



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN

“SALVADOR ZUBIRÁN”

DEPARTAMENTO DE GENÉTICA

**CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS DEL HIPOSPADIAS EN UNA
MUESTRA DE RECIÉN NACIDOS VIVOS DE LA POBLACIÓN MEXICANA**

T E S I S

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE
ESPECIALISTA EN GENÉTICA MÉDICA

P R E S E N T A

DR. SAÚL LIRA ALBARRÁN

TUTOR: DR. OSVALDO M. MUTCHINICK BARINGOLTZ



INCMNSZ

MÉXICO, D.F. 2010



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

AGRADECIMIENTOS

A mis padres por su apoyo incondicional y por su ejemplo.

A mis hermanos por inspirarme día con día.

Al Dr. Osvaldo Mutchinick por la oportunidad de prepararme bajo su tutoría.

Al Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán” por su gran impacto en mi formación.

Al Dr. Juan José Morales y a la T.S. Leonora Luna por las facilidades brindadas con el RYVEMCE.

Al personal del Departamento de Genética por colaborar en mi preparación como especialista.

A mis colegas y amigos Jazmín Arteaga y Julio Alcántara con quienes compartí gratos momentos y conocimiento.

A mis familiares y amigos por su ayuda.

A la familia Torres Morales por su hospitalidad.

A Claudia por tanta felicidad y apoyo.

INDICE

Antecedentes	PGS
Definición de hipospadias.....	1
Clasificaciones de hipospadias.....	1
Aspectos epidemiológicos	
Estudios en Europa.....	1-6
Estudios en EE.UU. y Canadá.....	6-10
Estudios en Oceanía.....	10
Estudios en Asia.....	11-12
Estudios en Latinoamérica.....	12-13
Estudios Internacionales.....	13-17
Distribución por raza.....	17-20
Distribución por localización del meato uretral.....	20-21
Embriología	
Formación de la uretra masculina.....	21-27
Desarrollo del tubérculo genital a partir de pliegues uretrales	
Origen del seno urogenital	
Desarrollo de la placa uretral, surco uretral y uretra	
Desarrollo del tubo uretral por la fusión de pliegues	
Hipótesis del origen embrionario del hipospadias.....	27-28
Factores de riesgo	
Edad materna.....	28-29
Edad paterna.....	29-30
Nivel socioeconómico.....	30-31
Fertilidad.....	31-34
Paridad.....	34-36
Exposición en primer trimestre de la gestación	
Factores físicos.....	36
Factores químicos.....	36-42
Anticonceptivos y agentes progestacionales.....	42-50

Exposición ocupacional materna.....	51-57
Exposición ocupacional paterna.....	57-58
Enfermedades agudas.....	58-59
Enfermedades crónicas.....	59-61
Peso, talla, perímetro cefálico y semanas de gestación.....	61-65
Antecedentes familiares del hipospadias.....	66-72
Estudios en gemelos.....	72-78
Otras malformaciones congénitas asociadas.....	79-85
Alteraciones del cariotipo asociadas con hipospadias.....	85-89
Enfermedades y síndromes asociados con hipospadias.....	89-92
Planteamiento del problema, justificación e hipótesis.....	92-93
Objetivo general y objetivos específicos.....	93-94
Material y métodos	
Descripción del RYVEMCE.....	95-96
Diseño del estudio y selección de la muestra.....	96
Criterios de inclusión y de exclusión.....	96
Definición operativa de casos y controles.....	96-97
Variables a analizar.....	97-98
Análisis estadístico.....	97-98
Resultados	
Características de la muestra.....	99
Epidemiología del hipospadias aislado.....	100-104
Epidemiología del hipospadias asociado.....	104-106
Discusión.....	107-134
Conclusiones.....	135-136
Bibliografía.....	137-150
Anexos (Tablas y figuras).....	151-171

ANTECEDENTES

Definición de hipospadias

El hipospadias se debe a una hipoplasia de los tejidos que forman el área ventral del pene más allá de la división del cuerpo esponjoso. Se caracteriza por un defecto triangular ventral, cuyo vértice es la división del cuerpo esponjoso, sus lados son los dos pilares del esponjoso atrésico y la base es el mismo glande (1).

De acuerdo al International Clearinghouse for Birth Defects Monitoring Systems (ICBDMS), el hipospadias es una malformación congénita caracterizada por la apertura de la uretra sobre el lado ventral del pene, distal al sulcus (surco).

Clasificaciones de hipospadias

El hipospadias se clasifica de acuerdo a la localización anatómica del meato uretral en: glandular, coronal, peneano y perineo escrotal. El hipospadias se asocia frecuentemente con una curvatura ventral del pene debido a una formación de tejido fibroso o cuerda (2).

Bergsma propone una clasificación en grados: primer grado si el meato uretral se localiza en el surco coronal, segundo si se encuentra en el mango del pene, tercero si se localiza en el escroto y de cuarto grado si el meato uretral está en el perineo (3).

La ICBDSR (International Clearinghouse for Birth Defects Surveillance and Research) excluye al hipospadias glandular o de primer grado y a los genitales ambiguos (intersexo o pseudohermafroditismo).

ASPECTOS EPIDEMIOLOGICOS

El hipospadias se encuentra entre las malformaciones congénitas (MC) identificadas más frecuentemente, con tasas que varían entre poblaciones.

Estudios en Europa

En las décadas de 1970 y 1980, los sistemas de vigilancia de defectos al nacimiento reportaron un incremento transitorio de 1.5-2 veces la prevalencia de hipospadias en países europeos como Noruega, Suecia, Dinamarca y

Hungría. En Noruega la incidencia anual fue de 7-8 por 10,000 nacimientos durante el período 1967-1971, con un pico de 13 por 10,000 en 1973 (4). La tasa en Suecia incrementó de 8 a 12 por 10,000 de 1965 a 1979, y se mantuvo estable a partir de entonces. Los autores del estudio sueco no notaron cambios en los criterios utilizados para reportar esta MC en su registro durante dicho período (5-6). Un incremento similar ocurrió en Dinamarca entre 1970 y 1981. En Hungría la prevalencia al nacimiento (PN) de hipospadias aislado incrementó de 12 a 24 por 10,000 de 1971 a 1983, de manera significativa en 1978, y desde entonces –aunque fluctuante– se mantuvo en ese nivel elevado (7-8).

La tasa de MC de genitales externos en Inglaterra y Gales (1964-1983) mostró un aumento de 3 veces, en el caso de hipospadias de 14.65 por 10,000 en 1964 a 35.68 por 10,000 en 1983. En contraparte, la tasa de MC de genitales externos en mujeres presentó un decremento, por lo cual se consideró poco probable que las tendencias observadas fueran debidas a cambios en la práctica de notificar (9). En un segundo estudio de MC de genitales en Escocia, la tasa media de prevalencia fue de 4.6 por 1000 nacimientos, variando desde 4.0 en 1988 a 5.9 en 1996 ($p < 0.05$). Sin embargo, no hubo evidencia de una tendencia clara de aumento en la prevalencia de hipospadias, que constituyó el 73% de las MC estudiadas. No está claro si la reducción aparente en la prevalencia de hipospadias durante 1996 y 1997 es real o si es un artefacto resultado de cambios en los sistemas de notificación introducidos en 1996 (10).

En Finlandia (1970-1986) se analizaron las tendencias temporales en la prevalencia de hipospadias a partir de la identificación de todos los pacientes tratados quirúrgicamente antes de los 9 años. La prevalencia permaneció constante a través del período de estudio: 28.1 por 10,000 varones nacidos vivos (VNV), intervalo de confianza al 95% (IC95%) 26.7-29.5; y fue aproximadamente 3 veces mayor que la reportada previamente (de 9 por 10,000 en 1974 a 10 por 10,000 en 1986). Se planteó que los cambios en la integridad de los registros pudieran dar cuenta de una proporción considerable

del incremento en la prevalencia de hipospadias en Finlandia y posiblemente también en otros lugares.

Durante las décadas de 1970 y 1980, la PN de hipospadias en Dinamarca y Noruega, incrementó aproximadamente de 7 a 15 por 10,000 nacimientos; mientras que en Finlandia, incrementó ligeramente pero permaneció por debajo de la de otros países nórdicos (5/10,000). La prevalencia de hipospadias en Finlandia (año de nacimiento 1997) fue de aproximadamente 28/10,000 nacimientos varones, lo cual indica un incremento sustancial desde la década de 1980 y los comienzos de los 90 (11).

La información basada en registros puede tener sesgos debido a los cambios en el diagnóstico, precisión de los reportes y sistemas de registro. Por ello, se determinó la tasa actual al nacimiento de hipospadias en el Hospital Central de la Universidad de Turku en Finlandia mediante un estudio prospectivo de VNV de 1997 a 1999. En el análisis no se identificó un aumento en la tasa de hipospadias (17/10,000) comparada con datos basados en registros de VNV en Finlandia durante el período 1970-1986 y tratados quirúrgicamente de hipospadias a los 8 años. Tampoco se encontró diferencia con los datos de registros de MC de VNV en Finlandia durante 1970-1986 en relación a la tasa de hipospadias en nacimientos a nivel nacional durante 1993 a 1998 (12).

La frecuencia de hipospadias en Holanda, evaluada mediante el examen prospectivo de recién nacidos (RN) en Rotterdam (1998-2000), fue de 0.73%. La tasa de hipospadias entre nacidos vivos (NV) fue de 38 por 10,000 (IC95% 28-48) que es 6 veces lo reportado previamente en el Sureste de Holanda (6.2/10,000) y 4 veces la tasa de 16 regiones europeas (9.6/10,000). Al excluir los casos glandulares, la tasa fue de 26 por 10,000 NV que representa aún un incremento de 4 veces comparado con la tasa del Sureste de Holanda (13).

En el Estudio Colaborativo Español de Malformaciones Congénitas (ECEMC), el hipospadias fue la MC más frecuente entre el total de nacimientos durante el período 1980-1985. Al estudiar la PN de hipospadias aislado y total en dos períodos diferentes (1978-1995 y 1996-2002), se observó que la PN fue

bastante estable en el primero. En 1996 disminuyó dramáticamente en un paso, esencialmente debido a casos aislados con formas leves. El estudio de la distribución geográfica de 17 regiones españolas mostró que el paso de frecuencia ocurrió en casi todas, por lo que es difícil considerar que la disminución de formas leves sea debida a una menor precisión en el reporte de éstas en los 87 hospitales en el mismo año sin un acuerdo previo entre los evaluadores (14).

Un segundo estudio en población española a partir de 560 registros de pacientes intervenidos de hipospadias durante el período 1972-1998, identificó que al dividir a los pacientes en dos grupos a partir del año 1980, se presentaron 213 vs 192 hipospadias distales, 22 vs 41 hipospadias medios y 11 vs 31 hipospadias proximales, es esta última una diferencia estadísticamente significativa (15).

La red EUROCAT (European Surveillance of Congenital Anomalies and Twins) de registros de MC basado en poblaciones, es la principal fuente de datos de vigilancia epidemiológica sobre MC en Europa. Los datos están disponibles desde 1980 y las guías del EUROCAT especifican que el hipospadias es registrado con la exclusión de los casos más distales donde el meato se encuentra antes del surco coronal, es glandular o es hipospadias de primer grado; a menos que ocurra en combinación con malformaciones específicas (mayores).

El NCAS (National Congenital Anomaly System) es un sistema nacional para el reporte de MC en Inglaterra y Gales y fue la fuente de uno de los primeros reportes sobre una tendencia hacia el incremento de la prevalencia de hipospadias (Matlai y Beral, 1985). El NCAS no es un registro EUROCAT sino un sistema nacional voluntario de notificación de MC, establecido en 1964, basado en formas de notificación llenadas por proveedores de salud, generalmente en el período neonatal. Desde 1990, el NCAS ha funcionado con las guías de exclusión del EUROCAT.

Otro estudio reportó la prevalencia de hipospadias de 1980 a 1999 en 20 regiones de Europa, utilizando los registros del EUROCAT, 14 de los cuales implementaron una guía para excluir hipospadias glandular o grado I. De 1995

a 1999, la prevalencia total a través de estos 14 registros fue de 0.80 por 1000 (IC95% 0.75-0.86), con una variación significativa ($p < 0.001$) entre registros desde 0.5 en Toscana hasta 1.9 en Estrasburgo, Francia. De los 6 registros que no implementaron la guía, la prevalencia total de 1995 a 1999 fue de 1.64 (IC95% 1.51-1.79), con una mayor tasa entre aquellos que reportaron todos los hipospadias (1.73 por 1000; IC95% 1.57-1.91) comparada con los que solamente registraron los casos con cirugía (1.43 por 1000; IC95% 1.21-1.69).

Al analizar los datos del NCAS de 1980 a 1989 se encontró una prevalencia de hipospadias de 1.6 por 1000 nacimientos. La prevalencia aparentemente alcanzó el pico más alto en 1983, coincidentemente también el año final de una publicación que mostró un incremento abrupto en la tendencia de hipospadias desde 1964. La prevalencia desde 1990, después de la implementación de los criterios de exclusión, declinó con un promedio de 0.8 por 1000 nacimientos de 1992 a 1996.

Los resultados de estos dos análisis no sugieren que continúe el incremento en las tendencias de la prevalencia de hipospadias en Europa. Sin embargo, una encuesta de los registros y un estudio de validación especial llevado a cabo en los años 1994 a 1996 en 9 registros EUROCAT así como en el NCAS, identificaron una clara necesidad de un cambio en las guías para el registro de hipospadias.

Con base a estos estudios se recomendó que todos los hipospadias sean incluidos en la vigilancia, pero que la información de los cirujanos sea obtenida para verificar la localización del meato y si la cirugía fue realizada, para interpretar tendencias. Si la política quirúrgica se establece como un criterio importante al considerar qué casos están confirmados o lo suficientemente importantes para registro, existiría un amplio campo para la variación en las tasas de prevalencia reportadas de hipospadias (16).

Esta variación en la prevalencia de hipospadias fue evaluada en la misma región geográfica (Sureste de Inglaterra) por 3 diferentes registros (1997-1998). La PN por 1000 nacimientos varones con 731 casos de un registro basado en poblaciones (el registro de los cirujanos) fue de 3.8 (IC95% 3.7-3.9); el Hospital Episode Statistics (HES) con 645 casos (88% del registro

de los cirujanos) mostró una PN de 3.4 (IC95% 3.29-3.5); y el NCAS con 221 casos (30% del registro de los cirujanos) presentó una PN de 1.15 (IC95% 1.1-1.2).

Este estudio mostró que existen diferencias considerables en la PN y en la referencia dentro de la misma región acorde a la fuente de los datos. Comparado con el registro de los cirujanos, el subdiagnóstico del 10% (HES) fue explicado por la debilidad de los procedimientos. El subdiagnóstico del 70% (NCAS) se debió probablemente a los criterios de exclusión ampliados que excluyen al hipospadias leve desde 1990, ocasionando una caída del 75%, de 2.44 en 1989 a 1.34 (1990), 0.89 (1992) y 0.63 (1995). Esta exclusión no parece adecuada ya que los hipospadias leve y grave probablemente comparten etiología y todos requieren cirugía. Se sugirió que la utilidad del NCAS pudiera ser mejorada si se volvieron a incluir los hipospadias «menores», mientras que los datos de rutina tales como los del HES son potencialmente adecuados para la vigilancia de esta condición (17).

Un tercer estudio (1993-2000) investigó la PN de hipospadias a partir de casos identificados de estadísticas hospitalarias de la región del Norte de Inglaterra. La PN global fue de 3.1 por 1000 VNV y las tasas de reparación de hipospadias para los grupos de 0-4 años y para el de 5-14 años de edad fueron de 0.6 y 0.1 por 1000 varones, respectivamente; para todos los varones de 0 a 14 años, la tasa de reparación de hipospadias fue de 0.3 casos por 1000 varones.

La tendencia temporal en la PN de hipospadias incrementó con una tasa de 0.05 casos por 1000 VNV por año (IC95% 0.009-0.09, $p=0.02$). Las tasas de reparación de hipospadias no mostraron una tendencia en el período de 8 años para cualquiera de los grupos etarios, lo que sugiere que el tomar en cuenta los procedimientos correctivos no parece generar un cambio significativo en la prevalencia de hipospadias (18).

Estudios en Estados Unidos de América y Canadá

El primer estudio longitudinal en Estados Unidos de América (EE.UU.) utilizó los registros de la Clínica Mayo para todos los niños nacidos en

Rochester, Minnesota de 1940 a 1970. De 13,776 VNV; 113 casos de hipospadias fueron identificados (8.2 por 1000). Esta tasa tan alta pudo ser resultado del acceso a los hallazgos de múltiples exploraciones a través de la infancia. Las tasas no variaron significativamente sobre el tiempo (19).

En Canadá, el British Columbia Health Surveillance Registry (BCHSR) encontró una incidencia de hipospadias de 4.4 por 1000 VNV, durante 1966-1981 (20).

Un estudio del Centro de Control de Enfermedades (CDC) evaluó la PN de hipospadias en EE.UU., a partir de 2 sistemas de vigilancia de defectos al nacimiento: el Metropolitan Atlanta Congenital Defects Program (MACDP) y el Birth Defects Monitoring Program (BDMP). El MACDP es un registro basado en poblaciones que inició en 1968 y utiliza la indagación de casos activos en 22 hospitales y clínicas en el área de Atlanta, Georgia. El BDMP inició en 1970 y está basado en diagnósticos documentados en resúmenes de RN dados de alta en una muestra nacional de hospitales. Ningún sistema depende del llenado de reportes de defectos por los proveedores de cuidados de salud.

La tasa total de hipospadias (leve y grave) se duplicó en el MACPD entre 1968 y 1993 de 15 a 30 por 10,000 nacimientos y la tendencia global fue estadísticamente significativa. La tasa anual de incremento fue 2.9% y al examinar las tasas por hospital se identificó que el aumento no pudo ser atribuido a un solo hospital o grupo de hospitales en Atlanta. Para hipospadias grave, la tasa incrementó de 3 a 5 veces, de 1.1 por 10,000 nacimientos en 1968 a 2.7-5.5 por 10,000 nacimientos de 1990 a 1993 y esta tendencia también fue estadísticamente significativa. Sin embargo de manera global, aproximadamente el 60% de los casos no pudo ser clasificado por gravedad.

En el BDMP, la tasa total de hipospadias también se duplicó de 1970 a 1993 (de 20.2 a 39.7 por 10,000 nacimientos) y esta tendencia fue estadísticamente significativa. El incremento observado ocurrió a nivel nacional y fue mayor en la región del Sureste y menor en la región del Oeste.

Las tasas de hipospadias medidas por ambos sistemas de vigilancia independientes han aumentado. Este fue el primer reporte de un incremento

en la prevalencia de hipospadias fuera de Europa además de ser el primer reporte publicado de un aumento en la tasa de hipospadias grave. Durante el período de 1985 a 1988, las tasas de hipospadias del MACDP y del BDMP excedieron las reportadas por todos los 25 sistemas de vigilancia participantes en el ICBDMS, sin embargo la proporción de casos no clasificables (60%) hace difícil la interpretación de estos cambios.

Este estudio involucró más casos y datos más recientes en un período mayor que cualquiera de los reportes de Europa. Los incrementos observados son poco probables que sean atribuidos a una mayor sensibilidad de los sistemas de vigilancia o a la identificación de más casos leves por los médicos a través del tiempo, ya sea porque la tendencia haya incrementado más que disminuido la razón de casos leve a grave (21).

En EE.UU. se ha llevado una vigilancia epidemiológica mediante diferentes sistemas. Datos del New York State Department of Health Congenital Malformations Registry (NYSDHCMR) mostraron que la incidencia de hipospadias en este estado no incrementó en el período de 1983 a 1996. Durante este período no hubo cambio en la categorización. En el California Birth Defects Monitoring Program (CBDMP) la media de la incidencia de hipospadias entre 1983 y 1989 fue de 2.8/1000 nacimientos totales con un pico en 1983 de 3/1000 nacimientos. De 1990 a 1995 cuando solamente estuvieron disponibles los datos de casos graves, la media de la incidencia de hipospadias en California fue de 1.5/1000 casos con un pico de 1.6 en 1990.

Estos datos contrastan con la información proporcionada por el BDMP del CDC que reportó un incremento del doble en la tasa de hipospadias en EE.UU. de 1970 a 1993. Una explicación de esa disparidad pueden ser las diferencias entre los sistemas de vigilancia estatales y el método de colección de datos a nivel nacional del BMDP. Este programa, que ya no existe, recolectó datos de una manera no aleatoria ni representativa de una población de un área geográficamente bien definida en los EE.UU. A pesar de que el BMDP recolectó información de 1200 hospitales que participaron de manera voluntaria de 1970 a 1993 dando cuenta del 29% de los NV en EE.UU., los

datos analizados no representan una muestra aleatoria de nacimientos, por lo que la extrapolación al resto del país no puede ser válida. El NYSDHCMR y el CBDMP proporcionan en conjunto datos de aproximadamente 500,000 nacimientos de manera anual, lo que representa aproximadamente un 16% de todos los nacimientos de EE.UU. (22).

Un segundo análisis del CBDMP, evaluó casos de hipospadias VNV y muertes fetales (MF) registradas de 1984 a 1997. La prevalencia de hipospadias leve (coronal o glandular) por 1000 VNV y MF de 1984 a 1988 fue de 2.19 casos aislados y 0.31 para casos no aislados. La prevalencia de hipospadias grave (peneano o penoescrotal) de 1989 a 1997 fue de 0.48 para los casos aislados y 0.14 para los casos no aislados. El riesgo relativo ajustado (RRa) para el cambio en la prevalencia por año de casos graves aislados fue de 0.99 (IC95% 0.96-1.03). Para los casos no especificados (NE), la prevalencia de 1989 a 1997 fue de 1.09 y 0.19, respectivamente. No hubo evidencia de un aumento en la prevalencia de cualquier grupo de casos de 1989 a 1997 (23).

Una revisión retrospectiva de 13 años de admisiones a 2 unidades de cuidados intensivos neonatales de tercer nivel (UCIN) en Connecticut (1987-2000), mostró que el 1.66% de infantes varones tuvieron algún grado de hipospadias y que la frecuencia de hipospadias en ambas UCIN incrementó de 0.4% en 1987 a 4% en el primer cuarto del 2000. Este incremento fue significativo con el tiempo y la relación fue lineal. Los patrones de referencia y la distribución poblacional de los infantes no cambiaron significativamente durante el período de estudio (24).

Un análisis de los registros del Nationwide Inpatient Sample (NIS, 1988-2000), que es una muestra del 20% de hospitales de EE.UU. que contiene datos de 5 a 7 millones de estancias hospitalarias por año, evaluó la epidemiología de las MC de pene (MCP), particularmente el hipospadias, identificando una tasa de incidencia ponderada de 7.8/1000 RN para MCP. La tasa incrementó de 7.0/1000 RN de 1988-1991 a 8.3/1000 de 1997-2000 ($p < 0.0001$), se destaca que el diagnóstico más común fue hipospadias (68.3%),

seguido de cuerda (8.6%) e hipospadias mas cuerda (5%); las MCP o genitales NE fueron reportadas en el 14% de los casos.

Se concluyó que la incidencia de MCP está incrementando, independientemente de cambios a nivel nacional en el escenario socioeconómico y demográfico del país, siendo la incidencia ponderada más alta en el Noreste (8.9/1000) y la más baja en el Oeste (6.2/1000). Los momios de MCP en un VNV fueron 12% superiores de 1997-2000 comparado con el período 1988-1991, después de ajustar por raza, región, seguridad social y estado socioeconómico. Un análisis específico de hipospadias, durante 1997-2000 que se utilizó el código, mostró que la incidencia ponderada de esta malformación, a diferencia de las MCP más comunes, fue de 6.1/1000 VNV (25).

Un estudio de casos y controles basado en poblaciones utilizó datos ligados a altas hospitalarias de nacimientos en el Estado de Washington de 1987 a 1997 y datos de prevalencia de 1987 a 2002, con todos los casos de hipospadias identificados con base al International Classification of Diseases, ninth revision (ICD9). De manera global, la PN de hipospadias ni incrementó ni disminuyó entre 1987 y 2002. En 1987, la PN de hipospadias fue de 4.6 casos por 1000 VNV y en 2002 fue de 5.0 (26).

Estudios en Oceanía

Un estudio basado en poblaciones en el Oeste de Australia entre 1980 y 2000, identificó una PN de hipospadias de 34.8 (IC95% 33.2-36.4) por 10,000 nacimientos. La PN incrementó 2% por año (IC95% 1.2-2.8) de 27.9 en 1980 a 43.2 en el año 2000 ($p < 0.001$); esta malformación se presentó en uno de cada 231 nacimientos. La prevalencia promedio (PP) utilizando solamente infantes varones en el denominador fue 67.7 (IC95% 64.6-70.8) por 10,000. Al aplicar la definición EUROCAT, la PP durante 1980-2000 fue de 21.8 (IC95% 20.5-23.1) y la PP anual incrementó significativamente sobre el período de estudio en un 2.2% (IC95% 1.2%-3.2%) por año.

El hipospadias fue leve en el 84% de los casos, moderado-grave en el 11% y NE en el 5%, con los casos moderado-grave casi duplicándose sobre el

tiempo ($p < 0.01$). Las tasas promedio de las formas leve y moderada-grave en 1980-2000 fueron 29.1 y 3.8 por 10,000 nacimientos, respectivamente. La tasa de hipospadias leve incrementó significativamente en un 50% sobre el período de estudio a una tasa de 1.6% por año (IC95% 0.7-2.4) hasta 35 por 10,000. La prevalencia de hipospadias moderado-grave casi se duplicó de 3.4 a 6.3 por 10,000 nacimientos en el 2000 a una tasa de 3.5% por año (IC95% 1.1-6.0). El número de casos de hipospadias NE también incrementó significativamente sobre el tiempo. Hubo una disminución sostenida pero no significativa en la razón de casos de hipospadias leve a moderado-grave de 6.9 en 1980 a 5.6 en el 2000.

Como los casos proximales son más fáciles de diagnosticar y más probables de ser notificados y la gravedad ha sido especificada desde 1980, estos resultados indican un incremento real en la tasa de hipospadias y no solo un incremento en el reporte de los casos leves. Una comparación de la prevalencia de hipospadias en otros estados de Australia reveló una tasa similar y una tendencia hacia el incremento en el Sur de Australia y menores tasas en Victoria y en el Nuevo Sur de Gales (27).

Estudios en Asia

En Corea a partir de una encuesta nacional de hospitales de entrenamiento en urología, se diseñó un estudio dividido en una parte retrospectiva y otra prospectiva. La incidencia de malformaciones genitourinarias en el estudio retrospectivo (1986) fue de 6.8/1000 varones nacidos por año (IC95% 3.3-14.2) y en el estudio prospectivo fue de 20.4 (IC95% 13.3-31.4). El hidrocele, la criptorquidia y el hipospadias fueron las MC genitourinarias más comunes con incidencias de 9.89, 7.26 y 2.13, por 1000 VNV, respectivamente; en el estudio prospectivo (noviembre-diciembre 1987 y marzo-mayo 1988) el hipospadias se presentó en un 9% (28).

El incremento en la prevalencia de hipospadias ha sido reportado en varios países incluyendo Japón, que en 1974, 1985 y 1998 presentó tasas de 1.4, 2.5 y 3.5 por 10,000 respectivamente, de acuerdo a un monitoreo nacional basado en hospitales. En este país también existen diferentes sistemas de vigilancia basados en poblaciones tales como los de Kanagawa, Tottori e

Ishikawa. La PN de hipospadias en Kanagawa de 1981-83, 1984-86, 1989-93 y 1994-94 fue de 3.9, 4.6, 5.1 y 2.9 por 10,000 VNV respectivamente. En Ishikawa en 1983-87, 1998-92 y 1993-97, fue de 1.4, 3.8, 3.0 y 2.5 por 10,000 VNV, respectivamente. En Tottori en 1974-81, 1982-89 y 1990-96, la prevalencia fue 1.8, 5.3 y 6.3 por 10,000 VNV respectivamente, pero este sistema cambió el método de registro en cada período. De acuerdo a otra encuesta de monitoreo basada en hospitales en Osaka, Japón, la PN de hipospadias fue 1.39 por 10,000 VNV durante 1948-1958 y de 12.13 durante 1981-1990; esto es, incrementó 8.7 veces.

Un estudio calculó la prevalencia de hipospadias utilizando registros de casos reportados para cirugía de esta malformación en los 12 principales hospitales de Hokkaido, Japón durante 1985 a 1997. De manera global, la prevalencia promedio de hipospadias fue de 3.9 por 10,000 nacimientos; la tasa más alta se registró en 1990 (5.7) y la más baja en 1992 (2.4). Entre 1985-1990 se demostró una tendencia a la alta y de 1991-1997 una tendencia a la baja, pero ambas no fueron estadísticamente significativas. La disminución en la proporción del tipo proximal fue significativa para todo el período, mientras que la proporción del tipo distal no tuvo una tendencia significativa hacia la alza durante los 13 años observados (29).

En China también se han investigado las tendencias de la prevalencia de hipospadias. A partir de datos de un sistema de registro de MC basado en hospitales, se evaluaron todos los casos de NV o mortinatos dentro de los primeros 7 días después del nacimiento en el período de 1987 a 2001. Se identificó una prevalencia de hipospadias de 5.30 por 10,000 nacimientos y se observó un incremento en la tasa tanto en áreas urbanas como rurales, destacando que en años recientes se ha presentado un incremento en provincias de la costa y del interior del país, pero no en provincias fronterizas o remotas. Un incremento más rápido se observó en áreas urbanas y de la costa comparado con áreas rurales y del interior, respectivamente (30).

Estudios en Latinoamérica

Un análisis de VNV con hipospadias obtenidos del Estudio Colaborativo Latino Americano de Malformaciones Congénitas (ECLAMC) a partir de NV consecutivos (1967-1975) en 51 hospitales en Argentina, Brasil, Chile, Ecuador, Uruguay y Venezuela, encontró que la frecuencia global de hipospadias fue de 7.6 por 10,000 y por país fue: Brasil 17.7, Venezuela 11.5, Chile 6.6, Argentina 6.2, Ecuador 5.0. Brasil (5.0 y 12.7) y Venezuela (2.0 y 8.8) tuvieron las frecuencias más altas de los tipos proximal y distal, respectivamente, pero la proporción de hipospadias glandular fue mayor en Chile. La frecuencia de hipospadias total por año no mostró diferencias. La frecuencia anual más alta de hipospadias fue de 8.7 por 10,000 NV en 1971, y la más baja fue de 6.2 por 10,000 NV en 1968 (31).

Un segundo análisis del ECLAMC evaluó 23 MC espacialmente heterogéneas, en una serie de NV y mortinatos a partir de 156 hospitales de 24 regiones geográficas de 11 países latinoamericanos durante el período 1967-1989. La prevalencia de hipospadias por 10,000 nacimientos para las regiones de Argentina fue de 7.46 en Buenos Aires, 5.33 en la zona Central y 9.90 en la Patagonia, mientras que en el altiplano de Bolivia fue de 1.50. En Brasil se estudiaron 3 regiones que reportaron prevalencias de 11.72 en el Noreste, 17.67 en el Sureste y 12.83 en el Sur, encontrando una tasa mayor a la esperada en las dos últimas regiones ($p < 0.01$). En Chile las tasas fueron de 10.98 en la zona Central y 5.51 en el Sur. En Colombia se encontró una prevalencia de 6.46 en la Savana y 2.72 en la Sierra. En Perú y Venezuela las tasas fueron de 2.05 y 6.00, respectivamente. De manera global la prevalencia en este estudio fue de 8.16 por 10,000 nacimientos (32).

