su cuestionario realizado a mas de 2000 hombres que acudían a una clínica de infertilidad realizó preguntas específicas a actividad física y vitalidad(79).

Los cuestionarios son una importante herramienta para conocer la evolución a largo plazo de patología de la infancia. Las desventajas son la subjetividad del encuestado, la tendencia a una moderada o baja respuesta en el caso de cuestionarios enviados por correo, las respuestas incompletas o incongruentes de los cuestionarios autoadministrados.

CAPITULO III

OBJETIVOS DEL TRABAJO

OBJETIVO PRINCIPAL

- Comparar las tasas de paternidad de adultos operados de criptorquidia en edad infantil con adultos sanos.

OBJETIVOS SECUNDARIOS

- Analizar si los hábitos tabáquicos, alcohólicos o exposición a sustancias y ambientes de trabajo afectan la paternidad de los pacientes con antecedente de criptorquidia en comparación con un grupo control.
- Analizar en el adulto las características ecográficas de los testes intervenidos de criptorquidia sobre la base de su localización en quirófano, tamaño y edad de tratamiento quirúrgico
- Analizar en el adulto el volumen de los testes intervenidos de criptorquidia y contralaterales, según las curvas de crecimiento testicular normal.

CAPITULO VI

MATERIAL Y MÉTODOS

ÁMBITO

Pacientes nacidos entre los años 1961 y 1985, intervenidos de criptorquidia en el Servicio de Cirugía Pediátrica del Hospital Universitario Miguel Servet y que fueron objeto de un estudio de fertilidad en el año 1999. De estos pacientes, disponemos de datos clínicos, quirúrgicos, analíticos y anatomopatológicos desde la niñez. También disponemos ecografías testiculares postoperatorias de control realizados entre 1 y 20 años después de la intervención (promedio 14.93 años) en un total de 216 unidades testiculares.

DISEÑO DEL ESTUDIO

Para alcanzar el objetivo primario se realizó un estudio en 2 partes. La primera es un estudio de cohortes retrospectivo que compara mediante una encuesta un grupo con el factor de exposición común de criptorquidia, con otro grupo equivalente de individuos sin dicha afectación. La segunda parte, es el análisis estadístico de las ecografías testiculares realizadas a los individuos adultos intervenidos de criptorquidia en relación a los datos de la encuesta administrada a los mismos.

SUJETOS DE ESTUDIO

CASOS

Se envió una encuesta por correo a 258 pacientes intervenidos en nuestro servicio de criptorquidia y que forman parte de la base de datos antes comentada. Recibimos respuesta de 97 pacientes. A los 161 pacientes restantes realizamos una llamada telefónica. Un total de 60 pacientes accedieron a realizar una encuesta telefónica. En total captamos 157 casos (60.85%).

CONTROLES

Se realizaron encuestas a un grupo de 100 individuos nacidos entre los años 1966 y 1985 sin antecedente de criptorquidia. El tamaño de la muestra se determinó mediante el reclutamiento de los casos. Previa autorización de la

dirección del SALUD, se realizó un muestreo aleatorio simple sin reemplazamiento a los sujetos masculinos de edad comparable de todos los estamentos en la base de datos del SALUD y se procedió al envío de la encuesta de paternidad.

En total se evaluaron 257 pacientes entre casos y controles.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Casos

- Pacientes incluidos en la base de datos de pacientes adultos operados de criptorquidia estudiados en 1999.
- Acceder a participar a la encuesta

Controles

- Empleados de todos los estamentos del SALUD de edades comprendidas entre 31 a 50 años.
- Acceder a formar parte de la encuesta.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.

Casos

- Fracaso en el envío postal de la encuesta.
- Negarse a realizar la encuesta telefónica

Controles

- Negarse a realizar la encuesta.
- Antecedente de criptorquidia

CONSIDERACIÓN ÉTICA

El diseño del estudio ha sido aprobado por el CEICA N°CP12/2014.

VALIDACION DE LA ENCUESTA.

Esta encuesta ha sido validada por un grupo de Investigación Colaborativo Europeo. Está diseñada en parte por el grupo de Damgaard y el grupo de Fernández (277, 278). La encuesta en su formato actual luego se utilizó en un estudio publicado por el Servicio de Cirugía Pediátrica del HUMS en 2012(10).

TÉCNICA EMPLEADO EN LA OBTENCIÓN DE DATOS

El cuestionario enviado a los pacientes es el siguiente:

CUESTIONARIO

A. PREGUNTAS GENERALES

A1. ¿Cómo describiría su salud general?

Muy buena: •

Buena: •

Mala: •

Muy mala: •

A2. ¿Tiene/ha tenido alguna enfermedad crónica ó por un largo período de tiempo?

No: •

Sí: •

Si contestó SÍ, indique qué enfermedad y cuánto tiempo ha estado enfermo.

B. CONDICIONES DE SALUD

B1. ¿Ha padecido inflamación de los testículos o del escroto de adulto?

Sí, en un testículo •

Sí, ambos: •

No: •

B2. ¿Qué edad tenía cuando le ocurrió? años

B3. ¿Ha sido alguna vez golpeado de forma que causara hinchazón, hematoma ó cardenal en el escroto?

Sí: • el año: 19____

No: •

B4. ¿Ha sido alguna vez operado de alguna de las siguientes enfermedades?

	Sí:	Año:	No:	No sabe:
Hernia inguinal:	•	19	•	•
Varicocele:	•	19	•	•
Torsión de testículos:	•	19	•	•
Cáncer testicular:	•	19	•	•
Otras dolencias en pene, tracto urinario ó escroto	•	19	•	•
	•	19	•	•
	•	19	•	•

Si contestó SÍ, por favor explique:

B5. ¿Ha sido alguna vez informado por un médico de que tiene una ó más de las siguientes enfermedades?

	Sí:	Año:	No:	No
sabe:				
Inflamación de epidídimo	•	19	•	•
Inflamación de la vejiga	•	19	•	•
Gonorrea	•	19	•	•
Infección por clamidia	•	19	•	•
Inflamación de próstata	•	19	•	•
Varicocele en escroto	•	19	•	•
Hernia inguinal	•	19	•	•
Diabetes	•	19	•	•
Enfermedad de tiroides	•	19	•	•

B6. ¿Está satisfecho de su vida sexual?

Sí: •

No: •

Si contestó no, ¿por qué no? Nunca	Frecuentemente	A veces
Inapetencia	•	•
Problemas con erección	•	•
Eyacuación precoz	•	•
No eyacuación	•	•
Otros	•	•

C. ESTILO DE VIDA Y CONDICIONES DE TRABAJO

C1. ¿Fuma?

- No: •
- Sí, cigarrillos: • número por día: _____
- Sí, otros: • qué tipo y cuántos al día _____

C2. ¿Cuántos años seguidos ha fumado? (si hubo períodos en los que no fumó, dedúzcalos y si nunca fumó, ponga 0) _____ años

C3. ¿Cuánto de las bebidas siguientes ha bebido en la última semana?

Cerveza: _____ bebidas a la semana (1 tubo = 1 bebida)

Vino: _____ bebidas a la semana (1 vaso= 1 bebida)

Licores: _____ bebidas a la semana (3 cubatas = 1 bebida)

C4. ¿Ha ido al Instituto/Universidad?

Sí:

No:

¿Qué edad tenía cuando abandonó el Colegio/Instituto? _____ años

¿Cuántos años ha ido al colegio? _____ años

¿Cuál es la graduación más alta que ha obtenido?

Primaria.

Diplomatura

Licenciatura

Estudiante

Sin estudios

C5. ¿Ha trabajado regularmente en los tres últimos meses?

No:

Sí:

C6. ¿Cuántas horas por semana ha trabajado de media en los últimos 3 meses?

Horas a la semana

C7. ¿Ha tenido un horario más o menos regular en los últimos 3 meses?

Sí: , de: _____ a _____ (p.ej.de8 a 16)

No, horario flexible: •

C8. ¿Qué parte del día/noche ha trabajado en los últimos 3 meses?

Principalmente durante el día (6-17h): •

Principalmente durante la tarde (17-24h) •

Principalmente durante la noche (0-6h): •

Trabajo por turnos: •

C9. ¿Cuál ha sido su postura física de trabajo en los últimos 3 meses?

Principalmente sentado en un automóvil •
horas/día

Principalmente sentado en un mostrador •
horas/día

Principalmente de pie •
horas/día

Principalmente caminando •
horas/día

Turno entre caminar, de pie, sentado •
horas/día

C10. ¿Con qué frecuencia ha realizado las siguientes tareas o trabajado en los siguientes ambientes? (Marque cada línea con una cruz)

Todos los días

Todas las semanas Rara vez/ nunca

Pintura industrial • • •

Pintura de edificios	•	•	•
Soldador de metal	•	•	•
Torno,taladro y cortador de metal	•	•	•
Desengrasantes de metal	•	•	•
Limpieza con disolventes orgânicos	•	•	•
Pegamento	•	•	•
Soldador	•	•	•
Uso de herbicidas o pesticidas	•	•	•
Producción fotogrâfica	•	•	•
Trabajo con óxido de nitrógeno	•	•	•
Trabajo de laboratorio	•	•	•
Trabajo con pesticidas	•	•	•
Trabajo a temperaturas>50 oC	•	•	•
Exposición a radiación	•	•	•
¿Has sufrido stress?	•	•	•

D. HISTORIA COMO PADRE

D1. ¿Ha tenido hijos? ¿Sabe si es responsable de algún embarazo?

No: •

Sí: •

Si contestó SÍ:

¿Cuál es el número de hijos? _____

D2. Algunas parejas tienen períodos en su vida en los que no hacen nada para evitar embarazos, pero no quedan embarazadas de todos modos.

¿Ha mantenido alguna vez relaciones sexuales (coito) regularmente sin usar anticonceptivos/preservativos durante al menos 1 año sin que su pareja quede embarazada?

No: •

Sí: •

LAS SIGUIENTES PREGUNTAS SE REFIEREN AL PERÍODO EN QUE INTENTÓ DEJAR EMBARAZADA A SU COMPAÑERA DURANTE UN AÑO.

D3. ¿Cuánto tiempo intentaron usted y su pareja en quedar embarazada?

a. _____ meses y/o _____ años, antes de conseguirlo

b. Abandonamos tras _____ meses y/o _____ años

D4. ¿Le han hecho alguna vez algún test para averiguar por qué su pareja no quedaba embarazada?

No: •

Sí: •

Si contestó Sí, ¿cuál fue la razón?

D5. ¿Recibió tratamiento para el problema de infertilidad?

No: •

Sí: •

Si contestó Sí, ¿qué tratamiento recibió y, tuvo éxito?

D6. ¿Cuánto tiempo intentaron usted y su pareja que quedara embarazada antes de que fueran a tratamiento?

meses y/o años

Si cree que existen otras condiciones referentes a su trabajo, condiciones de vida o salud, deberíamos saberlas, por favor escríbalas aquí.

HA LLEGADO AL FINAL

GRACIAS POR SU COLABORACIÓN

VARIABLES PRINCIPALES

Los datos una vez recogidos, se prepararon para la codificación informática para el análisis estadístico. De tal manera que se analizaron los siguientes parámetros.

- Paciente caso o control
- Percepción de salud general.
- Enfermedades crónicas
- Antecedente de inflamación testicular
- Antecedente de traumatismo testicular
- Cirugía inguinoescrotal
- Antecedente de varicocele
- Antecedente de hernia
- Antecedente de fimosis
- Antecedente de cáncer testicular
- Antecedente de enfermedades testiculares no quirúrgicas (ETS, epididimitis)
- Satisfacción sexual
- Eyaculación precoz
- Inapetencia sexual
- Otros (poca frecuencia etc.)
- Consumo de tabaco
- Número de cigarrillos
- Años de tabaquismo

- Consumo de alcohol
- Tipo de alcohol
- Nivel de educación
- Estado laboral
- Horas semanales de trabajo
- Postura habitual de trabajo
- Contacto frecuente con pinturas
- Contacto frecuente con soldador y torno
- Contacto frecuente con desengrasantes, pegamentos y disolventes
- Contacto frecuente con herbicidas y pesticidas
- Contacto frecuente con radiación
- Contacto frecuente con material de laboratorio
- Contacto frecuente con altas temperaturas en puesto de trabajo
- Contacto frecuente con situaciones de estrés
- Tiene Hijos
- Número de Hijos
- Coito sin preservativos sin lograr la concepción
- Tiempo en meses para lograr el embarazo
- Test de fertilidad
- Razón de test masculino
- Razón de test femenino
- Recibió tratamiento

- Antecedente de aborto
- Abandono en intento de buscar embarazo
- Lado afecto de criptorquidia
- Tamaño clínico de teste al momento de la cirugía
- Volumen ecográfico de teste intervenido
- Volumen ecográfico de teste contralateral
- Aspecto del testículo durante la intervención
- Localización del teste intraoperatoria
- Percentil de teste no descendido en la curva de normalidad
- Percentil de teste contralateral en curva de normalidad
- Edad al momento de intervención quirúrgica

METODOLOGÍA ESTADÍSTICA

Los datos se han analizado dividiéndolos en 2 grupos. El primer grupo es el compuesto por todos los pacientes, de forma global, dividida en sí mismo en 3 subgrupos. Los pacientes con criptorquidia unilateral, los pacientes con criptorquidia bilateral y los pacientes sanos. El segundo grupo es el estudio estadístico de los pacientes con criptorquidia en términos de unidades testiculares.

En ambos grupos se ha realizado un estudio inicial descriptivo y posteriormente el estudio estadístico inferencial.

Se realizó un análisis descriptivo de los datos: Las variables cualitativas se presentan mediante la distribución de frecuencias de los porcentajes de cada categoría. Las variables estudiadas cuantitativas son exploradas con la prueba de conformidad de Kolmogorov – Smirnov. (Prueba de bondad de ajuste a una

distribución normal) y se dan indicadores de tendencia central (media o mediana) y de dispersión (desviación estándar o percentiles).

Análisis bivalente. Comparación entre variables (factores):

La asociación entre los factores se investiga mediante pruebas de contraste de hipótesis, con comparación de proporciones cuando ambas variables son cualitativas (chi cuadrado, prueba exacta de Fisher), comparaciones de medias cuando una de ellas es cuantitativa (t de Student, ANOVA, y si no siguen distribución normal el test de la U de Mann-Whitney o el de Kruskal-Wallis) y correlaciones bivariadas (Coef. Correlación de Pearson) cuando ambas son cuantitativas o, si no se cumplen las condiciones de aplicación, la correlación de Spearman.

Los efectos se consideran significativos si $p < 0,05$, y los valores de p son de dos colas

El análisis inferencial se utiliza para estudiar los valores obtenidos y para poder alcanzar conclusiones sobre las hipótesis planteadas previamente.

Se utilizó para realizar el análisis estadístico el programa SPSS v. 18.0.0 se contó con el apoyo estadístico del SAME (Servicio de Apoyo Metodológico y Estadístico) del Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud.

CAPITULO V
RESULTADOS

En esta parte presentamos los resultados ordenados en tablas y graficas que describen al grupo en conjunto.

V.1 ANALISIS DESCRIPTIVO INICIAL:

Pacientes	n	% válido
Control	100	38,9%
Casos	157	61,1%
Total	257	

La muestra total está compuesta por 257 encuestados. El 61.1% de los encuestados presentan el antecedente de criptorquidia y el 38.9% representa el grupo control.

V.1.1 Descripción de salud general

Percepción de salud	n	%	% válido
Buena	114	44,4%	57,9%
Muy buena	83	32,3%	42,1%
Total	197	76,7%	
Perdidos	60	23,3%	
Total	257		

El 57,9% de los participantes consideraban su salud buena y 42,1% muy buena. No hubo pacientes que respondieron la encuesta considerándose con una salud general mala ni muy mala.

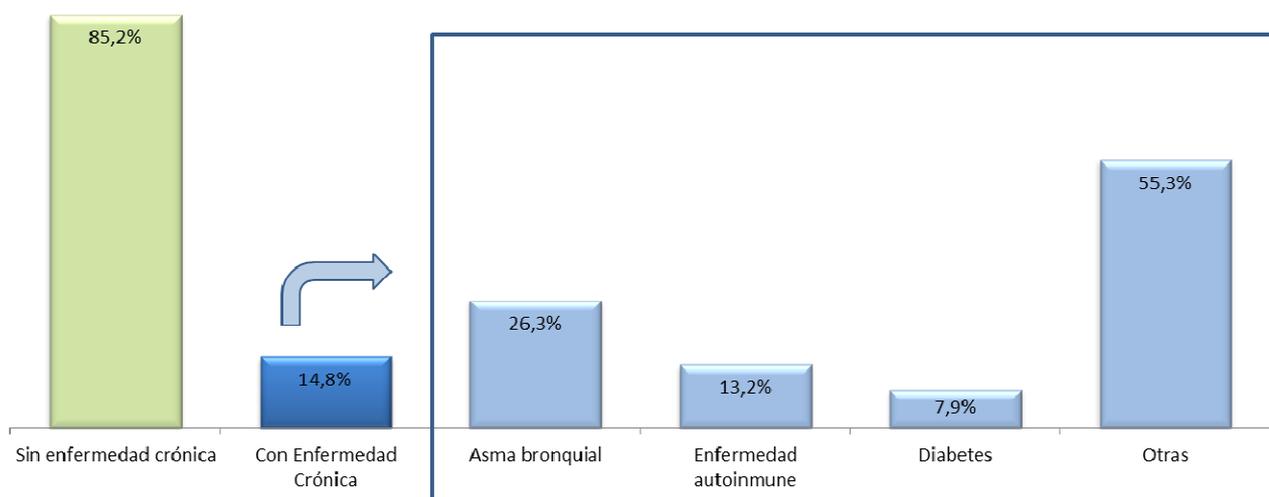
V.1.2 Enfermedades crónicas

Enfermedad crónica	n	% válido
No	219	85,2%
Si	38	14,8%
Total	257	

El 14.8% de los encuestados presentan una enfermedad crónica.

De los encuestados que informaban sobre enfermedades crónicas, la categoría más numerosa era la de "otros" con 55.3% que corresponden a enfermedades como HTA, dislipemia, trombosis, úlceras, hernias no inguinales. El segundo grupo más numeroso corresponde al asma bronquial con 26.3%, seguido de enfermedades autoinmunes con 13.2% .

Distribución de los pacientes según Enfermedad crónica



V.1.2 Salud genital y satisfacción sexual

V.1.2.1 Traumatismo testicular

Traumatismo testicular	n	%	% válido
No	193	75,1%	98,0%
Si	4	1,6%	2,0%
Total	197	76,7%	100,0
Perdidos Sistema	60	23,3%	
Total	257		

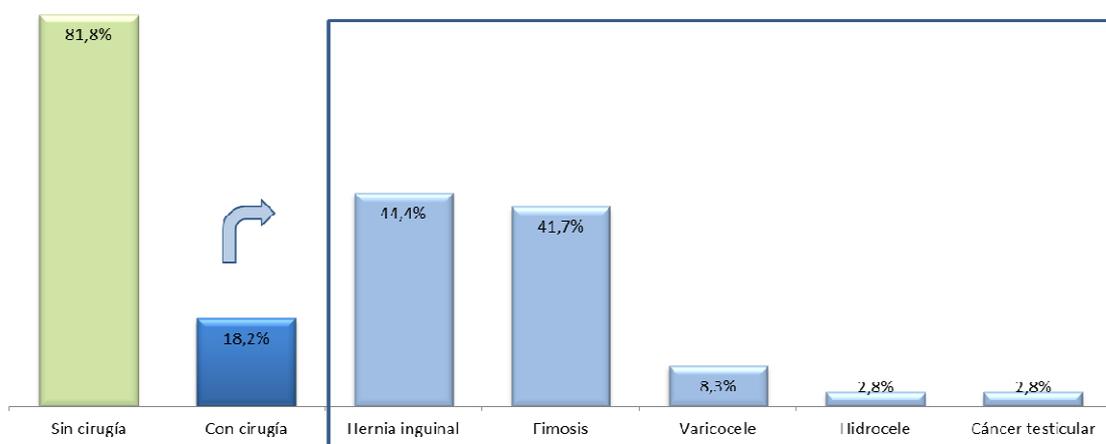
El 2% de los encuestados reporta un antecedente de traumatismo testicular.

V.1.2.2 Cirugía Inguinal o Genital

Cirugía inguinal o genital	n	%	% válido
No	162	63,0%	81,8%
Si	36	14,0%	18,2%
Total	198	77,0%	100%
Perdidos Sistema	59	23,0%	
Total	257	100%	

El 18.2% de los encuestados reportan una intervención inguinal o genital sin relación con la criptorquidia.

Distribución de los pacientes según Cirugía inguinal o genital



El 44.4% de los pacientes con antecedente de una intervención genital o inguinal reportan haber sido operados de hernia inguinal y el 41.7% de fimosis.

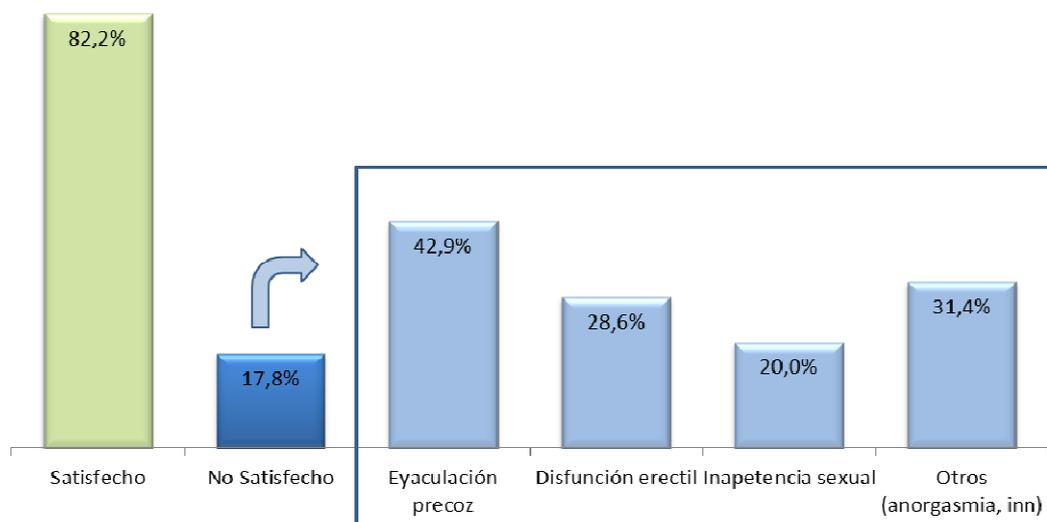
El 8.3% de los pacientes tienen un antecedente de cirugía por varicocele y el 2.8% de los pacientes tienen antecedente de hidrocele. Solo el 2.8% de los encuestados reporta un antecedente de cirugía por cáncer testicular.

V.1.2.3 Satisfacción sexual

Satisfacción con vida sexual	n	%	% válido
Satisfecho	162	63,0%	82,2%
No Satisfecho	35	13,6%	17,8%
Total	197	76,7%	
Perdidos Sistema	60	23,3%	

El 17.8% no está sexualmente satisfecho.

Distribución de los pacientes según Satisfacción vida sexual



El 42.9% del subgrupo de insatisfacción sexual reporta eyaculación precoz. El 28.6% disfunción eréctil, el 20% reporta inapetencia sexual y el 31.4% de los encuestados reporta anorgasmia y poca frecuencia sexual como razones por su insatisfacción sexual.

V.1.3 ESTILOS DE VIDA Y CONDICIONES DE TRABAJO

V.1.3.1 Tabaquismo

Tabaquismo	n	% válido
Fumador	70	35,5%
Ex fumador	26	13,2%
No Fumador	101	51,3%
Total	197	

El 35.5% de los encuestados son fumadores, el 13.2% son ex-fumadores y el 51.3% son no fumadores.

V.1.3.2 Consumo de Alcohol

Consumo de alcohol	n	%	% válido
No consume alcohol	39	15,2%	19,8%
Consume alcohol	158	61,5%	80,2%
Total	197	76,7%	
Perdidos Sistema	60	23,3%	
Total	257		

El 19.8% de los encuestados no consume alcohol. El 80.2% de los encuestados reporta consumo habitual de alcohol.