Estudios Internacionales

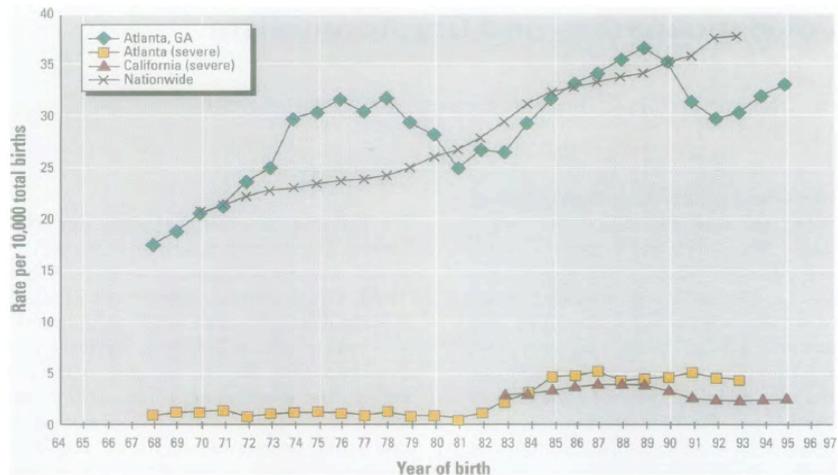
Un estudio internacional (Joint International Study on the Epidemiology of Hypospadias, JISEH) de 7 programas de vigilancia de defectos al nacimiento (Dinamarca, Hungría, Italia, México, Sudamérica, España y Suecia), publicado en 1986, reportó que las tasas basales de esta malformación variaron entre 0.40 (México) y 2.17 (Hungría) por 1000 nacimientos (ambos géneros) en los 7

programas y variaron aún más entre los 22 programas que formaron parte de la Clearinghouse (de 0.17 a 2.57).

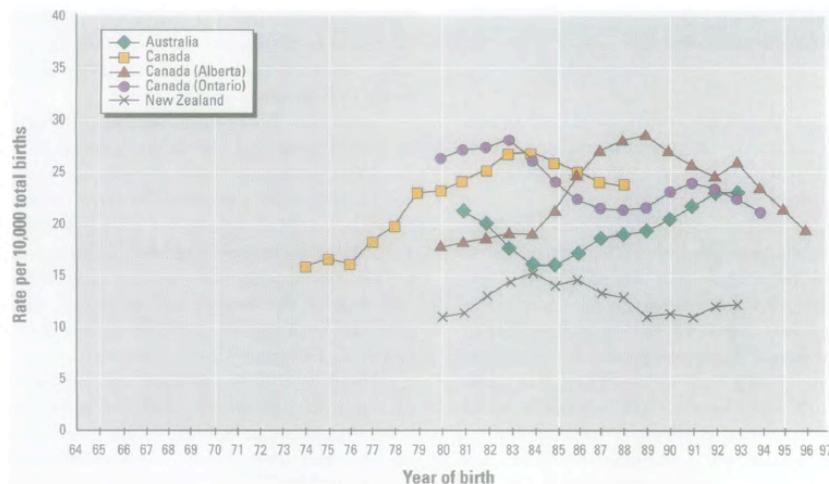
Estas diferencias entre países no pudieron ser explicadas completamente por variaciones en la definición de los casos o en diferentes niveles de indagación. La inclusión de formas menos graves de hipospadias no explicó las mayores tasas en algunos programas comparados con otros. En algunos países hubo un nivel de sobrerreferencia debido al mal diagnóstico de infantes normales. En contraparte hubo un 30-64% de subdiagnóstico entre los casos graves a pesar de que requirieron cirugía. Sin embargo, la variabilidad geográfica en las tasas de prevalencia no pudo ser explicada solamente por problemas en el diagnóstico. Las tasas basadas en datos del registro sueco de 1973-1974 (indagación incompleta) fueron 40% mayores que las tasas basadas en registros hospitalarios y en registros de datos de 1965-1968 (indagación más completa). En consecuencia, el hipospadias es difícil de evaluar en estudios que utilizan datos de programas de vigilancia geográficamente diversos (33).

Posterior a las publicaciones de estudios en 7 naciones europeas y en EE.UU. sobre un incremento en las tasas de hipospadias durante las décadas de 1960, 1970 y 1980, se diseñó un estudio internacional con un número más grande de países participantes del ICBDMS, para responder las preguntas de si continúan los incrementos, si son a nivel mundial y si existen patrones geográficos de cualquier incremento observado. Los sistemas fueron clasificados en 5 grupos basados en el producto interno bruto de 1984. Se revisó la información de 29 registros que monitorizan un total de 4 millones de nacimientos por año alrededor del mundo, durante el período 1964 a 1997.

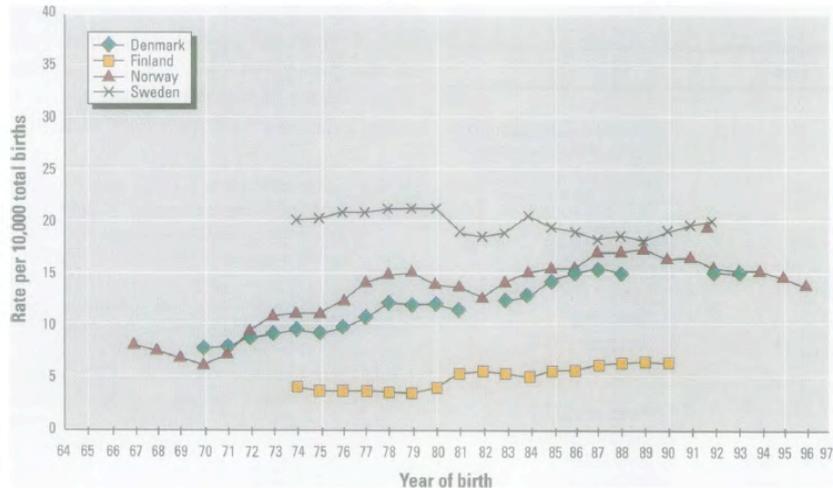
Los datos a nivel nacional del BDMP mostraron una tendencia hacia el incremento de hipospadias al inicio de 1970. Una tendencia más discontinua hacia el aumento comenzó en 1968 en los sistemas de vigilancia del CDC de Atlanta, Georgia. El hipospadias grave en el sistema de Atlanta, incrementó de 1982-1985 y se detuvo. Las tasas del CBDMP para hipospadias grave, no mostraron una tendencia hacia arriba.



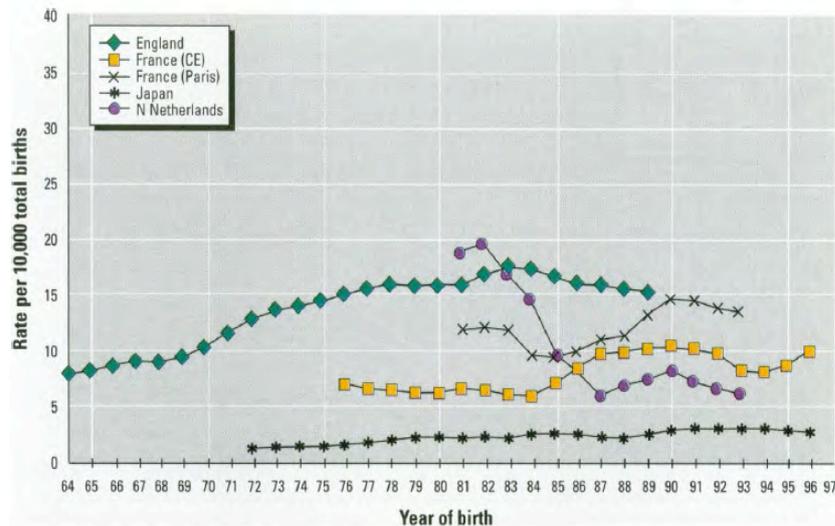
En el grupo de la Commonwealth (Australia, Canadá y Nueva Zelanda), cada sistema mostró tanto un pequeño incremento como un decremento, pero el cambio neto fue muy pequeño. El aumento en las tasas de Australia, Canadá, y la provincia canadiense de Alberta fueron restringidas a finales de la década de 1980, mientras que las tasas en la provincia de Ontario y en Nueva Zelanda disminuyeron o permanecieron sin cambio a lo largo de la década de 1980 y a inicios de la década de 1990.



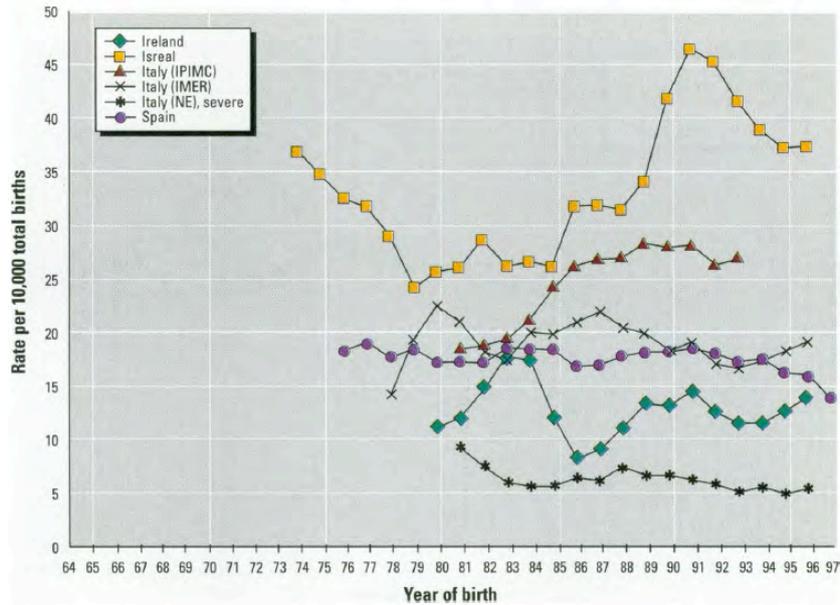
Los países escandinavos (Dinamarca, Finlandia, Noruega), con la excepción de Suecia, mostraron tendencias globales hacia arriba, con tasas que aproximadamente duplicaban a las de Noruega y Dinamarca durante la década de 1970 y 1980. Las tasas de Noruega disminuyeron un tanto en la década de 1990. El registro finlandés reportó que su incremento fue restringido a las formas leves de hipospadias (primer grado).



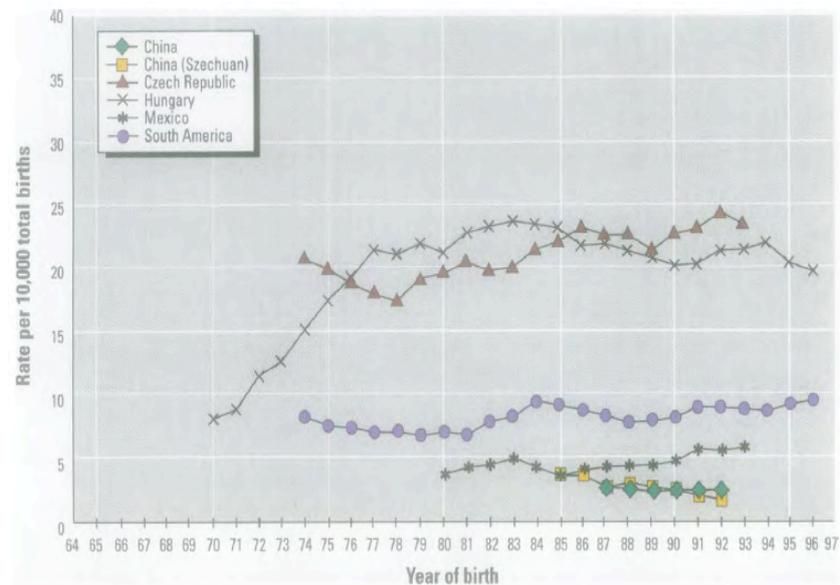
En el grupo del norte de Europa (Inglaterra, Francia) y Japón, todos los registros excepto el norte de Holanda mostraron algo de incremento neto. Las tasas cayeron claramente en el norte de Holanda durante la década de 1980.



Los sistemas mediterráneos (Italia, Israel y España) e Irlanda, incluyeron solamente un sistema con un incremento, el Italian Multicentric Register of Congenital Malformations (IPIMC) que sugirió que este aumento pudiera haber sido secundario a un estudio especial de casos-controles llevado a cabo durante este intervalo. El sistema del noreste de Italia, que registra solamente hipospadias graves, mostró un decremento. Las tasas en el sistema israelí presentaron una amplia variación.



Entre las naciones menos industrializadas (China, República Checa, Hungría, México y América del Sur), las tasas fueron generalmente estables desde 1980, con la excepción del sistema checoslovaco que registró un incremento.



En general se identificó que el aumento de hipospadias fue más marcado en Escandinavia, en Japón y en dos sistemas americanos, se detuvo en muchos sistemas después de 1985, y los incrementos no fueron observados en naciones menos industrializadas. Sin embargo dadas las diferencias en los métodos de registro, la variación genética y otros factores, las tasas por sí mismas no son directamente comparables (34).

En resumen, las tasas comparables de aumento en la PN de hipospadias han sido observadas tanto en Estados Unidos y Europa, como en Latinoamérica, Asia y Australia, mediante estrategias epidemiológicas basadas en poblaciones y en hospitales.

Distribución por raza

El hipospadias es una MC relativamente común, con una PN del 0.3% al 0.8% en los VNV caucásicos en los EE.UU. y del 0.05% al 0.4% para otros grupos raciales (35). Las tasas más altas de hipospadias se encuentran entre los blancos, las tasas más bajas entre los hispanos y las tasas intermedias entre los africo-americanos (36).

Un estudio del BCHSR durante un período de 16 años (1966-1981), considerado el intervalo de tiempo más confiable en los 35 años de historia del registro, reportó que la frecuencia total de MC es menor en los indios americanos comparado con la población general (44.62 vs 59.75 por 1000 NV; $p < 0.001$), se destaca que el hipospadias fue una de las MC cuya tasa fue menor de manera estadísticamente significativa. El número de casos de hipospadias en la población de indios americanos fue de 8, con una tasa de 0.74/1000 VNV, para una fracción de 1/1348 NV, comparada con el número de casos en la población total que fue de 1392 con una tasa de 4.71/1000 VNV, para una fracción de 1/213 NV; razón de riesgos 0.16 ($p < 0.01$) (37).

Un registro de MC en Birmingham, Inglaterra a partir de nacimientos (incluyendo mortinatos) de 1960-1984, identificó diferencias significativas entre los grupos étnicos en relación a hipospadias. La PN de esta malformación (agrupado con la MC rara epispadias) en diferentes grupos étnicos (por 1000 NV) cuando ambos progenitores fueron de la misma raza fue: europeos 3.06, sur de Asia 3.68, caribeños 1.23, británicos 2.72 e irlandeses 2.79, mostrando que el hipospadias fue más del doble de prevalente en europeos que en caribeños. Al analizar las distintas combinaciones de razas, la prevalencia por 1000 varones fue: madre europea-padre caribeño 1.42, madre caribeña-padre europeo 5.12 y en el caso de todos los apareamientos europeos-caribeños 1.87. Se concluyó que en la descendencia de matrimonios entre progenitores

de origen europeo y caribeño, la PN de hipospadias parece más influenciada por la etnia de ambos progenitores que por la de la madre sola (38).

Un análisis del ECLAMC (32) identificó una asociación negativa del hipospadias con el antecedente de ancestros nativos ($r = -0.56$; $p < 0.01$) y en el estudio de casos-contróles se determinó una razón de momios (RM) significativa de 0.69 (IC95% 0.51-0.94). Sin embargo, el efecto protector de ancestros nativos sobre la frecuencia de hipospadias, pareció estar actuando más en áreas de baja frecuencia (RM 0.68, IC95% 0.57-0.97) que en áreas de alta frecuencia (RM 1.27, IC95% 0.70-2.42). Además se identificaron asociaciones no significativas con el antecedente de ancestros latinos europeos ($r=0.52$; $p < 0.01$) y ancestros no latinos europeos ($r=0.42$; $p < 0.05$).

Mediante una revisión retrospectiva de registros de altas hospitalarias entre 1990 y 1998 en un sistema de igual acceso a cuidados de la salud (15 centros médicos de tratamiento militar en EE.UU.) se determinó el número total de VNV y el número de VNV con hipospadias reportados por raza (categorizados en blancos, negros, asiáticos, nativos americanos y desconocidos). La incidencia total de hipospadias fue de 0.7%, siendo cercana al límite superior de lo históricamente reportado. Las incidencias por raza fueron 0.8%, 0.6%, 0.5%, 0.6% y 0.6% para blancos, negros, asiáticos, nativos americanos y desconocidos, respectivamente; las diferencias raciales no fueron significativas, pero la incidencia de hipospadias en las minorías fue mayor de la reportada previamente (39). La revisión retrospectiva de admisiones a 2 UCIN tampoco encontró diferencias en la incidencia de hipospadias asociado a raza materna (24).

En un análisis del CBDMP (23), la raza materna fue clasificada como blanca no hispana, blanca hispana nacida en EE.UU., blanca hispana nacida en el extranjero, negra, asiática u otras. Los RR ajustados indicaron que estas razas tendieron a tener de 30% a 50% menos riesgo que las blancas no hispanas, lo cual fue verdad para todos los subgrupos de casos, excepto para los casos graves no aislados. Para los casos graves no aislados, las blancas hispanas nacidas en EE.UU. (RR 1.68; IC95% 1.04-2.73) y las asiáticas (RR 1.57; IC95% 0.90-2.73) tuvieron un mayor riesgo que las blancas no hispanas

(RR 1), y las blancas hispanas nacidas en otro país (RR 1.06; IC95% 0.65-1.70) tuvieron un riesgo similar al de las blancas no hispanas (RR 1).

Un segundo estudio con datos del CBDMP (40), analizó la incidencia de MC seleccionadas en la descendencia de progenitores de diferente raza, categorizada como blancos no hispanos, hispanos, negros y asiáticos. De los NV y mortinatos durante 1989-2000, el 11.2% fueron de progenitores de mezclas de raza, destacando que la mayoría (77.9%) tuvieron un progenitor blanco. Los grupos de nacimiento más frecuentes de mezclas de raza fueron los de madres blancas y padres hispanos (27.9%) y los de madres hispanas y padres blancos (24.4%).

En el caso de los varones con hipospadias, se observó una disminución en el riesgo (razón de riesgos ≤ 0.6 , ajustada para edad materna, educación y paridad,) entre los nacimientos de grupos de varias mezclas de raza comparados con los nacimientos de ambos progenitores de raza blanca, utilizado como grupo de referencia: madre blanca-padre hispano RR 0.6, IC95% 0.5-0.7; hispana-blanco RR 0.6, IC95% 0.5-0.8; hispana-hispano RR 0.4, IC95% 0.3-0.5; blanca-negro RR 0.8, IC95% 0.6-1.2; negra-blanco RR 1.2, IC95% 0.7-2.0; negra-negro RR 0.7, IC95% 0.6-0.8; blanca-asiático RR 0.4, IC95% 0.2-0.9; asiática-blanco RR 0.4, IC95% 0.2-0.7 y asiática-asiático RR 0.5 IC95% 0.4-0.6. Los riesgos disminuidos de hipospadias fueron comparables entre nacimientos de madres blancas y padres hispanos (RR 0.6; IC95% 0.5-0.7) y en los nacimientos de madres hispanas y padres blancos (RR 0.6; IC95% 0.5-0.8) en relación a los nacimientos cuando ambos progenitores fueron de raza blanca. Un patrón similar de disminución de riesgo fue observado entre los pares de nacimientos de mezclas de raza con un progenitor asiático y un progenitor blanco. Además los RR fueron similares entre los nacimientos de ambos progenitores no blancos y los nacimientos de mezclas de raza con sólo un progenitor no blanco.

En un análisis de registros del NIS (25), las tasas de incidencia variaron dramáticamente por raza ya que la incidencia más alta de MCP fue en RN blancos (9.2/1000), seguido de negros (7.5/1000), asiáticos (5.0/1000) e hispanos (4.7/1000) ($p < 0.0001$). De manera global, los RN blancos tuvieron

una incidencia significativamente mayor de MCP que los no blancos (9.2/1000 vs 6.0/1000). Estas asociaciones persistieron en un modelo multivariado: hispanos RM 0.58 (IC95% 0.56-0.59), negros RM 0.84 (IC95% 0.82-0.85), otros RM 0.71 (IC95% 0.69-0.72), valor perdido RM 0.83 (IC95% 0.82-0.84) y blancos RM 1.

En Washington (26) se identificó que los infantes nacidos de mujeres no blancas estuvieron consistentemente en un riesgo disminuido de hipospadias (raza negra RM 0.67, IC95% 0.51-0.89; asiáticas RM 0.55, IC95% 0.43-0.71; otras RM 0.75, IC95% 0.53-1.05; raza blanca RM 1), con el riesgo más bajo observado en infantes de mujeres hispanas (RM 0.46; IC95% 0.37-0.58).

En EE.UU. un análisis de casos-contróles que tuvieron fecha de nacimiento de octubre de 1997 a diciembre de 2000 (National Birth Defects Prevention Study, NBDPS), se encontró que la mayoría fueron blancos no hispanos (71% vs 62%). Para raza materna negra no hispánica hubo 14% casos vs 11% de controles (RM no ajustada, RMna 1.1, IC95% 0.8-1.5; RM ajustada, RMa 1.2, IC95% 0.9-1.7), de madres hispanas hubo 10% de casos vs 22% de controles (RMna 0.4, IC95% 0.3-0.6; RMa 0.6, IC95% 0.4-0.8) y «otras razas» se presentaron en 4% de casos y 4% de controles (RMna 0.8, IC95% 0.5-1.4; RMa 0.9, IC95% 0.5-1.6); se concluyó que sólo las madres de los casos tuvieron menor probabilidad de ser hispanas (41).

Distribución por localización del meato uretral

La mayoría de las estimaciones de prevalencia en Europa y en EE.UU. presentan un rango máximo de 3 por 1000 nacimientos, con dos tercios a tres cuartos de casos siendo glandulares o coronales (16).

Una de las primeras series de casos de hipospadias realizada en un solo hospital de Michigan (1961-1967) identificó 50 familias con casos de hipospadias, de los cuales 20 (40%) fueron de tipo glandular, 23 (46%) de tipo peneano y 7 (14%) de tipo penoescrotal o perineal (42). Un estudio epidemiológico descriptivo de hipospadias simple en un área definida del Sur de Gales (1964-1967) identificó 93 casos, de los cuales 79 (85%) fueron glandulares o coronales, 13 (13.9%) peneanos y uno (1.1%) perineal (43). La

serie de pacientes de la Clínica Mayo (19), reportó una prevalencia relativamente alta de 4 por 1000 nacimientos, pero también una proporción alta de casos glandulares y coronales (87%), sugiriendo un diagnóstico más completo de casos glandulares y/o un cambio en el límite entre lo «normal» y lo «anormal».

En el ECLAMC (31) se analizaron 324 registros: distal (glandular o coronal) 233 casos (71.91%); proximal 60 casos (18.52%); y no especificado 31 casos (9.57%). En un estudio de casos y controles en la región de Emilia Romagna del norte de Italia (1978-1983), la distribución de los 168 casos de hipospadias fue: 126 (75.0%) tipo I (leve), 36 (21.4%) tipo II (moderado) y seis (3.6%) tipo III (grave) (44).

En un estudio prospectivo de MC genitourinarias en Corea (28) se identificaron 17 casos de hipospadias: 6 coronales (35.3%), 10 peneanos (58.8%) y uno penoescrotal (5.9%). En Alemania (1993-1994) de 500 varones adultos, 13% tuvieron hipospadias anterior (65 por 1000 nacimientos), de los cuales el 75% fue glandular, 23% coronal y 2% subcoronal. La alta proporción de hipospadias glandular en este estudio pudiera estar relacionada con la medición y designación del límite «normal/anormal» en varones adultos (45).

En la revisión de admisiones a 2 UCIN (24), la gravedad del hipospadias estuvo disponible en solo una unidad: hipospadias anterior 65% de los casos, medio en el 12% y posterior en el 23%. En España (15) se identificó que el 8.9% presentaban hipospadias proximal, el 13.6% medio y el 77.5% hipospadias distal. En el Oeste de Australia (27) el hipospadias fue leve en el 84%, moderado-grave en el 11% y no especificado en el 5%.

EMBRIOLOGIA

Formación de la uretra masculina

Desde el punto de vista embriológico y anatómico el aparato urinario y el aparato genital guardan íntima relación. Los dos provienen de una cresta mesodérmica común (mesodermo intermedio) situada a lo largo de la pared posterior de la cavidad abdominal y en un período inicial los conductos

excretorios de ambos sistemas desembocan en una cavidad común, la cloaca (46).

Desarrollo del tubérculo genital a partir de los pliegues cloacales (uretrales)

A finales del primer mes de gestación el intestino posterior y el futuro sistema urogenital alcanzan la superficie del embrión a nivel de la membrana cloacal sobre la superficie ventral. Esta membrana se forma en el extremo caudal del disco embrionario y se compone de células ectodérmicas y endodérmicas firmemente unidas, sin mesodermo intercalado, su función es actuar como una barrera entre la cloaca y una depresión ectodérmica conocida como proctodeo (47).

En la tercera semana de desarrollo, las células mesenquimatosas originadas en la región de la línea primitiva emigran alrededor de la membrana cloacal y forman un par de leves eminencias, los pliegues cloacales. En dirección craneal a la membrana cloacal, los pliegues se unen y forman el tubérculo genital. En dirección caudal, los pliegues cloacales se subdividen en pliegues uretrales (anteriores) y pliegues anales, (posteriores). La membrana cloacal es dividida por el tabique urorectal en una mitad posterior o anal y en una mitad anterior llamada membrana urogenital. Tres protuberancias aparecen alrededor de la última estructura. La protuberancia más cefalizada es el tubérculo genital. Las otras dos protuberancias son las eminencias genitales, que flanquean la membrana urogenital a cada lado (48).

Origen del seno urogenital

Por otra parte el tabique urorectal divide a la cloaca en el seno urogenital y en el intestino posterior. El tabique urorectal es derivado de la unión medial progresiva de los pliegues longitudinales sobre las paredes laterales de la cloaca y cuando la fusión de estos pliegues alcanza el nivel de los pliegues cloacales, los últimos se unen de manera similar para formar el rudimento perineal, lo cual sugiere que la formación de la uretra puede también llevarse a

cabo por la migración medial y la fusión del mesodermo colocado lateralmente (49).

Desarrollo de la placa uretral, surco uretral y uretra

Es ampliamente aceptado que la cloaca se extiende distalmente a través del tubérculo genital en desarrollo mediante la proliferación del epitelio endodérmico de su pared anterior para formar la placa uretral, la cual crece anteriormente en el mesodermo del tubérculo genital y permanece en contacto con el ectodermo que cubre la superficie medio caudal del tubérculo genital en el surco cloacal. Sin embargo, de acuerdo a otra hipótesis, el ectodermo que recubre el surco cloacal prolifera para formar la placa uretral y la última es por lo tanto de origen ectodérmico. Otros reconocen a la placa uretral como resultado de la yuxtaposición de las paredes cloacales.

La placa uretral es considerada solamente el precursor de la uretra glandular, el resto de la uretra peneana se desarrolla del seno urogenital en sí mismo. Otros proponen que la placa uretral es el precursor de la totalidad de la uretra peneana. La relación de la placa uretral y la membrana cloacal –así como su papel en la patogénesis de anomalías del desarrollo– es pobremente entendida. Algunos plantean que la extrofia de vejiga y el epispadias resultan del excesivo alargamiento de la membrana cloacal de manera temprana en el desarrollo, mientras que el hipospadias es considerado por la mayoría como resultado de la falla de fusión de los pliegues uretrales, van der Putte postula que es la consecuencia de un defecto en la membrana cloacal (50).

Al desintegrarse la placa uretral da como resultado un surco medio profundo sobre la superficie del tubérculo genital, llamado el surco uretral. Este es posteriormente transformado en la uretra por la fusión de los pliegues cloacales (uretrales), que flanquean sus lados. Estos pliegues se fusionan uno con otro de manera ventral desde el nivel del perineo y transforman el surco uretral en la uretra esponjosa. También se ha propuesto que la totalidad de la uretra glandular se forma por la fusión de los pliegues uretrales al igual que la del mango. De acuerdo a Glenister y Altemus, la porción proximal de la uretra

glandular es formada por la fusión de los pliegues uretrales mientras que su porción distal es derivada de un plegamiento del epitelio de la superficie. Otros consideran que la uretra glandular es el resultado de un crecimiento hacia adentro por parte del ectodermo de la punta del glande.

En contraste, van der Putte (en cerdo) y Kluth (en rata) rechazaron la teoría tradicional y generalmente aceptada de que la uretra está formada por la fusión de pliegues, al negar la existencia de cualquier clase de surco al igual que la fusión de pliegues sobre la superficie inferior del tubérculo genital. De acuerdo a ellos, el tabique urorectal, el cual divide la cloaca y forma el perine, se extiende ventralmente mediante un crecimiento intrínseco a lo largo de la orientación caudal del falo en desarrollo, empujando la apertura urogenital distalmente hacia su punta para formar la uretra peneana. Por consiguiente, propusieron que la uretra es formada como resultado del crecimiento ventral del mesodermo perineal, longitudinalmente a lo largo del falo.

Por lo tanto los escenarios contrastantes en relación al origen del tabique urorectal (si éste se origina del crecimiento intrínseco del pliegue medial o de la fusión de los dos pliegues laterales) han sido extendidos hacia la uretra. De esta manera se cuestiona el punto de vista tradicional, lo cual es importante, ya que este ha proporcionado el fundamento sobre el que fueron construidas las hipótesis relacionadas a la patogénesis de las malformaciones urogenitales incluyendo el hipospadias.

Desarrollo del tubo uretral a partir de la fusión de cuatro pares de pliegues

Estudios recientes en modelo murino utilizando cortes transversales y coronales de embriones macho en el día E11 al E20, han permitido mediante reconstrucción tridimensional asistida por computadora, obtener información relevante sobre la embriología del sistema urogenital masculino para explicar alteraciones del desarrollo como el hipospadias. Estos trabajos han demostrado que la formación de pliegues mesodérmicos y la subsiguiente fusión subepitelial del mesodermo de estos pliegues a través de la línea media, desempeñan papeles clave en la formación del tubo uretral. La fusión procede

como una ola moviéndose distalmente a lo largo del eje del tubérculo genital. Cuatro pares de pliegues están involucrados en la formación de la uretra (uretral, frenular, prepucial y lacunar). Todos actúan de manera similar durante la formación de sus porciones correspondientes.

Del período E14 a E16 la fusión de los pliegues cloacales (uretrales) lleva a la separación de la cloaca fálica endodérmica desde el ectodermo superficial y resulta en la formación de la uretra del mango y de los dos tercios proximales de la uretra glandular. La placa uretral simplemente representa la yuxtaposición temporal de las paredes de la cloaca fálica en el mango distal y en el glande proximal.

Durante el período E17 a E18, en los dos tercios proximales del glande el mesodermo profundo del pliegue prepucial es continuo con el mesodermo superficial de los pliegues cloacales y con este forma una estructura compuesta, el pliegue frenular. La fusión subsiguiente de los pliegues frenulares lleva a la separación de la placa uretral ya escindida de la superficie y da como resultado la formación de la uretra glandular proximal y el frenillo prepucial. Esta parte es derivada del epitelio de la placa uretral (cloacal) y por lo tanto esta recubierta con endodermo.

En relación al desarrollo en el humano, los hallazgos de Glenister son consistentes con lo mencionado. Por consiguiente, mediante la fusión de los pliegues uretrales, el epitelio de la uretra bulbar es derivado de la cloaca fálica mientras que los de la uretra esponjosa y la uretra glandular proximal son derivados de la placa uretral. Glenister y Altemus han mostrado que los pliegues uretrales y las extremidades caudales adyacentes de los pliegues prepuciales se fusionan simultáneamente para formar la pared caudal y el frenillo de la uretra glandular proximal, respectivamente. Sin embargo, ellos describen un surco uretral profundo que se extiende a lo largo del área caudal del mango a la base del glande posterior para la formación de la uretra. Por lo tanto, parece que el desarrollo de la uretra en el hombre puede diferir de la del ratón sólo en que la parte ventral de la membrana cloacal presenta disrupción a lo largo de toda su longitud. De esta manera, en el hombre, un surco

longitudinal profundo (el surco uretral definitivo) puede llegar a existir antes de que los pliegues uretrales comiencen a fusionarse.