V.1.3.3 Nivel de educación

Educación	n	%	% válido
Básica	34	13,2%	17,3%
Media	47	18,3%	23,9%
Superior	116	45,1%	58,9%
Total	197	76,7%	100%
Perdidos Sistema	60	23,3%	
Total	257		

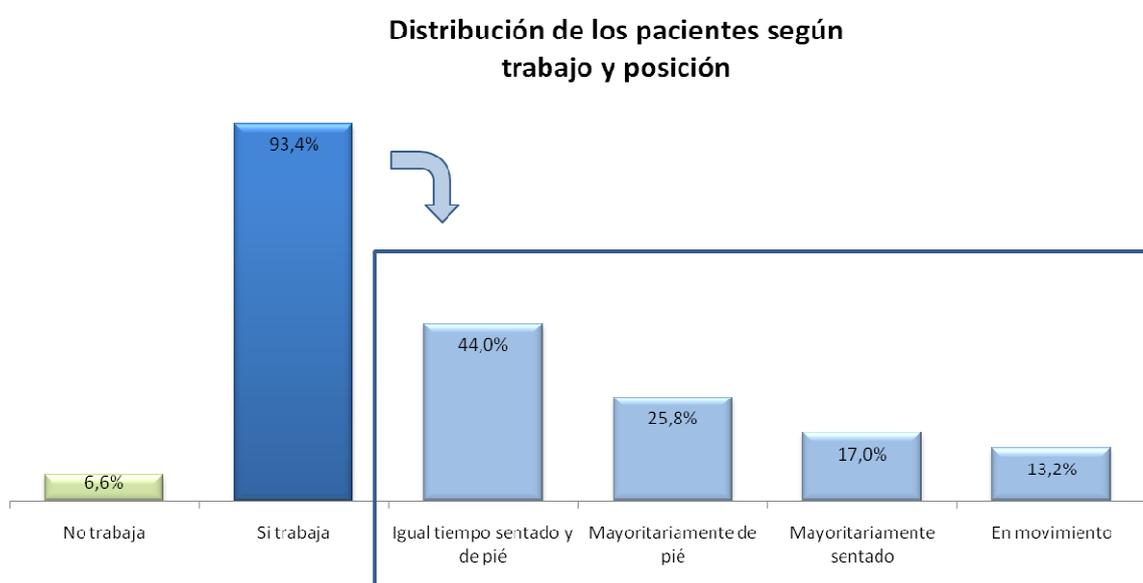
El 17.3% tiene una educación básica, el 23.9% tiene una educación media y el 58.9% tiene una educación superior.

V.1.3.4 Trabajo

Trabajo	n	%	% válido
No trabaja	13	5,1%	6,6%
Si trabaja	184	71,6%	93,4%
Total	197	76,7%	100%
Perdidos Sistema	60	23,3%	
Total	257		

El 93.4% de los encuestados sí tiene trabajo.

Posición habitual en el trabajo



El 44% de los encuestados trabaja igual tiempo sentado que de pié. El 25.8% trabaja mayoritariamente de pié y el 17% mayoritariamente sentados.

V.1.3.5 Contacto con sustancias en el contexto laboral

V.1.3.5.1 Pintura

Pintura industrial y pintura de pared	n	%	% válido
no	189	73,5%	97,9%
si	4	1,6%	2,1%
Total	193	75,1%	100%
Perdidos Sistema	64	24,9%	
Total	257		

El 2.1% está exposición frecuente a pinturas.

V.1.3.5.2 Torno y Soldadura

Torno + Soldadura	n	%	% válido
no	165	64,2%	86,4%
si	26	10,1%	13,6%
Total	191	74,3%	100%
Perdidos Sistema	66	25,7%	
Total	257		

El 13.6% está expuesto a torno y soldadura de manera frecuente.

V.1.3.5.3 Productos de limpieza y adherentes

Desengrasante, Disolventes y Pegamentos	n	%	% válido
no	169	65,8%	65,8%
si	22	8,6%	8,6%
Total	191	74,3%	
Perdidos Sistema	66	25,7%	
Total	257		

El 8.6% se expone habitualmente a estos productos.

V.1.3.5.4 Contacto con herbicidas y pesticidas

Herbicidas + Pesticidas	n	%	% válido
no	184	71,6%	96,3%
si	7	2,7%	3,7%
Total	191	74,3%	
Perdidos Sistema	66	25,7%	
Total	257		

El 3.7% de los encuestados está expuesto a herbicidas y pesticidas de forma habitual.

V.1.3.5.5 Contacto con material de laboratorio

Material de laboratorio	n	%	% válido
no	186	72,4%	97,4%
si	5	1,9%	2,6%
Total	191	74,3%	
Perdidos Sistema	66	25,7%	
Total	257		

El 2.6% de los encuestados está en contacto habitual con materiales de laboratorio.

V.1.3.5.6 Ambiente laboral con temperaturas de más de 50 grados.

Ambientes con T^a > 50°C	n	%	% válido
no	186	72,4%	97,4%
si	5	1,9%	2,6%
Total	191	74,3%	
Perdidos Sistema	66	25,7%	
Total	257		

El 2.6% de los encuestados está en contacto habitual con ambientes laborales de más de 50 grados.

V.1.3.5.7 Contacto con radiación ionizante

Radiación	n	%	% válido
no	171	66,5%	89,5%
si	20	7,8%	10,5%
Total	191	74,3%	
Perdidos Sistema	66	25,7%	
Total	257		

El 10.5% de los encuestados está en contacto habitual con radiación ionizante.

V.1.3.5.8 Contacto con situaciones de estrés

Situación de estrés.	n	%	% válido
no	110	42,8%	57,3%
si	82	31,9%	42,7%
Total	192	74,7%	
Perdidos Sistema	65	25,3%	
Total	257		

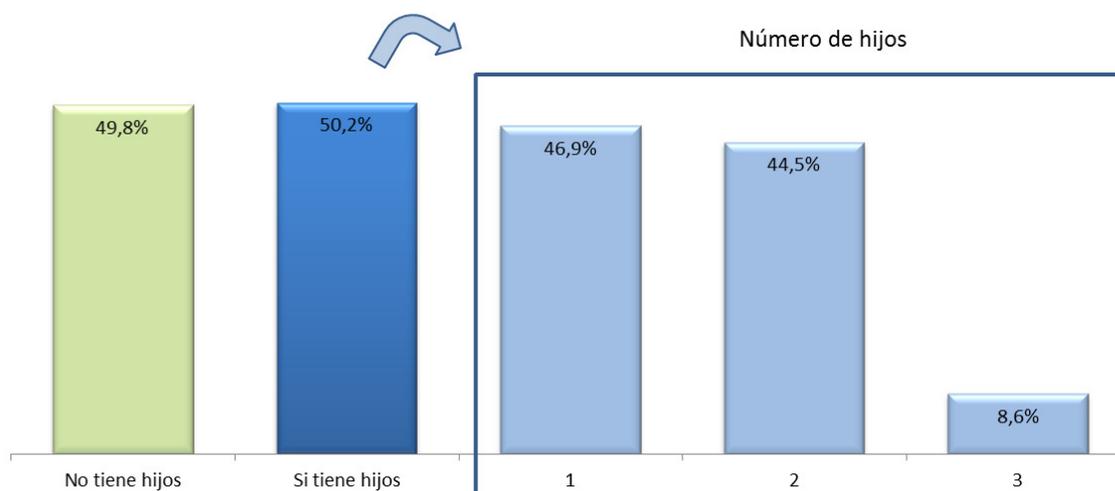
El 42.7% de los encuestados están presenta estrés de manera habitual.

V.1.4 Resultados de paternidad del grupo

Tiene hijos	n	%	% válido
No tiene hijos	127	49,4%	49,8%
Si tiene hijos	128	49,8%	50,2%
Total	255	99,2%	
Perdidos Sistema	2	0,8%	
Total	257		

El 50.2% de los encuestados tienen hijos.

Distribución de los pacientes según hijos



De todos los encuestados con hijos, el 46.9% tiene un hijo, 44.5% tiene 2 hijos y 8.6% tiene 3 hijos.

ANALISIS INFERENCIAL

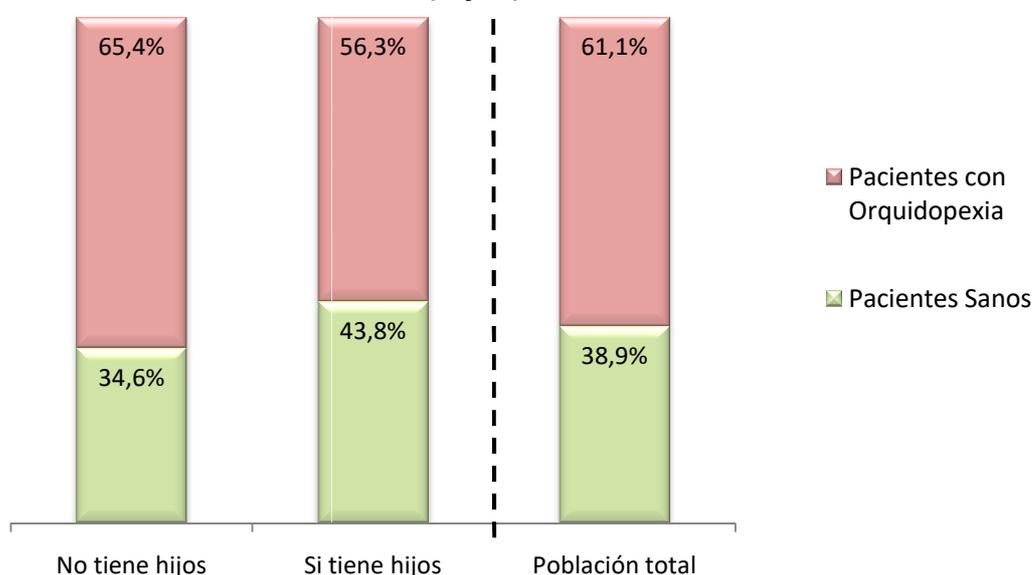
V.2 ANALISIS SEGÚN PATERNIDAD DE LOS PACIENTES INTERVENIDOS Y EL GRUPO CONTROL

V2.1 Paternidad entre pacientes con antecedente de orquidopexia y grupo control

Pacientes	n	% válido	No tiene hijos		Si tiene hijos		p-valor
			n	%	n	%	
Pacientes Sanos	100	38,9%	44	34,6%	56	43,8%	>0.05
Pacientes con Orquidopexia	157	61,1%	83	65,4%	72	56,3%	
Total	257		127		128		

Viendo el valor $p > 0.05$ de la prueba de Chi-cuadrado de Pearson, no se observan diferencias estadísticamente significativas en la paternidad comparando pacientes sanos y sometidos a orquidopexia.

Distribución pacientes según caso/control y fertilidad (hijos)



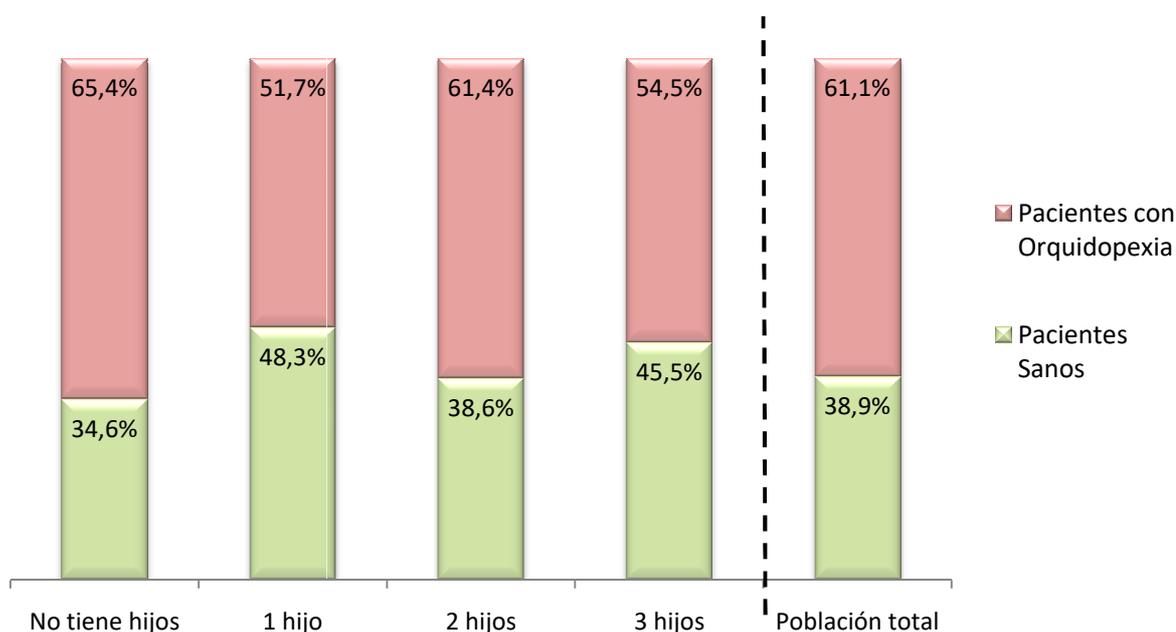
Se observa que, descriptivamente, de los encuestados que no tienen hijos, la mayoría son los que tienen antecedente de criptorquidia, sin que este dato sea estadísticamente significativo.

V2.2 Paternidad entre pacientes con antecedente de orquidopexia y grupo control y su relación con el número de niños.

Pacientes	No tiene hijos		1 hijo		2 hijos		3 hijos		p-valor
	n	%	n	%	n	%	n	%	
Paciente Sanos	44	34,6%	29	48,3%	22	38,6%	5	45,5%	>0.05
Pacientes con Orquidopexia	83	65,4%	31	51,7%	35	61,4%	6	54,5%	
Total	127		60		57		11		

Viendo el p-valor >0.05 de la prueba de Chi-cuadrado de Pearson, no se observan diferencias estadísticamente significativas entre la proporción de número de niños y el antecedente de criptorquidia.

Distribución pacientes según caso/control y fertilidad (hijos)



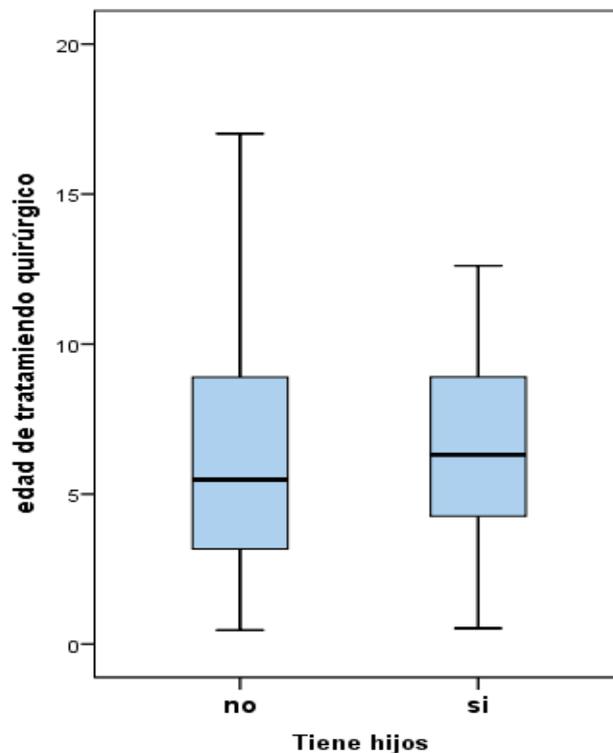
Se observa que en todos los grupos distribuidos por número de niños, los pacientes con antecedente de criptorquidia no ven afectado el número de niños que tienen en comparación con el grupo control.

V2.3 Paternidad entre pacientes con antecedente de orquidopexia y la

Edad de tratamiento quirúrgico.

		Población Total	No tiene hijos	Si tiene hijos	p-valor Prueba t-student
Edad de tratamiento quirúrgico	Media	6,20	5,94	6,45	>0.05
	Desv. típ.	3,52	3,65	3,34	
	Mínimo	0,47	0,47	0,53	
	Máximo	17,01	17,01	12,61	
	Q ₁	3,54	3,18	4,27	
	Mediana	6,03	5,48	6,31	
Q ₃	9,12	8,90	8,90		

Viendo el p-valor es >0.05 en la prueba T- de Student, no observamos diferencias estadísticamente significativas entre la edad media de tratamiento quirúrgico y paternidad.

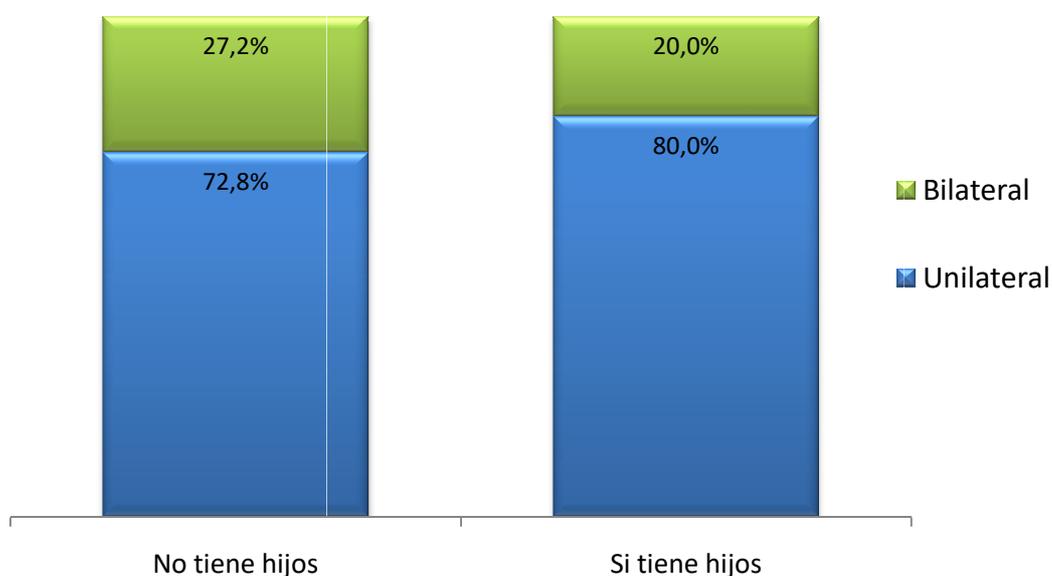


V2.4 Paternidad entre pacientes con antecedente de orquidopexia unilateral y bilateral.

Lado criptorquidia	n	%	No tiene hijos		Si tiene hijos		p-valor
			n	%	n	%	
Unilateral	116	75,8%	59	72,8%	56	80,0%	>0.05
Bilateral	37	24,2%	22	27,2%	14	20,0%	
Total	153		81		70		

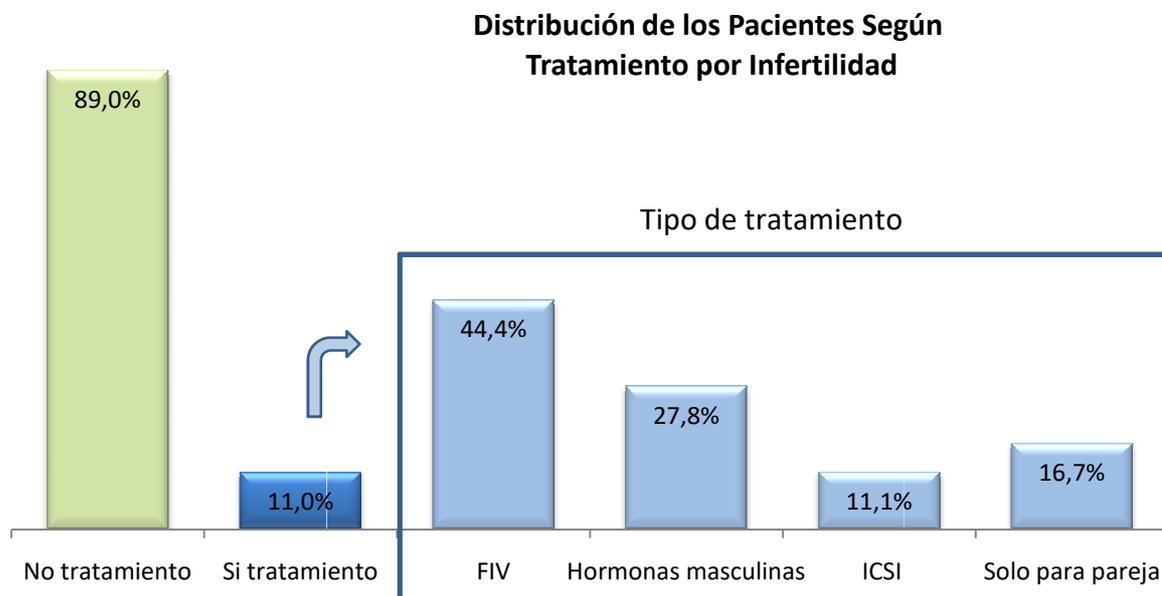
Viendo un p-valor >0.05 en la prueba de chi-cuadrado de Pearson. No se observa diferencias estadísticamente significativas entre la proporción de testículos unilaterales o bilaterales según paternidad.

Distribución de los pacientes según fertilidad y uni o bilateralidad



Se observa que entre pacientes con antecedente de criptorquidia unilateral o bilateral tienen porcentajes similares de paternidad. Resaltamos los escasos casos bilaterales del estudio.

V2.5 Distribución de los pacientes según tratamiento por infertilidad



Se observa que solo el 11% de los encuestados reporta haber necesitado de métodos de asistencia reproductiva siendo FIV el método más utilizado.

V.3 ANALISIS PATERNIDAD SEGÚN EXPOSICIÓN A MÚLTIPLES SUBSTANCIAS Y OCUPACIÓN LABORAL

V3.1 Exposición a pintura industrial y pintura de pared.

EXPOSICIÓN

Pintura industrial y de pared	Población total		Sanos		Orquidopexia		p-valor Prueba Chi-cuadrado
	n	% válido	n	%	n	%	
No expuestos	189	97,9%	99	52,4%	90	47,6%	>0.05
Expuestos	4	2,1%	1	25,0%	3	75,0%	
Total	193		100		93		

FERTILIDAD

Pintura industrial y de pared	Población total		No tiene hijos		Si tiene hijos		p-valor Prueba Chi-cuadrado
	n	% válido	n	%	n	%	
No expuestos	188	97,9%	89	47,3%	99	52,7%	>0.05
Expuestos	4	2,1%	2	50,0%	2	50,0%	
Total	192		91		101		

Viendo un p-valor >0.05 en la prueba de chi-cuadrado de Pearson. No se observan diferencias estadísticamente significativas entre la proporción de pacientes expuestos a pinturas industriales y de pared con la fertilidad. Los encuestados sanos y intervenidos de orquidopexia no presentaban diferencias estadísticamente significativas en cuanto a su exposición.

V3.2 Exposición a Torno y Soldadura

EXPOSICIÓN

Torno y Soldadura	Población total		Sanos		Orquidopexia		p-valor Prueba Chi-cuadrado
	n	% válido	n	%	n	%	
No expuestos	165	86,4%	94	57,0%	71	43,0%	0,001
Expuestos	26	13,6%	6	23,1%	20	76,9%	
Total	191		100		91		

FERTILIDAD

Torno y Soldadura	Población total		No tiene hijos		Si tiene hijos		p-valor Prueba Chi-cuadrado
	n	% válido	n	%	n	%	
No expuestos	165	86,4%	78	47,3%	87	52,7%	>0.05
Expuestos	25	13,6%	12	48,0%	13	52,0%	
Total	190		90		100		

Viendo un p-valor >0.05 en la prueba de Chi-cuadrado de Pearson. No se observa asociación estadísticamente significativa entre la proporción de pacientes expuestos a torno y soldadura con la fertilidad. Los encuestados intervenidos de orquidopexia estaban de manera estadísticamente significativa más expuestos al torno y soldadura.

V3.3 Exposición a Desengrasantes, disolventes y pegamentos

EXPOSICIÓN

	Población total		Sanos		Orquidopexia		p-valor Prueba Chi-cuadrado
	n	% válido	n	%	n	%	
Desengrasantes, Disolventes y Pegamentos							
No expuestos	169	65,8%	96	56,8%	75	44,4%	0,022
Expuestos	22	8,6%	4	18,2%	16	72,7%	
Total	191		100		91		

FERTILIDAD

	Población total		No tiene hijos		Si tiene hijos		p-valor Prueba Chi-cuadrado
	n	% válido	n	%	n	%	
Desengrasantes, Disolventes y Pegamentos							
No expuestos	168	65,8%	79	47,0%	89	53,0%	>0.05
Expuestos	22	8,6%	11	50,0%	11	50,0%	
Total	190		90		100		

Viendo un p-valor >0.05 en la prueba de chi-cuadrado de Pearson. No se observa diferencias estadísticamente significativas entre la proporción de pacientes expuestos a desengrasantes y pegamentos con la fertilidad. Los encuestados intervenidos de orquidopexia estaban de manera estadísticamente significativa más expuestos al desengrasantes, disolventes y pegamentos.

V3.4 Exposición a Herbicidas y Pesticidas

EXPOSICIÓN

Herbicidas y Pesticidas	Población total		Sanos		Orquidopexia		p-valor Prueba Chi-cuadrado
	n	% válido	n	%	n	%	
No expuestos	184	96,3%	98	53,3%	86	46,7%	>0.05
Expuestos	7	3,7%	2	28,6%	5	71,4%	
Total	191		100		91		

FERTILIDAD

Herbicidas y Pesticidas	Población total		No tiene hijos		Si tiene hijos		p-valor Prueba Chi-cuadrado
	n	% válido	n	%	n	%	
No expuestos	183	96,3%	87	47,5%	96	52,5%	>0.05
Expuestos	7	3,7%	3	42,9%	4	57,1%	
Total	190		90		100		

Viendo un p-valor >0.05 en la prueba de Chi-cuadrado de Pearson. No se observan diferencias estadísticamente significativas entre la proporción de pacientes expuestos a herbicidas y pesticidas con la fertilidad. Los encuestados sanos y intervenidos de orquidopexia no presentaban diferencias significativas en cuanto a su exposición.

V3.5 Exposición a material de laboratorio

EXPOSICIÓN

Material de laboratorio	Población total		Sanos		Orquidopexia		p-valor Prueba Chi-cuadrado
	n	% válido	n	%	n	%	
No expuestos	186	97,4%	96	51,6%	90	48,4%	>0.05
Expuestos	5	2,6%	4	80,0%	1	20,0%	
Total	191		100		91		

FERTILIDAD

Material de laboratorio	Población total		No tiene hijos		Si tiene hijos		p-valor Prueba Chi-cuadrado
	n	% válido	n	%	n	%	
No expuestos	185	97,4%	87	47,0%	98	53,0%	>0.05
Expuestos	5	2,6%	3	60,0%	2	40,0%	
Total	190		90		100		

Viendo un p-valor >0.05 en la prueba de Chi-cuadrado de Pearson. No se observan diferencias estadísticamente significativas entre la proporción de pacientes expuestos a materiales de laboratorio con la fertilidad. Los encuestados sanos y intervenidos de orquidopexia no presentaban diferencias estadísticamente significativas en cuanto a su exposición.

V3.6 Exposición a ambientes con temperaturas >50°C

EXPOSICIÓN

Ambientes con T ^a > 50°C	Población total		Sanos		Orquidopexia		p-valor Prueba Chi-cuadrado
	n	% válido	n	%	n	%	
No expuestos	186	97,4%	99	53,2%	87	46,8%	>0.05
Expuestos	5	2,6%	1	20,0%	4	80,0%	
Total	191		100		91		

FERTILIDAD

Ambientes con T ^a > 50°C	Población total		No tiene hijos		Si tiene hijos		p-valor Prueba Chi-cuadrado
	n	% válido	n	%	n	%	
No expuestos	185	97,4%	87	47,0%	98	53,0%	>0.05
Expuestos	5	2,6%	3	60,0%	2	40,0%	
Total	190		90		100		

Viendo un p-valor >0.05 en la prueba de Chi-cuadrado de Pearson. No se observan diferencias estadísticamente significativas entre la proporción de pacientes expuestos a ambientes con temperaturas mayores de 50°C con la fertilidad. Los encuestados sanos y intervenidos de orquidopexia no presentaban diferencias estadísticamente significativas en cuanto a su exposición a altas temperaturas.

V3.7 Exposición a radiación ionizante

EXPOSICIÓN

Radiación	Población total		Sanos		Orquidopexia		p-valor Prueba Chi- cuadrado
	N	% válido	n	%	n	%	
No expuestos	171	89,5%	84	49,1%	87	50,9%	0,009
Expuestos	20	10,5%	16	80,0%	4	20,0%	
Total	191		100		91		

FERTILIDAD

Radiación	Población total		No tiene hijos		Si tiene hijos		p-valor Prueba Chi- cuadrado
	n	% válido	n	%	n	%	
No expuestos	170	89,5%	84	49,4%	86	50,6%	>0.05
Expuestos	20	10,5%	6	30,0%	14	70,0%	
Total	190		90		100		

Viendo un p-valor >0.05 en la prueba de Chi-cuadrado de Pearson. No se observan diferencias estadísticamente significativas entre la proporción de pacientes expuestos a radiación ionizante con la fertilidad. Los encuestados sanos estaban de manera estadísticamente significativa más expuestos a radiación ionizante.

V3.8 Exposición a situaciones de estrés

EXPOSICIÓN

Situación de estrés	Población total		Sanos		Orquidopexia		p-valor Prueba Chi-cuadrado
	n	% válido	n	%	n	%	
No expuestos	110	57,3%	46	41,8%	64	58,2%	0,001
Expuestos	82	42,7%	54	65,9%	28	34,1%	
Total	192		100		92		

FERTILIDAD

Situación de estrés	Población total		No tiene hijos		Si tiene hijos		p-valor Prueba Chi-cuadrado
	n	% válido	n	%	n	%	
No expuestos	109	57,3%	55	50,5%	54	49,5%	>0.05
Expuestos	82	42,7%	36	43,9%	46	56,1%	
Total	191		91		100		

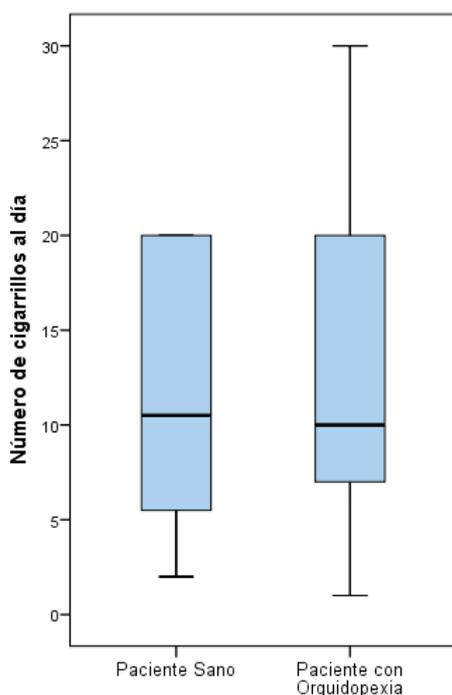
Viendo un p-valor >0.05 en la prueba de chi-cuadrado de Pearson. No se observan diferencias estadísticamente significativas entre la proporción de pacientes expuestos a situaciones de estrés con la fertilidad. Los encuestados sanos estaban de manera estadísticamente significativa más expuestos a situaciones de estrés.

V.4 ANALISIS PATERNIDAD SEGÚN LOS HÁBITOS TABAQUICOS Y CONSUMO DE ALCOHOL

V4.1 ANÁLISIS ENTRE EL CONSUMO DE TABACO Y ANTECEDENTE DE ORQUIDOPEXIA

	n	% válido	Sanos		Orquidopexia		p-valor Prueba Chi- cuadrado
			n	%	n	%	
Fumador*	70	35,5%	28 _a	40,0%	42 _b	60,0%	0,039 a,b dif. significativas
Ex fumador	26	13,2%	12	46,2%	14	53,8%	
No Fumador*	101	51,3%	60 _a	59,4%	41 _b	40,6%	

Número de cigarrillos al día	Población total	Sanos	Orquidopexia	p-valor Prueba U de Mann- Whitney
Media	12,6	11,9	13,6	>0.05
Desviación estándar	7,7	6,5	8,2	
Mínimo	1	2	1	
Máximo	30	20	30	
C ₁	6	6	7	
Mediana	10	11	10	
C ₃	20	20	20	



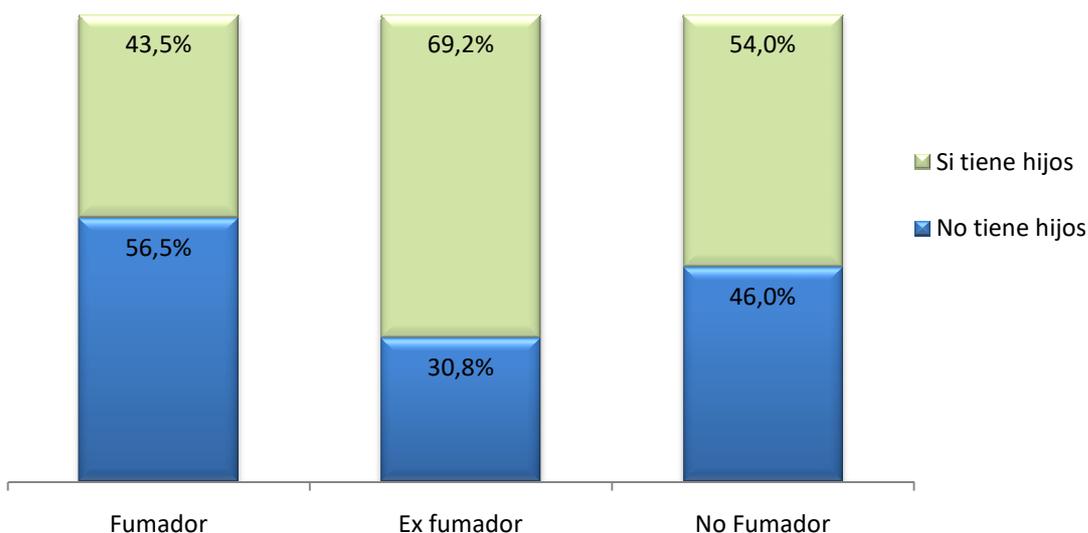
Viendo un p-valor <0.05 en la prueba de Chi-cuadrado de Pearson. Se observa asociación estadísticamente significativa entre la proporción de pacientes que consumen tabaco según el antecedente de orquidopexia.

No existen diferencias estadísticamente significativas en la distribución del número de cigarrillos según el antecedente de orquidopexia.

V4.2 ANÁLISIS DE LA RELACIÓN ENTRE LA FERTILIDAD Y CONSUMO DE TABACO

	n	% válido	No tiene hijos		Si tiene hijos		p-valor Prueba Chi-cuadrado
			n	%	n	%	
Fumador	69	35,4%	39	56,5%	30	43,5%	>0.05
Ex fumador	26	13,3%	8	30,8%	18	69,2%	
No Fumador	100	51,3%	46	46,0%	54	54,0%	
Total	195		93		102		

Distribución pacientes según consumo de tabaco y fertilidad

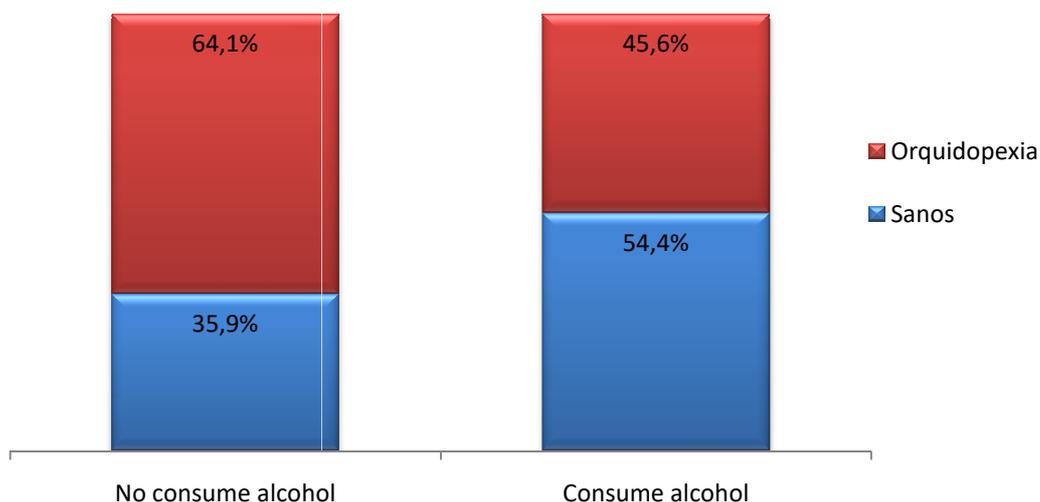


Viendo un p-valor >0.05 en la prueba de Chi-cuadrado de Pearson. No se observan diferencias estadísticamente significativas entre la proporción del consumo de tabaco con la fertilidad.

V4.3 ANÁLISIS DE LA RELACIÓN ENTRE EL CONSUMO DE ALCOHOL Y EL ANTECEDENTE DE ORQUIDOPEXIA

Consumo de alcohol	n	% válido	Sanos		Orquidopexia		p-valor Prueba Chi-cuadrado
			n	%	n	%	
No consume alcohol	39	19,8%	14	35,9%	25	64,1%	0,049
Consume alcohol	158	80,2%	86	54,4%	72	45,6%	
Total	197						

Distribución de pacientes que consumen alcohol en relación con el antecedente de orquidopexia

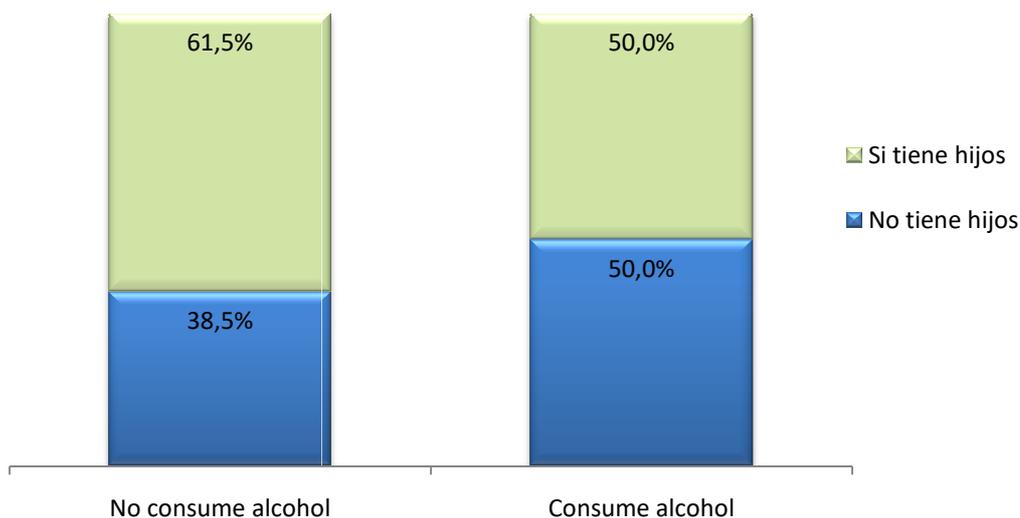


Viendo un p-valor <0.05 en la prueba de chi-cuadrado de Pearson. Se observan diferencias estadísticamente significativas entre la proporción de pacientes control con el consumo de alcohol.

V4.4 ANÁLISIS DE LA RELACIÓN ENTRE EL CONSUMO DE ALCOHOL Y PATERNIDAD

Consumo de alcohol	n	% válido	No tiene hijos		Si tiene hijos		p-valor Prueba Chi- cuadrado
			n	%	n	%	
No consume alcohol	39	19,8%	15	38,5%	24	61,5%	>0.05
Consume alcohol	156	80,2%	78	50,0%	78	50,0%	
Total	195						

Distribución de pacientes que consumo de alcohol con la paternidad



Viendo un p-valor >0.05 en la prueba de Chi-cuadrado de Pearson. No se observan diferencias estadísticamente significativas entre la proporción del consumo de alcohol con la fertilidad.

V.5 ANÁLISIS DE PATERNIDAD EN RELACIÓN A LA SATISFCCIÓN SEXUAL Y EDUCACIÓN

V5.1 ANÁLISIS DE LA RELACIÓN ENTRE SATISFACCIÓN SEXUAL Y ANTECEDENTE DE ORQUIDOPEXIA

Satisfacción con vida sexual	n	% válido	Sanos		Orquidopexia		p-valor Prueba Chi-cuadrado
			n	%	n	%	
Satisfecho	162	82,2%	80	49,4%	82	50,6%	ns
No Satisfecho	35	17,8%	20	57,1%	15	42,9%	
Total	197	76,7%					
Eyacuación precoz	11	42,9%	5	45,5%	6	54,5%	ns
Disfunción eréctil	7	28,6%	1	14,3%	6	85,7%	< 0,05
Inapetencia sexual	5	20,0%	4	80,0%	1	20,0%	ns
Otros	11	31,4%	9	81,8%	2	18,2%	< 0,05
	34						

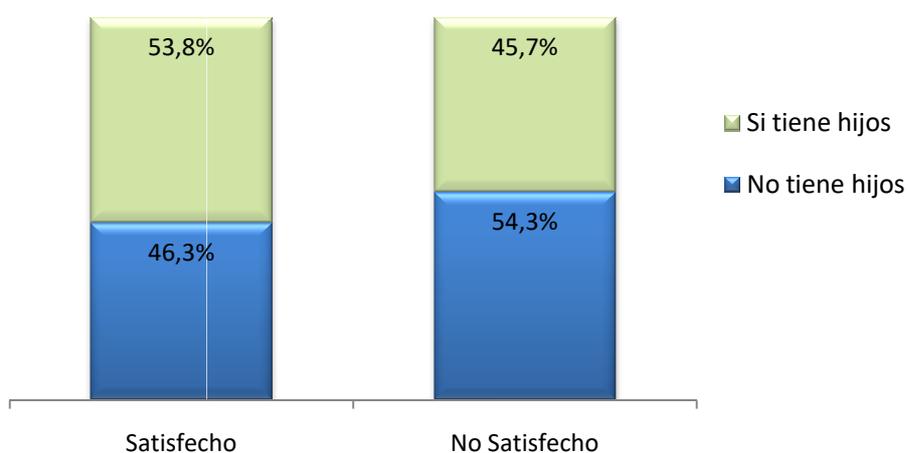
Viendo un p-valor <0.05 en la prueba de Chi-cuadrado de Pearson. Se observan diferencias estadísticamente significativas entre la proporción de pacientes con disfunción eréctil según el grupo con antecedente de orquidopexia.

Viendo un p-valor <0.05 en la prueba de Chi-cuadrado de Pearson. Se observan diferencias estadísticamente significativas entre la proporción de pacientes con insatisfacción sexual como anorgasmia, baja frecuencia sexual según el grupo de los encuestados control.

V5.2 ANÁLISIS DE LA RELACIÓN ENTRE SATISFACCIÓN SEXUAL Y FERTILIDAD

Satisfacción con vida sexual	n	% válido	No tiene hijos		Si tiene hijos		p-valor Prueba Chi-cuadrado
			n	%	n	%	
Satisfecho	160	82,2%	74	46,3%	86	53,8%	>0.05
No Satisfecho	35	17,8%	19	54,3%	16	45,7%	
Total	195	76,7%					
Eyacuación precoz	11	42,9%	4	36,4%	7	63,6%	>0.05
Disfunción eréctil	7	28,6%	4	57,1%	3	42,9%	>0.05
Inapetencia sexual	5	20,0%	5	100,0%	0	0,0%	>0.05
Otros	11	31,4%	5	45,5%	6	54,5%	>0.05
	34						

Distribución según Satisfacción Sexual



Viendo un p-valor >0.05 en la prueba de Chi-cuadrado de Pearson. No se observan diferencias estadísticamente significativas entre la proporción entre la satisfacción sexual con la fertilidad.

V5.3 ANÁLISIS DE LA RELACIÓN ENTRE EDUCACIÓN Y ANTECEDENTES DE ORQUIDOPEXIA

Educación	n	% válido	Sanos		Orquidopexia		p-valor Prueba Chi-cuadrado
			n	%	n	%	
Básica	34	17,3%	3	3,0%	31	32,0%	<0,001
Media	47	23,9%	23	23,0%	24	24,7%	
Superior	116	58,9%	74	74,0%	42	43,3%	
Total	197		100		97		

En pacientes con educación superior, la proporción de pacientes con orquidopexia (43.3%) es menor que la proporción de sujetos sanos (74%) de manera estadísticamente significativa.

En pacientes con educación básica, la proporción de pacientes con orquidopexia (32%) es mayor que la proporción de sujetos sanos (3%) de manera estadísticamente significativa.

V5.4 ANÁLISIS DE LA RELACIÓN ENTRE EDUCACIÓN Y FERTILIDAD

Educación	n	% válido	No tiene hijos		Si tiene hijos		p-valor Prueba Chi-cuadrado
			n	%	n	%	
Básica	33	28,4%	17	18,3%	16	15,7%	>0.05
Media	46	39,7%	18	19,4%	28	27,5%	
Superior	116	58,9%	58	62,4%	58	56,9%	
Total	197		93		102		

Viendo un p-valor >0.05 en la prueba de Chi-cuadrado de Pearson. No se observan diferencias estadísticamente significativas en la proporción entre la satisfacción sexual con la fertilidad.

V.6 ANÁLISIS DE LAS CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y QUIRÚRGICAS DE LOS ENCUESTADOS CON CRIPTORQUIDIA A LARGO PLAZO

V6.1 TIEMPO DE SEGUIMIENTO DE LOS PACIENTES

	Número de años de seguimiento a ecografía	Edad de participantes al momento de encuesta
Válido	143 pacientes	257 pacientes
Perdidos	114 pacientes	0 pacientes
Media	14,9 años	41,9 años
Desviación estándar	3,4	5,2
Mínimo	1,0	31
Máximo	20,6	55
C ₁	12,8	38
Mediana	15,8	42
C ₃	17,3	46

Los encuestados fueron estudiados mediante ecografía un promedio de 14.9 años después de la orquidopexia. Se realizó la encuesta con un promedio de 41.2 años de edad.

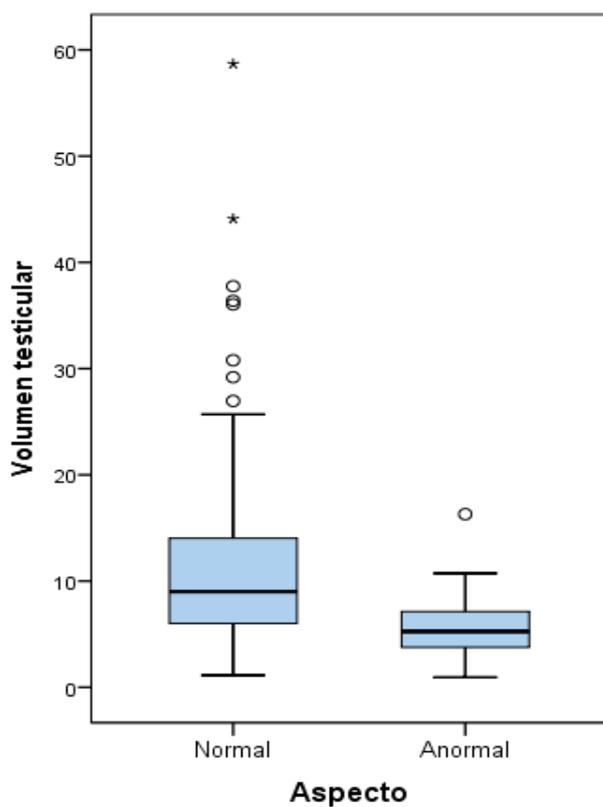
V6.2 ASPECTO DEL TESTE INTERVENIDO

Aspecto del testículo en la cirugía	N	%	% válido
Normal	113	44,0%	85,6%
Anormal	19	7,4%	14,4%
Total	132	51,4%	
Perdidos Sistema	125	48,6%	
Total	257		

El 14.4% de los teste intervenidos tienen un aspecto anormal en la intervención quirúrgica.

V6.3 ANALISIS DEL ASPECTO TESTICULAR Y VOLUMEN TESTICULAR

		Aspecto		p-valores
		Normal	Anormal	
Volumen testicular	Media	11,8	6,6	0,038 Prueba U de Mann Whitney
	Desviación estándar	9,4	4,6	
	Mínimo	1,1	0,9	
	Máximo	58,7	16,3	
	C ₁	6,0	3,8	
	Mediana	9,0	5,3	
	C ₃	14,0	7,1	



Viendo un p-valor <0.05 en la prueba de U de Mann Whitney. Se observan diferencias estadísticamente significativas en la distribución del volumen testicular según el aspecto del teste.