La uretra glandular distal se forma en dos etapas. De E18 a P1 los bordes de los pliegues prepuciales, que son continuos proximalmente con los pliegues frenulares ya fusionados, se fusionan y sobresale el surco lacunar. De E19 a P1 los pliegues lacunares –que son continuos proximalmente con los pliegues frenulares fusionados– se fusionan y separan el surco lacunar de la superficie del glande. Mientras realizan esto, permanecen continuos superficialmente con el mesodermo prepucial para completar el frenillo. Su fusión resulta en la formación del tercio distal de la uretra glandular. Ésta es revestida solo con ectodermo. Debido a que los pliegues lacunares se desarrollan desde la parte apical del glande distal a los pliegues cloacales, difieren de estos aunque son continuos dorsalmente con ellos. Desde el inicio el ectodermo que cubre el surco lacunar está en contacto con y a nivel del endodermo profundo de la placa uretral distal. Estos epitelios llegan a formar el recubrimiento de la uretra glandular proximal y distal, respectivamente.

Durante la formación de la uretra glandular proximal, la fusión de las extremidades caudales de los pliegues prepuciales coincide con la fusión de los pliegues uretrales. Durante la formación de la uretra glandular distal, la fusión de las extremidades caudales de los pliegues prepuciales precede la fusión de los pliegues lacunares. Estudios en modelo murino proponen que la formación de la uretra en su totalidad es resultado de olas de migración subepitelial del mesodermo de manera próximo distal. Por lo tanto, para que el mesodermo de las extremidades caudales de los pliegues prepuciales llegue a ser continuo, la fusión de los pliegues uretrales debe progresar de manera normal al menos hasta la base del glande. Con esto y dado que las extremidades caudales de los pliegues prepuciales son continuas con ellos a este nivel, su fusión proporciona un puente de mesodermo transmedial mediante el cual la fusión del último puede comenzar y progresar distalmente. Por lo tanto, en el hipospadias donde la fusión normal de los pliegues uretrales a este nivel falla al momento de llevarse a cabo, este puente mesodérmico está ausente. Por consiguiente, los núcleos mesodérmicos de las extremidades caudales de los

pliegues prepuciales no pueden fusionarse y se forma un prepucio encapuchado. El hipospadias a niveles más distales está asociado con la fusión de los pliegues uretrales al menos en la base del glande. Por ello, en el hipospadias glandular distal puede llevarse a cabo el desarrollo prepucial normal. Esto es consistente con las observaciones de que una vez iniciada la fusión de los pliegues prepuciales ésta puede proceder independientemente de la fusión de los pliegues lacunares/uretrales.

Posterior a la fusión de los pliegues mesodérmicos, el incremento en su volumen intersticial puede desempeñar un papel importante en el crecimiento en longitud del falo, debido a que el aumento en el espacio intersticial del mesodermo y la presión de la turgencia, generada por la acumulación progresiva de los mucopolisacáridos de la matriz extracelular sintetizados por las células del mesodermo, desempeñan un papel clave en el crecimiento durante la embriogénesis. Se ha demostrado que el incremento en el volumen intersticial durante la fusión de cada tipo de pliegue está asociado con un incremento correspondiente en la tasa de crecimiento de la parte relacionada del tubérculo genital. Mas aún, en aquellos casos en los cuales los pliegues mesodérmicos fallan al momento de fusionarse (hipospadias), la longitud del área caudal del falo es menor que la del área rostral de tal forma que el falo esta curvado caudalmente (cuerda). Tanto la falla del incremento en el volumen intersticial del mesodermo (que puede ser desencadenada por la fusión de los pliegues normales) como la persistencia de la placa uretral pudieran dar cuenta de esta malformación (51).

Hipótesis sobre el origen embrionario del hipospadias:

Estos estudios presentan una hipótesis nueva para el desarrollo de la uretra en su totalidad. Esto supone una serie de eventos de fusión entre una variedad de pliegues. Cada par de pliegues se comporta de una manera similar acarreado una ola de movimiento distal de crecimiento del mesodermo dirigido medialmente, que conduce a la compresión epitelial y al desplazamiento seguido de la fusión de pliegues. El mesodermo y el epitelio permanecen separados e inconfundibles durante todo el trayecto y a diferencia

de la fusión de los pliegues palatinos la transformación epitelio mesénquima no se lleva a cabo. Las olas de fusión ocurren más o menos secuencialmente para involucrar la mayoría de la longitud del falo. La hipótesis basada en los presentes estudios, proporciona una base firme para las explicaciones de una amplia gama de anomalías. La falla de estos procesos conduce a hipospadias y a las malformaciones relacionadas de cuerda y prepucio en capuchón. Los defectos que ocurren temprano en el desarrollo que distorsionan la morfología cloacal normal pueden también impedir este proceso y pueden conducir a una variedad más compleja de MC. Los defectos proximales en la continuidad del epitelio de la membrana cloacal pudieran dar cuenta del ano imperforado y de la fístula urorectal. Los defectos localizados más distalmente pueden dar cuenta de formas más complejas de hipospadias en particular aquellas asociadas con una uretra accesoria y no con una placa o surco uretral (51).

FACTORES DE RIESGO

Edad materna

En la década de 1970 no se encontraron diferencias entre casos-testigos de hipospadias en relación a edad materna (19, 42, 43, 52), pero estos trabajos se basaron en muestras pequeñas. En contraparte en un estudio (1961-1966) de 5,548 casos de hipospadias, se observó una incidencia elevada en los grupos de mayor edad (53). Después Taffel reportó que las tasas de hipospadias fueron las más altas entre las madres de 40-49 años de edad en nacimientos en EE.UU. de 1973 a 1974 (54).

El ECLAMC (31) no encontró un efecto de edad materna sobre hipospadias, pero un segundo análisis (32) mostró una correlación de 0.74. El JISEH (33) identificó que Hungría, España y México-RYVEMCE tuvieron una mayor incidencia de hipospadias conforme aumenta la edad materna.

En un análisis de nacimientos de 1969 a 1994 en EE.UU. se observó que la mediana de edad al primer nacimiento incrementó de 21.3 a 24.4 años y la proporción de las madres con su primer nacimiento a una edad de 30 años o

más, pasó de 4.1% a 21.2%. Debido al aumento significativo en el número de mujeres que posponen su primer embarazo hasta mediados de la década de los 30 años, recientemente se ha investigado si el incremento en la edad materna es un factor de riesgo independiente para hipospadias (55).

Un análisis del NYSDHCMR / CBDMP (22) que estratificó por edad materna encontró que ésta se encuentra significativamente asociada con el hipospadias y es más evidente para casos graves. En California se observó un aumento del 50% de casos graves en hijos de madres mayores de 35 años, comparado con madres menores de 20. Para todos los casos de hipospadias se identificó un incremento del 20% en madres de 35 años o más comparado con madres menores de 20 y con madres de 20 a 24 años. En un segundo análisis del CBDMP (23) la edad materna igual o mayor a 35 años comparada con una edad menor o igual a 25, se asoció con al menos un incremento de 50% de riesgo para hipospadias aislado grave (RRa 1.76, IC95% 1.31-2.36), aislado leve (RRa 1.52, IC95% 1.05-2.21), no aislado grave (RRa 2.02, IC95% 1.18-3.46) y no aislado NE (RRa 1.99, IC95% 1.30-3.05).

En un estudio de edad materna y defectos no cromosómicos al nacimiento, (MACDP, 1968-2000), la estimación del efecto se calculó con categorías de 5 años para edad materna con el intervalo de 25-29 años como referencia ajustando para raza materna, paridad, género del infante y año de nacimiento. De los defectos al nacimiento analizados, la asociación más fuerte con edad materna avanzada (35-40 años) fue observada en hipospadias de segundo y tercer grado (RMa 1.85, IC95% 1.33-2.58) (56). Un análisis de casos de hipospadias con ésta gravedad (41) mostró que las mujeres de 30 a 34 años tuvieron 1.8 veces más riesgo (IC95% 1.4-2.4) y las del grupo de 35 años o más tuvieron 2.1 veces más riesgo (IC95% 1.5-2.8) de dar a luz un infante con hipospadias al compararse con mujeres menores de 25 años (41).

En Washington (26) se identificó que el riesgo de hipospadias aumentó al incrementarse la edad materna oscilando de una RM de 1.12 (IC95% 0.94-1.34) para infantes de madres de 20 a 24 años, a un RM de 1.70 (IC95% 1.17-2.48) para madres mayores de 40 comparado con mujeres menores de 20

años; la tendencia lineal fue significativa. En Escocia (10) un análisis de MC genitales, de las cuales el hipospadias representaba el 73%, mostró que la tasa fue mayor en el grupo de mayor edad materna (29-31 años; RM 1.18, IC95% 1.03-1.34) comparado con el grupo de menor edad (< 22 años, RM 1) (10).

En el estudio de 2 UCIN (24) los casos de hipospadias nacieron de madres de edad más avanzada (29 ± 0.6 años) comparados con controles (27.6 ± 0.8), pero la diferencia no fue significativa. En España (15) no se encontró significancia estadística entre la gravedad del hipospadias y edad.

Edad paterna

Se ha demostrado que la edad paterna avanzada está asociada con un aumento en el número de mutaciones de novo que pueden dar como resultado MC raras o síndromes en la descendencia, sin embargo pocos estudios han evaluado el efecto sobre el riesgo de defectos al nacimiento más comunes como el caso del hipospadias.

El ECLAMC (31) no encontró evidencia de un efecto de edad paterna sobre la incidencia de hipospadias, pero un segundo análisis (32) identificó una correlación de 0.52. En población europea (Sur de Bavaria) se observó una tendencia hacia las clases etarias bajas en los padres de infantes con hipospadias (57) al igual que en un análisis del BCHSR (58) donde los varones menores de 20 años tuvieron mayor riesgo de tener hijos con hipospadias. En España (15) no se encontró significación estadística entre la gravedad del hipospadias y la edad paterna.

Nivel socioeconómico

Existe poca información sobre la variabilidad del riesgo de hipospadias de acuerdo al nivel socioeconómico (NSE) y los reportes que existen son inconsistentes. en relación a la inequidad de clases sociales para ésta malformación congénita.

Un primer estudio examinó la asociación entre el NSE y los defectos al nacimiento utilizando datos del BCHSR (1952-1973), e identificó una tendencia estadísticamente significativa para hipospadias (un aumento en el RR con una disminución del NSE) (59). En Inglaterra (1986-1993), se reportó que las clases socioeconómicas más bajas tuvieron un mayor riesgo de MC no cromosómicas, pero no se especificó nada sobre MC genitales (60). En población escocesa (10) las mayores tasas de prevalencia (por 1000) se encontraron en las clases sociales menos afectadas para todas las MC genitales, incluyendo el hipospadias, con tasas de 5.6 y 4.1 respectivamente. El análisis multivariable no mostró una asociación consistente con el NSE. En EE.UU. (25) se identificó que después de ajustar por año, raza, tipo de seguridad social y región, los momios para MCP, de las cuales el hipospadias representaba el 68.3%, fueron 19% mayores para el NSE más elevado comparado con el NSE más bajo (IC95% 1.17-1.21).

El grado de educación materna (EM) es un marcador del NSE. En el ECLAMC (32), se encontró una correlación significativa entre el grado de EM y el hipospadias. En el CBDMP (23) la EM elevada (> 12 años) se asoció con un incremento cercano al 50% en el riesgo de hipospadias leve aislado (RRa 1.45, IC95% 1.04-2.02) y grave aislado (RRa 1.47, IC95% 1.12-1.93), mientras que las estimaciones para educación superior (12 años) fueron casi de uno para los otros grupos. En el NBDPS (41) las madres de pacientes con hipospadias presentaron mayor probabilidad de tener 4 años o más de educación universitaria (RMna 2.2, IC95% 1.7-3.0; RMa 1.5, IC95% 1.1-2.1).

Fertilidad

El hipospadias puede estar relacionado a subfertilidad parental. En el caso de la subfertilidad paterna, se ha reportado (19) una mayor proporción de alteraciones testiculares que pudieran afectar la espermatogénesis y la calidad del semen entre los padres de casos con hipospadias.

Un estudio del Hungarian Congenital Abnormality Registry (HCAR, 1985-1987), evaluó muestras de semen de 25 padres de pacientes con hipospadias

aislado y 50 padres controles. Las características macroscópicas no fueron estadísticamente diferentes al igual que la media de densidad espermática. En contraparte la motilidad fue menor en los espermatozoides del grupo con hipospadias, además su clasificación morfológica, principalmente cabezas pequeñas, fue significativamente mayor en el grupo de pacientes. El 24% de los padres de varones con hipospadias, reportaron antecedentes de subfertilidad, que ameritó tratamiento médico, mientras que en los controles sólo el 6% tuvieron este antecedente, lo cual es una diferencia estadísticamente significativa (61).

Algunos de los factores que permiten evaluar la fertilidad materna son la media de paridad, el número de embarazos, el número de abortos espontáneos e inducidos y los períodos de infertilidad previos al caso índice, así como los antecedentes menstruales tales como la edad de la menarca y las características del ciclo menstrual (regularidad, duración, ciclos anovulatorios).

El ECLAMC (31) no encontró diferencias entre las madres de casos y controles en relación a subfertilidad, medida por la media del número de años entre embarazos. La frecuencia de abortos espontáneos fue 12.8% y 10.8% en la hermandad de los casos y controles, respectivamente; sin ser una diferencia significativa.

Un análisis de 188 casos de hipospadias y 376 controles a partir de datos colectados de manera prospectiva del Swedish Medical Birth Registry (SMBR, 1982-1983), encontró que entre las madres de los casos el 6.9% reportó un período de infertilidad involuntaria de al menos un año comparado con el 7.4% en los controles; 9 y 18 mujeres, respectivamente, tuvieron un período de infertilidad de al menos 2 años de duración. Por lo tanto no hubo diferencia desde este punto de vista, destacando que la frecuencia de mujeres con infertilidad involuntaria por al menos un año en la población total fue del 7.6%. La RM para cualquier aborto espontáneo previo fue de 1.5 (IC95% 0.6-3.8) y para cualquier aborto inducido previo fue de 0.5 (IC95% 0.2-1.7), por lo cual no hubo diferencias significativas. Sin embargo, se observó una tendencia para más abortos espontáneos y menos abortos previos inducidos entre los casos (62). En un reporte previo (6) se encontró el efecto opuesto: pocos

abortos espontáneos en los casos comparados con controles pareados por edad y paridad. Si ambos materiales se suman, 28 de 213 madres de infantes hipospádicos tuvieron uno o más abortos espontáneos previos (13.1%) y 54 de 433 controles (12.5%).

Un estudio internacional basado en 846 pares de casos-contrales nacidos de septiembre de 1986 a marzo de 1989, colectados de 8 programas de vigilancia de malformaciones alrededor del mundo: Australia, Dinamarca, Francia, Italia, México (RYVEMCE), Sudamérica, España y Suecia, identificó que al preguntar a las madres si trataron de concebir sin éxito por más de 6 meses, entre las que respondieron hubo más casos que controles (16.2% vs 14.2%) que citaron un período de infertilidad, pero la diferencia no fue significativa (RM 1.36, IC95% 0.89-1.57). Más casos que controles reportaron un período de infertilidad de 6 a 12 meses, mientras que no hubo diferencias para infertilidad que durara más de un año. En 59 pares, el caso pero no el control fue infértil entre 6 a 12 meses y en 43 pares lo opuesto fue verdad; esta diferencia no fue significativa en una prueba de dos colas (RM 1.37, IC95% 0.93-2.03).

Los casos tuvieron menos embarazos previos y no hubo diferencias en las tasas de abortos previos inducidos (RM 0.97, IC95% 0.71-1.33) ni en los antecedentes menstruales. Al dividir el material de acuerdo a historia familiar de hipospadias, la diferencia en la tasa de infertilidad fue casi significativa en los casos positivos (RM 1.37, IC95% 0.97-1.94), pero no se identificó asociación en los casos negativos (RM 0.56, IC95% 0.19-1.66). En los casos con antecedente familiar de hipospadias y con tiempo para el embarazo conocido, el 88% concibieron en los 6 meses mientras que sus controles en el 77%, una diferencia no significativa (63).

En el estado de Nueva York (1970-1974) se encontró que la media de la edad de la menarca en las madres de casos con hipospadias fue significativamente tardía, pero la menarca retrasada (16 años) no fue más frecuente. Se presentó una menor proporción de la menarca a la edad de 10-11 años y una mayor proporción a los 13-15 años en los casos, de esta manera hubo un cambio hacia arriba dentro del rango normal. La regularidad de los

ciclos no difirió entre las madres de los casos y de los controles, sin embargo se presentaron menos ciclos menstruales asintomáticos en las madres de los casos, lo que indicó una mayor tasa de ciclos anovulatorios (64).

En Italia (44) se identificó una mayor proporción de menarca temprana (≤ 10 años) en las madres de varones con hipospadias. Durante el embarazo índice, la amenaza de aborto se diagnosticó en el 17.4% de los casos y en el 10.4% de los controles. En Hungría (1975) la edad de la menarca en las madres de los casos con hipospadias no presentó diferencias, aunque la menarca después de los 13 años fue mayor en las madres de los casos (51.2%) comparada con controles pareados (41.2%). La concepción ocurrió de manera tardía en las madres de pacientes índice vs controles pareados; la tasa de concepción entre 1-3 meses fue menor (43% vs 58%) y la tasa a 13 meses o más fue mayor (32% vs 16%) (65).

El JISEH (33) identificó que la prevalencia de hipospadias varió de manera marcada entre diferentes poblaciones y existió una relación inversa con la fertilidad. Es decir hubo una mayor tasa de hipospadias en poblaciones en donde la fertilidad fue baja (juzgada por la media de paridad) y viceversa. En población española (15), el 1.2%, 3.1% y 11.36% de los progenitores de pacientes con hipospadias distal, medio y proximal, respectivamente, tuvieron antecedentes de problemas de fertilidad, por lo que se identificó que existían diferencias estadísticamente significativas al comparar –según la gravedad del hipospadias– la existencia o no de problemas de fertilidad previos.

Paridad

En el Sur de Gales (43) no se identificó asociación entre el hipospadias simple con paridad o edad materna. En EE.UU. (53), se observó una fuerte asociación entre el primer embarazo y el hipospadias, además de una disminución en la incidencia de hipospadias conforme el orden de nacimiento incrementó a partir de la posición primípara en cada grupo etario materno, excepto en el grupo de « ≥ 40 años» donde se identificó una tasa alta para los primeros nacimientos (134.8/100,000).

En Michigan (42) se encontró una media de orden de nacimiento de 2.08 para los casos y 2.77 para la población general, lo que aportó evidencia de un aumento en la probabilidad de hipospadias en varones con un rango de nacimientos tempranos. En Hungría (52) también se observó un porcentaje elevado de primeros nacimientos con hipospadias. En contraparte, el ECLAMC (31) no identificó relación entre el hipospadias y el orden de nacimiento.

En población neoyorquina (64) se evidenció que es más probable que el hipospadias ocurra en el primer embarazo (RR 1.27) destacando que la media de gravidez no fue diferente. Al analizar los pares caso-control, con embarazo previo al caso índice, el desenlace del primer embarazo en la madre de los casos fue con menor frecuencia de género masculino (RR 0.73) pero sin mayor probabilidad de que se presentara como muerte fetal. En Connecticut (24) la frecuencia de hipospadias también fue mayor en los infantes del primer nacimiento.

El estudio internacional JISEH (33) analizó el efecto de edad materna y paridad en combinación, encontrando un riesgo marcadamente incrementado en mujeres mayores de 40 años que tuvieron su primer hijo a esa edad, ya que su riesgo fue de 3-4 veces más el promedio. En otras clases etarias de paridad 1 o en otras clases de paridad de edad igual o mayor a 40 años, no se identificó un incremento en el riesgo.

El SMBR (62) identificó que las madres de los casos tuvieron un incremento significativo de complicaciones durante el parto, tales como contracciones débiles (RM 3.0, IC95% 1.3-6.8) y la necesidad de inducción del parto con oxitocina o prostaglandinas (RM 4.1, IC95% 2.0-8.3). La tasa de cesáreas también estuvo incrementada (RM 2.0, IC95% 1.0-4.0) pero la extracción vacum no mostró diferencias (RM 0.5, IC95% 0.2-1.7). Se identificaron dos factores «protectores»: una baja tasa de retención placentaria (RM 0.4, IC95% 0.0-1.7) y una baja tasa de sangrado intra y postparto (RM 0.4, IC95% 0.2-0.8). Para verificar la tasa aumentada de cesáreas, los infantes nacidos durante 1973-1981 con hipospadias aislado (1,736) fueron comparados con todos los nacimientos en Suecia durante ese período. El número de cesáreas entre las madres de varones con hipospadias fue 212 y el

número esperado (calculado de todos los varones y estandarizado para año de parto) fue 170.1, para una RM de 1.3 (IC95% 1.1-1.5). En este análisis tampoco se observó diferencia en la tasa de extracción vacum.

El CBDMP (23) demostró mediante RRa, un mayor riesgo de tipos específicos de hipospadias con mayor edad y nuliparidad. Las mujeres de 35 años o más que tuvieron su primer embarazo tendieron a estar en mayor riesgo de tener bebés con hipospadias grave aislado (RRa 1.76, IC95% 1.31-2.36) y grave no aislado (RRa 2.02, IC95% 1.18-3.46), comparadas con mujeres de 25 años o menos de edad.

Se ha postulado que el hipospadias esta asociado con baja paridad, lo cual se observó en un estudio en Washington (26) al identificar una menor frecuencia de cuatro o más nacimientos previos en las madres de los casos (4.9%) comparada con controles (6.4%). En un estudio de MC genitourinarias externas en población coreana (28), el 25.9% fueron hijos de madres nulíparas, el 51.9% de multíparas y en el 22.2% no se contó con esta información.

En el NBDPS (41) se observó que las madres del 59% de los casos y del 40% de los controles no tuvieron nacimientos previos al nacimiento índice (RM 2.7, IC95% 2.0-3.6); para paridad igual a 1 los resultados fueron 27% vs 34% (RM 1.4, IC95% 1.0-2.9) y para paridad de 2 o más, 14% vs 26% (RM 1), por lo que se concluyó que las mujeres primíparas tuvieron 2.7 veces más riesgo que las mujeres con 2 o más nacimientos vivos previos, de dar a luz un infante con hipospadias. Al analizar la combinación de edad materna y paridad se sugirió una modificación del efecto, con el mayor riesgo (RM 8.2, IC95% 5.0-13.6) entre las mujeres que fueron primíparas y de 35 o más años de edad. El índice de masa corporal (IMC) de la madre aumentó el riesgo asociado con edad y paridad; al comparar multíparas <30 años e IMC \leq 26 con primíparas >34 años e IMC>26, se observó un incremento de 17.8 veces el riesgo de dar a luz un infante con hipospadias (IC95% 7.5-42.3) y este riesgo se mantuvo después de ajustar para factores de riesgo potenciales como tratamientos y procedimientos de subfertilidad (41).

Exposicion en primer trimestre de la gestación

Factores físicos

Se ha planteado que factores externos pudieran estar involucrados en la etiología del hipospadias aislado. En el ECLAMC (31) se observó que la exposición a rayos X durante el primer trimestre del embarazo no difirió entre los casos de hipospadias y sus controles, al igual que en población italiana (44) donde tampoco se identificó asociación entre la exposición a radiación previa al caso índice y el hipospadias. Un tercer estudio en Alsacia, al noreste de Francia, durante 1979 a 1987, analizó la exposición a rayos X como factor de riesgo para hipospadias y determinó una RM de 0.61 (IC95% 0.05-1.21) (66).

En población española (15) del 77.5% de pacientes con hipospadias distal un 3.5% tuvo exposición a radiaciones durante el embarazo, del 13.6% con hipospadias medio el 4.7% estuvo expuesto a rayos X y del 8.9% de casos con hipospadias proximal el 11.36% presentó exposición a radiaciones durante el embarazo; solamente en este estudio se observó una diferencia estadísticamente significativa al comparar, según la gravedad del hipospadias las exposiciones a radiaciones ionizantes durante el embarazo.

Factores químicos

En un estudio prospectivo de embarazos en Alemania (1965–1972), se identificaron 33 pacientes con hipospadias, de los cuales 13 utilizaron medicamentos durante el primer trimestre. De los 5 pacientes que emplearon progestinas, uno utilizó además diacepam (DC), el segundo un antiespasmódico (AE), el tercero AE y sulfonamida (SN), el cuarto AE-SN-DC y el quinto sólo SN. Los restantes 8 que no utilizaron progestinas, se distribuyeron así: uno tomo DC, 3 antieméticos, 2 analgésicos, 1 laxantes y 1 castaña de indias. No existió ninguna diferencia significativa entre la ingesta de éstos fármacos por madres de infantes con y sin hipospadias (67).

En el ECLAMC (31), se observó que la ingesta de medicamentos durante el primer trimestre fue mayor en las madres de los infantes con hipospadias «aislado» (33.7%) y «asociado» (39.0%) que entre las madres control (20.4%), además el consumo de antieméticos fue significativamente superior en los casos. Brasil que tuvo la frecuencia más alta del total de casos

de hipospadias, seguido de Venezuela, tuvieron también la frecuencia más alta de ingesta general de medicamentos entre las madres de infantes afectados y Brasil tuvo además la mayor proporción de casos familiares.

Un segundo análisis del ECLAMC (32) encontró una correlación de 0.74 con la exposición a fármacos en el primer trimestre y confirmó esta exposición como factor de riesgo para hipospadias (RM 1.64, IC95% 1.23-2.19). Al calcular las RM de exposición prenatal a fármacos en una submuestra de regiones de alta frecuencia de hipospadias, como Brasil (RM 1.25, IC95% 0.78-2.00), y en submuestras con baja frecuencia (RM 1.73, IC95% 1.28-2.35), la exposición a fármacos fue identificada como factor de riesgo importante solo en áreas de baja frecuencia.

Kaupilla y col., demostraron en 1979 que la media de las concentraciones de gonadotropina coriónica humana (hCG) en mujeres con «hiperemesis gravídica» a las 7-8 semanas (40.8 ± 5.2 UI/ml vs 22.1 ± 1.4 UI/ml, $p < 0.001$), 9-11 semanas (38.1 ± 2.3 UI/ml vs 27.1 ± 2.1 UI/ml, $p < 0.0025$) y 12-14 semanas (35.9 ± 4.2 UI/ml vs 25.1 ± 1.7 UI/ml, $p < 0.005$) fueron mayores comparadas con mujeres sin este padecimiento, sin embargo no hubo diferencias entre los dos grupos en las semanas 15-20 de gestación. Por lo anterior se sugirió una relación causal entre las altas concentraciones de hCG y la «hiperemesis gravídica», la cual requiere tratamiento con antieméticos durante el primer trimestre, que comprende la mayor parte del período clave en el desarrollo de la uretra masculina, que de ser afectado puede ocasionar hipospadias (68).

El JISEH (33), concluyó que la subfertilidad en los progenitores de niños con hipospadias pudiera explicar la mayor ingesta de fármacos durante el embarazo. Un segundo estudio internacional (1986-1989) en 8 países (Australia, Dinamarca, Suecia, Francia, Italia, México-RYVEMCE, Sudamérica y España) encontró RM «significativamente» mayores de 1 para el uso de hormonas durante el período sensible, además de antibióticos y fármacos diferentes a sedantes, hormonas o antibióticos, después de la semana 16. Al analizar el uso de medicamentos durante el período «sensible» para hipospadias (semanas 8–16) no se observó un exceso de exposición a

antibióticos entre los casos, comparado con los datos combinados de los controles (RM 1.11, IC95% 0.71-1.74), pero dentro de los programas individuales los casos si estuvieron más expuestos. La RM para Australia, Dinamarca e Italia fue 2.66 (IC95% 1.21-5.83) y para el resto de los programas 0.64 (IC95% 0.35-1.16) (69).

En el Avon Longitudinal Study of Pregnancy and Childhood (ALSPAC), realizado en Bristol, Reino Unido (1991-1992) se identificó que de los medicamentos tomados en los primeros tres meses del embarazo, sólo uno resultó asociado de manera significativa con el hipospadias, la codeína / Anadin (RM 3.76, IC95% 1.47-9.62) (70).

En Suecia (SMBR, 1995-2004), se exploró la asociación entre uso de loperamida y MC, se encontró una RM 1.43 (IC95% 1.04-1.96). Se identificaron 7 niños con hipospadias cuando el número esperado era de 2.2 (RR 3.2, IC95% 1.3-6.6), pero este riesgo pudo ser aleatorio debido a que se realizaron múltiples comparaciones (71).

En Dinamarca la prevalencia de hipospadias y asma ha aumentado en los últimos años. Los glucocorticoides son la piedra angular en el tratamiento del asma y un estudio experimental mostró que el tratamiento con dosis suprafisiológicas de prednisona tiene un efecto inhibitorio en la fusión de los pliegues uretrales, ello ocasionó hipospadias en fetos de ratones macho, mientras que dosis bajas acentúan la formación de la uretra. Por lo anterior, con datos del Danish Hospital Discharge Registry (DHDR, 1989-2003) se analizó el uso de fármacos contra el asma así como los glucocorticoides sistémicos (GS) durante el primer trimestre y 90 días después de la concepción, sin identificar ningún incremento en el riesgo de hipospadias (antiasmáticos RM 0.9, IC95% 0.5-1.7; GS e inhalados RM 1.1, IC95% 0.4-2.7) (72).

Se ha sugerido que el uso de loratadina por mujeres embarazadas incrementa el riesgo de hipospadias en la descendencia masculina, motivo por el que se diseñó un meta-análisis (1989-2007) para evaluar la fuerza de asociación entre loratadina e hipospadias, el cual encontró que el uso de

loratadina no incrementó el riesgo de hipospadias (RMna 1.27, IC95% 0.73-2.33; RMa 1.28, IC95% 0.69-2.39) (73).

El hipospadias es una de las MC de genitales frecuentemente descritas en infantes expuestos prenatalmente a ácido valproico (AV). El ECEMC (1986-2004) analizó el riesgo de hipospadias en infantes RN expuestos a AV en el primer trimestre del embarazo, se encontró una RMna de 5.23 (IC95% 2.31-11.86) y una RMa de 5.71 (IC95% 1.78-18.36). La frecuencia de hipospadias en la población de estudio fue de 1.8/1000 nacimientos, lo que permitió calcular el riesgo específico para un infante con hipospadias nacido de una madre expuesta, el cual fue de 1 niño en 97 nacimientos de madres que utilizan AV durante el primer trimestre del embarazo (74).

El AV produce un aumento en las concentraciones del neurotransmisor ácido gama aminobutírico (GABA), el cual puede estimular la producción de la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH) que controla la biosíntesis y secreción de hCG. Además el GABA estimula directamente la secreción de hCG y la biosíntesis in vitro de ésta en el tejido placentario humano en el primer trimestre, por lo que parece lógico que el tratamiento con fármacos GABAérgicos tales como AV pudiera provocar un incremento en GnRH así como hCG y andrógenos fetales. Sin embargo se ha sugerido que el decremento en las concentraciones de andrógenos esta asociado con hipospadias, más que un incremento. En este sentido es relevante que la administración constante de GnRH desensibiliza a las gonadotropinas y lleva a una supresión de la secreción de LH y FSH, que da como resultado un decremento en la secreción de esteroides gonadales. Por lo tanto, el tratamiento a largo plazo con AV durante la gestación puede producir desensibilización de hCG y disminución de la testosterona fetal durante la primera mitad de la gestación, lo que favorece el desarrollo de hipospadias (74).

La enfermedad hipertensiva ocurre en el 5 al 10% de los embarazos y es la causa líder de mortalidad perinatal y materna a nivel mundial. El NBDPS (1997-2002) evaluó el riesgo de hipospadias grave en relación a presión arterial alta autoreportada y exposición prenatal a fármacos antihipertensivos en

varones con hipospadias aislado grave. Se observaron elevaciones moderadas para hipertensión (HT) materna no tratada (RMa 2.1, IC95% 1.6-2.9) y uso de medicamentos antihipertensivos durante el primer mes antes de la concepción hasta el cuarto mes del embarazo (RMa 1.4, IC95% 0.7-2.9), sin embargo la asociación fue más fuerte cuando los medicamentos se iniciaron después del cuarto mes (RM 5.0, IC95% 1.9-12.9) (75).

En la preeclampsia se ha postulado la falla en la transformación de las arterias espirales durante la placentación, como mecanismo para perfusión placentaria disminuida que a pesar de no manifestarse como HT clínica en el embarazo temprano, si podría ocasionar hipospadias. Al asumir que la medicación se utiliza con más frecuencia para tratar HT más grave y que las diferencias en las estimaciones ajustadas son reales, los hallazgos de un riesgo más elevado en usuarias de medicación tardía y un moderado riesgo en el grupo de HT no tratada, sugieren que el riesgo de hipospadias grave puede ser mayor en infantes de mujeres con insuficiencia placentaria más grave. Por lo tanto, el hipospadias grave y la HT tratada de manera tardía comparten un mecanismo común de insuficiencia placentaria. Debido a que el hipospadias ocurre en el embarazo temprano, se especula que la causa de este defecto pudiera estar relacionada a problemas de perfusión uteroplacentaria que preceden el reconocimiento y/o tratamiento de HT gestacional y preeclampsia (75).

Un estudio en la Universidad de Chicago (1988) evaluó 50 mujeres que concibieron mientras eran adictas a la cocaína (grupo I) y a 30 usuarias de múltiples drogas pero no de cocaína (grupo II) durante el primer trimestre del embarazo. De los infantes expuestos del grupo I, 9 presentaron una MC, mientras que solo un infante con estigmas de síndrome de alcohol fetal se identificó en infantes del grupo II. Entre los 9 infantes con MC expuestos a cocaína, 7 tuvieron una MC del tracto genitourinario y aunque no representaron un incremento estadísticamente significativo al compararlo con el grupo II, se consideró una observación importante, especialmente al tomar en cuenta los datos previos en animales. Dos casos tuvieron hipospadias de segundo grado con cuerda y testículos no descendidos además de hidronefrosis y ausencia de

los dedos 3-4 de la mano izquierda, y 2 varones más solo hipospadias de segundo grado (76).

La cocaína bloquea la recaptura de norepinefrina en las terminales nerviosas y da como resultado un incremento en las concentraciones circulantes de catecolaminas. Ello produce taquicardia, arritmias cardíacas, vasoconstricción e hipertensión arterial. Se ha demostrado que también genera disminución del flujo sanguíneo uterino debido a su acción vasoconstrictora, lo que pudiera ocasionar infartos de órganos específicos, además de que este flujo disminuido favorece la hipoxia fetal y desencadena retardo en el crecimiento intrauterino, factor de riesgo para hipospadias (76).

En la revisión de 2 UCIN (24), la información acerca del uso materno del alcohol, tabaco o drogas ilícitas estuvo disponible en un solo centro y ninguno de estos 3 factores estuvo significativamente asociado con el hipospadias.

El dietilestilbestrol (DES), un potente estrógeno sintético, fue prescrito a mujeres embarazadas entre 1938 y 1975 para tratamiento de aborto inminente y habitual. Al inicio de la década de 1970, los resultados de varios estudios mostraron que el uso de DES durante el embarazo, estaba asociado con un riesgo aumentado de adenocarcinoma vaginal y cervical de células claras en mujeres expuestas a DES in útero. Posteriormente, se reportó un efecto transgeneracional en animales, por lo que se llevó a cabo un estudio en todos los hijos de una cohorte alemana (OMEGA) de mujeres con diagnóstico de problemas de fertilidad (1980-1995) para comparar la tasa de prevalencia de hipospadias entre varones con y sin exposición materna a DES in útero. Se encontró una razón de prevalencias de 21.3 (IC95% 6.5-70.1). La edad materna o el tratamiento de fertilidad no afectaron el riesgo de hipospadias y los niños concebidos después de técnicas de reproducción asistida, tales como fertilización in vitro, no estuvieron en un riesgo incrementado de hipospadias, comparado con niños concebidos de manera natural (RM 1.8, IC95% 0.6-5.7). Estos hallazgos sugieren un riesgo aumentado de hipospadias en hijos de mujeres expuestas a DES in útero (77).

Un estudio en población húngara (65) encontró que la frecuencia del tratamiento médico preconcepcional en mujeres por infertilidad no mostró un

incremento significativo en el riesgo de hipospadias. Catorce madres de los pacientes índices (6.4%) fueron tratadas con citrato de clomifeno (4 casos), gonadotropinas (Choriogonin, 3 casos; Gestyl, 2 casos) o su combinación (5 casos). Las madres de los casos control reportaron una frecuencia similar (5.5%).

El clomifeno, un fármaco utilizado para inducir ovulación, está químicamente relacionado al DES. Debido a que el clomifeno tiene una larga vida media y los metabolitos han sido encontrados en muestras sanguíneas después de 22 días y en heces hasta 6 semanas después de la administración, la exposición fetal es posible si la madre tomó este fármaco previo a quedar embarazada. Por lo anterior, se investigó la asociación entre exposición a clomifeno e hipospadias, se utilizaron como casos a varones registrados en el EUROCAT del Noreste de Holanda (1981-2003), con MC con hipospadias no sindrómico, y como controles a VNV sin hipospadias, se incluyeron aquellos con defectos cromosómicos y monogénicos. Para hipospadias penoescrotal, la RM estuvo incrementada (6.08, IC95% 1.40-26.33); para las formas leve (1.15, IC95% 0.36-3.68) y moderada (0.99, IC95% 0.24-4.09) las RM no estuvieron significativamente aumentadas así como para hipospadias en general (1.27, IC95% 0.58-2.79) (78).

Un población española (15), no se identificó relación estadísticamente significativa entre la ingesta de fármacos en el embarazo y el tipo de hipospadias, aunque en los hipospadias escrotales fue más frecuente. Los hijos de padres sometidos a tratamientos de fertilidad presentaron hipospadias más graves, lo cual apoyaría el papel de los factores hormonales en la producción de ésta malformación. Un análisis de hipospadias de segundo o tercer grado (41) identificó que los tratamientos y procedimientos por subfertilidad materna estuvieron asociados con un incremento en el riesgo de hipospadias de 3.2 veces (RMna 3.2, IC95% 2.2-4.7; RMa 1.5, IC95% 0.9-2.3).

Exposición a anticonceptivos y agentes progestacionales

En 1970 Aarskog fue el primero en sugerir que el tratamiento de las mujeres embarazadas con hormonas (destacan progestinas) pudiera ocasionar

hipospadias. En una serie de 80 pacientes, encontró que en 5 existía el antecedente materno de tratamiento con progestinas en el embarazo temprano. Cuando la posición del meato uretral fue comparada con la semana de gestación en la que el tratamiento fue iniciado, pareció haber una concordancia entre los dos; la apertura más proximal fue encontrada en infantes de madres que habían sido tratadas en el primer mes del embarazo (79). Al aumentar el número de casos a 130 en 11 de ellos las madres utilizaron progestinas, e identificó que la región del glande es un área de predilección para el hipospadias cuando se utilizó acetato de medroxiprogesterona (MPA) (80).

Aarskog (43) sugirió que las progestinas causan hipospadias mediante la inhibición de la enzima fetal 3-hidroxiesteroide deshidrogenasa que hace su aparición en las células de Leydig del testículo antes que en cualquier otro tejido (independientemente del sexo fetal). La presencia de esta enzima, que es iniciada por hCG, y la evidencia experimental de que su inhibición en gónadas masculinas puede producir hipospadias, fue presentada por Goldman y Bongiovanni en 1967; la proliferación máxima de células de Leydig, la aparición de enzimas y el pico de concentración de gonadotropinas en sangre y orina, ocurren en la fase 3 de la organogénesis sexual. Una asociación importante entre el tratamiento con progestinas maternas y las concentraciones de gonadotropinas hipofisarias resultantes en humanos, fue descrito por Franchimont (1970), que encontró que las progestinas artificiales (tales como aquellas ingeridas en la anticoncepción hormonal) pueden reducir significativamente las concentraciones sanguíneas circulantes del componente de la hormona luteinizante de la gonadotropina en el sujeto humano por períodos de hasta dos meses y en algunos casos aún mayores.

Debido a que la progesterona es un intermediario temprano en la síntesis de todas las hormonas esteroideas (andrógenos, estrógenos, glucocorticoides), la progesterona exógena podría potencialmente alterar la producción de éstas hormonas vía inhibición por retroalimentación de las enzimas en la vías de síntesis de esteroides. La progesterona no es conocida como un inhibidor de la enzima de escisión de la cadena lateral del colesterol (CYP11A1), una enzima tasa-limitante en la vía de síntesis de esteroides, sin

embargo induce la expresión del RNAm de la proteína reguladora aguda de esteroides (StAR) y de la proteína en células de Leydig. La progesterona se ha demostrado que inhibe la 5- α -reductasa, otra enzima importante en el metabolismo de hormonas esteroideas. Sin embargo, éste es un efecto débil que ha sido solamente observado a concentraciones suprafisiológicas y en condiciones in vitro. La progesterona tiene un efecto antiandrogénico mediado por la supresión central de la liberación de GnRH, como se demostró en varones y también en fetos de ratas macho. Este efecto es visto después de dosis relativamente bajas de progesterona (50 mg en humanos, 2 mg en ratones). Experimentos en animales sugieren que la exposición a progesterona durante el desarrollo puede suprimir la producción de andrógenos y alterar el desarrollo sexual masculino (81). Se desconoce cuál de estos mecanismos puede contribuir a la asociación observada entre el riesgo de hipospadias y la ingesta materna de progesterona o sus derivados sintéticos.

En Minnesota (19), de 113 mujeres con infantes hipospádicos, 9 usaron anticonceptivos orales (ACO) en los 9 meses previos a su último período menstrual (UPM); en 113 controles, 5 los utilizaron, sin ser una diferencia significativa.

Uno de los primeros estudios sobre la etiología del hipospadias, llevado a cabo debido al incremento observado en la PN, se realizó en Noruega, donde se estudiaron 154 mujeres cuyos infantes tuvieron hipospadias. Dieciocho (11.7%) habían utilizado ACO durante el año antes de la concepción, 4 de ellas durante 2 meses previos a la concepción, y 2 habían utilizado ACO en el embarazo temprano (1.3%). Entre los 362 controles, 40 habían utilizado ACO durante el año previo a la concepción (11.0%), 17 durante los 2 meses previos a la concepción y 5 en el embarazo temprano (1.4%). La amenaza de aborto ocurrió en 17 casos (11.0%) y 25 controles (6.9%). El estudio no pudo confirmar un papel etiológico del tratamiento hormonal en el hipospadias (82).

En población húngara (52) se analizaron 178 pares de casos-contróles de hipospadias. El tratamiento con progestinas orales (Gestona) fue dado en 16 casos y 10 controles, y el tratamiento parenteral (Hormofort) en 11 casos y sólo 2 controles. Al combinar ambos tratamientos se observó una diferencia

significativa, pero no se especificó ninguna diferencia con respecto a la principal razón del tratamiento hormonal.

En población neoyorquina (64) se investigaron 99 pares de casos y controles de hipospadias. Las pruebas hormonales de embarazo fueron utilizadas en 7 casos y 2 controles (RR 3.5), mientras que los ACO fueron usados durante el embarazo en 1 caso y en 3 controles (RR 0.33). En ningún mes gestacional, durante el período de cierre de los pliegues uretrales, se observó que los casos tuvieran mayor probabilidad de haber estado expuestos a progestinas.

El ECLAMC (31), identificó que el 7.6% y 3.8% de las madres de los casos y controles, respectivamente, fueron tratadas con hormonas. La RM para el grupo de hipospadias aislado expuesto a hormonas sexuales fue $1.0364 \leq 2.201 \leq 4.9141$ y la frecuencia de sangrado materno en el primer trimestre fue superior en las madres de infantes con hipospadias aislado 6.2% vs controles 2.5%; $p < 0.05$. Un segundo análisis (32) identificó como factor de riesgo para hipospadias la exposición a hormonas en el primer trimestre del embarazo, RM 2.08 (IC95% 1.57-3.12). En el caso del sangrado vaginal en el primer trimestre, se observó una correlación negativa ($r = -0.42$) con la frecuencia de hipospadias, pero la RM no fue diferente de uno de manera global (RM 1.45, IC95% 0.81-2.59) ni en áreas de alta frecuencia (RM 1.15, IC95% 0.52-2.54), sólo en áreas de baja frecuencia (RM 2.19, IC95% 1.6-3.84).

En Alemania (67), se identificaron 33 pacientes con hipospadias (uno escrotal, 4 peneanos, 28 glandulares); 5 estuvieron (15%) expuestos a altas dosis de progestinas durante el embarazo temprano, a causa del tratamiento por amenaza de aborto, antecedente de abortos espontáneos o ambos. Además hubo 3 mujeres que utilizaron una prueba de embarazo con una combinación de progestinas y estrógenos. Un total de 403 (11.3%) casos del grupo control, tuvieron antecedentes de ingesta de progestinas y 148 (4.1%) habían utilizado una prueba hormonal de embarazo. El RR para hipospadias después de la exposición fue 1.75 (IC95% 0.5-4.4), se concluyó que la ingesta de progestinas durante el embarazo temprano no contribuyó de manera considerable a la incidencia de hipospadias en la población estudiada.

En población italiana (44), la amenaza de aborto ocurrió con más frecuencia en casos de hipospadias que en controles y el uso de progestinas como tratamiento también fue mayor en los casos, ambas diferencias fueron significativas. En Hungría (HCCSCA, 1980-1984) se evaluó la posible teratogenicidad del alilestrenol en el embarazo, indicado para prevenir abortos y parto pretérmino. Se observó que el 24% de las madres de neonatos normales recibieron alilestrenol mientras que la tasa fue del 30% en las madres de bebés con hipospadias aislado. La diferencia solamente fue significativa en 1980, lo cual coincidió con un decremento de la venta de progesterona en Hungría. La distribución temporal de la ingesta de alilestrenol mostró una ingesta máxima durante el tercer mes en las madres de pacientes con hipospadias aislado; se usó en el 44% y 58% de estas madres durante el primer trimestre o los primeros cuatros meses de la gestación, respectivamente. De manera global la diferencia no fue estadísticamente significativa en el período crítico de inducción del hipospadias. Este estudio no confirmó el hallazgo previo que sugirió un efecto teratogénico potencial de los progestágenos en el origen del hipospadias aislado, principalmente alilestrenol que representó el 92% de los fármacos progestágenos en Hungría (83).

Un segundo análisis del HCCSCA (65) encontró una correlación de 0.85 entre el uso de progestágenos y la PN de hipospadias aislado en Hungría. Al evaluar la PN en años consecutivos la correlación fue de 0.94. La tasa de terapia de apoyo hormonal incrementó en un 115% de 1972 a 1978, mientras que el aumento del hipospadias aislado fue 112% en el mismo período. Sin embargo éstas tendencias pueden ser engañosas, además de que en población inglesa se reportó una correlación negativa entre ingesta de progestágenos durante el embarazo y la prevalencia de hipospadias.

Un tercer análisis del HCCSCA (1980-1996), incluyó varones con hipospadias, varones sin MC y varones con MC diferentes al hipospadias. Entre los varones con hipospadias, el 0.43% tuvieron madres que reportaron uso de ACO en el embarazo temprano, mientras que el 0.35% de las madres de varones sin MC y el 0.55% de madres de varones con otras MC lo reportaron. De los casos de hipospadias, el 51.3% fue glandular, 45.7%

peneano y 3.0% penoescrotal, escrotal o perineoescrotal. De los casos cuyas madres reportaron uso de ACO, 46.2% fueron peneanos y 7.7% penoescrotales, escrotales o perineoescrotales. Se ajustó por orden de nacimiento, edad materna, empleo materno, diabetes materna y preeclampsia, y al comparar casos vs controles libres de MC, la RMna y la RMa para uso materno de ACO fue 1.22 (IC95% 0.68-2.19) y 1.21 (IC95% 0.67-2.17); el uso materno de ácido fólico no modificó las estimaciones. Al comparar casos vs varones con otras MC, la RMna y la RMa para uso de ACO fue 0.78 (IC95% 0.43-1.42) y 0.83 (IC95% 0.46-1.50). No se encontró un aumento en el riesgo de hipospadias en varones de madres con uso auto reportado de ACO durante el embarazo temprano (84). En población española (15) no se observó relación entre la ingesta de ACO antes del embarazo con el tipo de hipospadias.

Un primer estudio sueco (6) encontró 2 embarazos con el uso de ACO entre 57 mujeres con un infante hipospádico y ningún embarazo entre 54 mujeres control. Posteriormente (62) se identificó que de 48 casos que refirieron uso de ACO y tuvieron un varón con hipospadias, 5 continuaron el uso de ACO después del UPM, mientras que de 115 madres control, sólo 6 lo continuaron. Ninguna de las madres de los casos tuvieron un dispositivo intrauterino al momento del UPM pero 2 madres control lo tuvieron. Cinco madres de los casos llegaron a quedar embarazadas a pesar del uso de ACO, lo cual ocurrió en seis mujeres control. Estas diferencias no fueron estadísticamente significativas. Al sumar éstos dos estudios, la tasa de ACO en los embarazos es el doble entre las madres de infantes con hipospadias (2.9%) comparado con controles (1.4%), pero ésta diferencia puede ser aleatoria; RM 2.1 (0.7-6.1).

Un estudio internacional (85), encontró que no hubo diferencias en el uso preconcepcional de ACO entre casos de hipospadias y controles, con respecto al número de años de uso y tiempo entre la suspensión de ACO y el presente embarazo. A este material se sumaron datos de otras 2 fuentes: un estudio de casos-controles en España, (ECEMC, 1976-1986) y un estudio sueco basado en poblaciones (SMBR, 1983-1986). No hubo diferencias en la exposición a ACO en el embarazo temprano (RM 1.5, IC95% 0.7-3.1), ni en el

número de años de uso de ACO (RM 1.03, IC95% 0.87-1.22); tampoco se encontró evidencia de que el hipospadias esté de alguna manera asociado al uso de ACO antes de la concepción. La edad materna joven (<25 años) fue más común entre usuarias de ACO que entre no usuarias (RM 2.73, IC95% 1.31-5.72), al igual que el tabaquismo (RM 2.18, IC95% 1.01-4.66), por lo que ambos factores de riesgo estuvieron asociados con el uso de ACO en el embarazo temprano, pero la edad no estuvo asociada con el hipospadias. Después de estratificar por población y tabaquismo, la RM cambió marginalmente (1.36, IC95% 0.64-2.92).

En 1992 un segundo análisis basado en 846 pares de casos y controles (86), de los que México aportó 32 pares (28 distales y 4 proximales), tomó en cuenta que en 3 sistemas de vigilancia (Australia, Dinamarca y Suecia) el tratamiento con progestinas fue nunca o raramente utilizado para complicaciones del embarazo y en 5 programas (Francia, Italia, Sudamérica, España y RYVEMCE) se consideró que tales tratamientos fueron relativamente comunes. El 13% de los casos tuvo hipospadias proximal lo que indica una probable exclusión preferencial de los casos más graves en este estudio. La RM para hipospadias después de la terapia hormonal (TH) durante el embarazo fue de 2.8 (IC95% 1.2-6.9) pero no hubo correlación entre el tiempo de TH y la localización del orificio uretral, ni entre la gravedad de la malformación y la TH. Los programas con la tasa más alta de exposición a hormonas mostraron la RM más baja para sangrado durante el embarazo. Estos últimos hallazgos ponen en duda la asociación causal entre la TH y el hipospadias aislado. Se planteó como explicaciones alternativas el sesgo de memoria, del entrevistador o confusores no identificados.

El sangrado en el embarazo fue la indicación más común (73%) para TH (RM 2.3, IC95% 1.2-4.4) y al considerar solamente a la progesterona o sus derivados, la RM fue 2.3 (IC95% 1.01-5.15). Tanto el sangrado en el embarazo temprano (RM 8.58) como el desenlace en el embarazo previo (RM 4.13, notablemente muerte fetal) estuvieron asociados con la TH, pero una asociación también fue vista con el tabaquismo (RM 1.65) y con los problemas de fertilidad (RM 2.04). Como era de esperarse, los tratamientos hormonales fueron más

prevalentes en mujeres mayores de 30 años que en mujeres jóvenes (RM 1.54). Las asociaciones entre el sangrado, embarazo previo e infertilidad (RM 1.36, RM 1.20 y RM 1.30, respectivamente) fueron más débiles que las encontradas con la TH, sin embargo se observó una discreta tendencia para una asociación entre todas las variables y el hipospadias, excepto para edad (RM 0.99) y tabaquismo materno (RM 0.98) (86).

Al analizar la asociación entre la TH durante el período de cierre de los pliegues uretrales (8-16 semanas) y el desarrollo de hipospadias, después de estratificar por programa, sangrado, muerte fetal previa, problemas de fertilidad y tabaquismo, la RMa fue de 2.8 (IC95% 1.2-6.9), ligeramente superior a la RM cruda de 2.3. En el análisis del material de acuerdo a las formas glandulares de hipospadias contra otros tipos y acorde a historia familiar positiva para hipospadias y sin tal antecedente, se observó que no hubo diferencia definitiva en la exposición a hormonas entre las formas más leves (glandular) y las formas más graves, pero el efecto de las hormonas solamente fue observado en casos sin historia familiar positiva. Además fue posible comparar el efecto del factor confusor más importante, el sangrado en el embarazo temprano, sobre el riesgo de hipospadias en programas diferentes. La RM fue mayor en aquellos programas donde el uso de hormonas fue menos común (con la excepción de Dinamarca), mientras que la RM fue menor en aquellos programas donde se encontró un elevado uso de hormonas (Francia e Italia).

En un estudio de pacientes referidos a un centro de infertilidad en Australia (87), la MPA (Provera) fue dada oralmente a 449 mujeres de la 5^a-7^a semana de embarazo hasta al menos la semana 18. Los datos se registraron a partir de 2 grupos de tratamiento (aborto recurrente y amenaza de aborto) y fueron controlados con series pareadas. Se incluyeron 1016 embarazos, en los cuales la pérdida de embarazo temprano fue elevada en todos los grupos, significativamente en aquellas mujeres que tuvieron sangrado vaginal en el embarazo temprano. Hubo 15/366 (4.1%) infantes con MC en el grupo tratado con MPA y 15/428 en el grupo no tratado (3.5%). La diferencia no fue significativa y se consideró que la MPA no tiene riesgo de embriopatía, ni es probable que retenga un feto anormal que pudiera de otra manera ser

abortado. En el caso del hipospadias no hubo diferencias entre los dos grupos o cuando se comparó con otros datos del Western Australian Congenital Malformations Register, que reportó una incidencia de 1/200 varones. En el estudio se identificaron 2 casos entre 171 varones expuestos a MPA y la razón de verosimilitud fue insignificante ($G=3.16$; $P > 0.05$).

En Vancouver (1985-1988) fueron reportados 2 casos de hipospadias entre 53 varones concebidos como resultado de tecnologías de reproducción asistida. En el primero, el hipospadias fue penoescrotal en el varón de un par de gemelos dicigóticos y en el segundo caso el hipospadias fue glandular; ambos casos estuvieron expuestos a progestinas hasta la octava semana de gestación. Ésta incidencia incrementada planteó una posible asociación entre el hipospadias y la reproducción asistida (88).

Silver y col compararon 14 VNV con hipospadias concebidos por fertilización in vitro (FIV) vs 14 pacientes contemporáneos con hipospadias pero sin historia de FIV. La incidencia de hipospadias después de FIV fue 1.46% vs 0.27% sin FIV, lo cual representó un incremento de 5 veces el riesgo de concebir mediante FIV un infante con hipospadias ($p < 0.001$). Se observó una diferencia significativa en la exposición a progestinas gestacionales (100% en el grupo FIV vs 14% en el grupo control) (89).

Un análisis del NBDPS (1997-2000), con casos de hipospadias de segundo o tercer grado, identificó un incremento en el riesgo en infantes nacidos de mujeres que tomaron progestinas durante el embarazo temprano para ayudarlas a lograrlo o para prevenir complicaciones o pérdidas. El 8.4% de las madres de los casos y el 2.4% de las madres de los controles reportaron «cualquier ingesta» de progestinas relacionadas al embarazo de las 4 semanas antes hasta 14 semanas después de la concepción, lo que resultó en una RM de 3.7 (IC95% 2.3-6.0). Las RM para «cualquier uso» durante períodos más específicos tuvieron un rango de 3.5 a 5.3. Las RM por indicación fueron similares a la RM global de 3.7; RM 3.9 (IC95% 2.2-6.9) por complicaciones del embarazo y RM 3.9 (IC95% 1.6-9.7) para conseguir el embarazo. La exclusión de mujeres que tomaron estrógenos o esteroides por razones relacionadas al embarazo y mujeres que tomaron medicamentos anticonceptivos durante el

mes previo y hasta el tercer mes de la gestación resultaron en una RM de 3.3 (IC95% 2.0-5.4) (90).

Las RM estratificadas por varias características maternas, y al incluir otros tratamientos de fertilidad, sugirieron al menos un incremento de 2 veces el riesgo. Entre los casos y controles cuyas madres no reportaron ningún procedimiento o tratamiento de subfertilidad más que las progestinas, el riesgo permaneció elevado (RM 2.2, IC95% 1.0-5.0). Así, se planteó que los tratamientos de fertilidad subyacentes no explicaban los riesgos elevados asociados con la ingesta de progestinas. El bajo riesgo entre mujeres con un aborto previo (RM 1.3) no era esperado, pero el hecho de que los riesgos estuvieran sustancialmente elevados entre mujeres sin abortos (RM 5.3) y con 2 o más abortos (RM 2.7) sugiere que la asociación observada entre riesgo de hipospadias e ingesta de progestinas no es explicada por una indicación subyacente de abortos previos repetidos. Las madres de los casos tuvieron 0.8 veces más probabilidad que las madres de los controles de estar expuestas (IC95% 0.5-1.1) a anticonceptivos hormonales durante el mes antes del embarazo o durante los 3 primeros meses del embarazo. Las RM por mes y tipo de anticonceptivo tampoco sugirieron un incremento en el riesgo de hipospadias entre los sujetos expuestos (90).

Exposición ocupacional materna

En 1991 Theo Colborn acuñó el término químico perturbador endócrino (QPE) para describir sustancias exógenas que se considera se comportan de manera similar a hormonas biológicas y que interfieren con las funciones fisiológicas de las hormonas endógenas al afectar su liberación, unión o metabolismo. Múltiples estudios en animales han ligado a los QPE a efectos biológicos adversos, lo que generó preocupación de que bajos niveles de exposición pudieran ocasionar efectos similares en humanos (91).

En 2001, Skakkebaek acuñó el término «síndrome de disgenesia testicular» (SDT) para agrupar a la criptorquidia, al carcinoma de células germinales de testículo in situ y/o cáncer testicular, a la calidad reducida del semen y al hipospadias (92). Signos adicionales incluyen la presencia de

microlitiasis testicular, túbulos seminíferos de sólo células de Sertoli o túbulos inmaduros con células de Sertoli no diferenciadas (93).

Los estudios clínicos han sugerido que las hormonas exógenas pudieran interferir con las funciones hormonales endógenas e influir en el desarrollo normal de los genitales masculinos y desencadenar las manifestaciones del SDT. Se ha planteado que la exposición a compuestos sintéticos – especialmente aquellos de actividad antiandrogénica, a través de la dieta, ocupación laboral o ambiente – es un factor para el desarrollo de este síndrome. Por ello, se ha investigado en distintos países la asociación entre exposición a QPE con hipospadias.

Un análisis del SMBR (62) estimó una RM para trabajo fuera del hogar de 1.9 (IC95% 0.8-4.5) entre las madres de casos con hipospadias y sus controles. Entre las ocupaciones se encontraban: personal de salud (RM 0.8, IC95% 0.5-1.4), maestras (RM 1.7, IC95% 0.8-3.4), secretarias (RM 1.1, IC95% 0.6-2.1), dependientes de tiendas (RM 1.5, IC95% 0.6-4.1), trabajadoras de la industria (RM 1.4, IC95% 0.7-2.8), empleadas de hotel/restaurante (RM 1.8, IC95% 0.9-10.9), cuidado infantil o de ancianos (RM 1.3, IC95% 0.6-3.0), personal de limpieza (RM 1.0, IC95% 0.5-3.8) y otras ocupaciones (RM 0.5, IC95% 0.3-0.8). No hubo diferencias significativas.

En EE.UU. se determinó la prevalencia de defectos al nacimiento entre veteranos de la Guerra del Golfo (VGG) y veteranos no desplegados (VND) en estados que realizaron una referencia activa de casos de defectos al nacimiento entre 1989-1993. El hipospadias fue significativamente mayor entre hijos de mujeres VGG concebidos posguerra comparado con mujeres VND (RR 6.3, IC95% 1.5-26.3) (94).

En Rusia con datos del Kola Birth Registry (1973-2001) se realizó un estudio de cohorte para investigar si las mujeres embarazadas empleadas en áreas laborales expuestas a níquel estaban en un riesgo elevado de dar a luz un RN con una malformación genital, se encontró una RM (incluyendo hipospadias) de 0.81 (IC95% 0.52-1.26) y para criptorquidia de 0.76 (IC95% 0.40-1.47), por lo que se concluyó que la exposición materna a níquel soluble en agua (y metales relacionados) durante el período concepcional y el

embarazo temprano no tiene efecto adverso sobre el riesgo de dar a luz un recién nacido con malformaciones de los órganos genitales (95).

En España (15) no se encontraron diferencias en relación a la actividad profesional materna o exposición a tóxicos durante el embarazo, con el tipo de hipospadias en el RN, aunque la localización escrotal fue más frecuente.

La criptorquidia y el hipospadias han sido relacionados con la exposición prenatal a estrógenos en modelos animales, y se ha demostrado que algunos químicos utilizados en la agricultura y jardinería poseen efectos estrogénicos y de perturbación a otras hormonas, por lo que en Dinamarca se investigó la ocupación parental en estas actividades entre casos de criptorquidia, hipospadias y controles NV de 1983 a 1992. Se encontró un riesgo aumentado de criptorquidia (R_{Ma} 1.67, IC_{95%} 1.14-2.47), ajustado por peso y año de nacimiento, en hijos de mujeres que trabajaron en la agricultura, lo cual sugirió una asociación con la exposición prenatal a químicos relacionados laboralmente. El riesgo ajustado de hipospadias en los hijos de estas mujeres fue de 1.26 (IC_{95%} 0.68-2.33), para jardinería 0.85 (IC_{95%} 0.34-2.11) y para una u otra actividad 1.27 (IC_{95%} 0.81-1.99). Al restringir el análisis en casos con registro de tratamiento quirúrgico para hipospadias, el riesgo en hijos de mujeres con ocupación agrícola fue de 1.43 (IC_{95%} 0.63-3.25), para jardinería 0.37 (IC_{95%} 0.05-2.70) y para una u otra actividad 0.90 (IC_{95%} 0.42-1.92) (96).

En Valencia (1993-1994) se evaluó la relación entre la exposición ocupacional a pesticidas, principalmente como resultado de trabajo en la agricultura, y la prevalencia de malformaciones. La razón de momios ajustada para el período de un mes antes de la concepción y/o durante el primer trimestre del embarazo fue 3.16 (IC_{95%} 1.11-9.01) principalmente debido a un incremento en el riesgo para defectos del sistema nervioso, hendiduras orales y anomalías múltiples. Sin embargo, un análisis de la manipulación directa de pesticidas por las madres no mostró diferencias estadísticamente significativas. La participación materna en el trabajo agrícola analizada mediante pares discordantes en relación a la exposición, mostró que ésta fue mayor para cada tipo de defecto incluyendo el hipospadias/epispadias (97).

En población inglesa (NCAS, 1980-96) se estudiaron 3471 casos de hipospadias de un total de 35,962 casos de MC. El 8% de los casos con MC tuvo probable exposición a químicos potenciales perturbadores endocrinos (QPE) a través de la ocupación de la madre. Los estilistas, personal de limpieza y pintores fueron el grupo ocupacional más grande con probable exposición. Hubo mayor riesgo de hipospadias en la descendencia de estilistas y ocupaciones expuestas a ftalatos. Las ocupaciones con incremento nominal estadísticamente significativo en la razón observado/esperado fueron consultores de manejo (1980-89: 7.6, IC95% 1.07-11.30; todo el período, TP: 5.40, IC95% 1.70-9.10), físicos, geólogos y matemáticos (1980-89: 2.66, IC95% 1.21-4.67), sastres y modistas (1980-89: 2.53, IC95% 1.28-4.18; TP: 2.39, IC95% 1.26-3.87), estilistas (1992-96, antes de ajustar por clase social: 1.50, IC95% 1.02-2.09) y capacitadores vocacionales e industriales (TP: 2.24, IC95% 1.13-3.76). De manera general se encontró poca evidencia para una relación entre el riesgo de hipospadias y la exposición ocupacional a QPE, sin embargo la clasificación de exposición fue cruda (98).