V.6.4 ANALISIS DE LA LOCALIZACIÓN TESTICULAR Y EL VOLUMEN TESTICULAR

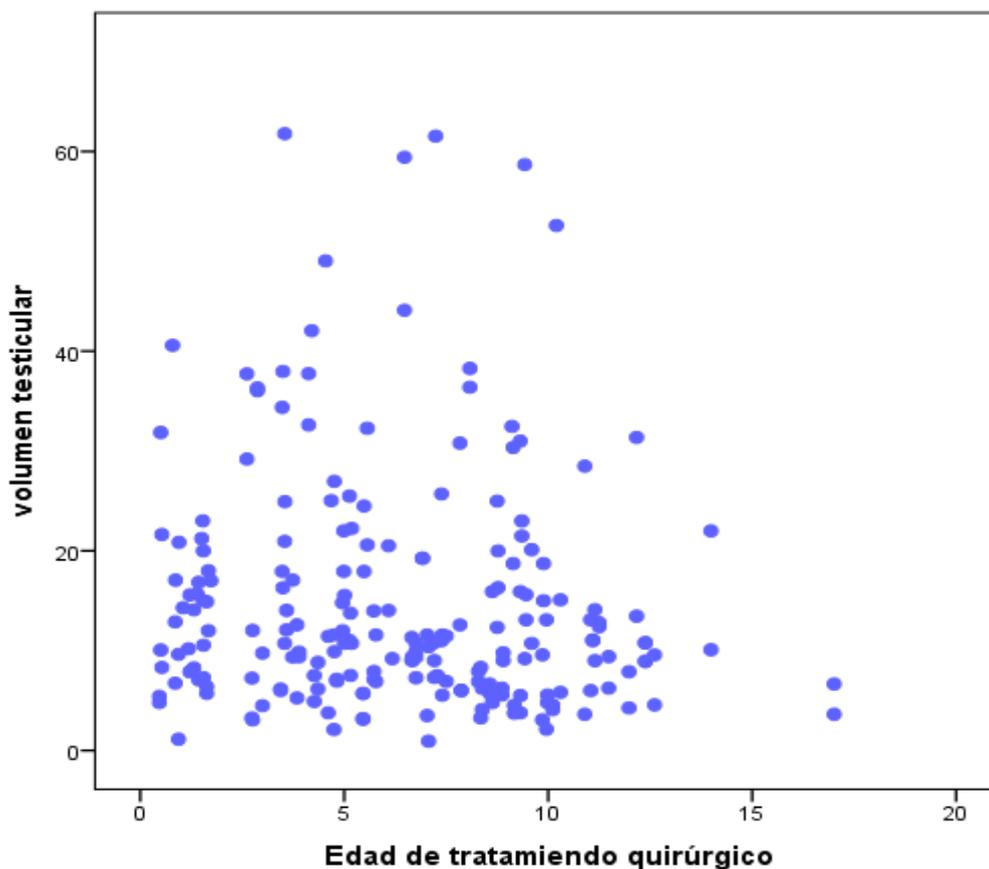
Localización cirugía	n	%	% válido
Trayecto	84	38,9%	70,0%
Ectópico	15	6,9%	12,5%
Raíz	13	6,0%	10,8%
No consignado	8	3,7%	6,7%
Total	120	55,6%	
Perdidos Sistema	96	44,4%	
Total	216	100%	

		Localización cirugía				p-valores
		Trayecto	Ectópico	Raíz	No consignado	
Volumen testicular	Media	10,7	12,1	15,7	8,9	>0.05 Prueba de Kruskal Wallis
	Desviación estándar	8,7	7,5	13,4	9,1	
	Mínimo	0,9	3,7	3,6	3,6	
	Máximo	58,7	29,2	44,1	30,8	
	C ₁	5,7	7,0	6,2	3,9	
	Mediana	8,7	10,8	9,9	6,1	
	C ₃	12,4	15,0	22,0	8,3	

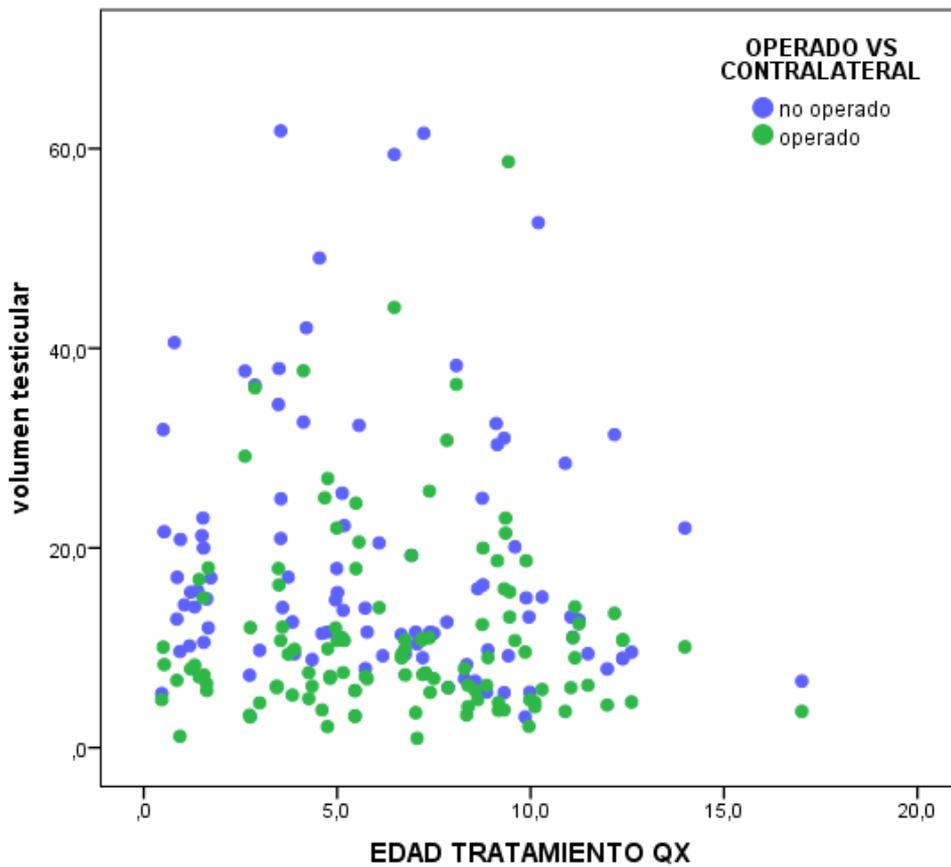
Viendo un p-valor >0.05 en la prueba de Kruskal Wallis. No se observa diferencias estadísticamente significativas en la distribución del volumen testicular según grupos de localización testicular en la cirugía. No hubieron encuestados con antecedente de teste intraabdominal.

V.6.5 ANALISIS DE LA EDAD DE TRATAMIENTO QUIRÚRGICO Y EL VOLUMEN TESTICULAR

		VOLUMEN TESTICULAR		
		población total	contralateral	operado
EDAD TRATAMIENTO QX	Correlación Pearson	-0,11	-0,14	-0,02
	p-valor	>0.05	>0.05	>0.05



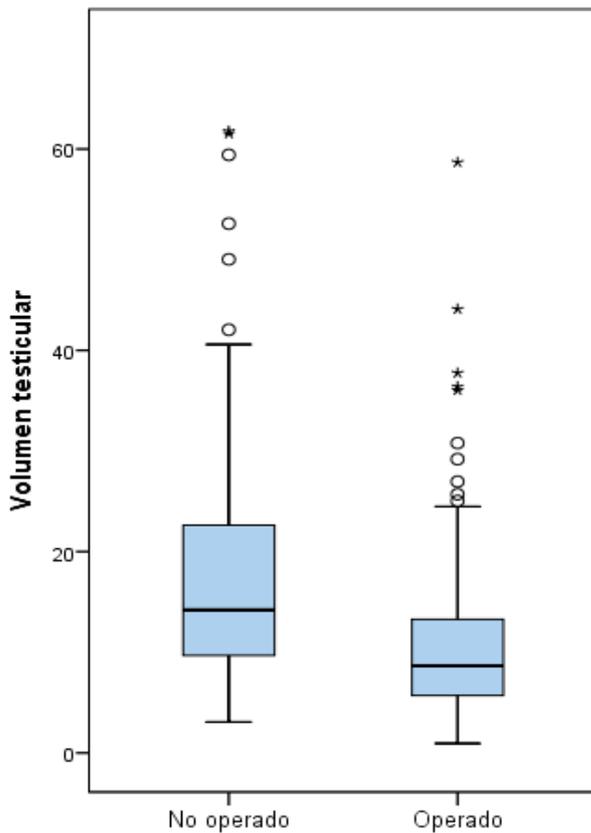
Viendo un p-valor >0.05 en la prueba de correlación de Pearson. No se observa correlación lineal entre la edad de tratamiento quirúrgico y el volumen testicular en la población total.



Viendo un p-valor >0.05 en la prueba de correlación de Pearson. No se observa correlación lineal estadísticamente significativa entre la edad de tratamiento quirúrgico y el volumen testicular en los subgrupos de operados y no operados.

V.6.6 ANALISIS DEL VOLUMEN TESTICULAR DE LOS TESTES INTERVENDOS EN RELACIÓN A LOS TESTES CONTRALATERALES

		No operado	Operado	p-valores
Volumen Testicular	Media	18,8	11,3	< 0,001 Prueba de Kruskal Wallis
	Desviación estándar	12,9	9,2	
	Mínimo	3,1	0,9	
	Máximo	61,8	58,7	
	C ₁	9,7	5,7	
	Mediana	14,2	8,7	
	C ₃	22,6	13,3	

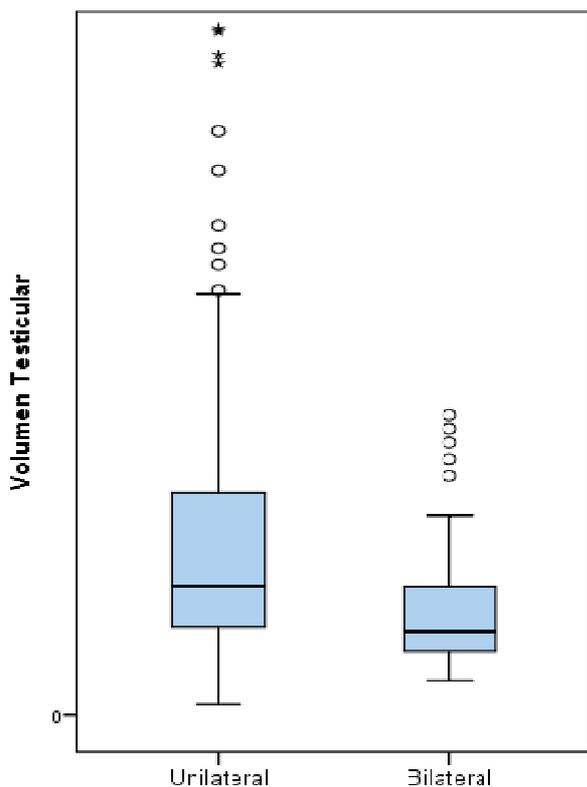


Viendo un p-valor <0.05 en la prueba de Kruskal Wallis. Se observa diferencias estadísticamente significativas en la distribución del volumen testicular según grupos de operados (testes retenidos) y no operados (contralaterales).

V.6.7 ANALISIS DEL VOLUMEN TESTICULAR DE LOS TESTES

INTERVENDOS UNILATERALES EN RELACIÓN A LOS BILATERALES

		Unilateral	Bilateral	p-valor Prueba U de Mann Whitney
Volumen Testicular	Media	15,8	9,9	<0,001
	Desviación estándar	12,3	6,5	
	Mínimo	0,9	3,1	
	Máximo	61,8	27,0	
	C ₁	7,9	5,7	
	Mediana	11,6	7,5	
	C ₃	20,0	11,5	

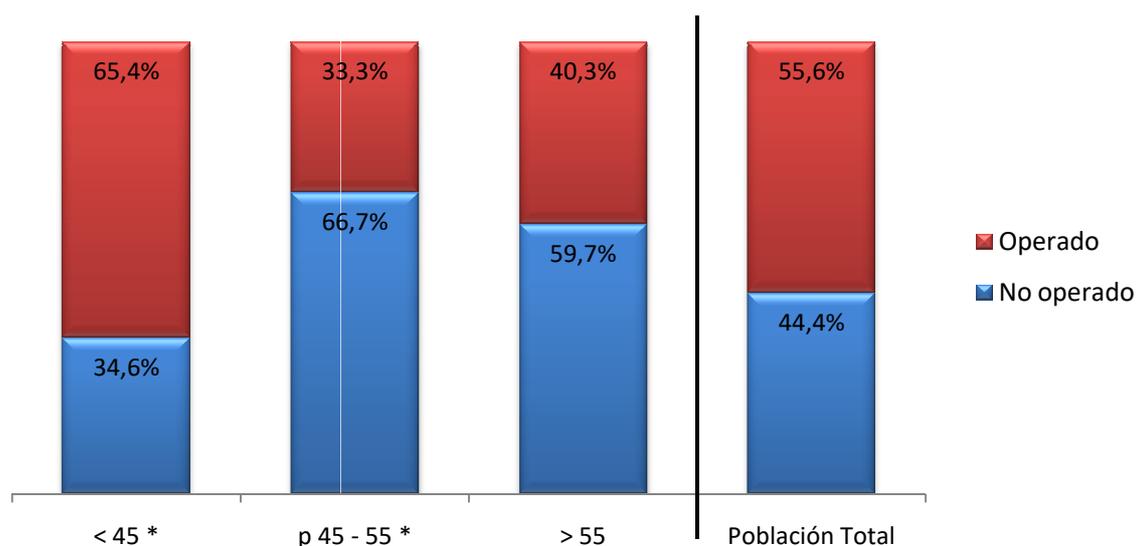


Viendo un p-valor <0.001 en la prueba de U de Mann Whitney. Se observan diferencias estadísticamente significativas en la distribución del volumen testicular según grupos unilaterales y bilaterales. Los testes en pacientes con afectación unilateral tienen mayor volumen.

V.6.7 ANALISIS DEL VOLUMEN TESTICULAR DE LOS TESTES INTERVENDOS EN RELACIÓN A LAS CURVAS DE NORMALIDAD

Volumen vs normalidad	N total	% válido	contralateral		Operado		p-valor Prueba Chi-cuadrado
			n	%	n	%	
Percentil < 45 *	136	63,0%	47	34,6%	89	65,4%	<0,001
Percentil 45 - 55 *	18	8,3%	12	66,7%	6	33,3%	
Percentil > 55	62	28,7%	37	59,7%	25	40,3%	
Población Total	216		96	44,4%	120	55,6%	

Distribución de los testículos según intervención y volumen vs curva de normalidad



Viendo un p-valor <0.001 en la prueba Chi-Cuadrado, se observan diferencias estadísticamente significativas en la proporción de los volúmenes testiculares de los testículos intervenidos según la curva de crecimiento testicular normal.

Los testes contralaterales se observan de manera estadísticamente significativa dentro del rango del p45-55 de la curva de normalidad.

CAPITULO VI

DISCUSION

Introducción

A pesar de más de un siglo de estudios al respecto de este tema, existen muchísimos aspectos que permanecen controversiales. De otros aspectos se puede afirmar que todos los que investigamos este tema estamos de acuerdo. Primero es que la persistencia de un teste en una localización anormal es perjudicial para mismo teste y para el individuo a largo plazo. Segundo que el entendimiento de los factores etiológicos, así como también las consecuencias a la exposición a sustancias o distintos esquemas de tratamiento son esenciales para la optimización del tratamiento.

ANALISIS DESCRIPTIVO

DISCUSIÓN DE GENERALIDADES DEL GRUPO

Nuestro grupo está compuesto por un total de 257 participantes de los cuales el 61.1% de los pacientes tienen antecedente de criptorquidia. Se enviaron 258 encuestas por correo, recibimos 97 encuestas, lo que representa el 38% de las encuestas enviadas. Este resultado es similar a otros estudios basados en encuestas. Adomaitis en su estudio en pacientes con criptorquidia bilateral obtuvo una respuesta de encuestas de 38.3%. En este mismo estudio cita a varios estudios con respuestas a encuestas similares entre 11 y 28% (279). Van Brakel en un estudio similar con 207 encuestas enviadas recibió 31% de respuestas(274). En otro estudio de Van Braken de 225 pacientes encuestados solo el 28% completó el cuestionario(280). Por lo tanto, el porcentaje de respuesta está dentro de lo descrito en la literatura. Para aumentar la el número de participantes se realizó una encuesta telefónica acortada y se captaron 60 pacientes adicionales elevando el total de participación a 60.8% . La encuesta telefónica unida con el cuestionario aumenta la captación en otros estudios. Lee en su estudio utilizando esta metodología captó un 70% de participantes(261).

El número total de participantes con la inclusión de los controles es mayor en nuestro estudio que los trabajos de Van Braken y Adomaitis teniendo estos autores 118 y 21 participantes totales respectivamente y menos que los encuestados por Lee con un total de 1055 participantes totales en ese estudio.

Un total de 197 participantes realizaron la encuesta completa. Dentro de la encuesta, se realizaban preguntas sobre los antecedentes médicos. Nuestro grupo se consideraban a sí mismos sanos. Ya que ninguno de los participantes tenía una percepción de salud mala. El 57,9% la consideraba buena y 42.1% muy buena. En relación a enfermedades crónicas, el 14.8% presentaba una enfermedad crónica, siendo las más frecuentes (55% del subgrupo) enfermedades que no se ha demostrado afecten la fertilidad como hipertensión arterial, dislipemia y alergias alimentarias. Es importante señalar que un 13.2% de este subgrupo, presentaba enfermedades crónicas autoinmunes, como artritis reumatoide y espondilitis anquilosante. Tiseo en su revisión del tema de enfermedad autoinmune y fertilidad masculina, concluye que la artritis reumatoide tiene, en los escasos estudios publicados, un efecto negativo sobre la fertilidad por la actividad de la enfermedad autoinmune así como también por la formación de anticuerpos antiespermatozoides. El mismo estudio no encuentra bibliografía que demuestre una afectación de la fertilidad por espondilitis anquilosante o enfermedad de Behcet. La conclusión general de la revisión es que la afectación de la fertilidad por enfermedades reumáticas no es infrecuente en las enfermedades reumáticas pero varía dependiendo de la enfermedad y la afectación severa es infrecuente y asociada mas al tratamiento (281). Otras enfermedades crónicas encontradas que no se han demostrado que tengan afectación sobre la fertilidad masculina son diabetes y asma bronquial en un escaso grupo de participantes.

DISCUSIÓN GENERAL DE LA PATERNIDAD DEL GRUPO

En nuestro grupo el 50,2% de los encuestados tienen hijos. Según el INE (Instituto Nacional de Estadística), las parejas con hijos son el 53% y padres solteros con hijos 2,5% a nivel nacional. En nuestro grupo, de los hombres que tienen hijos, 46,9% tienen 1, 44,5% tienen 2 y 8,6% tienen 3. Según estudios más recientes del INE en la población general de datos de parejas con hijos < 25 años de edad, refieren que el 47,8% de la parejas con hijos tienen 1, 43,6% tienen 2 y 8,6% tienen 3 hijos(282).

DISCUSIÓN DE LOS ANTECEDENTES DE SALUD GENITAL Y SATISFACCIÓN SEXUAL

Solamente el 2% de los participantes informó sobre un traumatismo testicular. Ninguno de los que afirmaron ese antecedente respondió el grado de intensidad o cuando ocurrió dicho antecedente. Un estudio ahora antiguo de Kukadia estudió a pacientes con antecedente de traumatismo testicular unilateral y bilateral con laceración testicular o hematoma testicular importante postraumático. Concluye en su pequeña serie de 8 pacientes que hay subfertilidad según parámetros de espermiograma, sin embargo no parece afectar la fertilidad de los pacientes y ninguno presentaba anticuerpos antiespermatozoides(283).

El 18.2% del total de participantes presentaban antecedente quirúrgico inguinal o genital. Dentro de este subgrupo, los pacientes con intervenciones que claramente no afectan la fertilidad (fimosis etc) representan el 41%. De los restantes, resaltan 44.4% pacientes con antecedente de herniorrafia, 8.3% con antecedente de varicocele y 2.8% paciente con antecedente de Cáncer testicular. Un estudio de Zendejas en que evalúa el impacto en la edad adulta de herniorrafias en la infancia encontró hasta un 5 % de infertilidad en estos pacientes, admite en el estudio que la mitad de los pacientes infértiles también presentaban criptorquidia, por lo que concluye que no hay datos para afirmar que la herniorrafia en edad pediátrica aumenta la incidencia de infertilidad en adultos (284). Existen más estudios y discrepancia en los casos de varicocele; Christman encuentra que el análisis del semen de los individuos con varicocele se asemeja a pacientes con criptorquidia bilateral y concluye que mas estudios son necesarios para modificar el tratamiento de los pacientes con varicocele. Sin embargo, Keene en su estudio encontró que más del 75% de los espermiogramas de pacientes con varicocele presentaban valores normales. En cuanto a volumen testicular, Moursy, compara 173 pacientes con tratamiento quirúrgico y tratamiento conservador, sin encontrar diferencias significativas en el volumen testicular, aunque no realiza espermiogramas en su estudio(266, 285, 286). En cuanto al cáncer, el grupo de Pettersson revisaron 16,983 pacientes encontrando solo 56 casos de cáncer testicular y evaluando a pacientes intervenidos hasta los 20 años(255). Ates en un estudio de 233

pacientes encontró solamente un caso de cáncer testicular, por lo tanto creemos que un caso de cáncer testicular en nuestro estudio es un dato que se aproxima a la literatura actual(265).

En nuestro estudio encontramos que el 17,8% de los encuestados no estaba sexualmente satisfecho. Dentro de ese subgrupo, el 42% afirmaba que era por eyaculación precoz, seguido por anorgasmia y poca frecuencia. Una revisión de Beutel encuentra estudios en los que la disfunción eréctil crece al pasar de los años, con algunos estudios reportando porcentajes tan altos como 34-55% en el rango de edad de 60-69 años(287). Esta disfunción eréctil puede estar asociada al consumo de cigarrillos como indica el estudio de Kovac y según Ramezanzadeh los pacientes con infertilidad tienden a reportar mayor insatisfacción sexual hasta en un 52%(288, 289).

DISCUSIÓN DE ESTILOS DE VIDA Y CONDICIONES DE TRABAJO

En el apartado de estilos de vida, evaluamos el tabaquismo, el alcoholismo y el nivel de educación. De los encuestados, el 35,5% es fumador, 13,2% ex-fumador y 51,3% no fuma. Según el INE el 30,5% de los hombres de la población general de España es fumadora y le 37,4% de los hombres no son fumadores, el resto son ex fumadores, datos similares a nuestra muestra(290).

El consumo de alcohol en nuestra muestra es de igual forma, similar a la población general de hombres en España según los datos del INE con un consumo habitual del 80% de los encuestados(290).

En cuanto al nivel de educación presentamos en nuestra muestra un ligero aumento en relación a los datos de la población general española en el número de encuestados. Presentamos un 58,9% de educación superior en nuestra muestra mientras en España esta cifra es de 38,5%. Solo el 17,3% de los encuestados presentaba una educación básica, mientras el promedio a nivel nacional es de 37,7% para los hombres entre 35-44 años(291).

En el apartado de condiciones de trabajo, evaluamos si tienen empleo y si ese empleo los expone a ciertos ambientes o sustancias. Los datos de empleo varían ampliamente de los conocidos del promedio de España. De los encuestados el 93,4% reporta que trabaja. Esta diferencia puede deberse a

que como se discutió en la metodología, la encuesta de controles se realizó en base a las listas de empleados del Salud en Aragón. Sobre la exposición a ciertos ambientes y sustancias, no encontramos datos a nivel nacional datos específicos sobre exposición a dichas sustancias con que comparar nuestro grupo. Podemos acertar que en nuestro grupo la mayoría de los participantes no se había expuesto a la mayoría de las circunstancias encuestadas, habitualmente < del 15%. La excepción notable, es en el apartado de estrés, donde el 42,7% de los encuestados reportan estar sometidos de manera habitual a situaciones estresantes.