En población italiana (1998-2002) se exploró el papel de la exposición ambiental a pesticidas en la PN de hipospadias y criptorquidia en los 12 municipios agricultores de Ragusa, Sicilia. Los municipios fueron clasificados de acuerdo al grado de «impacto pesticida» con base a tres criterios cuantitativos de intensidad de actividades agrícolas de la población. Se encontró una PN de hipospadias significativamente mayor con el incremento del «impacto pesticida». La asociación con criptorquidia no fue significativa, pero al agrupar las dos MC, la tendencia lineal sí fue significativa (99). Un meta-análisis (1966-2008) evaluó el riesgo de hipospadias asociado a exposición parental a pesticidas, y encontró un riesgo elevado de 1.36 con la exposición ocupacional materna (IC 1.04-1.77), a pesar de la potencial mala clasificación que tendería a disminuir las asociaciones observadas (100).

En 1993 Sharpe y Skakkabaek sugirieron que la dieta materna de los países desarrollados, caracterizada por baja cantidad de fibra y alta cantidad de grasa animal, así como la exposición potencial a compuestos exógenos con

actividades estrogénicas/anti-androgénicas durante el embarazo, pudiera desencadenar malformaciones del tracto genital en la descendencia (101).

Con datos del ALSPAC (70) se analizó el posible papel de la dieta materna, particularmente el vegetarianismo y el consumo de fitoestrógenos, en el origen del hipospadias. El suplementar la dieta con hierro en los primeros 3 meses del embarazo se asoció con un riesgo significativamente mayor de hipospadias (RM 1.87, IC95% 1.02-3.46), al igual que la dieta vegetariana (RM 3.53, IC95% 1.56-7.98). La RM para el consumo de leche de soya durante el embarazo fue 3.67 (IC95% 0.87-15.44) y para el consumo de legumbres ≥ 4 veces por semana fue 7.56 (IC95% 2.25-25.42). Las madres que fueron vegetarianas en el embarazo tuvieron una RMa de 4.99 (IC95% 2.10-11.88) de dar a luz un infante con hipospadias, comparado con omnívoras que no suplementaron su dieta con hierro. Las madres omnívoras que suplementaron su dieta con hierro tuvieron una RMa de 2.07 (IC95% 1.00-4.32). Se observó una mayor proporción de RN con hipospadias de madres que fueron vegetarianas durante el embarazo, y debido a que éstas tienen una mayor exposición a fitoestrógenos que las omnívoras, se apoyó la hipótesis de que los fitoestrógenos tienen un efecto deletéreo sobre el desarrollo del sistema reproductor masculino.

En Róterdam (1999-2001) se evaluaron casos de criptorquidia e hipospadias para identificar factores de riesgo con un enfoque en QPE en la dieta y ocupación parental. El tabaquismo (RM 1.6, IC95% 0.9-3.0), la ingesta de suplementos de ácido fólico (RM 1.0, IC95% 0.6-1.8), la dieta rica en vegetales (RM 0.7, IC95% 0.4-1.2), el consumo de $> 0-20$ g/día o ≥ 20 g/día de proteína de soya (RM 1.1, IC95% 0.5-2.5 y RM 1.1, IC95% 0.5-2.5), la ingesta de 4-6 g/día o ≥ 6 g/día de lignanos (RM 0.8, IC95% 0.4-1.8 y RM 1.0, IC95% 0.5-2.1), la probable exposición a QPE o pesticidas (RM 0.7, IC95% 0.2-2.0 y RM 1.6, IC95% 0.2-6.9) y la exposición autoreportada a pesticidas y solventes (RM 1.4, IC95% 0.1-9.7 y RM 1.7, IC95% 0.8-3.8) durante el embarazo, señalaron que la exposición ocupacional materna, dieta y estilo de vida no estuvieron asociadas con hipospadias (102).

Un segundo estudio en la población agrícola de Ragusa (1995-2002), exploró la asociación entre hipospadias y criptorquidia con los hábitos dietarios maternos, y con la exposición ambiental-ocupacional. El consumo de hígado y asaduras durante el embarazo mostró un incremento de más de 3 veces el riesgo de las dos MC agrupadas (RM 3.10, IC95% 1.11-8.59) y para alimentos ahumados se identificó una RM de 1.80 (IC95% 1.05-3.07). El uso de suplementos minerales y la conservación de alimentos en cajas de plástico pareció estar asociado con un riesgo reducido de hipospadias (RM 0.51, IC95% 0.26-1.00; RM 0.49, IC95% 0.29-0.83), en contraparte el consumo de frutas compradas en el mercado mostró un mayor riesgo (RM 3.50, IC95% 1.03-11.87). En un análisis multivariable el consumo de ésta fruta (RMa 5.10, IC95% 1.31-19.82) y pescado (RMa 2.33, IC95% 1.03-5.31), estuvieron asociados con hipospadias. Para criptorquidia se observó un mayor riesgo en madres que consumieron hígado (RMa 5.21, IC95% 1.26-21.50) y productos ahumados (RMa 2.46, IC95% 1.15-5.29). Para las dos MC agrupadas, se identificó un riesgo incrementado con el consumo de hígado (RM 4.38, IC95% 1.34-14.26) y vino (RM 1.98, IC95% 1.01-3.86). En este modelo el uso de suplementos minerales por parte de la madre no mostró una disminución significativa en el riesgo. Éste estudio sugirió que los efectos de los QPE, resultado de la bioacumulación de contaminantes (pescado, hígado), pesticidas (fruta de mercado, vino) y/o componentes alimenticios potencialmente tóxicos (productos ahumados, vino, hígado), pudieran desempeñar un papel en el desarrollo de MC del tracto reproductor masculino (103).

En Suecia y Dinamarca (2000 a 2005) se evaluó la asociación entre riesgo de hipospadias con indicadores de función placentaria y concentraciones de hormonas endógenas, exposición a hormonas exógenas, dieta materna durante el embarazo y otros factores ambientales. Se observó un incremento en el riesgo de hipospadias (RM 4.6, IC95% 1.6-13.3) al consumir una dieta que carece tanto de pescado como de carne. Otras asociaciones de riesgo fueron compatibles con un papel de la insuficiencia placentaria en la etiología de ésta MC. Los hallazgos son complementarios a los reportes previos de una fuerte asociación entre la dieta vegetariana materna y el riesgo de hipospadias,

debido a que se ha sugerido que la ingesta de diferentes proteínas de la soya, frecuentemente ingeridas por los vegetarianos, contienen fitoestrógenos que pudieran producir efectos estrogénicos y antiestrogénicos vía el receptor de estrógenos, además de perturbar la masculinización de los varones a través de la interferencia con el eje hipófisis-gónada. De manera alterna la ausencia de proteínas animales pudiera incrementar el riesgo de una deficiencia transitoria de algunos nutrientes esenciales en la organogénesis placentaria (104).

Un meta-análisis cuantitativo (1970-2007) estudió la asociación entre la exposición in útero a agentes estrogénicos y el hipospadias, con y sin criptorquidia. En el caso de hipospadias se observó un RR de 1.02 (IC95% 0.88-1.09) en un modelo de efectos fijos y un RR de 1.16 (IC95% 0.83-1.62) en uno de efectos aleatorios ($p=0.30$). No se detectó alguna relación entre la exposición a agentes estrogénicos in útero y el hipospadias (105).

Los estudios en relación al tabaquismo parental (preconcepcional y/o durante el embarazo) y el riesgo de hipospadias han generado resultados contrastantes. En el SMBR (62) se encontró una RM de 0.9 (IC95% 0.5-1.4) para tabaquismo temprano en el embarazo. Un segundo estudio sueco (1983-1996), sugirió que el tabaquismo materno se asocia con una disminución en el riesgo de hipospadias, basado en una RM global de 0.83 (IC95% 0.76-0.90); en casos proximales y distales fue de 0.87 (IC95% 0.43-1.19 y IC95% 0.77-0.97 respectivamente) (106). En Suecia y Dinamarca (104) se encontró una asociación entre el riesgo de hipospadias y la exposición a tabaquismo pasivo (RM 1.8, IC95% 1.2-2.6), pero no con el tabaquismo materno activo durante los primeros 3 meses (1-10 cigarros, RM 0.8, IC95% 0.5-1.3 y >10 cigarros RM 1.5, IC95% 0.59-3.9). La ausencia de ésta asociación pudiera ser parcialmente explicada por un subreporte no diferencial que pudo dirigir los resultados hacia la hipótesis nula.

En California, (NBDPS, 1997-2000) se identificó que el tabaquismo materno no estuvo asociado con el riesgo de hipospadias grave, por ejemplo, durante el tercer mes del embarazo el tabaquismo <0.5 paquetes/día tuvo una RM de 1.1 (IC95% 0.6-1.9), 0.5 paquetes/día RM 0.6 (IC95% 0.4-1.1) y ≥ 1 paquete/día RM 0.8 (IC95% 0.4-1.6). La exposición de cualquier tabaquismo

de segunda mano en casa durante el tercer mes del embarazo mostró una RM de 0.6 (IC95% 0.4-1.0) y la exposición en el trabajo o en la escuela tuvo una RM de 0.7 (IC95% 0.5-1.1). Riesgos similares fueron observados para otros meses durante el período periconcepcional y el ajuste para varios potenciales confusores no alteró los resultados sustancialmente. El tabaquismo tiene potenciales efectos antiestrogénicos, al generar un metabolismo incrementado de estradiol a metabolitos con mínima actividad estrogénica, a través de una mayor 2-hidroxilación. Éste efecto pudiera proteger del hipospadias, dado que los estrógenos tienen el potencial de interferir con la acción de los andrógenos fetales, que son críticos para el cierre normal de la uretra (107).

Exposición ocupacional paterna

El BCHSR (1952-1973) analizó la ocupación paterna como factor de riesgo para hipospadias y encontró mayor riesgo en carpinteros y trabajadores de la madera (RM 1.84, IC95% 1.21-2.79), encargados de estaciones de servicio (RM 3.18, IC95% 1.06-9.53), procesadores de alimentos (RM 1.84, IC95% 1.21-2.79) y mecánicos (RM 1.64, IC95% 0.89-3.0). Los ingenieros y técnicos de la ciencia (RM 0.23, IC95% 0.05-1.01), vendedores (RM 0.66, IC95% 0.44-0.99), guardias y policías (RM 0.19, IC95% 0.06-0.57), y estudiantes (RM 0.51, IC95% 0.22-1.18) tuvieron un menor riesgo. La exposición a solventes, a madera y productos de madera, se asoció con hipospadias (108). En Noruega (1970-1993) la ocupación paterna «mecánicos de vehículos» tuvo una asociación estadísticamente significativa con hipospadias (RM 5.19, IC95% 1.31-14.24). Otras asociaciones fueron con ocupaciones relacionadas a ventas (RM 1.03, IC95% 0.61-1.63) y agricultura (RM 0.68, IC95% 0.34-1.23) (109).

En un estudio danés (96), la RM de hipospadias en hijos de hombres que trabajaron en la agricultura fue de 1.16 (IC95% 0.88-1.53) y en jardinería 1.47 (IC95% 0.63-3.39). El riesgo para una u otra actividad fue de 1.19 (IC95% 0.96-1.49), ajustado por peso y año de nacimiento, así se estableció que no se encontró un mayor riesgo. Al analizar casos con registro de cirugía para hipospadias, el riesgo en hijos de hombres con ocupación agrícola fue 1.04

(IC95% 0.69-0.58), para jardinería 0.51 (IC95% 0.07-3.69) y para una u otra actividad 1.15 (IC95% 0.83-1.58). En Valencia (97), al evaluar la asociación entre exposición ocupacional a pesticidas y prevalencia de MC (incluido el hipospadias), se identificó que el trabajo agrícola paterno no incrementó el riesgo, aunque los padres que reportaron haber manejado pesticidas tuvieron una RMa de 1.49 (IC95% 0.94-2.35), principalmente relacionado a un mayor riesgo de defectos del sistema nervioso y del sistema músculoesquelético, el cual incrementó a 1.50, (IC95% 1.02-2.22) en los padres que manipularon directamente pesticidas.

En Róterdam (102), la exposición paterna a pesticidas se asoció con criptorquidia (RM 3.8, IC95% 1.1-13.4) y el tabaquismo con hipospadias (RM 3.8, IC95% 1.8-8.2). La exposición paterna auto reportada a solventes fue de significado marginal (RM 2.0, IC95% 0.9-4.6), y la exposición a metales pesados y anestésicos, no estuvo asociada con los desenlaces. En Italia (103) no se observó asociación entre la exposición paterna a pesticidas antes del embarazo (RM 0.88, IC95% 0.46-1.71) con la criptorquidia e hipospadias. Un meta-análisis (100), evaluó el riesgo de hipospadias tras la exposición parental a pesticidas, e identificó un riesgo elevado de 1.19, pero marginalmente significativo (IC 1.00-1.41) con la exposición ocupacional paterna.

Enfermedades agudas durante el embarazo

En el ECLAMC (31) se observó que la frecuencia de enfermedad materna aguda (influenza, paperas, rubéola, choque anafiláctico) e inmunizaciones (viruela, tetanos, poliomielitis, BCG) no difirió entre y controles, después (32) se identificó una correlación de 0.62 entre enfermedad materna aguda e hipospadias. En un estudio internacional (69) se encontraron RM «significativamente» mayores de uno con enfermedades agudas diferentes a las infecciones urinarias o respiratorias.

En el ALSPAC (70) se vio una asociación con influenza en los primeros 3 meses de embarazo (RMa 3.24, IC95% 1.52-6.88). En población española (15) el 6.5% de las madres de pacientes con hipospadias presentaron problemas durante el embarazo, con frecuencia infecciones del tracto urinario,

además se identificaron diferencias significativas al comparar las enfermedades durante el embarazo, según la gravedad del hipospadias.

En Italia (44) no se identificó asociación con enfermedad materna durante el embarazo, posteriormente (103) se encontraron diferencias entre el hipospadias y la criptorquidia con la enfermedad genital del padre y de la madre. Las enfermedades ginecológicas mostraron una RM de 3.11 (IC95% 1.07-9.09) para hipospadias, de 3.28 (IC95% 1.18-9.12) para criptorquidia y de 3.24 (IC95% 1.36-7.70) para ambas malformaciones. Para los padres las RM fueron de 1.86 (IC95% 0.56-6.15), 3.62 (IC95% 1.36-9.59) y 2.79 (IC95% 1.18-6.59), respectivamente. En ellos no se identificaron diferencias entre las enfermedades urinarias y el riesgo de hipospadias en la descendencia.

Enfermedades crónicas en el embarazo

En el ECLAMC (31) se observó que la frecuencia de enfermedad materna crónica (asma, diabetes mellitus, falla cardíaca o renal, sífilis, tuberculosis) no presentó diferencias, posteriormente (32) se identificó una correlación de 0.64 entre enfermedad materna crónica e hipospadias.

En Atlanta (MACDP 1968-1980) (110), el RR para MC mayores entre infantes de madres con diabetes mellitus dependiente de insulina fue de 7.9 (IC95% 1.9-33.5), comparado con infantes de madres no diabéticas; para hipospadias no fue significativo (RR 1.9, IC95% 0.2-22.2) al igual que lo observado en Suecia (62) con diabetes materna e hipospadias (RM 1.5, IC95% 0.2-9.1). Un segundo estudio sueco (1987-1997) identificó que con diabetes materna preexistente (DP) la tasa total de malformaciones fue de 9.5%, mientras que con diabetes gestacional (DG) la tasa fue similar a la poblacional (5.7%). Ciertas condiciones fueron más comunes con DP, entre ellas el hipospadias ya que la tasa de infantes nacidos de este grupo materno fue de 59.5/10,000, comparado con 28.8/10,000 en DG y 25.5/10,000 en población general (111). En Hungría (HCAR, 1980-1996) la diabetes materna pregestacional estuvo asociada con efectos teratogénicos en riñón, tracto urinario y corazón, y fuertemente con MC múltiples. Para hipospadias se obtuvo una RM de 1.8, (IC95% 0.8-3.9) (112).

En Washington, D.C. (26) los infantes nacidos de mujeres con diabetes mellitus preexistente estuvieron en mayor riesgo que los nacidos de madres sin diabetes (RM 2.18, IC95% 1.03-4.60); sin embargo esto no se observó en infantes que nacieron de mujeres con diabetes gestacional (DG) (RM 1.18, IC95% 0.88-1.59), al igual que lo encontrado en Connecticut (24), donde no se identificaron diferencias en la ocurrencia de hipospadias asociado con DG.

En México (RYVEMCE, 1978-2006) al investigar la frecuencia y tipos de MC en una muestra de RN vivos hijos de madres diabéticas (HMD) se encontró que las frecuencias de paladar hendido, anomalía en reducción de miembros y microcefalia fueron significativamente mayores en los HMD. La frecuencia de MC genitourinarias fue del 4.44% con 11 MC, de las cuales el hispospadias fue las más frecuente con 7 casos (113).

El mecanismo por el cual la diabetes pudiera afectar la uretra en desarrollo no es claro pero es posible que interfiera con el eje endocrino fetal normal, lo que aumenta la probabilidad de un desarrollo uretral anormal. La observación de que la diabetes gestacional no está asociada con un mayor riesgo de hipospadias es consistente con esta idea, debido a que la diabetes gestacional generalmente se desarrolla después de que ha sido completado el período clave del desarrollo uretral (8 a 14 semanas) (35).

En Connecticut (24) no se encontraron diferencias en la ocurrencia de hipospadias asociado con hipertensión o preeclampsia, mientras que en un estudio de casos y controles anidado en una cohorte nacional en Suecia (114), el hipospadias se asoció positivamente con preeclampsia grave (RM 2.11), al igual que en Dinamarca (72) donde se encontró una asociación entre preeclampsia e hipospadias (RM 2.6, IC95% 1.5-4.3).

En EE.UU. (41) se observó que el sobrepeso (IMC>26.0-29.0; RM 1.3, IC95% 1.0-1.9) y la obesidad (IMC>29.0; RM 1.2, IC95% 0.9-1.6) en las mujeres, se asociaron con un riesgo discretamente elevado de nacimientos con hipospadias. Al evaluar la náusea y vómito reportados durante el segundo y tercer mes del embarazo, la mayoría de las RM indicaron un riesgo discretamente reducido asociado con el vómito, pero no con la náusea en ausencia de vómito. Un estudio (104) que evaluó la asociación entre el riesgo

de hipospadias con los indicadores de función placentaria, identificó que los varones nacidos de mujeres obesas ($IMC \geq 30$) tuvieron un incremento en el riesgo de más de 2 veces (RM 2.6, IC95% 1.2-5.7), comparado con varones de madres con peso normal ($IMC=20-24$). La hipertensión materna durante el embarazo y la ausencia de náuseas incrementó el riesgo de hipospadias en 2 (IC95% 1.1-3.7) y 1.8 veces (IC95% 1.2-2.8), respectivamente. La náusea en el embarazo tardío también pareció estar asociada positivamente con el riesgo de hipospadias (RM 7.6, IC95% 1.1-5.3).

Se ha sugerido que el hipospadias puede estar causado por concentraciones anormales de hormonas en el embarazo resultado de una alteración en la función placentaria o de la exposición a hormonas perturbadoras exógenas. La asociación entre el mayor riesgo de hipospadias y la ausencia de náuseas durante el embarazo temprano, la hipertensión gestacional y el sobrepeso materno pudieran ser potencialmente explicados por la producción alterada de las hormonas placentarias (104).

Peso, talla, perímetro cefálico y semanas de gestación

Una de las primeras series de casos de hipospadias realizada en un hospital de Michigan (42) identificó 50 familias con casos de hipospadias, de los cuales hubo 19 infantes prematuros (38%) con peso al nacimiento menor de 2.5 kg; de éstos, 5 pesaron <1.5 kg. El más pequeño pesó tan solo 0.9 kg. La media para los casos índice fue de 2.7 kg vs 3.3 kg en población general, lo que es una diferencia estadísticamente significativa ($t=3.39$, $df=98$, $p<0.001$).

Un estudio epidemiológico descriptivo de hipospadias asilado en el Sur de Gales (43) identificó 93 casos con una media de gestación de 277.7 días (desviación estándar, DE 22.2) y peso al nacimiento de 3.2 kg (DE 0.75), que no difirieron significativamente comparados con todos los nacimientos únicos de varones. En Hungría (52) el 14.7% de infantes con hipospadias pesaron <2500 g comparado con el 11.4% en los controles, pero la diferencia en la media de peso al nacimiento fue de sólo 30 g.

En el ECLAMC (31) el período gestacional no fue significativamente diferente. La media del peso al nacimiento de un infante con hipospadias

asociado fue menor que en los controles (2934.88 g vs 3312.42 g, $p < 0.001$), tanto para el tipo distal como para el proximal (3058.33 g y 2910.00 g, $p < 0.001$). En el hipospadias aislado, sólo el tipo distal presentó una menor media de peso al nacimiento (3145.19 g, $p < 0.001$), por lo cual el bajo peso se consideró un factor de riesgo. Una gráfica de frecuencias acumuladas de peso al nacimiento, mostró que los controles alcanzaron el 50% de la distribución con más peso que cualquier tipo de hipospadias. En Suecia (6) se observó un período gestacional corto en infantes con hipospadias, ya que el 14% de éstos nacieron antes de la semana 37 de gestación vs el 9.8% de los controles.

En Italia (44) la media de peso al nacimiento para los varones con hipospadias fue de 2968 g vs 3392 g en el grupo control ($p < 0.001$). En particular, 45 casos de 164 (27.4%) fueron «pequeños para la fecha», lo opuesto al 10% en los controles ($p < 0.001$). De éstos 45, diecisiete (37.8%) presentaron retardo en el crecimiento, con peso, perímetro cefálico y talla por debajo del percentil 10; no hubo correlación entre éstos 3 parámetros y la gravedad del hipospadias. El 11.6% (19/64) de los embarazos índices fueron < 36 semanas vs 2.1% (7/337) en los controles ($p < 0.001$). El bajo peso al nacimiento y la gestación breve correlacionaron con el hipospadias.

En el JISEH (33) se encontró que la razón entre el porcentaje de infantes con bajo peso e hipospadias y todos los infantes fue cercana a uno. En todos los programas excepto en México (RYVEMCE), la razón entre el porcentaje de casos de hipospadias vs controles con edad gestacional menor de 36 semanas completas fue cercana a uno. De esta manera tanto el peso al nacimiento como la duración de la gestación estuvieron disminuidos en los casos de hipospadias comparados con controles, además la reducción del peso al nacimiento fue más marcada que la disminución en la duración de la gestación, lo que indicó que estos infantes son pequeños para la edad gestacional.

Un estudio en Corea (28), encontró 27 casos de hipospadias cuya distribución acorde al peso al nacimiento fue: ≤ 2500 g 5 casos (18.5%), > 2500 g 21 casos (77.8%) y en un caso (3.7%) se desconoció la información. De acuerdo al período gestacional, el hipospadias en < 37 semanas de gestación (SG) se presentó en 5 casos (18.5%), ≥ 37 SG 20 casos (74.1%) y las SG

fueron desconocidas en 2 casos (7.4%). Las diferencias no fueron estadísticamente significativas en ambas variables.

En Suecia (114) se observó que ser pequeño para la edad gestacional y tener menos de 33 SG son efectos más que aditivos sobre criptorquidia (RM 6.19 vs 1.72 esperado) e hipospadias (RM 4.39 vs 2.60 esperado) comparado con RN que no son pequeños para la edad gestacional y que nacen a término.

Un análisis de casos-testigos basado en tres grupos de varones con criptorquidia, hipospadias y controles nacidos en Dinamarca de 1983 a 1992, determinó que el riesgo de éstas MC incrementó con la disminución del peso al nacimiento de manera independiente de las SG ($p < 0.001$), con los efectos más pronunciados en pacientes con peso < 2500 g (RM 3.42, IC95% 2.83-4.13). El efecto independiente de peso al nacimiento sobre el riesgo de las 2 MC fue confirmado mediante un análisis del riesgo en pacientes pequeños para SG, definidas como peso al nacimiento de al menos 16% por debajo del promedio del peso al nacimiento correspondiente a la edad gestacional (115).

Una revisión retrospectiva de admisiones a 2 UCIN en Connecticut (24) determinó la asociación entre el crecimiento intrauterino (CI) en el embarazo temprano y el hipospadias. Los parámetros de crecimiento al nacimiento (peso, talla y perímetro cefálico) de 6738 infantes fueron analizados con los factores de riesgo maternos conocidos que están asociados con cambios en el crecimiento fetal y se determinó que hubo una asociación significativa de hipospadias con pobre CI.

Los infantes menores del percentil 10 se consideraron pequeños para la edad gestacional (PEG), mientras que aquellos mayores del percentil 90 fueron grandes para la edad gestacional (GEG) y el resto se consideró adecuado para la edad gestacional (AEG). Del total de admisiones, 1122 fueron PEG y el hipospadias se encontró en 43 (3.83%) de éstos, comparado con 59 (1.27%) de los 4626 infantes AEG y 2 de los 505 infantes GEG (0.39%; $p < 0.0001$). Un total de 487 infantes no tuvieron datos de crecimientos completos para su evaluación (24).

Para eliminar el impacto de la edad gestacional sobre el peso al nacimiento, se correlacionaron los percentiles de peso al nacimiento para cada

categoría de edad gestacional con la ocurrencia de hipospadias. Se identificó una asociación significativa ($p < 0.0001$) con el incremento en la frecuencia de hipospadias en los más bajos centiles (3-10) de peso y una menor frecuencia en los centiles de mayor peso (90-97), con lo cual se demostró una relación logarítmica ($r^2 = 0.98$) (24).

Los cambios en el crecimiento longitudinal siguen a los cambios en el peso cuando hay problemas crónicos de crecimiento fetal. Se identificó una asociación significativa ($p < 0.02$) de frecuencia incrementada de hipospadias en los centiles más bajos (3-25) de longitud, y de manera contraria, la más baja frecuencia con los centiles más altos (75-97) de longitud, por lo que se encontró una relación lineal ($r^2 = 0.93$) (24).

En los problemas de crecimiento fetal, el perímetro cefálico (PC) es el último en ser afectado de los 3 parámetros estudiados. Hubo una asociación significativa ($p < 0.0004$) de frecuencia incrementada de hipospadias en los más bajos centiles (3-25) de PC y en contraparte, la más baja frecuencia con los más altos centiles (75-97), al presentar una relación lineal ($r^2 = 0.98$). Cuando el crecimiento de los infantes estuvo afectado en los 3 parámetros, se encontró la ocurrencia máxima de hipospadias (4.5%). En contraste cuando ninguno de los parámetros de crecimiento fueron menores del percentil 10, la frecuencia de hipospadias fue marcadamente menor (1.1%) ($p < 0.05$) (24).

Esta restricción del crecimiento fue probablemente de causa gestacional temprana debido a que hay un involucro proporcionado de crecimiento somático (peso-talla) y cerebral (PC). La frecuencia aumentada de hipospadias y su pobre asociación con CI originado en la gestación temprana (quizá lo suficientemente temprano para afectar el desarrollo uretral) sugiere que factores ambientales comunes que tienen un impacto en ambas condiciones, como los químicos perturbadores endocrinos, pudieran estar involucrados (24).

En el CBDMP (23) se observó que el bajo peso al nacimiento estuvo asociado con un riesgo incrementado para todos los grupos de casos (aislados graves, aislados leves, aislados NE, no aislados graves, no aislados leves y no aislados NE). Por ejemplo, el riesgo de hipospadias grave aislado fue aproximadamente 12 veces mayor (RR 12.4, IC95% 8.22-18.7) entre infantes

con peso al nacimiento <1500 g vs infantes de peso al nacimiento \geq 2500 g. Mediante análisis bivariado se observó que los riesgos estuvieron elevados entre los nacimientos < 37 SG (versus nacimientos tardíos) para los 6 grupos de casos. Sin embargo, después de ajustar para peso al nacimiento y para otras covariables, en la mayoría de los grupos, el parto < 37 SG no estuvo asociado con riesgo o se asoció con un riesgo reducido. Éstos hallazgos sugieren que el hipospadias y el CI pudieran compartir algunos determinantes comunes. Los factores que pueden afectar ambos desenlaces incluyen la mala función placentaria, el compromiso vascular, la exposición a varios QPE, los defectos en el metabolismo de andrógenos y la susceptibilidad genética.

En un análisis de MC genitales en varones escoceses (10), de las cuales el hipospadias representaba el 73%, se observó que los bebés nacidos en el quintil más bajo de peso al nacimiento (ajustado para edad gestacional) tuvieron un incremento del 40% en la probabilidad de una MC genital (RM 1.43, IC95% 1.31-1.56; $p < 0.001$).

En Róterdam (102), el bajo peso al nacimiento (<3000 g, RMa 4.2, IC95% 1.1-3.9) y el ser pequeño para la edad gestacional (RMa 7.3, IC95% 1.7-31.4) fueron factores de riesgo para hipospadias. En Washington (26) los infantes con hipospadias tuvieron mayor probabilidad de nacer a una edad < 37 SG (15% vs 11.6%). En el NBDPS (41) el 26% de los casos de hipospadias fueron de bajo peso al nacimiento vs el 6% de los infantes control.

En España (15) se observó una relación significativa entre el bajo peso al nacimiento, el retraso en el CI y la prematurez con la gravedad del hipospadias; también se encontró que a partir de 1980, los pacientes presentaron hipospadias más grave y una edad gestacional menor. La media de peso al nacimiento en el hipospadias distal fue 3204 g, para el tipo medio 2919 g y para el proximal 2564 g. La distribución de bajo peso al nacimiento (<2500 g) fue 12.8%, 19% y 52.9% bajo el mismo orden. La media de edad gestacional en semanas fue de 39.11, 38.4 y 37.4, respectivamente. La distribución de nacimientos pretérmino (< 37 SG) fue 5%, 14.6% y 30.3%, en el mismo orden. Antes de 1980 la media del peso al nacimiento fue de 3249 g, el

porcentaje de bajo peso 11% y la media de edad gestacional 39.4. Después de 1980 fue de 3020 g, 23.3% y 38.5 respectivamente.

En Italia (103) el hipospadias y la criptorquidia solamente en conjunto presentaron menor peso al nacimiento (RM 3.40, IC95% 1.05-11.04), debido a que la asociación con hipospadias en solitario (RM 3.03, IC95% 0.69-13.24) no fue significativa. En Suecia y Dinamarca (104) el ser pequeño para la edad gestacional (peso para la edad gestacional <p10) estuvo asociado con el riesgo de hipospadias en los varones más pequeños (<p2.5) teniendo 4.4 veces (IC95% 1.2-15) más probabilidad de tener hipospadias que los varones en los percentiles 50 a 74 de peso para edad gestacional. El ser un nacimiento pretérmino (\leq 36 SG) se asoció con un incremento de 9 veces el riesgo de hipospadias (IC95% 3.3-25) comparado con nacer en la SG 40 o 41.

Se ha sugerido que la alteración de la función placentaria en el embarazo temprano es un mecanismo clave subyacente tanto de nacimiento pretérmino / bajo peso al nacimiento como del cierre inapropiado de la uretra, debido a que la placenta es el principal productor de hormonas en el embarazo temprano y es por tanto clave en la diferenciación y desarrollo de los órganos fetales (104).

Antecedentes familiares del hipospadias

En un estudio genético, Sorensen (1953) examinó 1510 familiares de 173 familias probando y encontró una ocurrencia familiar en el 28%. Concluyó que el hipospadias es transmitido como un rasgo recesivo con defectos en su manifestación, y que el agregado de factores exógenos (al actuar como desencadenantes ambientales) debe ser también de importancia (43).