Podemos ver, que nuestro grupo en su conjunto, es similar a los datos de la población masculina a nivel nacional.

ANÁLISIS INFERENCIAL.

INTRODUCCIÓN

Compararemos los pacientes operados con los no operados en relación con la fertilidad y los factores que pueden intervenir en esta.

DISCUSIÓN DEL OBJETIVO PRINCIPAL

ANÁLISIS DE PATERNIDAD DE LOS PACIENTES INTERVENIDOS Y LA COMPARACIÓN CON EL GRUPO CONTROL

En nuestro estudio, la edad promedio de la encuesta de paternidad se realizó a una edad media de 41.9 años de edad, por lo tanto creemos que este es uno de los seguimientos de paternidad con antecedente quirúrgico en edad pediátrica más prolongados. No encontramos diferencias estadísticamente significativa entre la paternidad de los pacientes intervenidos de criptorquidia y el grupo control. Tampoco encontramos diferencias estadísticamente significativas al comparar los grupos en relación al número de hijos. No hay diferencias estadísticamente significativas entre la edad de tratamiento quirúrgico y paternidad. En la literatura, encontramos resultados similares. Miller, publicó un estudio en que participaron 609 pacientes intervenidos de criptorquidia unilateral y 708 controles sin encontrar diferencias significativas en paternidad de ambos grupos. En este estudio en particular también se llegó a la conclusión, de forma similar a nuestro estudio, que la edad de tratamiento quirúrgico no afectaba la paternidad de manera significativa(263). Es importante señalar que el único hallazgo significativo de Miller fueron las alteraciones de los niveles de Inhibina B en los pacientes con antecedente de criptorquidia sin alteraciones en otras hormonas con efecto gonadal. Lee publico un artículo en el que evalúa la paternidad en pacientes con un solo teste en comparación con un grupo control sin encontrar diferencias estadísticamente significativas(261). Más recientemente Van Brakel en un estudio con 62 participantes y un número similar de controles (53 controles), no encontró diferencias significativas de paternidad entre grupos de pacientes con criptorquidia unilateral y grupo control(274). No encontramos correlación significativas entre el volumen testicular y la paternidad. Esto también es

consistente con el estudio de Lee que estudiaron la relación volumen y paternidad, sin embargo Ates en su estudio encontró que la única variable que relacionaba la calidad del semen en pacientes adultos era el volumen testicular del teste descendido.(262, 265).

En el caso de la criptorquidia bilateral no encontramos diferencias estadísticamente significativas respecto a la fertilidad entre los pacientes con criptorquidia bilateral y el grupo control. En el caso del estudio de Van Brakel antes mencionado tampoco encontraron diferencias, ellos, igual que nosotros, creemos que es por el bajo número de pacientes con criptorquidia bilateral incluidos en el estudio. En nuestro caso son 37 pacientes y en el caso del estudio de Van Brakel participaron 7 pacientes. Estudios con mas participación de pacientes con criptorquidia bilateral sí reportan una reducción importante y significativa de los parámetros de paternidad. Lee reporta que un 65.3% de los pacientes bilaterales con intentos de paternidad tuvieron éxito lo que es, de manera estadísticamente significativa, menos que en pacientes unilaterales o controles. En la revisión del tema por Thorup, indica que los pacientes bilaterales a los que se les realizó orquidopexia precoz (entre 10 meses y 3 años) el número de espermatozoides era normal en el 76% en comparación con pacientes intervenidos posteriormente(254, 264). Una revisión reciente del manejo de la criptorquidia reporta que los pacientes afectados de forma bilateral presentan en un 75% oligospermia y 42% azoospermia(292).

El tiempo para lograr el embarazo en nuestro estudio es de 10.6 meses para los pacientes con afectación unilateral, 15.8 meses para el grupo bilateral y 8.1 meses para el grupo control. En la guía de la AUA, el tiempo para el embarazo para los hombres con afectación bilateral es de 33.9 meses, en comparación con 11 meses para pacientes unilaterales y controles(233).

En estudios que también evalúan la afectación hormonal y la calidad de esperma encontramos que la afectación bilateral tiene como consecuencia una afectación de la fertilidad en los afectados, esto incluye los casos congénitos y adquiridos(264, 274, 275).

Del total número de pacientes, solo 19 pacientes respondieron que requirieron tratamiento de fertilidad de algún tipo. Al consultar sobre el tipo de tratamiento,

solo respondieron 18 personas. El 44,4% de los pacientes que precisaron tratamiento para la fertilidad utilizaron el método FIV para quedar embarazados, 27,8% hormonas masculinas, 11,1% ICSI, y 16,7% el tratamiento era necesario para la pareja femenina solamente.

DISCUSIÓN DEL PRIMER OBJETIVO SECUNDARIO

ANÁLISIS DE PATERNIDAD EN RELACIÓN A LA EXPOSICIÓN A MÚLTIPLES SUBSTANCIAS, Y OCUPACIÓN LABORAL

Desde hace tiempo se sabe que la exposición a ciertas sustancias pueden tener un efecto deletéreo sobre la calidad del semen en los hombres expuestos. En nuestro análisis encontramos, de manera estadísticamente significativa, que los pacientes afectos de criptorquidia estaban más expuestos a productos tóxicos relacionados a la soldadura, desengrasantes, disolventes y pegamentos de forma significativa mientras que los controles sanos estaban más expuestos a radiación y estrés. En el resto de sustancias como plaguicidas, pinturas, herbicidas o altas temperaturas no encontramos que un grupo esté más expuesto que otro. Esto se puede explicar por las características del grupo control en el que figuran personal del ámbito de la salud y esto explicaría la exposición a radiación y estrés. Al analizar si estas exposiciones alteran la paternidad de los pacientes con criptorquidia no se encontraron diferencias estadísticamente significativas.

Un factor importante para explicar la ausencia de diferencias significativas en la paternidad en dependencia de la exposición a varios factores, es el hecho de que el número de personas en ambos grupos es muy pequeño. Por ejemplo, solo 7 personas del total (3.7%) han estado expuestas a pesticidas o herbicidas. Otro factor a tomar en consideración es que los disruptores endocrinos tienen un efecto en el feto al ser expuestos los padres a ellos según el trabajo de Virtanen. Esta afectación de estas sustancias es a nivel del funcionamiento del INSL3, datos que no recopilamos en nuestro estudio y en todo caso se aplicaría a pacientes con criptorquidia congénita y no adquirida, diferenciación que no se realizó por la edad de intervención quirúrgica(293). Si hay estudios como el de Jurewicz con 194 hombres expuestos, sin antecedentes de criptorquidia, en que se encuentra una correlación estadística entre la exposición a disruptores endocrinos y el ratio entre esperma con cromosoma Y:X, es decir, que si hay afectación en el semen y por lo tanto en el potencial de paternidad a pesar de no ser evidente en nuestro estudio (107). Otra posibilidad es que, el efecto de disruptores endocrinos, en el día a día, sea

una combinación de los mismos en el ambiente y en sustancias de uso diario. Esto puede resultar en un resultado distinto que la exposición de una sola sustancia, a altas dosis o altas concentraciones como en el laboratorio. Esta posibilidad fue la planteada en la revisión del tema por Knez, quien afirma que los efectos de estas sustancias son difíciles de determinar, ya que varias sustancias pueden identificarse en el ambiente habitual actual, pero a concentraciones a varias órdenes de magnitud menores que las del laboratorio(294).

La radiación, más frecuente en nuestros controles, no parecen tener un efecto sobre la paternidad en el grupo. En un estudio reciente de Zhou, comparó un grupo de 42 hombres expuestos a radiación ionizante y un grupo control de 72 hombres. Encontró que la concentración espermática no se afectó. Es importante señalar que si se vio afectada la motilidad y morfología de manera significativa como también el índice de fragmentación espermática. En este estudio citado, no hay datos de paternidad(295).

El estrés es otra variable que de forma significativa era más frecuente en los controles. Como hemos explicado, esto puede deberse por las características de las personas a las que se realizaron las encuestas control. Al realizar el análisis si este factor afecta la fertilidad, no encontramos resultados significativos. Estudios realizados en hombres sanos sin antecedentes quirúrgicos en Dinamarca encontraron una correlación negativa entre alto estrés y calidad del semen en términos de concentración espermática y volumen, sin alteración hormonal. Este estudio no evaluó la paternidad (90). En una revisión de Nargund sobre los efectos de de estrés sobre la fertilidad masculina concluye que los efectos sobre la fertilidad del estrés agudo y crónico no son claros. La alteración de los ejes hipotálamo -hipófisis gonadal y adrenal se ven claramente alterados por el estrés potencialmente alterando la secreción de hormona y la reacción a la misma por las células de Leydig pero se desconoce hasta que punto esto afecta la fertilidad si acaso que lo hace(91). Desde luego en nuestro estudio, no se ha visto que el estrés tenga efecto negativo sobre la fertilidad.

Como hemos comentado, la exposición a tóxicos relacionados con el torno, soldadura y a solventes como desengrasantes y pegamentos era más frecuente en los pacientes con antecedente de criptorquidia que en los controles. Sin embargo, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas al momento de valorar la paternidad entre estos 2 grupos. El potencial efecto nocivo del uso del torno y la soldadura se basa en la exposición a gases que emanan de la ocupación como ser níquel, manganeso, monóxido de carbono entre otros. La mayoría de los estudios en la literatura se basan en alteraciones del tiempo a concepción del embarazo que en nuestro caso no pudo ser valorado por el bajo número de personas que trabajaban en estas ocupaciones. Sin embargo, en una revisión de Jensen se citan varios estudios contradictorios sobre los efectos de estas ocupaciones sobre la paternidad masculina. Concluye que las ocupaciones de torno y soldadura no alteran la capacidad reproductiva del hombre como se creía y que solo algunos trabajadores especializados con exposición muy alta pueden tener una alteración reproductiva(296). La Agencia Europea para la Seguridad y la Salud en el Trabajo (AESST) realizó una revisión de la literatura y concuerda con los hallazgos de Jensen en afirmar que la evidencia es mezclada y no concluyente en cuanto al efecto sobre el aparato reproductor masculino(297).

En cuanto a la exposición a desengrasantes y pegamentos, en nuestro estudio tiene la limitación que los distintos productos que entran dentro del grupo "disolventes desengrasantes y pegamentos" lleva implícito una exposición mixta a diferentes sustancias. La AESST cita varios estudios en que los solventes orgánicos en general alteran la calidad del semen y sugiere que pueden provocar malformaciones congénitas. De manera específica, los desengrasantes, pinturas y otras sustancias tienen como componente importante éteres de glicol que desde los años 90 han sido substituidos por compuestos menos tóxicos. En la revisión de Lindbohm, cita estudios donde no se encontró impacto sobre la calidad del semen, aunque sí es muy específico en los efectos negativos sobre el semen de 2-metoxietanol y 2-etoxietanol específicamente (297). Recientemente Cherry evaluó a 2118 hombres de los cuales 874 habían estado expuestos en los últimos 3 meses a éteres de glicol, sí encontró alteración en la motilidad de los espermatozoides. Es importante

comentar que muchos de estos estudios son realizados en clínicas de fertilidad a diferencia de nuestro grupo (298).

Las altas temperaturas se asocian a una disminución de la fertilidad masculina. En nuestro estudio los participantes intervenidos presentan ocupaciones de mucho movimiento y con tendencia a estar de pie más que los participantes control. No encontramos diferencias significativas en la fertilidad de los grupos al analizar paternidad. Jensen en su revisión encuentra que trabajadores como panaderos, o de fábricas presentan una reducción del número de espermatozoides. En la misma revisión, observó que el trabajo sedentario de taxistas de Roma, provocaba un aumento del número de espermatozoides con morfología anormal. Incluso ropa interior muy apretada con el consecuente aumento de temperatura de tan solo 0.7 grados puede provocar cambios en el número de espermatozoides. Concluye que el aumento de temperatura afecta la calidad del semen pero la magnitud de este efecto sobre la fertilidad no se ha determinado(296). Un estudio reciente de Garolla midió la temperatura escrotal durante 24 horas a obesos y pacientes con varicocele en comparación con un grupo control encontrando un aumento de temperatura en el grupo de obesos y este aumento estaba asociado con una alteración en parámetros espermáticos de motilidad, número de espermatozoides y alteración en el FSH. No se encontraron estudios que relacionaran pacientes con antecedente de criptorquidia y temperatura escrotal(97).

ANÁLISIS DE PATERNIDAD EN RELACIÓN A LOS HáBITOS TABAQUICOS Y CONSUMO DE ALCOHOL

Los pacientes intervenidos de criptorquidia eran significativamente más fumadores que el grupo control. Cuando se realiza el análisis del efecto de ese consumo de tabaco sobre la paternidad no encontramos efecto significativo. Sí se observa de forma descriptiva que tienen hijos un mayor número de no fumadores y ex-fumadores que los fumadores, pero esta diferencia no es estadísticamente significativa. Es importante también señalar que el consumo de tabaco en los pacientes fumadores es considerado alto con una media de 12,6 cigarrillos por día. En una revisión de reciente sobre los efectos del consumo de cigarrillos sobre los parámetros del semen, Kovac encontró

estudios que reportaban una afectación de la concentración espermática, volumen y alteración morfológica del semen, sin embargo también hay estudios donde el consumo de cigarrillos no parecen ser un factor independiente de afectación de fertilidad. Los pocos estudios que hay sobre afectación transgeneracional parecen indicar que el consumo tabáquico de la madre puede tener un efecto negativo en fetos masculinos y afectar su futura fertilidad(299). Un meta-análisis de Li con más de 50 estudios incluidos y más de 29000 pacientes concluye que el consumo de cigarrillos si afecta la calidad del semen de forma negativa en sus distintos parámetros, especialmente en personas con infertilidad previa y con alto consumo (300). En otro artículo de Kovac en que estudia los efectos del consumo de cigarrillos sobre la erección masculina donde concluye que por efectos de depleción del óxido nítrico se produce una disfunción eréctil. Esta disfunción es dependiente del tiempo de consumo de cigarrillos, cantidad y presencia de alguna comorbilidad (288). Aunque nuestros resultados no sean significativos, si concuerdan con la literatura por lo menos de manera descriptiva que el consumo de tabaco debería en principio tener un efecto sobre la fertilidad.

Sobre el consumo de alcohol, en nuestro estudio encontramos de forma estadísticamente significativa que los pacientes control tienden a consumir más alcohol que los intervenidos de criptorquidia. Al realizar el análisis si el consumo provoca una alteración en la paternidad, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas. Se puede observar de manera descriptiva que un porcentaje mayor de los no consumidores de alcohol tienen más hijos. En un estudio de Jensen con más de 8000 participantes de adultos sanos en que se evaluaba la calidad del semen en relación al consumo del alcohol no se encontraron diferencias con consumos moderados (8 tomas de alcohol semanales), ni tampoco separando los tipos de alcohol consumidos. Sí se encontró en dicho estudio un aumento de la concentración de testosterona libre en la población que consumía más de 20 unidades semanales, sin alteración de otras hormonas sexuales(301). Los resultados de los estudios que observan la calidad de semen en relación con el consumo de distintas sustancias son inconsistentes. Un estudio mas reciente y de mayor tamaño, no encuentra diferencias, igual que nuestro estudio (301). Es importante

resaltar que estos estudios citados no hacen mención de pacientes con antecedentes de criptorquidia.

ANALISIS DE PATERNIDAD EN RELACIÓN A SATISFACCIÓN SEXUAL Y EDUCACIÓN

En nuestro estudio, el 17.8% de los encuestados reportaba no estar satisfecho con su vida sexual. Dentro de este grupo, de forma estadísticamente significativa, encontramos que los pacientes con antecedente de criptorquidia presentaban mas disfunción eréctil en comparación con el grupo control. También encontramos que los controles presentaban una menor frecuencia en la realización de relaciones sexuales como razón principal de insatisfacción sexual. Al analizar si la disfunción eréctil tuvo impacto sobre la paternidad de estos pacientes no encontramos diferencias estadísticamente significativas. Es posible que el bajo número de encuestados que presentaban disfunción eréctil haya podido provocar este resultado, ya que solo 7 pacientes presentan disfunción eréctil de los cuales descriptivamente el 57,1% no tenía hijos. No encontramos bibliografía específica que determinara si la satisfacción sexual podría o no estar asociada a la criptorquidia de forma específica. Beutel realizó una revisión en la que la define disfunción eréctil como la incapacidad de alcanzar y mantener una erección para realizar un acto sexual satisfactorio. Encontró que los pacientes del rango de edad de 40 a 49 años es de 0 - 9.5%. En nuestro estudio es de 3.5% con una edad media de 41 años. Esta incidencia aumenta con la edad en poblaciones normales hasta llegar a 64-76% en hombres por encima de 80 años(287). Tomando esta consideración, la disfunción eréctil de nuestro grupo está dentro de los porcentajes descritos en la bibliografía para el rango de edad. Sí sabemos que la infertilidad tiene como consecuencia una reducción de la satisfacción sexual. Ramezanzadeh realizó un estudio en que evaluaba la satisfacción sexual antes y después de un diagnóstico de infertilidad encontrando una disminución de la misma en 52.5% de las parejas. Un total de 5 pacientes reportaban ser infértiles en nuestro estudio de los cuales 2 reportaban insatisfacción sexual(289). Es importante señalar que hay múltiples determinantes de disfunción eréctil de índole urológica, cardiovascular y metabólica, psiquiátrica y de estilo de vida como tabaquismo(287).

En nuestro estudio, los pacientes operados tienen un nivel de educación menor al los controles. Esta diferencia es estadísticamente significativa y puede deberse a la naturaleza del grupo control. Sin embargo es importante indicar que no afecta de manera estadística en el hecho de tener hijos o no. Hay muy poca bibliografía sobre los efectos del grado de educación masculina sobre la fertilidad respecto a estudios similares en mujeres. Un estudio realizado en 2011 en Noruega de Lappegard encuentra que los hombres con mayor educación tienden a tener más hijos que los hombres con educación básica. Concluye que esto puede deberse a la idea social del hombre proveedor. Y a que este grupo de hombres, con más educación, tiene mayor poder adquisitivo (302).

DISCUSIÓN DEL SEGUNDO OBJETIVO SECUNDARIO

ANÁLISIS DE LAS CARACTERÍSTICAS ANATÓMICAS DE LOS TESTES INTERVENIDOS DE CRIPTORQUIDIA SOBRE LA BASE DE SU LOCALIZACIÓN Y EDAD DE TRATAMIENTO QUIRÚRGICO.

En el grupo de pacientes operados se recopilaron datos, entre otros, sobre el aspecto del teste, la localización del testículo y la edad de intervención. En la revisión de adultos se calculó el volumen testicular mediante ecografía y se ha comparado con el volumen de los testes normales según la curva de crecimiento testicular normal. También se ha medido el volumen del teste contralateral y se ha comparado con la curva de crecimiento testicular normal. Analizaremos cada uno de estos datos.

En nuestro estudio, el teste se identificaba como normal o anormal según sus características clínicas en el momento de la cirugía. Estas características son el aspecto macroscópico del teste, sino también y de manera muy importante el aspecto del epidídimo en relación al testículo. Normalmente el epidídimo debe estar completamente unido al parénquima testicular. Sin embargo, para efectos de este estudio por efecto de la variabilidad en la apreciación entre los cirujanos, solo se consideraron anormales los testes con una disyunción epidídimo testicular completa, que en nuestro estudio es de 14,4%. Encontramos una diferencia estadísticamente significativa entre el teste anormal con dicha disociación y el volumen testicular ($P=0.038$). En un estudio de Kim reciente, que evalúa el aspecto testicular comparando pacientes con criptorquidia y hidrocele, encuentra una disyunción completa de un 12,3%. En este estudio encuentra que todos los testes intraabdominales presentan alteración del epidídimo pero no especifica si esta alteración es parcial o completa. Este estudios y otros antiguos citados en el, coinciden que a mayor altura testicular, mas alteración en la unión epidídimo-testicular(225). A esto podemos agregar que la disociación se asocia a una alteración de volumen testicular. No encontramos artículos que compararan estado del epidídimo con volumen testicular.

En cuanto a la localización testicular y su relación con el volumen testicular, encontramos que en los pacientes intervenidos el 70% tenían los testículos en

el canal inguinal, el 12,5% en ectopia superficial y el 10,8% en la raíz escrotal. No tuvimos encuestados con antecedentes en la historia quirúrgica de teste intraabdominal. No se encontró relación estadísticamente significativa entre la localización testicular en la intervención quirúrgica y el volumen testicular postpuberal en la ecografía. En un estudio de Carson, en que se evaluaron 349 unidades testiculares se encontró que la atrofia testicular postoperatoria se asociaba a localización intraabdominal pero no en otras localizaciones inferiores(242). De forma similar Zvizdic realizó un estudio con 60 pacientes intervenidos y un grupo control de niños sanos del mismo número, encontrando una relación significativa entre localización testicular y volumen testicular cuando el teste estaba en la parte alta del canal inguinal. De la misma manera, nuestro estudio, no encontró diferencias significativas entre los volúmenes testiculares de los pacientes con criptorquidia con una localización distal, pero al comparar los volúmenes de estos testes con el grupo control, sí se demuestra que los testes no descendidos, independientemente de la localización preoperatoria, tienden a ser más pequeños que los teste de niños sanos en grupos de la misma edad(247).

La edad de intervención quirúrgica, el volumen testicular y su relación con la fertilidad han sido desde hace muchos años objeto de investigación. En nuestro estudio se observa una correlación negativa entre el volumen testicular y la edad de tratamiento quirúrgico sin ser estadísticamente significativa. Es importante resaltar el control testicular ecográfico de 14.9 años después de la intervención, ya que el teste intervenido puede compensar y crecer, aunque también es un hecho que nuestra edad media de intervención es alta (6.2años). Kollin encuentra diferencias significativas entre el volumen testicular de los testes no descendidos intervenidos a los 9 meses en comparación con los intervenidos a los 3 años, pero el seguimiento de estos pacientes se realizó solo hasta los 5 años y por lo tanto, el tiempo de seguimiento que permitiera la recuperación del teste operado fue diferente en ambos grupos (248). En otro artículo de Durell, encontró, con un tiempo de seguimiento igualmente corto (6.9 meses), que hasta un 20% de los testículos compensaban su crecimiento hasta ser comparables con los contralaterales. Este estudio, tiene una importante limitación porque el tamaño testicular se valoró subjetivamente

(303). Carson concluye que la atrofia testicular era más alta de forma significativa en los pacientes operados después de los 13 meses en comparación con los operados antes de esta edad (242). Cuando Carson realizó un análisis de regresión comparando la edad de tratamiento quirúrgico y la atrofia testicular postoperatoria, no encontró diferencias significativas(242). De forma similar, la edad de intervención quirúrgica tampoco fue significativa en relación al volumen en el estudio de Van Brakel(280).

DISCUSIÓN DEL TERCER OBJETIVO SECUNDARIO

ANÁLISIS DEL VOLUMEN DE LOS TESTES OPERADOS EN RELACIÓN CON LOS CONTRALATERALES.

En nuestro estudio y de forma estadísticamente significativa, el volumen testicular del teste operado es menor al contralateral ($P < 0.0001$) independientemente del lado de la criptorquidia. En nuestro estudio y también de forma estadísticamente significativa se observa que los testes unilaterales operados tienden a tener un volumen mayor que los testes de pacientes con criptorquidia bilateral (< 0.0001). Sadov en su estudio llegó a una conclusión similar en estudios ecográficos en 119 adolescentes con criptorquidia y 51 controles encontró un menor volumen postpuberal que en sus controles (304). Van der Plas centra su estudio en pacientes con criptorquidia adquirida pero con una edad de intervención similar (7,7 años) y un número de pacientes ligeramente mayor que nosotros (155 pacientes). A estos pacientes se les realizó un seguimiento 6 años después del tratamiento quirúrgico encontrando que los testes intervenidos son, de forma significativa, más pequeños que los contralaterales (305). Otros estudios presentan resultados similares (247). Goede limita su estudio a ecografías de pacientes con testes retráctiles o en ascensor. Encuentra que el volumen testicular de los testes retractiles son significativamente menores al volumen testicular que corresponde para la edad. Esta afectación se acentuaba a medida los testes retráctiles se encontraban en la raíz escrotal o en el canal inguinal, es decir, a mayor altura se encuentra el teste retráctil, menor volumen testicular tiende a tener. Los autores del estudio admiten muchas limitaciones, como la dependencia de una sola medición, sin seguimiento (306). Otro dato llamativo de este estudio es que aunque los volúmenes eran menores en comparación con las curvas de crecimiento testicular normal, el teste retráctil no era de forma significativa más pequeño que el contralateral en los casos unilaterales (306). Si los hallazgos de este estudio se confirman y se demuestra que existe un efecto negativo sobre el crecimiento testicular en los casos de testes retráctiles, el paradigma de tratamiento en estos casos puede cambiar (306).