La serie de casos de hipospadias realizada en Michigan (42) identificó 50 familias, en las cuales no hubo antecedente de consanguinidad parental. Al estimar el riesgo en la hermandad, excluyendo gemelos como hermanos, los 50 casos índices tuvieron un total de 62 hermanos. De éstos, 6 (9.7%) tuvieron hipospadias para un riesgo empírico de 1 en 10. Sorensen (1953) lo estimó en 9.6%. Al calcular el riesgo de recurrencia en los hermanos donde la

malformación en el paciente índice fue aislada y no parte de malformaciones múltiples, se obtuvo un riesgo de recurrencia similar de 5 en 48 (10.4%). De los 6 afectados de hipospadias entre los hermanos de los propósitos, hubo 2 primos en primer grado afectados en una sola familia. Al estimar la heredabilidad mediante el método de Falconer (1965) se consideraron 117 familiares varones de primer grado: 62 hermanos, 4 hermanos gemelos, 50 padres normales y un hijo normal. El coeficiente de regresión para el familiar de sexo semejante fue 0.37 y la heredabilidad del hipospadias fue de 74.1% con un error estándar de 12.6%.

En la Clínica Mayo (19) se analizaron 113 casos de hipospadias, de los cuales en 7 casos, 2 hermanos estuvieron afectados y en 4 familias el padre también estuvo afectado. En Columbia Británica (1976) se estudiaron 2 familias con múltiples casos de hipospadias. En una familia 4 generaciones se reportaron afectadas y esto se comprobó en 3 generaciones. En una segunda familia estuvieron afectados un padre y 2 hijos, por lo que se sugirió que la herencia dominante puede ser responsable de un número pequeño de casos. El riesgo de recurrencia calculado fue de 6% (116). Avellán (1977) estudió 213 casos índice con hipospadias de los cuales 10 presentaban clinodactilia asociada y pertenecían a una sola familia, lo que sugirió a un gen autosómico dominante como causa del hipospadias (117). En el Sur de Bavaria (1984) se evaluaron 515 niños con hipospadias y se identificó que la incidencia de esta MC en los padres fue 5 veces mayor y en los hermanos 30 veces mayor que el promedio, además se determinó que el riesgo de recurrencia fue del 1.4% si el padre tuvo hipospadias y del 6% si el hermano tuvo hipospadias (57).

Bauer y col., (1979) publicaron un estudio prospectivo de 177 familias con varios grados de hipospadias donde identificaron un número significativo de varones en cada miembro de cada familia afectada, con un 14% y 9% de incidencia en hermanos y padres, respectivamente. Los hermanos estuvieron en mayor riesgo de tener hipospadias cuando el probando tuvo un grado más grave de ésta MC y cuando el hipospadias estuvo presente en otros familiares, por lo que se sugirió un modelo de herencia multifactorial como base de transmisión de esta MC (118). Czeizel y col (52) realizaron un estudio

etiológico de hipospadias aislado y encontraron una agrupación entre los familiares masculinos de primer grado (4.0% vs una prevalencia de 0.44% en NV). Tanto el patrón de familiares afectados (la heredabilidad 0.62 ± 0.21 y 0.72 ± 0.33 en padres e hijos, respectivamente, no difirió significativamente) como otras características adicionales (otras MC no fueron frecuentes en familiares) correspondieron al modelo del umbral multifactorial.

El hipospadias familiar constituye un porcentaje desconocido pero significativo (probablemente más del 10%) de todos los casos de hipospadias encontrados en la práctica. En Biddeford, Maine, de 1974 a 1979 los casos de hipospadias fueron colectados en un hospital de práctica pediátrica general. Se identificaron 3 familias con hipospadias aislado en primer grado (glandular) en 3 generaciones y 2 familias con 2 generaciones sucesivas afectadas. Ninguna genealogía sugirió consanguinidad y en todas las ocasiones los padres fueron de diferente raza. Además de estos casos se encontraron un par de hermanos afectados y un par de gemelos donde ambos pares tuvieron padres normales e historias familiares negativas para hipospadias. La herencia poligénica fue apoyada por la observación de que la incidencia de familiares afectados en primer grado incrementó con el aumento de la gravedad del hipospadias del probando. La tasa declinó con la disminución del grado de parentesco de un individuo afectado, pero la disminución fue mayor que la predicha por la herencia de un solo gen. También se sugirió la alternativa de que un gen paterno para el rasgo requiera de un gen materno permisivo para la expresión. El hipospadias aislado familiar parece ser heredado como un gen autosómico dominante limitado al sexo (o como un gen ligado al Y) (119).

En el ECLAMC (31) se encontró que el coeficiente de endogamia (α) para hipospadias distal (0.00046) y proximal (0.005208) fue el doble y 26 veces, respectivamente, que el de los controles (0.0002). No hubo diferencia en la frecuencia de matrimonios consanguíneos entre los progenitores de casos distales aislados (4/201) y controles (1/312), pero la diferencia entre casos proximales aislados (3/48) y controles (1/312) fue significativa ($p < 0.01$). No hubo matrimonios consanguíneos reportados entre los progenitores de los

casos de hipospadias «asociados». En un segundo análisis (32), se identificó una correlación significativa ($r=0.42$, $p<0.05$) con la consanguinidad parental.

El lugar de nacimiento de los abuelos y el número de los diferentes países en los que nacieron, es en ocasiones útil para sugerir la presencia de endogamia remota. En el ECLAMC (31) hubo un número significativamente menor de países para los abuelos del hipospadias proximal (6.8% o 3/44 nacimientos en más de un país) que para los abuelos del tipo distal (21.5% o 40/186) ($p<0.05$), por lo que hubo menos abuelos nacidos en países extranjeros en el tipo proximal (9.3%, 4/43) que en el tipo distal (25.3%, 47/186). En el 6.1% (19/309) de los casos, el hipospadias ocurrió en otro miembro de la familia, 8.1% (18/122) del tipo distal y 1.8% (1/57) del proximal. La recurrencia fue más alta, pero no estadísticamente diferente, en hermanos (3.5% o 9/254) comparada con los padres (1.2% o 4/324). Al asumir herencia multifactorial, la heredabilidad (h^2) estimada para familiares en primer grado, fue 0.6772 ± 0.0675 . Brasil que tuvo la frecuencia más alta del total de casos y del tipo proximal, también mostró la proporción más alta de casos familiares.

Frydman y col., (1985) al estudiar una familia beduina grande y consanguínea identificaron el hipospadias no complicado en ocho miembros de ésta. Sugirieron que la herencia probablemente fue autosómico recesiva y que en algunos casos familiares en los que la herencia poligénica o multifactorial fue reportada previamente, la homocigosidad para genes recesivos pudiera ser responsable del riesgo incrementado en la hermandad. El hipertelorismo con diastema transmitido de manera dominante fue un hallazgo independiente que coincidió en esta familia (120).

En Italia (44) no hubo antecedente de consanguinidad parental en 168 casos de hipospadias. Generalmente es aceptado que el mejor estimado de riesgo para los hermanos es obtener hermanos afectados a través de casos índices. Al excluir a los gemelos como hermanos, los casos índices tuvieron un total de 33 hermanos, de los cuales 3 (9.1%) tuvieron hipospadias, para un riesgo empírico de 1/11. Si se asume herencia multifactorial, la h^2 para familiares de primer grado, por el método de Falconer fue de 66.9%.

En el JISEH (33), el riesgo de un hermano varón de tener hipospadias fue de 4.2% –calculado en el material total– lo cual es compatible con un origen multifactorial de la malformación. El riesgo varió desde 0 (México) hasta 11.3% (Italia), aunque parte de esta variación pudo ser aleatoria. Los valores de h^2 por programa fueron: Dinamarca 0.59, Hungría 0.79, Italia 1.13, Sudamérica 0.56, España 0.81, Suecia 0.65, México (-) y en total 0.50. Al analizar la prevalencia de hipospadias en hermanos de varones con esta malformación comparados con la población general, se observó un incremento de 10.3 en Dinamarca, 14.8 en Hungría, 36.0 en Italia, 24.6 en Sudamérica, 16.0 en España, 9.7 en Suecia y 0 en México. Al explorar el riesgo de malformaciones no directamente relacionadas al hipospadias en hermanos de infantes con esta MC, no hubo datos de exceso de alguna MC diferente al hipospadias.

En un estudio francés (66) se identificó que el riesgo de recurrencia de hipospadias en hermanos fue del 17% (un riesgo empírico cercano a 1 en 6) y el h^2 para los familiares en primer grado fue 56.9%. No se observaron antecedentes de consanguinidad parental en los 176 casos en estudio, y los familiares en primer grado de los infantes con hipospadias tuvieron más malformaciones aparte del hipospadias que los controles: 6.8% vs 3.2%.

Harris y Beaty en 1993 reanalizaron los datos publicados de distintas series de familias con hipospadias para evaluar la segregación de ésta MC, mediante 2 métodos de análisis. Se partió de que la h^2 se ha estimado cercana al 70% bajo un modelo de umbral multifactorial simple. Los análisis se basaron en las familias de 103 probandos con hipospadias que fueron referidos a través de departamentos de cirugía en Dinamarca (Sorensen, 1953). La exploración urogenital se realizó en el 95% ($n=1510$) de los familiares masculinos disponibles, y el 2.2% fueron identificados con hipospadias. Dentro de las familias nucleares de los probandos, el 12% de los hijos no probandos de padres normales estuvieron afectados. Al utilizar el modelo mixto de herencia, tanto el modelo autosómico dominante (AD) como el modelo codominante, se ajustaron mejor a estos datos que el modelo autosómico recesivo (AR) o el multifactorial. Al utilizar el modelo de regresión logística, los modelos AD y AR fueron igualmente probables, aunque un modelo de agrupación de hermandad

no Mendeliano proporcionó un mejor ajuste a estos datos. Los hallazgos inconsistentes muestran las dificultades encontradas comúnmente en los análisis de segregación, ya que mediante 2 diferentes estrategias estadísticas, se identificaron 2 explicaciones diferentes, y ambas difirieron del modelo AR originalmente sugerido por Sorensen (1953). El hipospadias en estas familias fue ciertamente casi heterogéneo (121).

Un estudio danés (115) de varones con criptorquidia e hipospadias, identificó un mayor riesgo de ambas MC cuando la misma malformación estuvo presente en un hermano mayor. Un incremento de casi 4 veces en el riesgo de criptorquidia fue observado cuando un hermano mayor tuvo antecedente de esta MC (RM 3.84, IC95% 2.59-5.68), mientras que el riesgo no estuvo afectado por el hipospadias en un hermano mayor (RM 0.50, IC95% 0.15-1.71). De manera semejante, el riesgo de hipospadias estuvo considerablemente incrementado cuando un hermano mayor tuvo hipospadias (RM 10.08, IC95% 4.73-21.48), pero el riesgo no estuvo afectado por el antecedente de criptorquidia en un hermano mayor (RM 1.22, IC95% 0.60-2.49).

En Holanda (1966-1995) fueron estudiados 63 casos no seleccionados de hipospadias grave para todas las causas de hipospadias en ese momento conocidas mediante clínica y técnicas de biología molecular. También, 16 familias con hipospadias fueron analizadas para posibles mutaciones en el gen del receptor de andrógenos. De los 27 casos familiares 5 fueron hipospadias penoescrotales, 10 peneanos, 6 coronales y 6 glandulares. Cuatro pacientes con hipospadias grave fueron descendencia de un matrimonio consanguíneo y el hipospadias familiar fue debido a insensibilidad a los andrógenos solamente en una familia (122).

En Suecia, con cuestionarios a 2503 varones operados de hipospadias (1970-1997) se identificaron casos adicionales de ésta MC en familias, así como el número de hermanos en la familia nuclear. De los varones, el 7% (144 casos) reportaron uno o más miembros adicionales de la familia con hipospadias. De los 144 casos familiares, 112 familias tuvieron 2 miembros afectados, 24 familias presentaron 3 miembros afectados y 8 familias tuvieron de 4-8 afectados. De los 946 varones con hipospadias que tuvieron al menos

un hermano, 53 (6%) tuvieron un hermano afectado con esta MC (incluyendo un par de gemelos dicigóticos) y 6 (0.6%) tuvieron un medio hermano afectado. El fenotipo de 676 individuos reveló hipospadias glandular en 53%, formas peneanas en el 39%, variantes penoescrotales o perineales en el 6% y prepucio escindido como única manifestación en el 2%. La distribución del fenotipo en casos familiares y esporádicos difirió significativamente, ya que el hipospadias glandular fue más común en casos familiares que en casos esporádicos (61% vs 51%, $p=0.007$), mientras que las variantes penoescrotales/perineales fueron más comunes en casos esporádicos que en casos familiares (8% vs 2.5%, $p=0.03$) (123).

Un análisis complejo de segregación con 2005 de éstas genealogías suecas identificó en 144 (7%) de las familias, uno o mas casos adicionales de hipospadias. Cuatro modelos genéticos diferentes (aditivo, multifactorial, dominante y recesivo) fueron evaluados vs un modelo esporádico. Este análisis mostró que la agregación familiar de hipospadias no fue debida al azar, ya que el modelo esporádico fue fuertemente rechazado. Hubo evidencia contundente de agregación familiar con el mejor ajuste para el modelo multifactorial con un $h^2=0.99$. Los resultados sugieren que el hipospadias pudiera ser debido a efectos monogénicos en una proporción pequeña de las familias y que existe una causa multifactorial en la mayoría de los casos (124).

En 2008 con registros de salud daneses, se estudiaron 5380 varones diagnosticados con hipospadias de una cohorte de 1,201,790 varones nacidos de 1973 a 2005. Se identificaron 228 (4.2%) que tuvieron al menos un miembro de su familia con historia de hipospadias, distribuido de la siguiente manera: 26 pares de gemelos varones (19 de cigosidad desconocida, 5 monocigóticos y 2 dicigóticos), 36 pares padre-hijo, 95 pares de hermanos varones, 6 pares abuelo-nieto, 10 pares de medios hermanos, 32 pares tío-sobrino y 32 pares de primos varones en primer grado, donde ambos tuvieron un diagnóstico de hipospadias. Todos los pares de gemelos varones y los familiares en 1ro, 2do y 3er grado de un caso de mayor edad con hipospadias, tuvieron una razón de riesgo de recurrencia (RRR) significativamente incrementada para esta MC. Las RRR de hipospadias para familiares de 1ro,

2do o 3er grado de un caso con hipospadias, fueron 11.6 (IC95% 9.75-13.75), 3.27 (IC95% 2.47-4.34) y 1.33 (IC95% 0.94-1.88), respectivamente (125).

No hubo diferencias significativas en las RRR entre diferentes tipos de familiares de 1er grado ($p=0.16$); esto es, la RRR para la descendencia fue de 10.4 (IC95% 7.54-14.3) y para los hermanos fue de 13.4 (IC95% 11.0-16.4). Los estimados de RRR para familiares de 2do grado fueron 4.16 (IC95% 1.89-9.19) para nietos, 3.31 (IC95% 1.78-6.16) para medios hermanos y 3.12 (IC95% 2.21-4.41) para tíos-sobrinos. Para los familiares de 3er grado (primos en primer grado), la RRR fue de 1.33 (IC95% 0.94-1.88). Además no se encontraron diferencias en el riesgo de hipospadias para familiares maternos y paternos de 2do y 3er grado; las RRR fueron de 3.36 (IC95% 2.29-4.92) vs 3.09 (IC95% 2.04-4.68) y 1.02 (IC95% 0.58-1.80) vs 1.63 (IC95% 1.05-2.53), respectivamente. La RRR para medios hermanos que compartieron la misma madre fue 3.60 (IC95% 1.50-8.65) comparado con 3.15 (IC95% 1.31-7.58) para hermanos que compartieron el mismo padre (125).

El componente genético de la herencia del hipospadias fue evaluado mediante un análisis de heredabilidad basado en gemelos de cigosidad conocida. La heredabilidad estimada fue de 77% (IC95% 57%-90%). En síntesis se encontró que el hipospadias tiene un fuerte componente familiar y también presenta agregación con familiares más distantes. De manera importante, el hipospadias se transmite igual a través del lado paterno y materno de una familia, y las razones de riesgo de recurrencia para hermanos e hijos de un caso con hipospadias fueron similares. Estos hallazgos indican que los factores genéticos más que los factores ambientales intrauterinos tiene un papel clave en el desarrollo del hipospadias familiar (125).

Estudios en gemelos

En Michigan de 50 familias con hipospadias 4 casos índice tuvieron hermanos gemelos dicigóticos no afectados y un caso una hermana gemela no afectada. El hipospadias coronal idéntico fue reportado por Bourne (1961) en hermanos gemelos idénticos de 12 años de edad (42).

Roberts y Lloyd (43) analizaron una población de 46,927 nacimientos varones únicos y 1013 gemelos varones e identificaron que la condición fue significativamente más común en gemelos monocigóticos (GM) varones que en nacimientos únicos o en gemelos dicigóticos (GD) varones. Encontraron una discordancia en GM además de que el hipospadias apareció más frecuentemente (cerca de 8 ½ veces) de lo que se esperaba entre GM varones comparados con productos únicos. En este estudio 3 pares fueron GM y solamente uno GD.

Sorensen (1953) en su análisis del hipospadias, presentó datos de estudios en gemelos - 11 pares de su estudio y 10 pares del material de Lamy (1952). Ocho de 15 pares GM fueron concordantes (38%) pero ninguno de los pares GD lo fue. La razón combinada de pares GM: GD en estas 3 series (18:7) comparada con la encontrada en la Encuesta de Nacimientos de Cardiff (1:2.3), sugirió que los GM y el hipospadias están asociados; ya sea porque el factor que predispone a GM también predispone a hipospadias o porque exista algo en la naturaleza de los GM que tiene un efecto feminizante (43).

El pico de producción de gonadotropinas coincide con la fase 3 de la organogénesis además de que se presentan bajas concentraciones de hCG en las madres con fetos varones comparadas con mujeres. Gaspard y Franchimont (1974) reportaron que la fracción β de la hCG no está proporcionalmente elevada en gestaciones gemelares como la fracción α y las demandas de dos fetos varones pueden reducir las concentraciones de hCG aún mas, lo cual pone en riesgo de hipospadias a los gemelos varones. Por lo tanto, es posible que en el caso de GM la cantidad de hCG efectiva producida por la placenta pudiera no ser la suficiente para la estimulación adecuada de más de 2 testículos y la posterior masculinización de 2 fetos varones (31, 43).

Otra teoría no confirmada es que la presión de las extremidades fetales en contacto directo con el pene en desarrollo ocasiona que la uretra se desarrolle anormalmente. Esta hipótesis parece poco probable debido a que el desarrollo peneano esta completo después de la 12 SG, cuando el feto es relativamente pequeño comparado con el útero. Además, el defecto del

hipospadias no es asimétrico, lo que se sospecharía si la extremidad derecha o izquierda ocasionara una malformación por presión (48).

En Hungría (117) se encontró mayor frecuencia de casos de hipospadias en gemelos, principalmente GM (4/213 pacientes). Posteriormente se (52) identificaron 24 nacimientos gemelares, con predominio de pares varón-varón en 907 nacimientos donde un varón presentó hipospadias. En Suecia (6) se encontraron solamente 17 gemelos en 1357 varones con hipospadias.

El ECLAMC (31) en 423,839 NV encontró 11 (3.4%) pares de gemelos con hipospadias y 3 (0.9%) en el grupo control. Esta diferencia no fue significativa, pero la frecuencia de gemelaridad en el hipospadias distal (4.3% o 10/231) fue diferente de la de los controles (0.9%, 3/318; $p < 0.05$). Entre los 11 pares de gemelos, 8 fueron concordantes para el género masculino pero sólo uno de éstos fue concordante para el defecto.

En el JISEH (33) se planteó que la presencia de 2 varones en el mismo embarazo incrementa el riesgo de hipospadias, mientras que la presencia de un varón y una mujer disminuye el riesgo. La concordancia de hipospadias en este estudio fue del 18% para los pares de gemelos varón-varón.

En Columbia Británica (20) se identificaron 29 pares de gemelos sexo concordante en 1314 varones con hipospadias; un incremento significativo. En Italia (44) se encontraron 9 gemelos en 168 pacientes índices, 5 de ellos (3 GM y 2 GD) tuvieron un hermano gemelo no afectado y 2 una hermana gemela no afectada; el hipospadias fue observado en 2 hermanos GM. En Alsacia (66) se identificaron 7 gemelos en 176 casos índices. Cinco tuvieron un hermano gemelo no afectado y dos una hermana gemela no afectada. En Reino Unido (70) se encontraron 76 pares de gemelos sexo concordante en los que hubo sólo un caso de hipospadias y en los 62 pares de gemelos varón-mujer, cuatro varones tuvieron hipospadias.

En Suecia (126) de 28 pares de gemelos varones discordantes para hipospadias, se diagnosticaron 18 pares GM. En 16 de estos, el gemelo con el más bajo peso al nacimiento tuvo hipospadias y la media de diferencias de peso fue de 498 g ($p < 0.01$). A pesar del antecedente de que las bajas concentraciones de hCG no correlacionan con una frecuencia incrementada de

hipospadias, el hecho de que esta malformación se manifieste o sea más grave en el par de gemelos más pequeño o discordante sugiere una placenta inadecuada para proporcionar nutrimentos para dos fetos o insuficiencia de otras gonadotropinas para cumplir las demandas de dos pares de gónadas masculinas; esta ausencia relativa de hormonas afectaría al más pequeño y más sensible de los 2 fetos masculinos.

De los 28 pares de gemelos originalmente seleccionados, 8 fueron referidos como GD, ya que los padres los describieron con color de ojos y/o cabello diferentes. De manera global 10 de los 28 pares de gemelos (1/3) fueron GD y 18 (2/3) fueron GM, lo que se desvía de la distribución 50:50 esperada en gemelos del mismo sexo. Este hallazgo genera cuestionamientos sobre si el hipospadias pudiera estar relacionado a monocigosidad y apoya el concepto de que los factores ambientales que actúan de manera poscigótica son responsables del desarrollo de hipospadias.

Los GM tienen la misma predisposición genética al momento de la fertilización, sin embargo los eventos postcigóticos pudieran ocasionar discordancia en ellos. Tales eventos incluyen aberraciones cromosómicas originadas en un blastocisto después del evento de la gemelaridad, mecanismos diferenciales de impronta, inactivación del X, expansión de repetidos de trinucleótidos o mutaciones somáticas. En los GM puede haber gravedad diferencial de una enfermedad genética o discordancia de una MC mayor. En 16/18 pares de GM afectados en este estudio, uno tuvo menor peso al nacimiento que su control. Así se planteó que los factores ambientales, asociados con bajo peso al nacimiento, que actúan de manera poscigótica están involucrados en la patogénesis del hipospadias al menos en GM (126).

En el estudio sueco de 2503 varones operados de hipospadias (123) hubo 40 pares de gemelos (con uno o ambos afectados), lo que representa 50% más de gemelos de lo esperado comparado con la población general. La cigocidad fue establecida en 33 pares de gemelos (83%), de los cuales 22 fueron GM (67%) y 11 GD (33%). La tasa de concordancia por pares de GM fue del 27% (6/22, IC95% 13-45) y del 9% (1/11, IC95% 2-38) para GD.

Un estudio danés (115) de varones con criptorquidia e hipospadias, identificó que los gemelos tuvieron mayor riesgo de criptorquidia (RM 1.13) e hipospadias (RM 1.27), sin embargo al ajustar por peso al nacimiento, los riesgos disminuyeron (criptorquidia RMa 0.76, IC95% 0.63-0.92 e hipospadias RM 0.67, IC95% 0.47-0.94). En cada grupo del menor peso, los gemelos tendieron a tener menor riesgo para cada MC comparado con los nacimientos únicos pero hubo una tendencia a la disminución con el incremento en el peso al nacimiento tanto en nacimientos únicos como gemelares.

En el CBDMP (23) el hallazgo de nacimientos múltiples (NM) fue diferente entre los grupos de casos: para el hipospadias aislado grave se determinó un RRa de 1.31 (IC95% 0.91-1.87), aislado leve RRa 1.11 (IC95% 0.64-1.92) y aislado NE RRa 1.58 (IC95% 1.19-2.09). El hipospadias no aislado grave tuvo un RRa de 0.58 (IC95% 0.28-1.28), no aislado leve RRa 0.41 (IC 95% 0.22-0.79) y el no aislado NE RRa 0.47 (IC95% 0.24-0.90).

En el NBDPS (41) los NM se asociaron con un incremento de 2.7 veces el riesgo de hipospadias (IC95% 1.7-4.1). El NM se asoció con un riesgo aumentado en el análisis univariable pero con un riesgo reducido en el análisis que fue restringido a sujetos con peso \geq 2500 g. Este hallazgo apoya la hipótesis de que la asociación de hipospadias con NM proviene de su asociación con retardo en el crecimiento. El embarazo múltiple está asociado con estradiol elevado durante el embarazo temprano, pero también con concentraciones elevadas de otras hormonas tales como testosterona, progesterona y hCG.

Un estudio español (15) identificó 4 casos con un embarazo gemelar de 560 pacientes intervenidos de hipospadias, y 2 hermanos presentaron hipospadias en un caso, asociados a nacimiento pretérmino (33 semanas) y bajo peso al nacimiento (1700 y 1800 g). Los dos hermanos presentaban síndromes polimalformativos.

A partir de una encuesta nacional de nacimientos en Inglaterra y Gales (1979-1980 y 1982-1985) se calculó una tasa total de malformaciones congénitas en gemelos (MCG) y nacimientos únicos (MCNU) por 10,000 de 254.54 y 252.02 respectivamente; la razón de malformaciones en gemelos

(RMG) fue de 1.01 (IC95% 0.97-1.06). Varias MC mayores fueron significativamente más comunes en gemelos comparados con NU. Para hipospadias y epispadias como grupo la tasa de MCG fue de 17.42 y la tasa de MCNU fue de 16.43 para una RMG de 1.06 (IC95% 0.88-1.26) (126).

Un estudio internacional de MC en gemelos y NU (NV y mortinatos) evaluó 9 registros, 4 (Inglaterra y Gales, Finlandia, París-Francia y Hungría) basados en poblaciones y 5 (Tel Aviv-Israel, IMER-Italia, IPIMC-Italia, RYVEMCE-México y ECLAMC-Sudamérica) basados en hospitales durante un período de 1 a 18 años. El RYVEMCE comprendió el mayor período de estudio (1978-1995), e incluyó 742,345 nacimientos de los cuales hubieron 10,954 gemelos para una tasa de 1.48%, que fue la menor de todos los programas incluidos (tasa promedio 2.16%, mayor tasa en Israel con 3.94%). Se calcularon las tasas de MC y la razón de tasas (RT) de gemelos comparados con nacimientos únicos para cada registro (128).

De manera global, entre 260,865 gemelos, se reportaron 5,572 MC. Se identificó un exceso en gemelos comparado con NU, se destacó que todos los sitios anatómicos estuvieron involucrados. La RT global de MCG/MCNU fue de 1.25 (IC95% 1.21-1.28). Un incremento de al menos el 60% en el riesgo de MC totales para gemelos comparado con NU fue reportado en 3 registros (México: 1.65, IC95% 1.50-1.81; y los 2 registros italianos) mientras que los menores incrementos fueron observados en Hungría (RR 1.13) y Sudamérica (RR 1.08). Se encontró un exceso significativo para hipospadias y epispadias, para los cuales el número elevado de casos (445) permitió un estimado preciso de la RT (1.25) con un IC95% entre 1.13-1.38 (128).

En 2006, con datos del ECLAMC (1967-1999) se analizaron patrones de disparidad de peso al nacimiento en gemelos del mismo sexo discordantes para una variedad de defectos estructurales con el objetivo de determinar si éste es un fenómeno general visto en gemelos que son discordantes para cualquier MC, si es observado sólo en pares discordantes para ciertas MC específicas o si es exclusivo del hipospadias. Se seleccionaron 216 pares de gemelos malformados del mismo sexo discordantes en 13 categorías de MC y 328 pares de gemelos del mismo sexo no malformados. La proporción de

infantes afectados que fueron $\geq 20\%$ pequeños que su gemelo fueron estadísticamente diferentes de los controles para hipospadias (8/24, 33%, $p < 0.01$), defectos cardíacos, anencefalia y atresia esofágica. Entre los 658 NU con hipospadias, 171 (26%) fueron $\geq 20\%$ más pequeños que sus controles no malformados pareados, una proporción bastante similar al 33% encontrado entre pares discordantes de gemelos para esa malformación (128).

Aunque el mecanismo específico que conduce a retardo en el crecimiento intrauterino (RCI) en el gemelo afectado en cada una de estas categorías pudiera variar por defecto, el hecho de que el RCI no fue documentado en el miembro afectado de pares de gemelos del mismo sexo discordantes para todos los defectos estructurales evaluados en este estudio, indica que éste no es un fenómeno general resultante del proceso de gemelaridad o del ambiente intrauterino en gestaciones múltiples. Es más probable que RCI resulte del mismo mecanismo que ha llevado al defecto estructural o de factores intrínsecos para el defecto por sí mismo. Más apoyo de esta hipótesis, relacionada al hipospadias, parte de la observación en este estudio que las disparidades de crecimiento en nacimientos únicos con hipospadias y sus controles pareados fueron similares a aquellas notadas en gemelos discordantes para el mismo defecto (128).

El grado con el que la influencia hormonal afecta el crecimiento fetal es desconocido. La media de peso al nacimiento en RN varones de término es 130 g mayor que en mujeres de término; los RN 46, XY con mutación positiva para insensibilidad a los andrógenos tienen un peso al nacimiento comparable a las mujeres y significativamente menor que el de los varones no afectados; y los RN con cariotipo XX con hiperplasia suprarrenal congénita tienen una media de peso al nacimiento de 3593 g, significativamente mayor que la de sus hermanas normales. Estos datos indican que la secreción de andrógenos, además de otros factores, indudablemente tiene una influencia sobre el crecimiento fetal. Por lo tanto si la secreción disminuida de andrógenos es el mecanismo principal para el desarrollo de hipospadias en un miembro de un par de gemelos varón-varón discordantes para hipospadias, este pudiera ser también responsable del RCIU en el infante afectado (128).

Este estudio sugirió que el RCIU en el gemelo afectado en gemelos del mismo sexo discordantes para una MC particular pudiera no estar relacionado a factores asociados con gemelaridad o con el ambiente intrauterino del gemelo, sino que pudiera ser consecuencia de la MC por sí misma o representar un efecto del mismo mecanismo que ha llevado a la MC (129).

Otro mecanismo para explicar la discordancia de cualquier malformación en los gemelos monocigóticos es la división desigual del cigoto, que pudiera llevar tanto a una deficiencia del crecimiento como a malformaciones estructurales en el embrión que recibió el menor número de células (130).

En Dinamarca (125) en 26 pares de gemelos varones (19 de cigosidad desconocida, 5 GM y 2 dicigóticos), la razón de riesgo de recurrencia (RRR) global de hipospadias para hermanos gemelos fue 50.8 (IC95% 34.2-75.5). Al subdividir esta RRR para GM, GD y de cigosidad desconocida se obtuvieron RR de 58.8 (IC95% 22.9-151), 13.9 (IC95% 3.45-55.9) y 67.3 (IC95% 38.9-117), respectivamente. Las tasas de concordancia para GM y GD fueron de 33.3% (IC95% 12.8-55.1) y 9.1% (IC95% 1.2-27.8), respectivamente.

Otras malformaciones congénitas asociadas con hipospadias

En Michigan en 50 familias con casos de hipospadias, se identificaron 31 (62%) casos índices con una o múltiples MC asociadas, lo cual fue mayor a lo esperado en población general. Al excluir las complicaciones de cuerda y estenosis meatal, que estuvieron presentes en varios grados en la mayoría de los casos, las asociaciones más frecuentes fueron las alteraciones genitourinarias (35%), seguidas de hernias (15%). De manera semejante al estudio de Ross y col (1959) donde la criptorquidia (62%) fue la MC más frecuente seguida de las hernias (32%) (42).

Svensson en 1979 publicó un estudio de 625 pacientes con hipospadias y MC asociadas. La MC más común fue la criptorquidia (6%) que presentó una mayor incidencia en las formas más graves de hipospadias. Otras MC genitales concomitantes tales como el escroto bífido (4%), la hipoplasia del pene (8%) y los remanentes del sistema Mulleriano mostraron el mismo patrón,

además se encontró una alta incidencia de MC en el tracto urinario inferior (50% de 84 pacientes estudiados) (131).

Shima y col. (1979), revisaron 272 pacientes operados de hipospadias para evaluar las MC asociadas, e identificaron un 40% de MC urogenitales y un 9.2% de MC extra-urogenitales. La más frecuente fue la criptorquidia (13.2%). La incidencia de vagina masculina o utrículo masculino fue de 11.8%, escroto prepeneano 7.7% e hipoplasia testicular 6.6%. Cada una de las 4 MC asociadas incrementó en incidencia en proporción con la gravedad de la deformidad peneana (132).