ANALISIS DEL VOLUMEN DE LOS TESTES INTERVENIDOS DE CRIPTORQUIDIA Y CONTRALATERALES, EN RELACIÓN CON EL VOLUMEN DE LOS TESTES SEGÚN LAS CURVAS DE CRECIMIENTO TESTICULAR NORMAL

Al evaluar el volumen testicular en comparación con las curvas de volumen normal, los testes operados están de manera estadísticamente significativa por debajo del percentil 45 ($p < 0.0001$), mientras que los contralaterales están de manera significativa entre el percentil 45-55 ($p < 0.0001$). Esto concuerda con Sadov previamente citado, que compara los volúmenes de los testes no descendidos y contralaterales con controles. Van Brakel, también comparó el volumen de controles normales con un grupo de pacientes con criptorquidia. Goede de igual forma encuentra la afectación del volumen en comparación con las curvas de normalidad(280, 304, 306).

Todo lo anterior nos permite afirmar que la localización testicular tiene un impacto sobre el volumen final del teste y aunque nosotros no hemos podido demostrar que a mas alta localización mas afectación de volumen, sí hemos demostrado que los testes intervenidos inevitablemente sufren un impacto en su crecimiento final en comparación con el crecimiento del teste contralateral descendido y en relación a los testes de la población normal. Este impacto no se correlaciona con la edad de tratamiento quirúrgico, en nuestro estudio y otros, teniendo en cuenta la alta edad de tratamiento quirúrgico como posible causa en nuestro caso.

La segunda reflexión es que no se sabe con certeza el papel de la orquidopexia sobre el impacto en el volumen testicular antes mencionado, es algo que con los datos de nuestro estudio no podemos evaluar. Spinelli encontró en su estudio que el tratamiento neoadyuvante con hormonas aumenta el volumen testicular final (259) . Komarowska en su revisión señala lo contrario, señalando que la terapia hormonal neoadyuvante provoca un aumento de la inflamación y apoptosis en el parénquima testicular (252). Los datos en general no son concluyentes.

La tercera reflexión que en los últimos años estudios como el de Noh y Lee descartan el volumen testicular como método fiable para determinar fertilidad

ya que no puede predecir el número de células germinales, ni es útil para determinar la necesidad hormonal en pacientes tratados quirúrgicamente, ni parece tener un efecto sobre la paternidad por lo menos en casos unilaterales(249, 262). Sin embargo, hay evidencia que señala lo contrario. Datos sin publicar de nuestro servicio muestran un aumento de la densidad de esperma que era directamente proporcional al volumen testicular en pacientes con anorquias unilaterales y criptorquidia bilateral.

CAPITULO VI

PERSPECTIVA DE FUTURO Y CONCLUSIONES

PERSPECTIVA DE FUTURO

A lo largo del viaje que representa este trabajo, hemos visto que el actual paradigma de la criptorquidia, y como afecta la fertilidad, es un juego de números. Número de espermatozoides, espermatogonias, distintas hormonas corporales entre otros. Creo que el paradigma debe cambiar a favor de un juego de probabilidades. La paternidad, que es el único parámetro de éxito, debe estudiarse en conjunto con todos los conocidos factores de riesgo. Esto, para poder alcanzar un sistema de predicción eficaz con vistas a futuro que se base en las exposiciones y características personales del paciente y poder formular la probabilidad de paternidad espontánea o asistida. Dicho sistema de probabilidades no existe en la actualidad, ya que se requieren más estudios como este, para determinar el verdadero impacto de la criptorquidia en el marco de circunstancias y exposiciones de manera más específicas.

El aporte de este trabajo es ser el primer escalón de comparación entre grupos de adultos con criptorquidia en diferentes ámbitos laborales y exposición a ciertas sustancias. Sin embargo, son necesarios más estudios tomando en consideración los cambios que han ocurrido con el advenimiento del actual tratamiento de la criptorquidia, específicamente la cirugía precoz y el reconocimiento de la criptorquidia adquirida como identidad específica distinta.

El seguimiento a largo plazo de estos pacientes intervenidos es fundamental para observar que efecto tiene nuestra cirugía y la formulación de nuevas estrategias de tratamiento para los paciente del futuro en base a esas observaciones. Sea cual sea lo el porvenir podemos, de momento, en los casos unilaterales, decirle a los padres ansiosos en la sala de espera con satisfacción, orgullo y sin temor a equivocarnos "usted será abuel@".

CONCLUSIONES VII

1. No hay diferencia en la tasa de paternidad entre los pacientes operados de criptorquidia respecto a un grupo control de hombres sanos.
2. No hay diferencias en las tasas de paternidad de los pacientes operados de criptorquidia en relación a la edad de intervención quirúrgica o el número de hijos.
3. El teste intervenido presenta un volumen testicular menor que el teste contralateral de descenso normal.
4. A mayor edad de tratamiento quirúrgico, mayor afectación del volumen postpuberal del teste con criptorquidia en relación a los volúmenes testiculares normales.
5. Los testículos con disyunción epidídimo testicular completa, tienen menor volumen que los testículos con una unión epidídimo testicular normal.
6. No hay relación entre la localización testicular extra-abdominal y el volumen testicular postoperatorio.
7. No encontramos una asociación entre la exposición a una sustancia tóxica específica con una afectación de la paternidad. Por lo tanto, basado en nuestros resultados, si una sustancia afecta la paternidad, este impacto es igual en ambos grupos sin afectar de forma especial a los individuos intervenidos de criptorquidia.
8. El excesivo consumo de tabaco y alcohol tiene una repercusión negativa sobre la paternidad, sin alcanzar significación estadística en nuestro estudio.
9. Los pacientes con antecedente de criptorquidia, pueden tener alteración de su satisfacción sexual aunque esta insatisfacción no tenga repercusión estadística en la paternidad.

BIBLIOGRAFIA

1. Rezvani I. Cryptorchidism: a pediatrician's view. *Pediatr Clin North Am.* 1987;34(3):735-46.
2. Park K, Choi H. An evolution of orchiopexy: historical aspect. *Korean J Urol.* 2010;51(3):155-60.
3. Berkowitz GS, Lapinski RH, Dolgin SE, Gazella JG, Bodian CA, Holzman IR. Prevalence and natural history of cryptorchidism. *Pediatrics.* 1993;92(1):44-9.
4. Bhasin S, de Kretser DM, Baker HW. Clinical review 64: Pathophysiology and natural history of male infertility. *J Clin Endocrinol Metab.* 1994;79(6):1525-9.
5. Thompson ST. Prevention of male infertility: an update. *Urol Clin North Am.* 1994;21(3):365-76.
6. Pueyo Gil C, Gracia Romero J, Iofrío de Arce A, González Martínez-Pardo N, Plaza Más L. [Clinical and anatomopathological study of the contralateral tests in the unilateral cryptorchidism]. *Cir Pediatr.* 1997;10(2):60-4.
7. Gracia Romero J, Elías Pollina J, Solsona-Narbón B, Esteban Ibarz JA, Alba Losada J. [Epididymo-testicular disjunction. Presentation of 23 cases and review of the literature]. *An Esp Pediatr.* 1987;26(3):205-8.
8. Gracia Romero J, Ferrández Longás A, Guallart Labrador A, Moros García M, Alvarez Alegret R, García Julián G. [Experimental cryptorchism in the Wistar rat]. *Cir Pediatr.* 1990;3(3):97-102.
9. Martínez Bengoechea JJ, Gracia Romero J, Morandeira García-Lacruz JR, Rioja Sanz LA. [Fecundity following prepubertal orchiopexy in unilateral cryptorchism. Experimental study]. *Actas Urol Esp.* 1994;18(2):156-8.
10. Calleja Aguayo E, Delgado Alvira R, Estors Sastre B, González Esgueda A, Gracia Romero J. [Fertility survey of patients operated on of cryptorchidism in the pediatric age]. *Cir Pediatr.* 2012;25(2):78-81.
11. Gracia Romero J, Sánchez Zalabardo J, Sánchez García J. [Fertility survey. Approximation to normal values]. *Arch Esp Urol.* 1999;52(9):979-82.
12. Martínez Bengoechea JJ, Gracia Romero J, Morandeira García-Lacruz JR, Rioja Sanz LA. [Seminal changes in unilateral cryptorchism: course after orchidopexy. Experimental study]. *Arch Esp Urol.* 1994;47(3):211-8.
13. Gracia Romero J, González Martínez-Pardo N, Royo Cuadra Y, Gómez Arenas ME, Pueyo Gil C, Alba Losada J. [Which is the role of laparoscopic surgery in the treatment of cryptorchism?]. *Arch Esp Urol.* 1995;48(7):729-33.
14. Gracia J, González N, Gómez ME, Plaza L, Sánchez J, Alba J. Clinical and anatomopathological study of 2000 cryptorchid testes. *Br J Urol.* 1995;75(6):697-701.
15. Gracia J, Sánchez Zalabardo J, Sánchez García J, García C, Ferrández A. Clinical, physical, sperm and hormonal data in 251 adults operated on for cryptorchidism in childhood. *BJU Int.* 2000;85(9):1100-3.
16. Gracia J, Navarro E, Guirado F, Pueyo C, Ferrández A. Spontaneous ascent of the testis. *Br J Urol.* 1997;79(1):113-5.
17. Gracia J, Sánchez J, García C, Pueyo C, Ferrández A. What is the relationship between spermatozoa per milliliter at adulthood and the tubular fertility index at surgical age for patients with cryptorchidism? *J Pediatr Surg.* 1998;33(4):594-6.
18. González Martínez-Pardo N, Gracia Romero J, Saínez Samitier A, Ruíz de Temiño Bravo M, Gómez Arenas ME, Alba Losada J. [Clinical and anatomopathologic study of 800 cryptorchid testis]. *Cir Pediatr.* 1992;5(4):217-21.
19. Cooper ER. The Histology of the Retained Testis in the Human Subject at Different Ages, and its Comparison with the Scrotal Testis. *J Anat.* 1929;64(Pt 1):5-27.
20. Huff DS, Hadziselimovic F, Snyder HM, Blythe B, Duckett JW. Histologic maldevelopment of unilaterally cryptorchid testes and their descended partners. *Eur J Pediatr.* 1993;152 Suppl 2:S11-4.

21. CAMPBELL HE. The incidence of malignant growth of the undescended testicle: a reply and re-evaluation. *J Urol.* 1959;81(5):663-8.
22. Haughey BP, Graham S, Brasure J, Zielezny M, Sufrin G, Burnett WS. The epidemiology of testicular cancer in upstate New York. *Am J Epidemiol.* 1989;130(1):25-36.
23. Chilvers C, Dudley NE, Gough MH, Jackson MB, Pike MC. Undescended testis: the effect of treatment on subsequent risk of subfertility and malignancy. *J Pediatr Surg.* 1986;21(8):691-6.
24. Elder JS. The undescended testis. Hormonal and surgical management. *Surg Clin North Am.* 1988;68(5):983-1005.
25. Hadziselimovic F, Hocht B, Herzog B, Buser MW. Infertility in cryptorchidism is linked to the stage of germ cell development at orchidopexy. *Horm Res.* 2007;68(1):46-52.
26. Dictionaries O. "fecundability". Oxford Dictionaries: Oxford University Press.
27. Joffe M, Key J, Best N, Keiding N, Scheike T, Jensen TK. Studying time to pregnancy by use of a retrospective design. *Am J Epidemiol.* 2005;162(2):115-24.
28. Gnoth C, Godehardt D, Godehardt E, Frank-Herrmann P, Freundl G. Time to pregnancy: results of the German prospective study and impact on the management of infertility. *Hum Reprod.* 2003;18(9):1959-66.
29. Zegers-Hochschild F, Adamson GD, de Mouzon J, Ishihara O, Mansour R, Nygren K, et al. International Committee for Monitoring Assisted Reproductive Technology (ICMART) and the World Health Organization (WHO) revised glossary of ART terminology, 2009. *Fertil Steril.* 2009;92(5):1520-4.
30. Rutstein SO, Shah IH. Infecundity, infertility, and childlessness in developing countries. Calverton, Maryland, USA: ORC Macro; 2004.
31. Mascarenhas MN, Flaxman SR, Boerma T, Vanderpoel S, Stevens GA. National, regional, and global trends in infertility prevalence since 1990: a systematic analysis of 277 health surveys. *PLoS Med.* 2012;9(12):e1001356.
32. Zinaman MJ, Clegg ED, Brown CC, O'Connor J, Selevan SG. Estimates of human fertility and pregnancy loss. *Fertil Steril.* 1996;65(3):503-9.
33. Gnoth C, Godehardt E, Frank-Herrmann P, Friol K, Tigges J, Freundl G. Definition and prevalence of subfertility and infertility. *Hum Reprod.* 2005;20(5):1144-7.
34. Dunson DB, Baird DD, Wilcox AJ, Weinberg CR. Day-specific probabilities of clinical pregnancy based on two studies with imperfect measures of ovulation. *Hum Reprod.* 1999;14(7):1835-9.
35. Keulers MJ, Hamilton CJ, Franx A, Evers JL, Bots RS. The length of the fertile window is associated with the chance of spontaneously conceiving an ongoing pregnancy in subfertile couples. *Hum Reprod.* 2007;22(6):1652-6.
36. Optimizing natural fertility: a committee opinion. *Fertility and Sterility.*100(3):631-7.
37. Manders M, McLindon L, Schulze B, Beckmann MM, Kremer JA, Farquhar C. Timed intercourse for couples trying to conceive. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;3:CD011345.
38. Wilcox AJ, Weinberg CR, Baird DD. Timing of sexual intercourse in relation to ovulation. Effects on the probability of conception, survival of the pregnancy, and sex of the baby. *N Engl J Med.* 1995;333(23):1517-21.
39. Bilian X, Heng Z, Shang-chun W, Xiao-ping J, Chang-hai H, Wen-qi S, et al. Conception probabilities at different days of menstrual cycle in Chinese women. *Fertil Steril.* 2010;94(4):1208-11.
40. Hassan MA, Killick SR. Negative lifestyle is associated with a significant reduction in fecundity. *Fertil Steril.* 2004;81(2):384-92.
41. Anderson K, Norman RJ, Middleton P. Preconception lifestyle advice for people with subfertility. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010(4):CD008189.
42. Huang H, Hansen KR, Factor-Litvak P, Carson SA, Guzick DS, Santoro N, et al. Predictors of pregnancy and live birth after insemination in couples with unexplained or male-factor infertility. *Fertil Steril.* 2012;97(4):959-67.

43. Homan G, Litt J, Norman RJ. The FAST study: Fertility ASsessment and advice Targeting lifestyle choices and behaviours: a pilot study. *Hum Reprod.* 2012;27(8):2396-404.
44. Krausz C, Chianese C. Genetic testing and counselling for male infertility. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2014;21(3):244-50.
45. Elzanaty S, Malm J, Giwercman A. Duration of sexual abstinence: epididymal and accessory sex gland secretions and their relationship to sperm motility. *Hum Reprod.* 2005;20(1):221-5.
46. Levitas E, Lunenfeld E, Weiss N, Friger M, Har-Vardi I, Koifman A, et al. Relationship between the duration of sexual abstinence and semen quality: analysis of 9,489 semen samples. *Fertil Steril.* 2005;83(6):1680-6.
47. Jurema MW, Vieira AD, Bankowski B, Petrella C, Zhao Y, Wallach E, et al. Effect of ejaculatory abstinence period on the pregnancy rate after intrauterine insemination. *Fertil Steril.* 2005;84(3):678-81.
48. Agarwal A, Gupta S, Du Plessis S, Sharma R, Esteves SC, Cirenza C, et al. Abstinence Time and Its Impact on Basic and Advanced Semen Parameters. *Urology.* 2016;94:102-10.
49. Stanford JB, Dunson DB. Effects of sexual intercourse patterns in time to pregnancy studies. *Am J Epidemiol.* 2007;165(9):1088-95.
50. Steiner AZ, Long DL, Tanner C, Herring AH. Effect of vaginal lubricants on natural fertility. *Obstet Gynecol.* 2012;120(1):44-51.
51. Agarwal A, Deepinder F, Cocuzza M, Short RA, Evenson DP. Effect of vaginal lubricants on sperm motility and chromatin integrity: a prospective comparative study. *Fertil Steril.* 2008;89(2):375-9.
52. Sandhu RS, Wong TH, Kling CA, Chohan KR. In vitro effects of coital lubricants and synthetic and natural oils on sperm motility. *Fertil Steril.* 2014;101(4):941-4.
53. Wiesenfeld HC, Hillier SL, Meyn LA, Amortegui AJ, Sweet RL. Subclinical pelvic inflammatory disease and infertility. *Obstet Gynecol.* 2012;120(1):37-43.
54. Dunson DB, Baird DD, Colombo B. Increased infertility with age in men and women. *Obstet Gynecol.* 2004;103(1):51-6.
55. Dunson DB, Colombo B, Baird DD. Changes with age in the level and duration of fertility in the menstrual cycle. *Hum Reprod.* 2002;17(5):1399-403.
56. Singh NP, Muller CH, Berger RE. Effects of age on DNA double-strand breaks and apoptosis in human sperm. *Fertil Steril.* 2003;80(6):1420-30.
57. Glaser RL, Broman KW, Schulman RL, Eskenazi B, Wyrobek AJ, Jabs EW. The paternal-age effect in Apert syndrome is due, in part, to the increased frequency of mutations in sperm. *Am J Hum Genet.* 2003;73(4):939-47.
58. Frattarelli JL, Miller KA, Miller BT, Elkind-Hirsch K, Scott RT. Male age negatively impacts embryo development and reproductive outcome in donor oocyte assisted reproductive technology cycles. *Fertil Steril.* 2008;90(1):97-103.
59. Luna M, Finkler E, Barritt J, Bar-Chama N, Sandler B, Copperman AB, et al. Paternal age and assisted reproductive technology outcome in ovum recipients. *Fertil Steril.* 2009;92(5):1772-5.
60. Whitcomb BW, Turzanski-Fortner R, Richter KS, Kipersztok S, Stillman RJ, Levy MJ, et al. Contribution of male age to outcomes in assisted reproductive technologies. *Fertil Steril.* 2011;95(1):147-51.
61. Beguería R, García D, Obradors A, Poisot F, Vassena R, Vermaeue V. Paternal age and assisted reproductive outcomes in ICSI donor oocytes: is there an effect of older fathers? *Hum Reprod.* 2014;29(10):2114-22.
62. Wu Y, Kang X, Zheng H, Liu H, Liu J. Effect of Paternal Age on Reproductive Outcomes of In Vitro Fertilization. *PLoS One.* 2015;10(9):e0135734.
63. Smoking and infertility: a committee opinion. *Fertility and Sterility.* 98(6):1400-6.

64. Hughes EG, Lamont DA, Beecroft ML, Wilson DM, Brennan BG, Rice SC. Randomized trial of a "stage-of-change" oriented smoking cessation intervention in infertile and pregnant women. *Fertil Steril*. 2000;74(3):498-503.
65. Curtis KM, Savitz DA, Arbuckle TE. Effects of cigarette smoking, caffeine consumption, and alcohol intake on fecundability. *Am J Epidemiol*. 1997;146(1):32-41.
66. Vine MF. Smoking and male reproduction: a review. *Int J Androl*. 1996;19(6):323-37.
67. Zitzmann M, Rolf C, Nordhoff V, Schröder G, Rickert-Föhning M, Gassner P, et al. Male smokers have a decreased success rate for in vitro fertilization and intracytoplasmic sperm injection. *Fertil Steril*. 2003;79 Suppl 3:1550-4.
68. Nizard J. [What are the epidemiological data on maternal and paternal smoking?]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*. 2005;34 Spec No 1:3S347-52.
69. Jensen MS, Mabeck LM, Toft G, Thulstrup AM, Bonde JP. Lower sperm counts following prenatal tobacco exposure. *Hum Reprod*. 2005;20(9):2559-66.
70. Marczylo EL, Amoako AA, Konje JC, Gant TW, Marczylo TH. Smoking induces differential miRNA expression in human spermatozoa: a potential transgenerational epigenetic concern? *Epigenetics*. 2012;7(5):432-9.
71. Jurewicz J, Radwan M, Sobala W, Polańska K, Radwan P, Jakubowski L, et al. The relationship between exposure to air pollution and sperm disomy. *Environ Mol Mutagen*. 2015;56(1):50-9.
72. Deng Z, Chen F, Zhang M, Lan L, Qiao Z, Cui Y, et al. Association between air pollution and sperm quality: A systematic review and meta-analysis. *Environ Pollut*. 2016;208(Pt B):663-9.
73. Gomathi C, Balasubramanian K, Bhanu NV, Srikanth V, Govindarajulu P. Effect of chronic alcoholism on semen--studies on lipid profiles. *Int J Androl*. 1993;16(3):175-81.
74. Emanuele MA, Emanuele NV. Alcohol's effects on male reproduction. *Alcohol health and research world*. 1998;22:195-201.
75. Reddy KP, Reddy PS. Testicular and epididymal toxicity induced by benzo(a)pyrene, alcohol, and their combination in Wistar rats. *Toxicology Research*. 2016;5(2):420-33.
76. Rossi BV, Berry KF, Hornstein MD, Cramer DW, Ehrlich S, Missmer SA. Effect of alcohol consumption on in vitro fertilization. *Obstet Gynecol*. 2011;117(1):136-42.
77. Eggert J, Theobald H, Engfeldt P. Effects of alcohol consumption on female fertility during an 18-year period. *Fertil Steril*. 2004;81(2):379-83.
78. Hakim RB, Gray RH, Zacur H. Alcohol and caffeine consumption and decreased fertility. *Fertil Steril*. 1998;70(4):632-7.
79. Wise LA, Cramer DW, Hornstein MD, Ashby RK, Missmer SA. Physical activity and semen quality among men attending an infertility clinic. *Fertil Steril*. 2011;95(3):1025-30.
80. Sallmén M, Sandler DP, Hoppin JA, Blair A, Baird DD. Reduced fertility among overweight and obese men. *Epidemiology*. 2006;17(5):520-3.
81. Nguyen RH, Wilcox AJ, Skjaerven R, Baird DD. Men's body mass index and infertility. *Hum Reprod*. 2007;22(9):2488-93.
82. Belloc S, Cohen-Bacrie M, Amar E, Izard V, Benkhalifa M, Dalléac A, et al. High body mass index has a deleterious effect on semen parameters except morphology: results from a large cohort study. *Fertil Steril*. 2014;102(5):1268-73.
83. Duits FH, van Wely M, van der Veen F, Gianotten J. Healthy overweight male partners of subfertile couples should not worry about their semen quality. *Fertil Steril*. 2010;94(4):1356-9.
84. Hammiche F, Laven JS, Twigt JM, Boellaard WP, Steegers EA, Steegers-Theunissen RP. Body mass index and central adiposity are associated with sperm quality in men of subfertile couples. *Hum Reprod*. 2012;27(8):2365-72.
85. Mendiola J, Torres-Cantero AM, Moreno-Grau JM, Ten J, Roca M, Moreno-Grau S, et al. Food intake and its relationship with semen quality: a case-control study. *Fertil Steril*. 2009;91(3):812-8.

86. Afeiche MC, Gaskins AJ, Williams PL, Toth TL, Wright DL, Tanrikut C, et al. Processed meat intake is unfavorably and fish intake favorably associated with semen quality indicators among men attending a fertility clinic. *J Nutr.* 2014;144(7):1091-8.
87. Jurewicz J, Radwan M, Sobala W, Radwan P, Bochenek M, Hanke W. Dietary Patterns and Their Relationship With Semen Quality. *Am J Mens Health.* 2016.
88. Dhaliwal LK, Gupta KR, Gopalan S, Kulhara P. Psychological aspects of infertility due to various causes--prospective study. *Int J Fertil Womens Med.* 2004;49(1):44-8.
89. Smeenk JM, Verhaak CM, Stolwijk AM, Kremer JA, Braat DD. Reasons for dropout in an in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection program. *Fertil Steril.* 2004;81(2):262-8.
90. Nordkap L, Jensen TK, Hansen Å, Lassen TH, Bang AK, Joensen UN, et al. Psychological stress and testicular function: a cross-sectional study of 1,215 Danish men. *Fertil Steril.* 2016;105(1):174-87.e1-2.
91. Nargund VH. Effects of psychological stress on male fertility. *Nat Rev Urol.* 2015;12(7):373-82.
92. Kandeel FR, Swerdloff RS. Role of temperature in regulation of spermatogenesis and the use of heating as a method for contraception. *Fertil Steril.* 1988;49(1):1-23.
93. Hannuksela ML, Ellahham S. Benefits and risks of sauna bathing. *Am J Med.* 2001;110(2):118-26.
94. Wang C, Cui YG, Wang XH, Jia Y, Sinha Hikim A, Lue YH, et al. transient scrotal hyperthermia and levonorgestrel enhance testosterone-induced spermatogenesis suppression in men through increased germ cell apoptosis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92(8):3292-304.
95. Thonneau P, Ducot B, Bujan L, Mieusset R, Spira A. Effect of male occupational heat exposure on time to pregnancy. *Int J Androl.* 1997;20(5):274-8.
96. Wong WY, Zielhuis GA, Thomas CM, Merkus HM, Steegers-Theunissen RP. New evidence of the influence of exogenous and endogenous factors on sperm count in man. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2003;110(1):49-54.
97. Garolla A, Torino M, Miola P, Caretta N, Pizzol D, Menegazzo M, et al. Twenty-four-hour monitoring of scrotal temperature in obese men and men with a varicocele as a mirror of spermatogenic function. *Hum Reprod.* 2015;30(5):1006-13.
98. Bedford JM. Human spermatozoa and temperature: the elephant in the room. *Biol Reprod.* 2015;93(4):97.
99. Schrag SD, Dixon RL. Occupational exposures associated with male reproductive dysfunction. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 1985;25:567-92.
100. Nordkap L, Joensen UN, Blomberg Jensen M, Jørgensen N. Regional differences and temporal trends in male reproductive health disorders: semen quality may be a sensitive marker of environmental exposures. *Mol Cell Endocrinol.* 2012;355(2):221-30.
101. Aston KI, Carrell DT. Prospects for clinically relevant epigenetic tests in the andrology laboratory. *Asian J Androl.* 2014;16(5):782.
102. Dada R, Kumar M, Jesudasan R, Fernández JL, Gosálvez J, Agarwal A. Epigenetics and its role in male infertility. *J Assist Reprod Genet.* 2012;29(3):213-23.
103. Kotaja N. MicroRNAs and spermatogenesis. *Fertil Steril.* 2014;101(6):1552-62.
104. Ferfour F, Boitrelle F, Ghout I, Albert M, Molina Gomes D, Wainer R, et al. A genome-wide DNA methylation study in azoospermia. *Andrology.* 2013;1(6):815-21.
105. Chiu YH, Afeiche MC, Gaskins AJ, Williams PL, Petrozza JC, Tanrikut C, et al. Fruit and vegetable intake and their pesticide residues in relation to semen quality among men from a fertility clinic. *Hum Reprod.* 2015;30(6):1342-51.
106. Montjean D, Ravel C, Benkhalifa M, Cohen-Bacrie P, Berthaut I, Bashamboo A, et al. Methylation changes in mature sperm deoxyribonucleic acid from oligozoospermic men: assessment of genetic variants and assisted reproductive technology outcome. *Fertil Steril.* 2013;100(5):1241-7.

107. Jurewicz J, Radwan M, Sobala W, Radwan P, Jakubowski L, Wielgomas B, et al. Exposure to widespread environmental endocrine disrupting chemicals and human sperm sex ratio. *Environ Pollut.* 2016;213:732-40.
108. Koskenniemi JJ, Virtanen HE, Kiviranta H, Damgaard IN, Matomäki J, Thorup JM, et al. Association between levels of persistent organic pollutants in adipose tissue and cryptorchidism in early childhood: a case-control study. *Environ Health.* 2015;14:78.
109. Chen J, Wu S, Wen S, Shen L, Peng J, Yan C, et al. The Mechanism of Environmental Endocrine Disruptors (DEHP) Induces Epigenetic Transgenerational Inheritance of Cryptorchidism. *PLoS One.* 2015;10(6):e0126403.
110. Mueller BA, Daling JR, Weiss NS, Moore DE. Recreational drug use and the risk of primary infertility. *Epidemiology.* 1990;1(3):195-200.
111. Gundersen TD, Jørgensen N, Andersson AM, Bang AK, Nordkap L, Skakkebaek NE, et al. Association Between Use of Marijuana and Male Reproductive Hormones and Semen Quality: A Study Among 1,215 Healthy Young Men. *Am J Epidemiol.* 2015;182(6):473-81.
112. Sobinoff AP, Dando SJ, Redgrove KA, Sutherland JM, Stanger SJ, Armitage CW, et al. Chlamydia muridarum infection-induced destruction of male germ cells and sertoli cells is partially prevented by Chlamydia major outer membrane protein-specific immune CD4 cells. *Biol Reprod.* 2015;92(1):27.
113. Ochsendorf FR. Sexually transmitted infections: impact on male fertility. *Andrologia.* 2008;40(2):72-5.
114. Gray H, Howden R, Pick TP, Carter HV. *Anatomy : descriptive and surgical.* 15th ed. / edited by T. Pickering Pick and by Robert Howden. ed. New York: Barnes and Noble; 2010.
115. Moore KL, Dalley AF, Agur AMR. *Clinically oriented anatomy.* 7th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins Health; 2014. xxviii, 1134 p. p.
116. Gray H. *Anatomy : descriptive and applied.* 20th ed. ed. [S.l.]: Longmans Green and Co.; 1918.
117. Bogaert AF. Genital asymmetry in men. *Hum Reprod.* 1997;12(1):68-72.
118. Lovegrove BG. Cool sperm: why some placental mammals have a scrotum. *J Evol Biol.* 2014;27(5):801-14.
119. Ellis H, Mahadevan V. Scrotum, testis and epididymis. *Surgery (Oxford).* 2014;32:e9-e16.
120. Bashamboo A, Ledig S, Wieacker P, Achermann JC, Achermann J, McElreavey K. New technologies for the identification of novel genetic markers of disorders of sex development (DSD). *Sex Dev.* 2010;4(4-5):213-24.
121. Jost A. Hormonal factors in the sex differentiation of the mammalian foetus. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 1970;259(828):119-30.
122. Arnold AP. The end of gonad-centric sex determination in mammals. *Trends Genet.* 2012;28(2):55-61.
123. Sadler TW, Langman J. *Langman's medical embryology.* 12th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins; 2012. xiii, 384 p. p.
124. MacLaughlin DT, Donahoe PK. Sex Determination and Differentiation. *New England Journal of Medicine.* 2004;350(4):367-78.
125. Brennan J, Capel B. One tissue, two fates: molecular genetic events that underlie testis versus ovary development. *Nat Rev Genet.* 2004;5(7):509-21.
126. Tanaka SS, Nishinakamura R. Regulation of male sex determination: genital ridge formation and Sry activation in mice. *Cell Mol Life Sci.* 2014;71(24):4781-802.
127. Sinclair AH, Berta P, Palmer MS, Hawkins JR, Griffiths BL, Smith MJ, et al. A gene from the human sex-determining region encodes a protein with homology to a conserved DNA-binding motif. *Nature.* 1990;346(6281):240-4.
128. Lau YF, Li Y. The human and mouse sex-determining SRY genes repress the Rspol/beta-catenin signaling. *J Genet Genomics.* 2009;36(4):193-202.

129. Meeks JJ, Weiss J, Jameson JL. Dax1 is required for testis determination. *Nat Genet.* 2003;34(1):32-3.
130. Baxter RM, Arboleda VA, Lee H, Barseghyan H, Adam MP, Fechner PY, et al. Exome sequencing for the diagnosis of 46,XY disorders of sex development. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100(2):E333-44.
131. Kim GJ, Sock E, Buchberger A, Just W, Denzer F, Hoepffner W, et al. Copy number variation of two separate regulatory regions upstream of SOX9 causes isolated 46,XY or 46,XX disorder of sex development. *J Med Genet.* 2015;52(4):240-7.
132. Werner R, Merz H, Birnbaum W, Marshall L, Schröder T, Reiz B, et al. 46,XY Gonadal Dysgenesis due to a Homozygous Mutation in Desert Hedgehog (DHH) Identified by Exome Sequencing. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100(7):E1022-9.
133. Foresta C, Zuccarello D, Garolla A, Ferlin A. Role of hormones, genes, and environment in human cryptorchidism. *Endocr Rev.* 2008;29(5):560-80.
134. Josso N, Rey R, Picard JY. Testicular anti-Müllerian hormone: clinical applications in DSD. *Semin Reprod Med.* 2012;30(5):364-73.
135. Siiteri PK, Wilson JD. Testosterone formation and metabolism during male sexual differentiation in the human embryo. *J Clin Endocrinol Metab.* 1974;38(1):113-25.
136. Deslypere JP, Young M, Wilson JD, McPhaul MJ. Testosterone and 5 alpha-dihydrotestosterone interact differently with the androgen receptor to enhance transcription of the MMTV-CAT reporter gene. *Mol Cell Endocrinol.* 1992;88(1-3):15-22.
137. O'Malley B. The steroid receptor superfamily: more excitement predicted for the future. *Mol Endocrinol.* 1990;4(3):363-9.
138. Jenster G, Trapman J, Brinkmann AO. Nuclear import of the human androgen receptor. *Biochem J.* 1993;293 (Pt 3):761-8.
139. Lonard DM, Lanz RB, O'Malley BW. Nuclear receptor coregulators and human disease. *Endocr Rev.* 2007;28(5):575-87.
140. de Zegher F, Francois I, Boehmer AL, Saggese G, Müller J, Hiort O, et al. Androgens and fetal growth. *Horm Res.* 1998;50(4):243-4.
141. Hiort O. The differential role of androgens in early human sex development. *BMC Med.* 2013;11:152.
142. Snell RS. *Clinical anatomy by regions.* 9th ed. Baltimore, MD: Walters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins; 2012. ix, 754 p. p.
143. Swartz MH. *Textbook of physical diagnosis : history and examination.* Seventh edition. ed. Philadelphia, PA: Elsevier/Saunders; 2014. xxi, 825 pages p.
144. Tintinalli JE, Cline D, American College of Emergency Physicians. *Tintinalli's emergency medicine manual.* 7th ed. New York: McGraw-Hill Medical; 2012. xvii, 969 p. p.
145. Ross MH, Pawlina W. *Histology : a text and atlas : with correlated cell and molecular biology.* 5th ed. Baltimore, MD: Lippincott Williams & Wilkins; 2006. xvii, 906 p. p.
146. Corradi PF, Corradi RB, Greene LW. Physiology of the Hypothalamic Pituitary Gonadal Axis in the Male. *Urol Clin North Am.* 2016;43(2):151-62.
147. Dhillon WS, Chaudhri OB, Thompson EL, Murphy KG, Patterson M, Ramachandran R, et al. Kisspeptin-54 stimulates gonadotropin release most potently during the preovulatory phase of the menstrual cycle in women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92(10):3958-66.
148. O'Shaughnessy PJ, Monteiro A, Verhoeven G, De Gendt K, Abel MH. Effect of FSH on testicular morphology and spermatogenesis in gonadotrophin-deficient hypogonadal mice lacking androgen receptors. *Reproduction.* 2010;139(1):177-84.
149. Bilezikjian LM, Blount AL, Leal AM, Donaldson CJ, Fischer WH, Vale WW. Autocrine/paracrine regulation of pituitary function by activin, inhibin and follistatin. *Mol Cell Endocrinol.* 2004;225(1-2):29-36.
150. Organization WH. *WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen.* Organization GWH, editor2010.

151. Misell LM, Holochwost D, Boban D, Santi N, Shefi S, Hellerstein MK, et al. A stable isotope-mass spectrometric method for measuring human spermatogenesis kinetics in vivo. *J Urol.* 2006;175(1):242-6; discussion 6.
152. Amann RP. The cycle of the seminiferous epithelium in humans: a need to revisit? *J Androl.* 2008;29(5):469-87.
153. Rossi F, Ferraresi A, Romagni P, Silvestroni L, Santiemma V. Angiotensin II stimulates contraction and growth of testicular peritubular myoid cells in vitro. *Endocrinology.* 2002;143(8):3096-104.
154. Schell C, Albrecht M, Spillner S, Mayer C, Kunz L, Köhn FM, et al. 15-Deoxy-delta 12-14-prostaglandin-J2 induces hypertrophy and loss of contractility in human testicular peritubular cells: implications for human male fertility. *Endocrinology.* 2010;151(3):1257-68.
155. Welter H, Huber A, Lauf S, Einwang D, Mayer C, Schwarzer JU, et al. Angiotensin II regulates testicular peritubular cell function via AT1 receptor: a specific situation in male infertility. *Mol Cell Endocrinol.* 2014;393(1-2):171-8.
156. Frayne J, Nicholson HD. Localization of oxytocin receptors in the human and macaque monkey male reproductive tracts: evidence for a physiological role of oxytocin in the male. *Mol Hum Reprod.* 1998;4(6):527-32.
157. Verhoeven G, Hoeben E, De Gendt K. Peritubular cell-Sertoli cell interactions: factors involved in PmodS activity. *Andrologia.* 2000;32(1):42-5.
158. Zhang C, Yeh S, Chen YT, Wu CC, Chuang KH, Lin HY, et al. Oligozoospermia with normal fertility in male mice lacking the androgen receptor in testis peritubular myoid cells. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2006;103(47):17718-23.
159. Welsh M, Saunders PT, Atanassova N, Sharpe RM, Smith LB. Androgen action via testicular peritubular myoid cells is essential for male fertility. *FASEB J.* 2009;23(12):4218-30.
160. Kato Y, Shiraiishi K, Matsuyama H. Expression of testicular androgen receptor in non-obstructive azoospermia and its change after hormonal therapy. *Andrology.* 2014;2(5):734-40.
161. Haider SG. Cell biology of Leydig cells in the testis. *Int Rev Cytol.* 2004;233:181-241.
162. Prince FP. The triphasic nature of Leydig cell development in humans, and comments on nomenclature. *J Endocrinol.* 2001;168(2):213-6.
163. Svechnikov K, Landreh L, Weisser J, Izzo G, Colón E, Svechnikova I, et al. Origin, development and regulation of human Leydig cells. *Horm Res Paediatr.* 2010;73(2):93-101.
164. Codesal J, Regadera J, Nistal M, Regadera-Sejas J, Paniagua R. Involution of human fetal Leydig cells. An immunohistochemical, ultrastructural and quantitative study. *J Anat.* 1990;172:103-14.
165. Miller WL, Auchus RJ. The molecular biology, biochemistry, and physiology of human steroidogenesis and its disorders. *Endocr Rev.* 2011;32(1):81-151.
166. Papadopoulos V. On the role of the translocator protein (18-kDa) TSPO in steroid hormone biosynthesis. *Endocrinology.* 2014;155(1):15-20.
167. Anuka E, Gal M, Stocco DM, Orly J. Expression and roles of steroidogenic acute regulatory (StAR) protein in 'non-classical', extra-adrenal and extra-gonadal cells and tissues. *Mol Cell Endocrinol.* 2013;371(1-2):47-61.
168. Jarow JP, Chen H, Rosner TW, Trentacoste S, Zirkin BR. Assessment of the androgen environment within the human testis: minimally invasive method to obtain intratesticular fluid. *J Androl.* 2001;22(4):640-5.
169. Jarow JP, Wright WW, Brown TR, Yan X, Zirkin BR. Bioactivity of androgens within the testes and serum of normal men. *J Androl.* 2005;26(3):343-8.
170. Coviello AD, Bremner WJ, Matsumoto AM, Herbst KL, Amory JK, Anawalt BD, et al. Intratesticular testosterone concentrations comparable with serum levels are not sufficient to maintain normal sperm production in men receiving a hormonal contraceptive regimen. *J Androl.* 2004;25(6):931-8.
171. Coviello AD, Matsumoto AM, Bremner WJ, Herbst KL, Amory JK, Anawalt BD, et al. Low-dose human chorionic gonadotropin maintains intratesticular testosterone in normal men

- with testosterone-induced gonadotropin suppression. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90(5):2595-602.
172. Shinjo E, Shiraishi K, Matsuyama H. The effect of human chorionic gonadotropin-based hormonal therapy on intratesticular testosterone levels and spermatogonial DNA synthesis in men with non-obstructive azoospermia. *Andrology.* 2013;1(6):929-35.
173. Jarow JP, Zirkin BR. The androgen microenvironment of the human testis and hormonal control of spermatogenesis. *Ann N Y Acad Sci.* 2005;1061:208-20.
174. Lardone MC, Castillo P, Valdevenito R, Ebensperger M, Ronco AM, Pommer R, et al. P450-aromatase activity and expression in human testicular tissues with severe spermatogenic failure. *Int J Androl.* 2010;33(4):650-60.
175. Bay K, Anand-Ivell R. Human testicular insulin-like factor 3 and endocrine disrupters. *Vitam Horm.* 2014;94:327-48.
176. Bay K, Virtanen HE, Hartung S, Ivell R, Main KM, Skakkebaek NE, et al. Insulin-like factor 3 levels in cord blood and serum from children: effects of age, postnatal hypothalamic-pituitary-gonadal axis activation, and cryptorchidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92(10):4020-7.
177. Thackare H, Nicholson HD, Whittington K. Oxytocin--its role in male reproduction and new potential therapeutic uses. *Hum Reprod Update.* 2006;12(4):437-48.
178. Purvis K, Clausen OP, Hansson V. Androgen effects on rat Leydig cells. *Biol Reprod.* 1979;20(2):304-9.
179. CLERMONT Y. The cycle of the seminiferous epithelium in man. *Am J Anat.* 1963;112:35-51.
180. Cheng CY, Wong EW, Yan HH, Mruk DD. Regulation of spermatogenesis in the microenvironment of the seminiferous epithelium: new insights and advances. *Mol Cell Endocrinol.* 2010;315(1-2):49-56.
181. Larney C, Bailey TL, Koopman P. Switching on sex: transcriptional regulation of the testis-determining gene *Sry*. *Development.* 2014;141(11):2195-205.
182. Warr N, Greenfield A. The molecular and cellular basis of gonadal sex reversal in mice and humans. *Wiley Interdiscip Rev Dev Biol.* 2012;1(4):559-77.
183. Herbert Z, Weigel S, Sendemir E, Marshall A, Caldwell JD, Petrusz P, et al. Androgen-binding protein is co-expressed with oxytocin in the male reproductive tract. *Anat Histol Embryol.* 2005;34(5):286-93.
184. Della-Maria J, Gerard A, Franck P, Gerard H. Effects of androgen-binding protein (ABP) on spermatid *Tnp1* gene expression in vitro. *Mol Cell Endocrinol.* 2002;198(1-2):131-41.
185. Thorup J, Clasen-Linde E, Thorup SC, Cortes D. Pre- and postoperative status of gonadotropins (FSH and LH) and inhibin-B in relation to testicular histopathology at orchiopexy in infant boys with unilateral undescended testes. *J Pediatr Urol.* 2015;11(1):25.e1-5.
186. Oliveira PF, Alves MG, Rato L, Laurentino S, Silva J, Sá R, et al. Effect of insulin deprivation on metabolism and metabolism-associated gene transcript levels of in vitro cultured human Sertoli cells. *Biochim Biophys Acta.* 2012;1820(2):84-9.
187. Nakagawa A, Shiratsuchi A, Tsuda K, Nakanishi Y. In vivo analysis of phagocytosis of apoptotic cells by testicular Sertoli cells. *Mol Reprod Dev.* 2005;71(2):166-77.
188. del Mazo J, García-López J, Weber M. Epigenetic traits of testicular cancer: from primordial germ cells to germ cell tumors. *Epigenomics.* 2014;6(3):253-5.
189. Goossens E, Tournaye H. Adult stem cells in the human testis. *Semin Reprod Med.* 2013;31(1):39-48.
190. de Rooij DG, Russell LD. All you wanted to know about spermatogonia but were afraid to ask. *J Androl.* 2000;21(6):776-98.
191. Hai Y, Hou J, Liu Y, Yang H, Li Z, He Z. The roles and regulation of Sertoli cells in fate determinations of spermatogonial stem cells and spermatogenesis. *Semin Cell Dev Biol.* 2014;29:66-75.

192. van den Driesche S, Sharpe RM, Saunders PT, Mitchell RT. Regulation of the germ stem cell niche as the foundation for adult spermatogenesis: a role for miRNAs? *Semin Cell Dev Biol.* 2014;29:76-83.
193. Gonsalves J, Sun F, Schlegel PN, Turek PJ, Hopps CV, Greene C, et al. Defective recombination in infertile men. *Hum Mol Genet.* 2004;13(22):2875-83.
194. Yatsenko AN, Georgiadis AP, Röpke A, Berman AJ, Jaffe T, Olszewska M, et al. X-linked TEX11 mutations, meiotic arrest, and azoospermia in infertile men. *N Engl J Med.* 2015;372(22):2097-107.
195. Sousa M, Barros A, Takahashi K, Oliveira C, Silva J, Tesarik J. Clinical efficacy of spermatid conception: analysis using a new spermatid classification scheme. *Hum Reprod.* 1999;14(5):1279-86.
196. Qian X, Mruk DD, Cheng YH, Tang EI, Han D, Lee WM, et al. Actin binding proteins, spermatid transport and spermiation. *Semin Cell Dev Biol.* 2014;30:75-85.
197. Vasan SS. Semen analysis and sperm function tests: How much to test? *Indian J Urol.* 2011;27(1):41-8.
198. Hutson JM, Balic A, Nation T, Southwell B. Cryptorchidism. *Semin Pediatr Surg.* 2010;19(3):215-24.
199. Stec AA, Thomas JC, DeMarco RT, Pope JC, Brock JW, Adams MC. Incidence of testicular ascent in boys with retractile testes. *J Urol.* 2007;178(4 Pt 2):1722-4; discussion 4-5.
200. Virtanen HE, Bjerknes R, Cortes D, Jørgensen N, Rajpert-De Meyts E, Thorsson AV, et al. Cryptorchidism: classification, prevalence and long-term consequences. *Acta Paediatr.* 2007;96(5):611-6.
201. Barthold JS, González R. The epidemiology of congenital cryptorchidism, testicular ascent and orchiopexy. *J Urol.* 2003;170(6 Pt 1):2396-401.
202. Holland AJ, Nassar N, Schneuer FJ. Undescended testes: an update. *Curr Opin Pediatr.* 2016;28(3):388-94.
203. Schneuer FJ, Holland AJ, Pereira G, Jamieson S, Bower C, Nassar N. Age at Surgery and Outcomes of an Undescended Testis. *Pediatrics.* 2016;137(2):e20152768.
204. Williams MPL, Hutson JM. The history of ideas about testicular descent. *Pediatric Surgery International.* 1991;6(3):180-4.
205. Hutson JM, Li R, Southwell BR, Newgreen D, Cousinery M. Regulation of testicular descent. *Pediatr Surg Int.* 2015;31(4):317-25.
206. Hadziselimovic F. Re: Regulation of testicular descent. *Pediatr Surg Int.* 2015;31(7):689-92.
207. Hadziselimovic F. Involvement of Fibroblast Growth Factors and Their Receptors in Epididymo-Testicular Descent and Maldescent. *Mol Syndromol.* 2016;6(6):261-7.
208. Nation TR, Buraundi S, Balic A, Farmer PJ, Newgreen D, Southwell BR, et al. The effect of flutamide on expression of androgen and estrogen receptors in the gubernaculum and surrounding structures during testicular descent. *J Pediatr Surg.* 2011;46(12):2358-62.
209. Cousinery MC, Li R, Vannitamby A, Vikraman J, Southwell BR, Hutson JM. Neurotrophin signaling in a genitofemoral nerve target organ during testicular descent in mice. *J Pediatr Surg.* 2015.
210. Nation T, Buraundi S, Balic A, Southwell B, Newgreen D, Hutson J. Androgen and estrogen receptor expression in the spinal segments of the genitofemoral nerve during testicular descent. *J Pediatr Surg.* 2011;46(8):1539-43.
211. Hutson JM. Journal of Pediatric Surgery-Sponsored Fred McLoed Lecture. Undescended testis: the underlying mechanisms and the effects on germ cells that cause infertility and cancer. *J Pediatr Surg.* 2013;48(5):903-8.
212. Moreno-Garcia M, Miranda EB. Chromosomal anomalies in cryptorchidism and hypospadias. *J Urol.* 2002;168(5):2170-2; discussion 2.
213. Ferlin A, Zuccarello D, Zuccarello B, Chirico MR, Zanon GF, Foresta C. Genetic alterations associated with cryptorchidism. *JAMA.* 2008;300(19):2271-6.