En el ECLAMC (31) el 13.6% (44/324) de los casos de hipospadias estuvo asociado con otras MC, con más frecuencia (34.1%, 15/44) las del área genital. La media del número de MC asociadas por caso fue mayor en el tipo proximal (2.1, 21/10) que en el distal (1.6, 40/25). La MC asociada más común en el área genital fue criptorquidia (unilateral o bilateral), en el 57.9% (11/19) de los casos. Los defectos no genitales asociados (solos o en combinación) incluyeron MC de las extremidades en el 27.7% (18/65), MC del tracto gastrointestinal superior en el 23.1% (15/65), del sistema nervioso central en el 15.4% (10/65) y MC craneofaciales en el 15.4% (10/65). La frecuencia de hipospadias asociado a otras MC (1 por 10,000 NV) estuvo de acuerdo con los hallazgos de Leck y col (1968) y Avellán (1975), pero no con aquellos de Hay (1971) y Ericsson (1976) que reportaron frecuencias de hipospadias con MC asociadas de cerca de 3.8 por 10,000 NV. Tales diferencias no son sorprendentes porque se sabe que la frecuencia de formas asociadas con MC es altamente dependiente de las definiciones operacionales de cada estudio.

En el BCHSR (20) se identificó que en casos de hipospadias, las MC adicionales más frecuentes involucraban la región genital e inguinal (7.2% de todos los casos o el 36% de casos con MC adicionales). Las MC cardíacas fueron la siguiente MC más común, representando el 14% de casos con MC adicionales. Las MC de miembros y gastrointestinales fueron también bastante comunes, representando el 12.1% y 9.1% de los casos de hipospadias con MC adicionales, respectivamente. Uno en 225 varones nacidos en Columbia

Británica tuvieron algún grado de hipospadias y el 20% de estos infantes también tuvo al menos otra MC (20).

En Italia (44), se identificaron 168 casos de hipospadias de los cuales en 15 (8.9%) hubo otras MC asociadas, ésta frecuencia es cercana a la reportada por Avellan en Suecia (8.6%). No se encontró un incremento en la tendencia de la asociación de hipospadias con otras MC, aparte de la cuerda, estenosis meatal y criptorquidia (presentes en la mayoría de los casos), como se observó en la serie de casos en Michigan.

El JISEH (33) analizó la distribución de 485 MC registradas en 165 infantes con hipospadias. La media de MC por infante fue de 3 en Dinamarca, 3.6 en Hungría, 3.9 en Italia, Sudamérica y Suecia, 4.8 en España y de 5 en México-RYVEMCE. Si se excluye Dinamarca, el 8.6% de los infantes con hipospadias tuvieron al menos una MC asociada (la mayoría, el 6.1%, tuvo solamente una). Los programas difirieron en porcentaje de infantes malformados. Por ejemplo, la mayor proporción se presentó en Sudamérica (12.1%) y la menor en Suecia (6.7%). La prevalencia al nacimiento de infantes malformados con hipospadias osciló desde 2.6 por 10,000 en Dinamarca hasta 20 en España e Italia, (un factor cercano a 10). La prevalencia en México fue de 4.4 (IC95% 1.8-9.1). Al evaluar las asociaciones entre el hipospadias y otras MC, ninguna MC específica pareció ser más común entre infantes malformados múltiples con hipospadias que entre tales infantes sin hipospadias. Sin embargo, de manera global hubo menos MC por infante entre los casos de hipospadias multimalformados que entre los casos sin hipospadias. Al valorar el tipo de hipospadias con las MC asociadas, solamente hubo información de Sudamérica, España e Italia. Se encontró una pequeña diferencia sin significancia estadística que pudiera indicar que el tipo proximal está más frecuentemente asociado con otras MC que el tipo distal.

En Alsacia (66) se encontró que de 60,847 infantes varones, 176 tuvieron hipospadias (PN 2.89 por 1000 VNV) y 27 (15.3%) de éstos también tuvieron otras MC. Las MC renales y del tracto urinario estuvieron presentes en 10 (37%) de los infantes con hipospadias y más hipospadias peneanos-perineales fueron observados que los esperados en niños con MC adicionales.

Los familiares en primer grado de infantes con hipospadias tuvieron más MC aparte de ésta que los controles (6.8% vs 3.25%).

En un estudio prospectivo en Corea (28), la incidencia de MC asociadas en otros órganos fue de 7.9 por 100 RN con MC genitourinarias, de las cuales el hipospadias representaba la tercera en frecuencia, mientras que en un estudio retrospectivo fue de 18.3. Cuarenta y tres MC de otros órganos fueron encontradas en 28 RN con MC genitourinarias. La MC asociada con mayor frecuencia fue la enfermedad cardíaca congénita (16.3%) seguida de ano imperforado (14.0%), pie equinovaro (7.0%), anquiloglosia (7.0%), síndrome de Down (7.0%) y anencefalia (4.7%). Al clasificar por sistema las MC asociadas, las más comunes fueron las gastrointestinales (32.6%), seguidas de las musculoesqueléticas (23.3%), sistema nervioso central (16.3%), aparato cardiovascular (16.3%), piel (9.3%), aparato respiratorio (2.3%) y otras (2.3%).

En Holanda (121) se estudiaron 63 casos no seleccionados de hipospadias grave y se identificaron las siguientes MC genitales asociadas: micropene, criptorquidia y escroto en chal en 6 pacientes (9.5%). Otras MC aisladas o combinadas: micropene en 11 pacientes (17.5%), pene enterrado en 4 casos (6.4%), escroto parcialmente bífido en 26 (41.3%), transposición escrotal leve en 16 (25.4%), criptorquidia uni o bilateral en 11 (17.5%), atrofia testicular unilateral-agenesia en 4 pacientes (6.4%). MC asociadas ausentes en 19 casos (30.2%). Un estudio danés (125) de 6,463 casos de hipospadias, de los cuales 2,995 (46.3%) fueron confirmados quirúrgicamente identificó otras MC en 835 (12.9%).

En el CBDMP (23) se observó que la criptorquidia fue dos veces más común en los casos de hipospadias no aislado comparado con los casos aislados, y en los casos graves comparados con los casos leves y NE. Los porcentajes de casos no aislados con «múltiples malformaciones de origen desconocido» fueron 72% de casos graves, 76% de casos leves y 67% de casos NE. Los porcentajes de casos no aislados con un síndrome establecido fueron 10% de casos graves, 12% de casos leves y 7% de casos NE. En Connecticut (24), la criptorquidia estuvo presente como diagnóstico relacionado con hipospadias en el 27% de los infantes.

En España (15) se encontró un 20.7% de casos con MC asociadas al hipospadias. El 20%, 31.5% y 61.3% de los pacientes con hipospadias distal, medio y proximal, respectivamente; tenían MC asociadas. Se estableció así una relación estadísticamente significativa entre la gravedad del hipospadias y la presencia de dichas MC. Las más frecuentes fueron las urológicas (13.8%) seguidas de las cardíacas, craneofaciales y síndromes polimalformativos. Hasta un 50% de los RN < 2500 g presentaron MC asociadas.

En población española (ECEMC, 1994) se describió una asociación estadísticamente significativa entre el hipospadias y la espina bífida, al observar un número mayor de casos al esperado sólo por azar entre varones (razón no ajustada de observados/esperados = 18.3) (133). Con este antecedente, en Hungría (1995-1997) se investigaron 10 defectos de cierre de la línea media (presencia o ausencia de la sutura metópica, anomalía del cabello tipo pico de viuda, defectos de cuero cabelludo posterior, fosillas labiales, úvula bífida, proceso xifoides bífido, hoyuelos sacros, manchas «mongólicas», o cualquier otro exceso o pérdida de pigmentación y hemangiomas sobre la columna vertebral) y 3 parámetros antropométricos (circunferencia cefálica, distancia del canto interno y externo, circunferencia de tórax y distancia intermamilar) que caracterizan la distancia de órganos pareados en 35 varones con hipospadias aislado y en 70 niños control admitidos por infecciones agudas. No se obtuvo ninguna diferencia significativa entre los 2 grupos. Los hallazgos sugieren que el hipospadias no sindrómico, aislado, no está asociado con malformaciones latentes del cierre de la línea media (134).

En China, se evaluaron los registros de 356 pacientes que se sometieron a cirugía de hipospadias de enero de 1986 a abril de 2000 en un hospital de Taiwán. De éstos pacientes, 234 (65.7%), 88 (24.7%) y 34 (9.6%) tuvieron hipospadias posterior, anterior y medio, respectivamente. Las variantes anatómicas como transposición penoescrotal (15.8%), escroto bífido (5.1%) y micropene (2.6%), ocurrieron predominantemente en pacientes con hipospadias posterior, mientras que la torsión peneana estuvo presente exclusivamente en los otros 2 grupos (6.8% en el anterior y 5.9% en el medio).

La hernia inguinal y la criptorquidia fueron las 2 MC urogenitales asociadas más comunes en este estudio, diagnosticadas en 44 (12.4%) y 26 (7.3%) pacientes, respectivamente. Mientras que la incidencia de hernia inguinal fue casi la misma en los 3 grupos de hipospadias, la criptorquidia predominó en pacientes con hipospadias posterior (135).

En orden de frecuencia las MC extra-urogenitales asociadas incluyeron la enfermedad cardíaca congénita en 19 casos (5.3%), MC musculoesqueléticas en 11 (3.1%), MC anorrectal en 6 (1.7%), paladar hendido en 3 (0.8%) y otras en 7. De las MC musculoesqueléticas, la polidactilia fue la más común. El grupo con hipospadias posterior tuvo más MC extra-urogenitales asociadas que los otros 2 grupos. En 21 pacientes (5.9%) los desórdenes asociados estuvieron relacionados a desarrollo físico y mental: retardo en el crecimiento en 6 (1.7%), parálisis cerebral en 2 y desórdenes psicológicos que alteraron significativamente la función corporal, el comportamiento y el desempeño del paciente en 11 casos (3.1%). La mayoría de ellos estuvieron asociados con hipospadias posterior (135).

En Australia (27), se identificaron 1465 (82%) casos de hipospadias aislado y 323 (18%) con MC asociadas. De estos infantes, 103 (5.8%) tuvieron una MC genital y 220 (12.3%) tuvieron otras MC no genitales. La media de prevalencia de MC aisladas, genitales y no genitales asociadas con hipospadias para el período de 21 años fue de 28.5 (IC95% 27-30), 2.0 (IC95% 1.6-2.4) y 4.3 (IC95% 3.7-4.8) por 10,000 nacimientos, respectivamente. Las MC de órganos genitales, tales como criptorquidia, sexo indeterminado y otras MC-NE de los órganos genitales (se excluye prepucio en capuchón y cuerda que se asoció en el 43% de los casos), fueron los tipos más comunes de MC asociadas y mostraron un incremento no significativo sobre el tiempo. Además de estas MC, los tipos más comunes de MC asociadas incluyeron MC del sistema urinario (4.6%), defectos musculoesqueléticos (4.3%) y cardiovasculares (3.6%). La tasa de MC asociadas con hipospadias fue mayor que en la población general de nacimientos varones y no hubo una tendencia sobre el tiempo en la proporción de MC asociadas.

La asociación de hipospadias con otras MC varió acorde a la gravedad. Los casos aislados tuvieron mayor probabilidad de presentar una forma leve (87%), mientras que los casos con MC genitales o no genitales tuvieron menores tasas de hipospadias leve con un 80% y 52% respectivamente. Comparado con los casos de hipospadias aislado, los infantes con MC de los órganos genitales tuvieron 4.5 (IC95% 3.3-6.1) veces más probabilidad de presentar una forma moderada o grave. La proporción de casos moderados o graves fue también significativamente mayor en varones con otras MC que en aquellos con hipospadias aislado (RR 1.5; IC95% 1.0-2.2). De los casos con MC genitales asociadas, 39% (40/103) tuvieron la forma más grave de hipospadias y casi la mitad consistió de infantes con criptorquidia (19/40) (27).

En California (CBDMP, 1983-1997) se analizó el riesgo de ocurrencia de MC en 5,481 infantes con hipospadias, comparado con 39,470 nacimientos con MC sin hipospadias. De los casos, 2166 fueron leves (39.5%), 1033 moderados/graves (18.9%) y 2282 NE (41.6%). De los hipospadias, el 29.83% tuvieron diagnósticos adicionales de 3 dígitos de la British Pediatric Association (BPA) y de los casos sin hipospadias el 47.07%. De los hipospadias leve, moderado/grave y NE, 726 (33.52%), 383 (37.08%) y 526 (23.05%) tuvieron MC adicionales, respectivamente. Comparados con todos los nacimientos en la población, los nacidos con hipospadias tuvieron un mayor riesgo de tener MC adicionales de acuerdo a los códigos de malformaciones de 3 dígitos, con RR de 2 a 34. Estos riesgos no fueron inesperados porque los infantes con una MC tienen mayor probabilidad de tener MC adicionales, debido a que estas combinaciones resultan de teratógenos o genes que afectan adversamente el proceso del desarrollo compartido por múltiples órganos (136).

Para determinar de manera más precisa si un fenotipo particular es más probable que ocurra con hipospadias, se comparó la prevalencia de cada grupo de MC con un nivel de 3 dígitos de BPA entre nacimientos con hipospadias y sus 3 subgrupos, con la prevalencia de ese grupo de MC entre todos los nacimientos con cualquier MC diferente al hipospadias. Los RR observados indicaron que todos los grupos de MC tuvieron menor probabilidad de coexistir con el hipospadias y sus 3 subgrupos, que con otros tipos de MC, con RR de

0.04 a 0.93. El RR estimado tendió a ser particularmente bajo para espina bífida (0.21, IC95% 0.13-0.34) y cercano a uno para MC que involucraban los tegumentos. Para la mayoría de las MC, los RR fueron similares entre todos los nacimientos con hipospadias y los 3 subgrupos. Los RR no cambiaron sustancialmente en análisis que ajustaron para edad materna, raza y paridad.

Los cálculos fueron ampliados a códigos de 4 dígitos de BPA. Casi todos los RR observados para las MC coexistentes con hipospadias global y los 3 subgrupos, fueron menores de uno. Las principales excepciones fueron otras MC genitales (752.0-752.4), otras MC especificadas del tracto alimentario superior (750.8), atresia/estenosis de la uretra/cuello de la vejiga (753.6), y otras MC especificadas de la vejiga/uretra (753.8). En este estudio se observó que la mayoría de los grupos de MC tienden a asociarse menos con hipospadias, en relación a su coexistencia con otras MC, y este patrón tendió a ser similar para todos los subgrupos de hipospadias. Lo anterior sugiere que el hipospadias ocurre como un fenómeno aislado no aleatorio y que las causas de hipospadias son únicas a este fenotipo y pueden reducir el riesgo de otras MC. De manera alterna este hallazgo puede ser una consecuencia de investigar casos prevalentes más que casos incidentes de hipospadias. Por ello, es posible que los fetos con hipospadias en combinación con otras MC estructurales tengan mayor probabilidad de ser abortados espontáneamente y por lo tanto escapen de la detección (136).

Alteraciones del cariotipo asociadas con hipospadias

En el hipospadias, los cariotipos son normales en la mayoría de los casos. Sin embargo, muchos tipos de alteraciones cromosómicas (AC) han sido reportados: 47 cromosomas con complemento sexual XXY; 47 cromosomas con cromosomas sexuales XYY; un cromosoma Y presuntamente dividido y translocado a un cromosoma del grupo 13-15 y del grupo 21-22; una translocación entre un cromosoma Y y un cromosoma 21; una deleción parcial de los brazos cortos de un cromosoma 4; y una deleción de un cromosoma Y. Parece que estas AC muestran grandes variaciones de un varón con

hipospadias a otro y ninguna correlación etiológica definitiva ha sido establecida (42).

En una serie de 26 casos en Michigan (42), se realizó análisis citogenético identificando tres casos con cariotipos anormales. Un primer caso tuvo complemento sexual XYY con una translocación que involucró dos cromosomas del grupo C, muy probablemente el 8 y el 12. El análisis de los cromosomas de sus padres no mostró AC. Un segundo caso tuvo mosaicismo para los cromosomas sexuales (XX/XY) en cultivos de piel pero complemento sexual XY en cultivos de sangre periférica. El tercer caso fue trisomía 21, compatible con sus características clínicas de síndrome de Down. Aunque en este estudio se encontró un incremento en la incidencia (6%) de AC, ninguna relación etiológica definitiva pudo ser establecida entre ciertas AC y el hipospadias. En Italia (44) se realizó cariotipo a 53 casos de hipospadias y todos fueron normales, al igual que 70 de 72 casos en Alsacia (66) donde sólo 2 pacientes presentaron AC: un caso con un anillo del cromosoma 18 y un caso con trisomía 1q, donde la madre tuvo una translocación (1;4).

En Japón (1991) en 110 pacientes con criptorquidia y/o hipospadias, 7 (6.4%) tuvieron AC. La incidencia de estas AC en pacientes solamente con criptorquidia fue de 4.8% (4/83), en pacientes sólo con hipospadias fue de 5.6% (1/18) y en casos concomitantes fue de 22.2% (2/9). De los 69 pacientes con criptorquidia y/o hipospadias que no tuvieron ninguna otra MC, 3 (4.3%) tuvieron alguna alteración de los cromosomas sexuales. De 41 pacientes con MC asociadas generalizadas incluyendo retardo mental y del crecimiento, se identificaron 4 pacientes (9.8%) con alteraciones autonómicas (137). Un segundo estudio de 131 pacientes con hipospadias, identificó alteraciones autosómicas en 6 casos y alteraciones de cromosomas sexuales en 10 individuos. Aunque se encontró una asociación causal entre el hipospadias y las AC en sólo 2 casos de disgenesia gonadal mixta (45,X/46,XY y estría gonadal), la alta incidencia de AC observadas (12.2%) parece significativa comparada con la incidencia del 0.61% en población masculina normal (138).

En España (2002) al estudiar la incidencia de AC en pacientes con criptorquidia y/o hipospadias se encontraron AC en 27/916 pacientes (2.94%)

con criptorquidia y en 7/100 (7%) con hipospadias. Hubo AC en 13/706 pacientes (1.84%) con criptorquidia aislada y en 14/210 (6.67%) con criptorquidia con MC asociadas. Se identificaron cariotipos normales en 26 pacientes con hipospadias aislado, aunque 7/74 (9.46%) con hipospadias y MC adicionales, tuvieron AC (139).

En St Louis, Missouri (1994-2006) al analizar la incidencia de AC en pacientes con hipospadias distal o proximal y criptorquidia concomitante, se identificaron 44 pacientes (26 y 18 con hipospadias proximal y distal, respectivamente). La información del cariotipo estuvo disponible en 25 pacientes (19 con hipospadias proximal y 6 con hipospadias distal). Ninguno de los pacientes con hipospadias distal y criptorquidia tuvo una anomalía de un cromosoma sexual. En contraste, las AC estuvieron presentes en 6 de 19 individuos (32%) con hipospadias proximal y criptorquidia. La alteración más común fue disgenesia gonadal mixta en 3 pacientes, seguida de translocaciones autosómicas en 2 pacientes y aneuploidía 48,XY en un paciente. Cuando la información del cariotipo fue estratificada por localización del meato con criptorquidia, no se encontraron AC en el hipospadias distal y criptorquidia, mientras que un tercio de pacientes con hipospadias proximal y criptorquidia tuvo un cariotipo anormal (140).

Las microdeleciones del cromosoma Y han sido observadas en pacientes con criptorquidia y defectos graves de la espermatogénesis, por lo que en Chile (2004) se investigó si estas microdeleciones pudieran estar presentes en pacientes con criptorquidia e hipospadias. En 20 pacientes (5.8 ± 4.1 años) con ambas MC pero sin síndromes genéticos identificables, otras MC genitourinarias o un cariotipo anormal, se realizó análisis de DNA somático del cromosoma Y con reacción en cadena de polimerasa multiplex. Todos los pacientes presentaron amplificaciones de longitud normal para cada región evaluada (34 diferentes sitios de secuencia específica), por lo cual se planteó que las microdeleciones del cromosoma Y no son una causa frecuente de hipospadias asociado con criptorquidia (141).

El hipospadias ha sido considerado una forma leve de un estado intersexual. Este concepto se basó en la observación de que un varón con

hipospadias es morfológicamente más similar a una mujer de lo que es un varón sin esta MC. En West, Virginia (1969) se investigó si pacientes con hipospadias presentaban evidencia de intersexualidad por tener células en su circulación sanguínea que no fueran consistentes con su sexo fenotípico, considerando que la probabilidad de que tales células existieran en pacientes con hipospadias fuera mayor conforme el sitio del orificio uretral progresara hacia el perineo. En los 21 pacientes investigados, la localización del meato uretral fue glandular en 8, peneano en 6, en la unión penoescrotal en 2, escrotal en 2 y perineal en 3. Seis pacientes también tuvieron alteraciones en el escroto, testículos o riñones, y 12 tuvieron MC de otros sistemas. Los cromosomas obtenidos de cultivos de leucocitos fueron estudiados en aproximadamente 30 células por paciente. Ninguna alteración estructural o mosaicismo fue demostrada en ninguno de los pacientes. Por lo tanto, se planteó que al parecer no existen bases genéticas para el supuesto de que el hipospadias en el varón represente una forma de estado intersexual (142).

Rafjer y Walsh revisaron una serie (1952-1975) de 45 niños con hipospadias y criptorquidia, y encontraron que 53% tenía un estado intersexual cuando los genitales fueron ambiguos y 27% cuando los genitales fueron fenotípicamente masculinos. Desde la publicación de esta serie en 1976, el cariotipo se volvió una rutina en casos de hipospadias y criptorquidia (143).

En San Diego, California (1986-1999) se evaluaron pacientes con criptorquidia más hipospadias y/o cuerda, o referidos por genitales ambiguos. Se identificó que solamente 8 de 48 pacientes (16.7%) tenían AC, dos (4.2%) con desórdenes intersexuales por cariotipo (un caso 46,XY/45X y un hermafrodita verdadero 46,XX) y seis (12.5%) con AC autosómicas: dos 47,XY,+21; dos con delección 18q-, uno 48,XY,+ idic 15 (q12, +mar), y uno 46,XY der(15)t(Y;15). La incidencia de AC autosómicas no fue significativa y la incidencia de anormalidades en el cariotipo (autosomas o cromosomas sexuales) no fue significativa comparada con hipospadias, ambigüedad genital o criptorquidia. Cuando los pacientes presentaron anormalidades en el cariotipo, tuvieron mayor probabilidad de tener hipospadias proximal (57.2%), criptorquidia palpable (62.5%) y ambigüedad genital (50%). La mayoría de los

pacientes que se presentan para evaluación de hipospadias, cuerda y testículos no descendidos, tienen un cariotipo normal, por lo que el cariotipo de rutina a estos pacientes, no está recomendado. Si se identifica una alteración de intersexo por cariotipo, éstos pacientes tienen mayor probabilidad de tener genitales ambiguos, especialmente aquellos con hipospadias perineal y criptorquidia (144).

En Holanda (1966-1995) se estudiaron 63 casos no seleccionados de hipospadias grave para todas las causas de hipospadias en ese momento conocidas. Se identificaron AC en 8 pacientes: un paciente con ovario disgenético y un testículo tuvo un cariotipo normal 46,XY en leucocitos periféricos, sin embargo mediante FISH se sugirió un cariotipo de quimera XX/XY o X/XY. En 5 pacientes más las AC encontradas se sabe que están asociados con genitales ambiguos-hipospadias: 2 mosaicos 45,X/46,XY, un varón 46,XX, una quimera 46,XX/46,XY y un mosaico 45,X/46,X,i(Y)(p11.1). Sin embargo, un cariotipo XYY identificado, no se sabe que este asociado con hipospadias. En otro mosaico 47,XY,+mar/48,XY,+2mar/46,XY, el material cromosómico extra en el 27% de las células pudo haber contribuido al hipospadias (122). En Taiwán, China (1986-2000) se realizó cariotipo a 27 pacientes con hipospadias posterior por presentar ambigüedad genital para diferenciar hipospadias aislado de un estado intersexual. Un paciente con disgenesia gonadal mixta fue también el único con un hallazgo cromosómico anormal (45,X0/46,XY) de los 27 con genitales ambiguos (135).

Enfermedades y síndromes asociados con hipospadias

El hipospadias puede ser parte de un síndrome causado genéticamente (ej síndrome de Opitz y síndrome pie-mano-genital). En un estudio en Alsacia (66) el síndrome de Opitz, se diagnosticó en un paciente y en su padre. Este síndrome fue originalmente descrito como dos condiciones separadas: el síndrome G caracterizado por hipospadias, hipertelorismo, malformaciones laringoesofágicas y defectos de línea media del sistema nervioso central, y el síndrome BBB con hipotelorismo, hipospadias, labio y/o paladar hendido, y malformaciones anales. Debido a que estas dos condiciones demostraron ser

clínicamente indistinguibles, la designación de síndrome Opitz G/BBB fue elegida y la condición es listada como un sólo término en el catálogo de McKusick. Aunque el síndrome parece ser heterogéneo, las principales manifestaciones son hipospadias, hipertelorismo y defectos de cierre de la línea media en las formas autosómico dominante y ligada al X (134).

En Hungría (134) se estudiaron 39 varones con hipospadias y en 4, se diagnosticaron síndromes malformativos: un G/BBB, un Smith-Lemli-Opitz y 2 con malformaciones múltiples hasta ese momento no clasificables. El síndrome RSH/Smith-Lemli-Opitz es un síndrome autosómico recesivo de retardo mental y MC múltiples. Su espectro fenotípico es amplio; sin embargo sus características típicas incluyen microcefalia, ptosis, nariz pequeña, micrognatia, polidactilia postaxial, sindactilia de segundo y tercer dedo, malformaciones genitales, falla de crecimiento y retardo mental. Es ocasionado por una deficiencia de la enzima 3β -hidroxicolesterol-reductasa, que cataliza la reducción de 7-dehidrocolesterol a colesterol (145).

La criptorquidia y el hipospadias se desarrollan simultáneamente en enfermedades genéticas con desbalances hormonales, tales como el síndrome de insensibilidad parcial a los andrógenos y la deficiencia de esteroides por $5\text{-}\alpha$ -reductasa. La herencia mendeliana del hipospadias implica una mutación en un gen que controla la diferenciación del falo masculino, ya que ésta requiere de una producción adecuada de testosterona, de la unión de testosterona en tejidos blancos y su biotransformación a dihidrotestosterona por la enzima esteroide $5\text{-}\alpha$ -reductasa (119).

En Holanda (122) se estudiaron 63 casos de hipospadias grave y se analizaron todas las causas en ese momento conocidas. En 31% de los casos la etiología fue identificada: el 17% fue debido a síndromes genéticos complejos, 9.5% por alteraciones cromosómicas, se diagnosticó un caso de síndrome de testículos evanescentes, uno de síndrome de insensibilidad a los andrógenos y uno de deficiencia de $5\text{-}\alpha$ -reductasa tipo 2. Basado en pruebas de estimulación hormonal, se sospechó de hipoplasia de células de Leydig y de desórdenes de la biosíntesis de testosterona en algunos pacientes, pero no fueron confirmados por análisis de mutación de los genes respectivos. El

hipospadias familiar fue debido a insensibilidad a los andrógenos en solamente una familia y ninguna otra etiología fue identificada en este grupo.

Se diagnosticaron síndromes complejos en 11 pacientes: 2 casos de Smith-Lemli-Opitz, y uno de Opitz-Frías, Opitz G-BBB, Silver Russell, Cornelia de Lange, Jubert y Drash, además de 3 síndromes complejos no identificados. En 8 pacientes, los síndromes autosómico recesivos, ligados al X o esporádicos estuvieron asociados con hipospadias. El análisis del receptor de andrógenos (RA) identificó solamente una mutación, R846H, al ser anormal la unión de andrógenos en este paciente con síndrome de insensibilidad a los andrógenos, manifestado por hipospadias penoescrotal, micropene, escroto bífido y criptorquidia. El tracto altamente polimórfico CAGn(CAA) del exón 1 del RA, estuvo en el rango normal en todos los pacientes índices (122).

Los infantes con α -talasemia tienen una incidencia de MC mayor que la esperada, especialmente de extremidades y genitales. Una asociación interesante con α -talasemia homocigota, es la inframasculinización o la ambigüedad genital, que fue inicialmente observada en 2 de 5 casos del sureste asiático, reportados por Guy y col en 1985 (146). Ese mismo año se publicó una serie de 46 infantes con hidropesía, de los cuales uno presentó hipospadias (147). Un año después, un tercer estudio evaluó autopsias de 18 fetos hidrópicos con α -talasemia homocigota, e identificó que el 30% presentó alteraciones en los genitales: uno tuvo hipospadias, tres varones genitales ambiguos y dos casos fenotípicamente femeninos, tuvieron testículos intraabdominales (148).

En 1997 se describió el caso de un infante con α -talasemia homocigota, que presentaba malformaciones genitales (hipospadias leve con capuchón dorsal y falta de descenso testicular) además de defectos terminales transversos de las extremidades, que mostraban evidencia de pérdida de tejido y morfogénesis anormal. Se propuso que estos defectos son generados a causa de una falla por anemia fatal grave o por oclusión vascular de eritrocitos embrionarios que pueden ser más grandes de lo normal y/o menos deformables que los eritrocitos normales, lo que desencadena hipoxia en el desarrollo de miembros distales y genitales (149).

De esta manera el mecanismo para la diferenciación sexual anormal en α -talasemia homocigota podría ser el compromiso vascular y la isquemia. Se ha demostrado en animales de experimentación que la isquemia intrauterina localizada del cuerpo esponjoso y la uretra pueden causar hipospadias. Existe una alta incidencia de malformaciones genitales en varones con síndrome de retardo mental y α -talasemia ligada al X, tales como hipospadias, genitales ambiguos y asignación de género femenino. Debido a que la microcirculación en los miembros distales, los genitales y el cerebro es de tipo arteria terminal, sin colaterales, estos órganos son particularmente susceptibles al compromiso vascular (149, 150).

En 1999 se reportaron en Hong Kong 3 casos de α -talasemia que sobrevivieron más allá del período neonatal, todos con hipospadias. El primero presentó hipospadias glandular, el segundo hipospadias no especificado, escroto bífido y criptorquidia bilateral en región inguinal, mientras que el tercer caso tuvo hipospadias penoescrotal solamente. Los tres tuvieron cariotipo normal. Debido a que en Hong Kong la ocurrencia simultánea de hipospadias y α -talasemia homocigota por azar sería de 0.2 a 1 por millón de nacimientos, el encontrar hipospadias en tres cariotipos masculinos parece más que una coincidencia y pudiera estar causalmente relacionado con α -talasemia homocigota. Una revisión de la literatura identificó 2 casos adicionales de varones homocigotos para α -talasemia que sobrevivieron y ambos tuvieron hipospadias (151).

La patogénesis posible para esta asociación pudiera ser 1) la α -talasemia homocigota inducida in útero y/o el edema secundario a hidrops fetal, ambos conducen a la falla de fusión apropiada de los pliegues urogenitales, o 2) el defecto de otro gen localizado en la región cromosómica 16p13.3 (151).

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El hipospadias es una malformación frecuente, cuya prevalencia aumentó en Estados Unidos de América, Europa, Latinoamérica, Asia y Australia, desde 1960 hasta finales de la década de 1990, sin poder establecerse una causa específica. La epidemiología de esta malformación no ha sido analizada a profundidad recientemente en población mexicana, por lo que resulta importante investigar si el comportamiento epidemiológico del hipospadias en nuestro país es semejante a lo reportado en la literatura a nivel mundial.

JUSTIFICACIÓN

Se han discreto diversos factores de riesgo para hipospadias. Sin embargo, no se ha establecido de manera definitiva la etiología del mismo. A través de la vigilancia epidemiológica del hipospadias se pueden identificar estos factores además de proponer posibles mecanismos etiológicos. Mediante el análisis del registro de malformaciones congénitas RYVEMCE se puede evaluar la epidemiología del hipospadias y contribuir al conocimiento de su comportamiento en México para poder sugerir medidas preventivas para el desarrollo de esta malformación.