214. Tasian GE, Zaid H, Cabana MD, Baskin LS. Proximal hypospadias and risk of acquired cryptorchidism. *J Urol.* 2010;184(2):715-20.
215. Yamaguchi T, Kitada S, Osada Y. Chromosomal anomalies in cryptorchidism and hypospadias. *Urol Int.* 1991;47(2):60-3.
216. Gorlov IP, Kamat A, Bogatcheva NV, Jones E, Lamb DJ, Truong A, et al. Mutations of the GREAT gene cause cryptorchidism. *Hum Mol Genet.* 2002;11(19):2309-18.
217. Cortes D, Thorup JM, Beck BL, Visfeldt J. Cryptorchidism as a caudal developmental field defect. A new description of cryptorchidism associated with malformations and dysplasias of the kidneys, the ureters and the spine from T10 to S5. *APMIS.* 1998;106(10):953-8.
218. Koivusalo A, Taskinen S, Rintala RJ. Cryptorchidism in boys with congenital abdominal wall defects. *Pediatr Surg Int.* 1998;13(2-3):143-5.
219. Yardley IE, Bostock E, Jones MO, Turnock RR, Corbett HJ, Losty PD. Congenital abdominal wall defects and testicular maldescent--a 10-year single-center experience. *J Pediatr Surg.* 2012;47(6):1118-22.
220. Manoharan S, Samarakkody U, Kulkarni M, Blakelock R, Brown S. Evidence-based change of practice in the management of unilateral inguinal hernia. *J Pediatr Surg.* 2005;40(7):1163-6.
221. Verkauskas G, Malcius D, Eidukaite A, Vilimas J, Dasevicius D, Bilius V, et al. Prospective study of histological and endocrine parameters of gonadal function in boys with cryptorchidism. *J Pediatr Urol.* 2016.
222. Acikgoz A, Asci R, Aydin O, Çavuş H, Donmez G, Buyukalpelli R. The role of ketotifen in the prevention of testicular damage in rats with experimental unilateral undescended testes. *Drug Des Devel Ther.* 2014;8:2089-97.
223. Li R, Thorup J, Sun C, Cortes D, Southwell B, Hutson J. Immunofluorescent analysis of testicular biopsies with germ cell and Sertoli cell markers shows significant MVH negative germ cell depletion with older age at orchiopexy. *J Urol.* 2014;191(2):458-64.
224. Koni A, Ozseker HS, Arpali E, Kilinc E, Dogan HS, Akyol A, et al. Histopathological evaluation of orchiectomy specimens in 51 late postpubertal men with unilateral cryptorchidism. *J Urol.* 2014;192(4):1183-8.
225. Kim SO, Na SW, Yu HS, Kwon D. Epididymal anomalies in boys with undescended testis or hydrocele: Significance of testicular location. *BMC Urol.* 2015;15:108.
226. Zakaria O, Shono T, Imajima T, Suita S. Comparative studies of fertility and histologic development of contralateral scrotal testes in two rat models of unilateral cryptorchidism. *Pediatr Surg Int.* 2000;16(7):498-501.
227. Sinisi AA, Pasquali D, Papparella A, Valente A, Orio F, Esposito D, et al. Antisperm antibodies in cryptorchidism before and after surgery. *J Urol.* 1998;160(5):1834-7.
228. Patel RP, Kolon TF, Huff DS, Carr MC, Zderic SA, Canning DA, et al. Testicular microlithiasis and antisperm antibodies following testicular biopsy in boys with cryptorchidism. *J Urol.* 2005;174(5):2008-10; discussion 10.
229. Mirilas P, Panayiotides I, Mentessidou A, Mavrogenis G, Kontis E, Lainas P, et al. Effect of testis nondescent or orchidopexy on antisperm antibodies and testis histology in rats. *Fertil Steril.* 2010;94(4):1504-9.
230. Mirilas P, De Almeida M. Absence of antisperm surface antibodies in prepubertal boys with cryptorchidism and other anomalies of the inguinoscrotal region before and after surgery. *J Urol.* 1999;162(1):177-81.
231. Hodhod A, Capolicchio JP, Jednak R, El-Sherbiny M. Testicular hypertrophy as a predictor for contralateral monorchism: Retrospective review of prospectively recorded data. *J Pediatr Urol.* 2016;12(1):34.e1-5.
232. Braga LH, Kim S, Farrokhyar F, Lorenzo AJ. Is there an optimal contralateral testicular cut-off size that predicts monorchism in boys with nonpalpable testicles? *J Pediatr Urol.* 2014;10(4):693-8.

233. Kolon TF, Herndon CD, Baker LA, Baskin LS, Baxter CG, Cheng EY, et al. Evaluation and treatment of cryptorchidism: AUA guideline. *J Urol*. 2014;192(2):337-45.
234. Ayca Z, Ustünsalih-Inan Y, Cetinkaya E, Vidinlisan S, Ornek A. Evaluation of low-dose hCG treatment for cryptorchidism. *Turk J Pediatr*. 2006;48(3):228-31.
235. Bu Q, Pan Z, Jiang S, Wang A, Cheng H. The Effectiveness of hCG and LHRH in Boys with Cryptorchidism: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Horm Metab Res*. 2016;48(5):318-24.
236. Li T, Gao L, Chen P, Bu S, Cao D, Yang L, et al. A systematic review and meta-analysis of comparative studies assessing the efficacy of luteinizing hormone-releasing hormone therapy for children with cryptorchidism. *Int Urol Nephrol*. 2016;48(5):635-44.
237. Christiansen P, Müller J, Buhl S, Hansen OR, Hobolth N, Jacobsen BB, et al. Treatment of Cryptorchidism with Human Chorionic Gonadotropin or Gonadotropin Releasing Hormone. *Hormones*. 1988;30(4-5):187-92.
238. Cortes D, Thorup J, Visfeldt J. Hormonal treatment may harm the germ cells in 1 to 3-year-old boys with cryptorchidism. *J Urol*. 2000;163(4):1290-2.
239. McIntosh LA, Scrimgeour D, Youngson GG, Driver CP. The risk of failure after primary orchidopexy: an 18 year review. *J Pediatr Urol*. 2013;9(6 Pt A):759-62.
240. Penna FJ, Nguyen HT, Passerotti CC, Sandy NS, Nelson CP, Diamond DA. The concordance of testicular anatomic location in bilateral cryptorchidism. *J Pediatr Urol*. 2011;7(1):52-6.
241. Alagaratnam S, Nathaniel C, Cuckow P, Duffy P, Mushtaq I, Cherian A, et al. Testicular outcome following laparoscopic second stage Fowler-Stephens orchidopexy. *J Pediatr Urol*. 2014;10(1):186-92.
242. Carson JS, Cusick R, Mercer A, Ashley A, Abdessalam S, Raynor S, et al. Undescended testes: does age at orchiopexy affect survival of the testis? *J Pediatr Surg*. 2014;49(5):770-3.
243. Wayne C, Chan E, Nasr A, Resource CAoPSE-B. What is the ideal surgical approach for intra-abdominal testes? A systematic review. *Pediatr Surg Int*. 2015;31(4):327-38.
244. Hadziselimovic F, Herzog B. The importance of both an early orchidopexy and germ cell maturation for fertility. *Lancet*. 2001;358(9288):1156-7.
245. Mechlin CW, Kogan BA. What lessons can be learned from testicular histology in undescended testes? *Transl Androl Urol*. 2014;3(4):365-9.
246. Cobellis G, Noviello C, Nino F, Romano M, Mariscoli F, Martino A, et al. Spermatogenesis and cryptorchidism. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2014;5:63.
247. Zvizdic Z, Milisic E, Halimic A, Zvizdic D, Zubovic SV. Testicular volume and testicular atrophy index as predictors of functionality of unilaterally cryptorchid testis. *Med Arch*. 2014;68(2):79-82.
248. Kollin C, Granholm T, Nordenskjöld A, Ritzén EM. Growth of spontaneously descended and surgically treated testes during early childhood. *Pediatrics*. 2013;131(4):e1174-80.
249. Noh PH, Cooper CS, Snyder HM, Zderic SA, Canning DA, Huff DS. Testicular volume does not predict germ cell count in patients with cryptorchidism. *J Urol*. 2000;163(2):593-6.
250. Hensel KO, Caspers T, Jenke AC, Schuler E, Wirth S. Operative management of cryptorchidism: guidelines and reality--a 10-year observational analysis of 3587 cases. *BMC Pediatr*. 2015;15:116.
251. Bilius V, Verkauskas G, Dasevicius D, Kazlauskas V, Malcius D, Hadziselimovic F. Incidence of High Infertility Risk among Unilateral Cryptorchid Boys. *Urol Int*. 2015;95(2):142-5.
252. Komarowska MD, Hermanowicz A, Debek W. Putting the pieces together: cryptorchidism - do we know everything? *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2015;28(11-12):1247-56.
253. Walsh TJ, Dall'Era MA, Croughan MS, Carroll PR, Turek PJ. Prepubertal orchiopexy for cryptorchidism may be associated with lower risk of testicular cancer. *J Urol*. 2007;178(4 Pt 1):1440-6; discussion 6.

254. Thorup J, McLachlan R, Cortes D, Nation TR, Balic A, Southwell BR, et al. What is new in cryptorchidism and hypospadias--a critical review on the testicular dysgenesis hypothesis. *J Pediatr Surg.* 2010;45(10):2074-86.
255. Pettersson A, Richiardi L, Nordenskjold A, Kaijser M, Akre O. Age at surgery for undescended testis and risk of testicular cancer. *N Engl J Med.* 2007;356(18):1835-41.
256. Wood HM, Elder JS. Cryptorchidism and testicular cancer: separating fact from fiction. *J Urol.* 2009;181(2):452-61.
257. Cortes D, Thorup JM, Visfeldt J. Cryptorchidism: aspects of fertility and neoplasms. A study including data of 1,335 consecutive boys who underwent testicular biopsy simultaneously with surgery for cryptorchidism. *Horm Res.* 2001;55(1):21-7.
258. Nataraja RM, Asher CM, Nash R, Murphy FL. Is routine excision of testicular remnants in testicular regression syndrome indicated? *J Pediatr Urol.* 2015;11(3):151.e1-5.
259. Spinelli C, Strambi S, Busetto M, Pucci V, Bianco F. Effects on normalized testicular atrophy index (TAIn) in cryptorchid infants treated with GnRHa pre and post-operative vs surgery alone: a prospective randomized trial and long-term follow-up on 62 cases. *Pediatr Surg Int.* 2014;30(10):1061-7.
260. Chua ME, Mendoza JS, Gaston MJ, Luna SL, Morales ML. Hormonal therapy using gonadotropin releasing hormone for improvement of fertility index among children with cryptorchidism: a meta-analysis and systematic review. *J Pediatr Surg.* 2014;49(11):1659-67.
261. Lee PA, Coughlin MT. The single testis: paternity after presentation as unilateral cryptorchidism. *J Urol.* 2002;168(4 Pt 2):1680-2; discussion 2-3.
262. Lee PA, Coughlin MT, Bellinger MF. No relationship of testicular size at orchiopexy with fertility in men who previously had unilateral cryptorchidism. *J Urol.* 2001;166(1):236-9.
263. Miller KD, Coughlin MT, Lee PA. Fertility after unilateral cryptorchidism. Paternity, time to conception, pretreatment testicular location and size, hormone and sperm parameters. *Horm Res.* 2001;55(5):249-53.
264. Lee PA, Coughlin MT. Fertility after bilateral cryptorchidism. Evaluation by paternity, hormone, and semen data. *Horm Res.* 2001;55(1):28-32.
265. Ateş F, Soydan H, Okçelik S, Çırakoğlu A, Yılmaz İ, Malkoç E, et al. Clinical and histopathological results of the adult patients with unilateral cryptorchidism. *Turk J Urol.* 2016;42(2):74-9.
266. Christman MS, Zderic SA, Kolon TF. Comparison of semen analyses in youths with a history of cryptorchidism or varicocele. *J Urol.* 2013;190(4 Suppl):1561-5.
267. Hack WW, Sijstermans K, van Dijk J, van der Voort-Doedens LM, de Kok ME, Hobbelt-Stoker MJ. Prevalence of acquired undescended testis in 6-year, 9-year and 13-year-old Dutch schoolboys. *Arch Dis Child.* 2007;92(1):17-20.
268. Guven A, Kogan BA. Undescended testis in older boys: further evidence that ascending testes are common. *J Pediatr Surg.* 2008;43(9):1700-4.
269. van der Plas EM, van Brakel J, Meij-de Vries A, de Muinck Keizer-Schrama SM, Hazebroek FW, Hack WW, et al. Acquired undescended testes and fertility potential: is orchiopexy at diagnosis better than awaiting spontaneous descent? *Andrology.* 2015;3(4):677-84.
270. Hack WW, Goede J, van der Voort-Doedens LM, Meijer RW. Acquired undescended testis: putting the pieces together. *Int J Androl.* 2012;35(1):41-5.
271. van Brakel J, Dohle GR, de Muinck Keizer-Schrama SM, Hazebroek FW. Different surgical findings in congenital and acquired undescended testes. *BJU Int.* 2012;110(8 Pt B):E387-91.
272. Meij-de Vries A, Hack WW, Heij HA, Meijer RW. Perioperative surgical findings in congenital and acquired undescended testis. *J Pediatr Surg.* 2010;45(9):1874-81.
273. Promm M, Schröder A, Neissner C, Eder F, Rösch WH, Schröder J. Acquired cryptorchidism: More harm than thought? *J Pediatr Urol.* 2016;12(4):236.e1-6.

274. van Brakel J, Kranse R, de Muinck Keizer-Schrama SM, Hendriks AE, de Jong FH, Hack WW, et al. Fertility potential in a cohort of 65 men with previously acquired undescended testes. *J Pediatr Surg*. 2014;49(4):599-605.
275. Virtanen HE, Toppari J. Cryptorchidism and Fertility. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2015;44(4):751-60.
276. Jurewicz J, Hanke W, Sobala W, Merez D, Radwan M. [The effect of stress on the semen quality]. *Med Pr*. 2010;61(6):607-13.
277. Damgaard IN, Jensen TK, Petersen JH, Skakkebaek NE, Toppari J, Main KM. Cryptorchidism and maternal alcohol consumption during pregnancy. *Environ Health Perspect*. 2007;115(2):272-7.
278. Fernandez MF, Olmos B, Granada A, López-Espinosa MJ, Molina-Molina JM, Fernandez JM, et al. Human exposure to endocrine-disrupting chemicals and prenatal risk factors for cryptorchidism and hypospadias: a nested case-control study. *Environ Health Perspect*. 2007;115 Suppl 1:8-14.
279. Adomaitis R, Vincel B, Eidukaite A, Ostaneviciute E, Kirka R, Bilius V, et al. Consequences of bilateral cryptorchidism in adults. *Andrologia*. 2016.
280. van Brakel J, Kranse R, de Muinck Keizer-Schrama SM, Hendriks AE, de Jong FH, Bangma CH, et al. Fertility potential in men with a history of congenital undescended testes: a long-term follow-up study. *Andrology*. 2013;1(1):100-8.
281. Tiseo BC, Cocuzza M, Bonfa E, Srougi M, Silva CA. Male fertility potential alteration in rheumatic diseases: a systematic review. *Int Braz J Urol*. 2016;42(1):11-21.
282. Estadística INd. LAS FORMAS DE CONVIVENCIA 2014 [Available from: http://www.ine.es/ss/Satellite?L=es_ES&c=INECifrasINE_C&cid=1259944407896&p=1254735116567&pagename=ProductosYServicios%2FINECifrasINE_C%2FPYSDetalleCifrasINE#ancla_1259944409347].
283. Kukadia AN, Ercole CJ, Gleich P, Hensleigh H, Pryor JL. Testicular trauma: potential impact on reproductive function. *J Urol*. 1996;156(5):1643-6.
284. Zendejas B, Zarroug AE, Erben YM, Holley CT, Farley DR. Impact of childhood inguinal hernia repair in adulthood: 50 years of follow-up. *J Am Coll Surg*. 2010;211(6):762-8.
285. Keene DJ, Fitzgerald CT, Cervellione RM. Sperm concentration and forward motility are not correlated with age in adolescents with an idiopathic varicocele and symmetrical testicular volumes. *J Pediatr Surg*. 2016;51(2):293-5.
286. Moursy EE, ElDahshoury MZ, Hussein MM, Mourad MZ, Badawy AA. Dilemma of adolescent varicocele: long-term outcome in patients managed surgically and in patients managed expectantly. *J Pediatr Urol*. 2013;9(6 Pt B):1018-22.
287. Beutel ME, Weidner W, Brähler E. Epidemiology of sexual dysfunction in the male population. *Andrologia*. 2006;38(4):115-21.
288. Kovac JR, Labbate C, Ramasamy R, Tang D, Lipshultz LI. Effects of cigarette smoking on erectile dysfunction. *Andrologia*. 2015;47(10):1087-92.
289. Ramezanzadeh F, Aghssa MM, Jafarabadi M, Zayeri F. Alterations of sexual desire and satisfaction in male partners of infertile couples. *Fertil Steril*. 2006;85(1):139-43.
290. INE INdE. Determinantes de salud (consumo de tabaco, exposición pasiva al humo de tabaco, alcohol, problemas medioambientales en la vivienda) 2016 [updated 02/06/2016]. Available from: http://www.ine.es/ss/Satellite?L=es_ES&c=INESeccion_C&cid=1259926698156&p=1254735110672&pagename=ProductosYServicios%2FPYSLayout.
291. INE INdE. Nivel de formación de la población adulta (de 25 a 64 años) 2016 [updated 16/06/2016]. Available from: http://www.ine.es/ss/Satellite?L=es_ES&c=INESeccion_C&cid=1259925481659&p=1254735110672&pagename=ProductosYServicios%2FPYSLayout.

292. Radmayr C, Dogan HS, Hoebeke P, Kocvara R, Nijman R, Stein R, et al. Management of undescended testes: European Association of Urology/European Society for Paediatric Urology Guidelines. *J Pediatr Urol*. 2016.
293. Virtanen HE, Adamsson A. Cryptorchidism and endocrine disrupting chemicals. *Mol Cell Endocrinol*. 2012;355(2):208-20.
294. Knez J. Endocrine-disrupting chemicals and male reproductive health. *Reprod Biomed Online*. 2013;26(5):440-8.
295. Zhou DD, Hao JL, Guo KM, Lu CW, Liu XD. Sperm quality and DNA damage in men from Jilin Province, China, who are occupationally exposed to ionizing radiation. *Genet Mol Res*. 2016;15(1).
296. Jensen TK, Bonde JP, Joffe M. The influence of occupational exposure on male reproductive function. *Occup Med (Lond)*. 2006;56(8):544-53.
297. **Lindbohm M-L, Sallmén M.** Reproductive effects caused by chemical and biological agents. 2013 [occupational exposure to chemical or biological agents may be harmful to workers' reproductive health, inflict damage on the genetic material of the cells of male and female workers, or evoke adverse effects on their sexual function and fertility.]. Available from: https://oshwiki.eu/wiki/Reproductive_effects_caused_by_chemical_and_biological_agents.
298. Cherry N, Moore H, McNamee R, Pacey A, Burgess G, Clyma JA, et al. Occupation and male infertility: glycol ethers and other exposures. *Occup Environ Med*. 2008;65(10):708-14.
299. Kovac JR, Khanna A, Lipshultz LI. The effects of cigarette smoking on male fertility. *Postgrad Med*. 2015;127(3):338-41.
300. Li Y, Lin H, Cao J. Association between socio-psycho-behavioral factors and male semen quality: systematic review and meta-analyses. *Fertil Steril*. 2011;95(1):116-23.
301. Jensen TK, Swan S, Jørgensen N, Toppari J, Redmon B, Punab M, et al. Alcohol and male reproductive health: a cross-sectional study of 8344 healthy men from Europe and the USA. *Hum Reprod*. 2014;29(8):1801-9.
302. Lappegård T, Rønsen M, Skrede K. Fatherhood and fertility. *Fathering*. 2011;9(1):103.
303. Durell J, Johal N, Burge D, Wheeler R, Griffiths M, Kitteringham L, et al. Testicular atrophy following paediatric primary orchidopexy: A prospective study. *J Pediatr Urol*. 2016;12(4):243.e1-4.
304. Sadov S, Koskenniemi JJ, Virtanen HE, Perheentupa A, Petersen JH, Skakkebaek NE, et al. Testicular Growth During Puberty in Boys With and Without a History of Congenital Cryptorchidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101(6):2570-7.
305. van der Plas EM, Zijp GW, Froeling FM, van der Voort-Doedens LM, Meij-de Vries A, Goede J, et al. Long-term testicular volume after orchiopexy at diagnosis of acquired undescended testis. *J Urol*. 2013;190(1):257-62.
306. Goede J, van der Voort-Doedens LM, Sijstermans K, Hack WW. The volume of retractile testes. *J Urol*. 2011;186(5):2050-4.

ABREVIATURAS

-AESST	AGENCIA EUROPEA PARA LA SEGURIDAD Y LA SALUD EN EL TRABAJO
-AD/T	INDICE ESPERMATOGONIA TUBULAR
-AMH	HORMONA ANTIMULLERIANA O SUSTANCIA INHIBIDORA MULLERIANA
-ASA	ANTICUERPOS ANTI ESPERMATOCITOS
-AUA	ASOCIACIÓN AMERICANA DE UROLOGÍA
-CA	CRIPTORQUIDIA ADQUIRIDA
-CGRP	PÉPTIDO RELACIONADO CON EL GEN DE LA CALCITONINA
-DBCP	DIBROMOCLOROPROPANO
-DHH	DESERT HEDGEHOG
-ETS	ENFERMEDAD DE TRANSMISION SEXUAL
-FSH	HORMONA FOLICULO ESTIMULANTE
-FIV	FERTILIZACIÓN IN VITRO
-FGFR1	RECEPTOR DEL FACTOR DE CRECIMIENTO DE FIBROBLASTOS 1
-GnRH	HORMONA LIBERADORA DE GONADOTROPINAS
-GNDF	FACTOR NEUROTRÓFICO DERIVADO DE LA CELULA GLIAL
-GFN	NERVIO GENITOFEMORAL
-HGCH	HORMONA GONADOTROPINA CORIÓNICA HUMANA
-IFT	INDICE FERTILIDAD TUBULAR
-ICSI	INYECCIÓN INTRACITOPLASMÁTICA DE ESPERMATOZOIDES
-IMC	INDICE MASA CORPORAL
-INSL3	FACTOR SIMILAR A LA INSULINA 3
-LH	HORMONA LEUTINIZANTE
-LHRH	HORMONA LIBERADORA DE HORMONA LEUTINIZANTE
-PCB	BIFENILOS POLICLORADOS
-PBDE	DIFENILOPOLIBROMADO

-PModS	SUSTANCIA PERITUBULARMODIFICADORA DE SERTOLI
-RXFP2	RECEPTORES DE LA RELAXINA TIPO 2
-SRY	SEX DETERMINING REGION OF THE Y CHROMOSOME
-SF-1	FACTOR ESTEROIDOGÉNICO 1
-StAR	PROTEINA REGULADORA AGUDA ESTEROIDOGENICA
-TSH	HORMONA ESTIMULADORA DE LA TIROIDES
-TSPO	PROTEINA TRANSLOCADORA
-TFS	TÉCNICA FOWLER-STEPHENS