HIPÓTESIS

Ho: Las características epidemiológicas del hipospadias en México no difieren de las características observadas en otras poblaciones y grupos étnicos estudiados

H1: Las características epidemiológicas del hipospadias en México difieren de las características observadas en otras poblaciones y grupos étnicos estudiados.

OBJETIVO GENERAL

Describir las características epidemiológicas del hipospadias en México durante el período comprendido entre los años de 1978 a 2006 mediante el análisis de datos del programa de registro y vigilancia epidemiológica RYVEMCE.

OBJETIVOS SECUNDARIOS

Determinar la prevalencia total anual del hipospadias en pacientes mexicanos recién nacidos vivos obtenidos del RYVEMCE durante el período 1978-2006.

Determinar la prevalencia anual del hipospadias aislado en pacientes mexicanos recién nacidos vivos obtenidos del RYVEMCE durante el período 1978-2006.

Comparar la prevalencia anual del hipospadias aislado en casos obtenidos del RYVEMCE (1978-2006), con diferentes sistemas de vigilancia epidemiológica del mundo.

Describir la localización del meato urinario en los casos de hipospadias aislado.

Analizar el efecto de edad materna y paterna, nivel socioeconómico, paridad, fertilidad, exposición ocupacional y a fármacos, uso de anticonceptivos, y antecedente de enfermedades maternas, sobre la prevalencia de hipospadias aislado al nacimiento.

Evaluar la somatometría (peso, talla y perímetro cefálico) y la duración de la gestación de los casos con hipospadias aislado en comparación con sus controles.

Describir los casos de gemelaridad en los infantes con hipospadias aislado.

Describir el origen de los antepasados y el antecedente de consanguinidad en la familia en los casos y controles de hipospadias aislado.

Analizar la posibilidad de algún modo de herencia en los casos de hipospadias aislado.

Determinar la frecuencia de hipospadias en la hermandad de los casos- controles.

Comparar los antecedentes de síndromes y de malformaciones congénitas en familiares de varones con hipospadias y sus respectivos controles.

Determinar la prevalencia anual del hipospadias asociado a otras malformaciones congénitas en pacientes mexicanos recién nacidos vivos obtenidos del RYVEMCE durante el período 1978-2006.

Describir los casos de síndromes genéticos diagnosticados en recién nacidos vivos con hipospadias asociado a otras malformaciones congénitas.

Analizar la distribución de las malformaciones congénitas en los casos no sindrómicos de hipospadias asociados a otras malformaciones.

Describir la localización del meato urinario en los casos sindrómicos y no sindrómicos de hipospadias asociados a otras malformaciones congénitas.

Describir la distribución de las malformaciones congénitas de acuerdo a la localización del meato urinario en los casos no sindrómicos de hipospadias asociados a otras malformaciones.

Comparar la media de malformaciones congénitas de acuerdo a la localización del meato urinario en los casos no sindrómicos y sindrómicos de hipospadias asociados a otras malformaciones.

MATERIAL Y MÉTODOS

Descripción del RYVEMCE

El Registro y Vigilancia Epidemiológica de Malformaciones Congénitas Externas (RYVEMCE) es un estudio colaborativo multicéntrico creado con el propósito de investigar con un enfoque epidemiológico diversos aspectos de las malformaciones congénitas (MC) en una muestra de la población mexicana. Es un estudio de casos y controles basado en el examen clínico de todos los nacimientos vivos y muertos para la detección de MC y obtención de información sobre productos malformados y sus respectivos controles (152).

El programa comenzó el 1º de septiembre de 1977, participaron 25 hospitales del Distrito Federal y varios estados del país. En 1980, el RYVEMCE, inició su colaboración con el ICBDMMS, integrando junto con otros 22 países un grupo especialmente dedicado al monitoreo de teratógenos ambientales. En 1986, esta institución fue aceptada como Organización No Gubernamental por la Organización Mundial de la Salud. En octubre de 1984, el RYVEMCE se convirtió en el Centro Nacional de Referencia de Malformaciones Congénitas de la Secretaría de Salud.

El programa está fundamentalmente orientado al estudio de las MC externas mayores y menores. De cada recién nacido malformado y su correspondiente control se llena un formulario especialmente diseñado para este estudio, el cual incluye preguntas sobre diversos aspectos clínicos, reproductivos, genéticos y ambientales de la población encuestada. Este cuestionario ha sufrido dos modificaciones, la primera en 1980 en la que se incorporaron preguntas relacionadas a exposición laboral de los padres, y tabaquismo y alcoholismo de la madre; la segunda modificación fue en 1988 dirigida a obtener más información de uso de anticonceptivos previo al presente embarazo y durante el mismo, además se expandió la información solicitada respecto a estudios y tratamientos de la madre en casos de dificultad para concebir.

Los objetivos principales del RYVEMCE son contar con un registro de MC con los propósitos de: 1) conocer y mantener actualizadas las prevalencias de los diferentes defectos congénitos en diversas regiones del país, 2) utilizar la información obtenida de acuerdo a un formato único, con el objeto de estudiar la presencia de posibles factores de riesgo asociados a las MC, y 3)

mantener un sistema permanente de monitoreo de teratógenos ambientales por medio del análisis periódico y constante de las prevalencias de aquellas MC que por sus características son factibles de un diagnóstico confiable. Son también objetivos de este programa: 1) la formación de recursos humanos en los aspectos clínicos, genéticos y epidemiológicos de la MC y 2) brindar información y asesoría en el área a las distintas instituciones del Sector Salud.

Diseño del estudio y selección de la muestra

Se realizó un estudio descriptivo, observacional, transversal y retrolectivo. Se analizaron los registros de todos los recién nacidos vivos con diagnóstico de hipospadias como malformación aislada o asociada a una o más malformaciones congénitas, con sus respectivos controles a partir del programa de vigilancia epidemiológica RYVEMCE durante el período 1978-2006.

Criterios de inclusión y exclusión

El criterio de inclusión fue todo recién nacido vivo con diagnóstico de hipospadias aislado o asociado a otras malformaciones, consignado en el formulario de registro a través del código 7526 del International Classification of Diseases (ICD).

Se excluyeron los casos con diagnóstico de ambigüedad genital o estado intersexual mediante el código 7527 del ICD.

Definición operativa de casos y controles

Los casos fueron todo aquel recién nacido vivo con hipospadias definido como una malformación congénita detectable durante el tiempo de permanencia en el hospital caracterizada por la apertura de la uretra sobre el lado ventral del pene, de localización glandular, coronal, peneana, penoescrotal, escrotal, perineal o no especificada.

Los casos aislados fueron definidos como varones recién nacidos vivos hipospádicos con o sin criptorquidia (código 7525 del ICD). Los casos múltiples se definieron como varones recién nacidos vivos hipospádicos con o sin criptorquidia asociado a una o más malformaciones congénitas mayores.

Los controles fueron cada producto del nacimiento siguiente de un malformado con hipospadias aislado, del mismo sexo, no malformado, pero no necesariamente sano, para conformar un grupo de recién nacidos vivos pareado por sexo, lugar y fecha de nacimiento.

Variables a analizar

VARIABLE	TIPO	ESCALA
Tipo de hipospadias	Cualitativa	Nominal
Edad materna	Cuantitativa discreta	Numérica
Edad paterna	Cuantitativa discreta	Numérica
Nivel socioeconómico	Cuantitativa continua	De razón
Escolaridad materna	Cualitativa	Nominal
Escolaridad paterna	Cualitativa	Nominal
Número de embarazos	Cuantitativa discreta	Numérica
Número de hermanos	Cuantitativa discreta	Numérica
Número de hermanas	Cuantitativa discreta	Numérica
Número de abortos	Cuantitativa discreta	Numérica
Número de medios hermanos	Cuantitativa discreta	Numérica
Número de medias hermanas	Cuantitativa discreta	Numérica
Número de medios abortos	Cuantitativa discreta	Numérica
Fertilidad materna	Cualitativa	Nominal
Espaciamiento	Cuantitativa discreta	Numérica
Orden de gestación	Cuantitativa discreta	Numérica
Tipo de parto	Cualitativa	Nominal
Ocupación periconcepcional materna	Cualitativa	Nominal
Ocupación periconcepcional paterna	Cualitativa	Nominal
Exposición a factores físicos	Cualitativa	Nominal
Exposición a factores químicos	Cualitativa	Nominal
Uso de anticonceptivos (ACO)	Cualitativa	Nominal
Tiempo de uso de ACO	Cuantitativa discreta	Numérica
Número de semanas de uso de ACO	Cuantitativa discreta	Numérica
Formulación de ACO utilizado	Cualitativa	Nominal
Tipo de ACO utilizado	Cualitativa	Nominal

VARIABLE	TIPO	ESCALA
Enfermedades agudas	Cualitativa	Nominal
Enfermedades crónicas	Cualitativa	Nominal
Peso	Cuantitativa continua	De razón
Talla	Cuantitativa continua	De razón
Perímetro cefálico	Cuantitativa continua	De razón
Semanas de gestación	Cuantitativa discreta	Numérica
Antepasados	Cualitativa	Nominal
Consanguinidad	Cualitativa	Nominal
Modo de herencia	Cualitativa	Nominal
Parientes malformados	Cualitativa	Nominal
Gemelaridad	Cuantitativa discreta	Numérica

Análisis estadístico

Se calculó la prevalencia total anual de hipospadias así como la prevalencia anual de hipospadias aislado, cada una por 10,000 nacimientos varones durante el período de estudio. De manera independiente cada prevalencia se graficó por año para observar su comportamiento en el RYVEMCE (1978-2006). A fin de suavizar la pendiente de la curva, las tasas se ajustaron mediante el método de «promedios móviles» (152). Para graficar la prevalencia total anual de hipospadias, se dividió la suma de casos de hipospadias aislado y múltiple por año de manera continua entre la sumatoria anual de recién nacidos varones vivos y muertos por año. Para graficar la prevalencia anual de hipospadias aislado, se utilizó como numerador la suma de casos de este grupo de hipospadias entre el denominador descrito previamente.

En cada variable cuantitativa se evaluaron los supuestos de sesgo, curtosis y ómnibus, y en caso de cumplir con todos ellos se estableció que la variable presentaba distribución normal. Posteriormente se aplicó la prueba de razón de varianzas iguales y la prueba modificada de Levene de varianzas iguales. Para analizar diferencias entre variables cuantitativas con distribución normal y varianzas iguales, se aplicó prueba t para muestras independientes y en caso de no presentar igualdad de varianzas se usó la prueba de Aspin-Welch. Para estudiar variables cuantitativas sin distribución normal se utilizó la

prueba U de Mann-Whitney (aproximación Z con corrección). Los resultados se presentan como el número de casos o controles, media y desviación estándar por grupo, independientemente del tipo de distribución, acompañado de la prueba t o U de Mann-Whitney (estadístico «t» o «Z», respectivamente) junto con el valor de «p».

Al comparar variables cualitativas se empleó chi cuadrada (χ^2) de independencia con corrección de continuidad. Cuando se identificó una frecuencia esperada menor o igual a dos, se utilizó prueba exacta de Fisher (EF). En los resultados se presentan el número de casos y controles, el estadístico correspondiente (χ^2 o EF), los grados de libertad (GL, en prueba de χ^2) y el valor de «p», además de la razón de momios (RM) y el intervalo de confianza al 95%.

Las pruebas estadísticas se realizaron con el paquete Number Cruncher Statistical System (NCSS) 2004; 329 North 1000 East, Kaysville, considerando como significativo un valor de «p» menor de 0.05.

RESULTADOS

Características de la muestra.-

La muestra consistió de 338 casos de recién nacidos vivos con hipospadias aislado y sus respectivos controles, obtenidos del RYVEMCE durante el período 1978 a 2006. Se identificaron también 65 casos de nacidos vivos con hipospadias asociado a otras malformaciones durante el mismo período. En la tabla 1 se muestra la distribución de los casos de hipospadias aislado de acuerdo a la localización del meato uretral (gravedad). Se presentan 3 clasificaciones: por localización glandular, coronal, peneano, penoescrotal, escrotal, perineal y no especificado, por grados según Bergsma (grado I: glandular-coronal, grado II: peneano-penoescrotal, grado III: escrotal y grado IV: perineal) y una tercer clasificación que agrupa solamente en hipospadias distal (glandular y coronal) y proximal (peneano, penoescrotal y perineal).

Epidemiología del hipospadias aislado

La tabla 2 presenta los nacimientos totales masculinos por año además de los casos de hipospadias aislado y múltiple durante el período 1978-2006. Con esta información se calculó la prevalencia total anual de hipospadias por 10,000 nacimientos masculinos, se identificó una variabilidad notable a lo largo del estudio, desde 4.43 en 1978 hasta incluso 11.35 en el año 2005. En la Figura 1, realizada mediante «promedios móviles» se observa un comportamiento estable del hipospadias a partir del año 1983 con prevalencias de 7.30 hasta 7.26 por 10,000 nacimientos varones en el año 2006, se destaca una prevalencia de 7.86 en el año 1995.

En general la prevalencia del hipospadias aislado fue menor en promedio de 1 a 2 unidades por año, comparada con la prevalencia total de esta malformación, a excepción de los años 1991 y 2003 donde la diferencia fue de 2.7 y 3.2 unidades, respectivamente (tabla 3). Al ajustar mediante «promedios móviles», la prevalencia anual de hipospadias aislado se comportó de manera semejante a lo observado en el caso de la prevalencia total de hipospadias (figura 2).

De manera global no se encontró diferencia ($Z=0.05$, $p=0.96$) entre la media de la edad materna en casos ($X=24.39$ años, $DE=7.02$ años) comparada con controles ($X=24.27$ años, $DE=6.61$ años), misma situación para la media de la edad paterna ($X=26.99$ años, $DE=10.39$ años vs $X=26.10$ años, $DE=9.16$ años; $Z=1.14$, $p=0.25$). Al analizar estas variables por tipo de hipospadias tampoco existieron diferencias. Al agrupar los nacimientos por quinquenios de edad materna, las frecuencias fueron semejantes entre casos y controles, solamente en el grupo etario igual o menor a 15 años, hubo 12 nacimientos con hipospadias y 4 control ($\chi^2=3.14$, $GL=1$, $p=0.08$; RM 2.85, $IC95\%$ 0.92-13.19).

El nivel socioeconómico no fue diferente entre casos y controles ($X=3.75$, $DS=1.62$ vs $X=3.85$, $DS=1.44$; $Z=-1.13$, $p=0.26$) de manera general y específica por tipo de hipospadias. El grado de escolaridad materna fue semejante en ambos grupos; en escolaridad paterna solamente se encontró significancia estadística para el nivel secundaria incompleta (76 casos vs 111 controles; $\chi^2=8.55$, $GL=1$, $p=3.5 \times 10^{-3}$; RM 0.60, $IC95\%$ 0.42-0.85).

La media del número de embarazos fue de 1.38 en los dos grupos, con DE de 2.14 en casos y 2.01 en controles ($Z=-0.824$, $p=0.41$). Al evaluar de manera independiente el número de hermanos, hermanas, abortos, medios hermanos, medias hermanas y medios abortos, solamente se encontró una diferencia significativa en la frecuencia igual a uno para número de hermanos (62 vs 84; $\chi^2=3.85$, $GL=1$, $p=0.049$; RM 0.68, $IC95\%$ 0.46-0.99), la cual se canceló al analizarse por tipo de hipospadias. La frecuencia de sangrado en el primer trimestre fue mayor en las madres de los casos (29 vs 9, $\chi^2=11.15$, $GL=1$, $p=1.5 \times 10^{-3}$; RM 3.31, $IC95\%$ 1.55-8.36), a pesar de haber más de ellos sin información para esta variable: 14 vs 3 ($\chi^2=6.03$, $GL=1$, $p=0.01$; RM 4.28, $IC95\%$ 1.33-10.16).

Mediante el análisis de la variable «fertilidad materna», que evalúa si la madre del malformado o del control tiene dificultad para embarazarse, se demostró que no hay diferencias para concebir ni en la indicación de estudios o tratamientos por infertilidad. El espaciamiento, definido como el lapso promedio medido en años, entre embarazos que hayan producido un nacido vivo, prematuro o de término, fue menor en los casos comparado con los controles ($X=1.81$, $DS=1.61$ vs $X=1.92$, $DS=1.38$; $Z=-2.36$, $p=0.02$), pero esta

diferencia se canceló al analizar por tipo de hipospadias. El orden de gestación y el tipo de parto (espontáneo, fórceps o cesárea) no presentaron diferencias estadísticamente significativas.

La ocupación periconcepcional materna y paterna, no fue diferente entre casos y controles. La exposición de la madre durante el primer trimestre tanto a factores físicos (14 vs 3, $\chi^2=6.03$, GL=1, $p=0.01$; RM 4.28, IC95% 1.33-10.16) como químicos no especificados (15 vs 3, $\chi^2=6.91$, GL=1, $p=8.6 \times 10^{-3}$; RM 4.59, IC95% 1.44-10.24) fue mayor en los casos.

El uso en alguna ocasión de anticonceptivos orales, inyectables o dispositivo intrauterino (DIU), así como la combinación entre dos o más métodos anticonceptivos (AC) fue semejante entre casos y controles. El tiempo de uso de AC en forma global no mostró diferencias. Cinco madres de casos y ocho madres de controles utilizaron AC durante el embarazo ($\chi^2=0.31$, GL=1, $p=0.58$; RM 0.64, IC95% 0.16-2.18). El número de semanas de uso de AC después de la concepción no fue estadísticamente diferente entre ambos grupos. Al analizar el período de cierre de los pliegues uretrales (semanas 8 a 16 de gestación), se encontró que las madres de 2 casos y de 5 controles ($\chi^2=0.58$, GL=1, $p=0.45$; RM 0.45, IC95% 0.04-2.45) utilizaron AC durante esta etapa de diferenciación. La formulación de los AC empleados durante el embarazo tampoco presentó diferencias: las madres de tres casos y la madre de un control utilizaron DIU mecánico (EF=3, $p=0.62$; RM 2.35, IC95% 0.24-9.27), mientras que el DIU hormonal no fue usado por la madre de ningún caso y solamente por la madre de un control (EF=1, $p=1.0$; RM 0.33, IC95% -9.05).

Al analizar la frecuencia de enfermedades agudas en el embarazo se observó un menor número de casos con antecedente de ninguna enfermedad (198 vs 243; $\chi^2=12.63$, GL=1, $p=3.7 \times 10^{-4}$, RM 0.55, IC95% 0.40-0.77), y también se identificó un mayor número de casos con enfermedades durante el segundo trimestre (39 vs 23; $\chi^2=3.99$, GL=1, $p=0.046$, RM 1.77, IC95% 1.01-3.21). Las enfermedades crónicas no especificadas durante el embarazo fueron más frecuentes en los casos (13 vs 3; $\chi^2=5.19$, GL=1, $p=0.02$, RM 3.98, IC95% 1.21-10.08) y la ausencia de enfermedad crónica fue menor (288 vs 320; $\chi^2=15.71$, GL=1, $p=7.4 \times 10^{-5}$, RM 0.33, IC95% 0.17-0.58). La diabetes se observó en más casos que en controles (7 vs 0; $\chi^2=5.20$, GL=1, $p=0.02$, RM

15.32, IC95% 1.29-76.01), al igual que alguna enfermedad o más de una diferente a asma, enfermedad cardíaca o renal, cáncer, tuberculosis, epilepsia y SIDA (24 vs 10; $\chi^2=5.23$, GL=1, $p=0.02$, RM 2.44, IC95% 1.13-5.97). La distribución de los 7 casos de hipospadias con antecedente de diabetes materna, fue: dos casos de hipospadias coronal con diabetes tipo 2 (DM2), uno coronal con diabetes gestacional, uno peneano con DM2, uno penoescrotal con diabetes gestacional y dos penoescrotales con DM2.

En la tabla 4 se muestra que la media global del peso fue menor en casos que en controles (X=2819 g, DE=715 g vs X=3205 g, DE=464 g; Z=-7.33, $p=0.0 \times 10^{-6}$). Esta diferencia se mantuvo al analizar por semanas de gestación (SG), excepto en el grupo de 34 a 35 SG. Como se observa en la tabla 5 la diferencia del peso entre casos y controles persistió al evaluar por localización del meato, además de que los casos con hipospadias más proximal presentaron menor peso al nacimiento. De manera general, la talla también fue menor en varones con hipospadias (X=48.53 cm, DE=40.2 cm vs X=50.40 cm, DE=27.2 cm; Z=7.12, $p=0.0 \times 10^{-6}$). En la tabla 6 se aprecia que esta variable fue significativamente menor al analizar por SG, excepto en el grupo ≤ 33 SG. Al estudiar la talla por localización del meato se identificaron valores menores en los casos de cada rubro. Los valores más bajos se observaron en el grupo de hipospadias penoescrotal-escrotal-perineal (tabla 7). La media global del perímetro cefálico (PC) también fue menor en los casos (X=33.63 cm, DE=2.47 cm vs X=34.58 cm, DE=1.40 cm; Z=5.19, $p=0.0 \times 10^{-6}$), sin embargo como se aprecia en la tabla 8, esta diferencia fue significativa solamente en los grupos de 36 a 37 SG y de 38 a 39 SG. Al analizar por tipo de hipospadias, el PC fue menor exclusivamente en los grupos de hipospadias glandular y peneano; de manera semejante al peso y la talla, los casos más proximales de hipospadias tuvieron un menor PC (tabla 9). La media de las SG fue diferente de manera global (casos: 275, X=38.66 SG, DE=2.78 SG vs controles: 270, X=39.37 SG, DE=1.98 SG; Z=2.43, $p=0.01$). Al analizar por localización del meato no se encontraron diferencias significativas.

En los casos de hipospadias aislado, identificamos 13 pares de gemelos, 9 de los cuales fueron sexo masculino concordantes (69.23%) y 4 sexo discordantes (30.77%). De los 9 pares de gemelos masculinos, 4 fueron también concordantes para la malformación (hipospadias coronal, 44.4%). De

los 5 pares restantes, identificamos 2 pares con un varón sano y su gemelo con hipospadias coronal, mientras que en otros 2 pares se presentó un varón con hipospadias glandular y su gemelo sano. Un caso más tuvo hipospadias peneano y su gemelo también fue sano. El peso ($X=1823$ g, $DE=539$ g vs $X=3138$ g, $DE=588$ g; $t=-5.95$, $p=3.9 \times 10^{-6}$), la talla ($X=43.31$ cm, $DE=4.59$ cm vs $X=50.31$ cm, $DE=2.32$ cm; $t=-4.91$, $p=1.2 \times 10^{-4}$) y el PC ($X=31.31$ cm, $DE=2.39$ cm vs $X=34.46$ cm, $DE=1.66$ cm; $Z=-3.13$, $p=1.7 \times 10^{-3}$) en los 13 gemelos sexo masculino concordantes fueron menores de manera significativa, comparados con controles pareados por género.

De los 4 pares de gemelos doble sexo discordantes, los varones afectados presentaron hipospadias glandular, coronal, peneano y penoescrotal (uno por caso). Todas las hermanas gemelas fueron sanas. El peso ($X=1650$ g, $DE=532$ g vs $X=3050$ g, $DE=443$ g; $t=-4.04$, $p=0.01$) y la talla ($X=41.50$ cm, $DE=4.80$ cm vs $X=49.75$ cm, $DE=2.63$ cm; $t=-3.02$, $p=0.02$) en estos 4 gemelos varones también fueron menores de manera estadísticamente significativa, comparados con controles pareados por género, pero no así el PC ($X=28.25$ cm, $DE=6.90$ cm vs $X=33.75$ cm, $DE=1.26$ cm; $t=-1.57$, $p=0.17$). Al estudiar en conjunto a los 17 gemelos con hipospadias, el peso ($X=1782$ g, $DE=526$ g vs $X=3118$ g, $DE=546$ g; $t=-7.26$, $p=0.0 \times 10^{-6}$), la talla ($X=42.88$ cm, $DE=4.55$ cm vs $X=50.18$ cm, $DE=2.32$ cm; $t=-5.88$, $p=2.0 \times 10^{-6}$) y el PC ($X=30.59$ cm, $DE=3.87$ cm vs $X=34.29$ cm, $DE=1.57$ cm; $Z=-3.56$, $p=3.7 \times 10^{-4}$) se encontraron disminuidos de manera significativa respecto a sus controles.

Los antepasados de los casos con hipospadias y sus controles, fueron en su mayoría nativos mexicanos (310 vs 321; $\chi^2=2.38$, $GL=1$, $p=0.12$; $RM=0.59$, $IC95\% 0.29-1.14$) y no hubo diferencias entre las distintas combinaciones de ancestros. En 319 casos y en 330 controles ($\chi^2=3.86$, $GL=1$, $p=0.049$; $RM=0.42$, $IC95\% 0.15-0.99$), no existieron antecedentes de consanguinidad pero se observó un mayor número de casos no especificados para esta variable (18 vs 6; $\chi^2=5.22$, $GL=1$, $p=0.02$; $RM=2.95$, $IC95\% 1.16-9.69$). Al analizar el modo de herencia del hipospadias, solamente se identificó agregación familiar no sugerente (8 vs 0; $\chi^2=6.20$, $GL=1$, $p=0.01$, $RM=17.41$, $IC95\% 1.51-87.50$) sin embargo también se encontró una diferencia significativa de casos no especificados (14 vs 2; $\chi^2=7.75$, $GL=1$, $p=5.4 \times 10^{-3}$,

RM 6.01, IC95% 1.64-10.10). Dentro de los antecedentes familiares el número de nacimientos previos de hermanos con hipospadias no alcanzó significancia estadística (5 vs 0, $\chi^2=3.20$, GL=1 p=0.07; RM=11.2, IC95% 0.87-53.24).

De manera global se encontraron 5 casos de antecedente familiar de síndrome de Down tanto en los casos como en los controles. No se encontraron diferencias para anomalías en reducción de miembros superiores e inferiores, pie varo, polidactilia, sindactilia, labio hendido con o sin paladar hendido, microtia, nevos, encefalocele, espina bífida sin hidrocefalia, coartación de aorta, malformación cardíaca no especificada y fístulas traqueoesofágicas. Se identificó un caso con antecedente familiar de pseudohermafroditismo y un control con historia familiar de un probable síndrome de Klippel Trenaunay Weber.

Epidemiología del hispospadias asociado a otras malformaciones

En nuestro estudio se identificaron 65 casos de varones nacidos vivos con hipospadias asociado a otras malformaciones congénitas (AOMC), lo que corresponde a un 16.13% (65/403) del total de los casos (aislados + AOMC). La prevalencia anual de hipospadias AOMC durante el período 1978-2006 osciló desde cero en 1978, 1981, 1996 y 2000 hasta 3.21 por 10,000 nacimientos masculinos en 2003 (tabla 10). En la figura 3 se muestran la prevalencia anual de hipospadias AOMC ajustadas mediante «promedios móviles». En 16 casos se estableció un diagnóstico definitivo o presuntivo de un síndrome genético, destacan 4 casos de Smith-Lemli-Opitz y 2 casos de síndrome de Down; los otros 10 síndromes fueron: síndrome de Edwards, de Patau, 4p(-), Franceschetti, Lenz, Schmitt, Varadi Papp, Cornelia de Lange, Beckwith Wiedemann y artrogriposis congénita, además se diagnosticó un caso con probable asociación VATER/Klippel Feil.

Al excluir del análisis los 16 síndromes genéticos, se sumaron 94 MC, siendo las más frecuentes las del aparato digestivo y el sistema osteomuscular con el 23.40% cada una (22 casos por grupo). Las siguientes MC fueron el labio-paladar hendido y las MC de los miembros con el 11.70% por grupo (11 casos cada una). En tercer lugar estuvieron las MC del sistema nervioso central y las genitourinarias con el 10.64% cada una (10 casos por grupo). Los grupos menos frecuentes fueron las MC de oído y cuello con el 5.32% (5

casos), las cardiovasculares con el 2.13% (2 casos) y las pulmonares con el 1.06% (un solo caso).

La localización del meato en los 49 casos de hipospadias no síndrómicos fue glandular en 13 (26.53%), coronal en 11 (22.45%), peneano en 7 (14.29%), penoescrotal en 4 (8.16%), escrotal en uno (2.04%) y no especificado en 13 casos (26.53%). Por otra parte los 16 casos de hipospadias asociado a síndromes presentaron una localización del meato glandular, coronal y peneano en 4 casos cada uno (25% cada grupo), mientras que los tipos penoescrotal y no especificado (NE) se observaron en 2 casos cada uno (12.50% por grupo); no hubieron varones con hipospadias escrotal ni perineal. En la tabla 11 se muestra la localización del meato en los 65 casos de hipospadias (síndrómicos y no síndrómicos) asociados a otras malformaciones congénitas de acuerdo a distintas clasificaciones.

Al excluir los casos de hipospadias asociado a síndromes genéticos, el porcentaje de MC acorde a la localización del meato fue de 45.74% (43/94 MC) en el hipospadias distal (glandular-coronal: 24 casos), 24.47% (23/94 MC) en el hipospadias proximal (peneano-penoescrotal-escrotal: 12 casos) y de 29.79% (28/94 MC) en los 13 casos NE. La media de MC en los casos no síndrómicos fue de 1.92 (94 MC/49 casos) comparada con la media de 3.81 (61 MC / 16 casos) en los casos asociados a síndromes. De acuerdo a la localización del meato, la media de MC en los casos de hipospadias no síndrómicos fue de 1.79 en el grupo distal (43 MC / 24 casos), 1.92 en el proximal (23 MC / 12 casos) y de 2.15 (28 MC / 13 casos) en los NE, mientras que en los casos asociados a síndromes fue de 4.37 en el grupo distal (35 MC / 8 casos), 3.17 en el proximal (18 MC / 6 casos) y de 3.5 en los NE (7 MC / 2 casos). La tabla 12 presenta el porcentaje y la media de MC de manera específica acorde a la localización del meato en los casos no síndrómicos.

Al analizar las MC por localización del meato, se observó que para los casos de hipospadias no síndrómicos, en el tipo glandular el grupo más frecuente fueron las MC osteomusculares (22.73%), en el coronal también se encontraron éstas MC junto con el labio y paladar hendido (23.81% cada una). En el hipospadias peneano las MC del aparato digestivo estuvieron presentes en más de la mitad de los casos (58.33%), en el tipo penoescrotal en el 30% y en el escrotal en el 100%, aunque de este último sólo hubo un caso. Los

varones en los que no se especificó el tipo de hipospadias, presentaron más MC osteomusculares (39.29%) (Tabla 13)

DISCUSIÓN

El hipospadias se encuentra entre las malformaciones congénitas identificadas más frecuentemente. Se han descrito diversos factores de riesgo para esta malformación. Sin embargo, no se ha establecido de manera definitiva la etiología de la misma. Mediante la vigilancia epidemiológica del hipospadias se pueden identificar estos factores. En México, se cuenta con el registro de malformaciones congénitas RYVEMCE a través del cual se evaluó la epidemiología del hipospadias aislado y asociado a otras malformaciones congénitas. De esta manera, se contribuyó al conocimiento del comportamiento del hipospadias en México.

En nuestro estudio se analizaron 338 casos de recién nacidos vivos con hipospadias aislado y sus respectivos controles, obtenidos del RYVEMCE durante el período 1978 a 2006. Se estudiaron además 65 casos de nacidos vivos con hipospadias asociado a otras malformaciones congénitas en el mismo período.

1) Epidemiología del hipospadias en México

La prevalencia del hipospadias varía entre poblaciones. Al momento de comparar las tasas observadas en el RYVEMCE con las de otros sistemas de vigilancia, se debe tomar en cuenta que en nuestro análisis se utilizó como denominador recién nacidos vivos o muertos únicamente del género masculino. Otros estudios usan como denominador a los nacimientos de ambos géneros, por lo cual las prevalencias de estos trabajos deben ser divididas entre dos para compararlas con las tasas del RYVEMCE, si se considera que aproximadamente el 50% de recién nacidos son del género masculino. Todas las prevalencias se presentan por 10,000 nacimientos y se especifica si son sólo del género masculino o de ambos géneros. Además, se puntualiza si en el numerador se utilizaron exclusivamente nacidos vivos o si se incluyeron muertes fetales.

En nuestro análisis las tasas anuales del hipospadias aislado y asociado a otras malformaciones congénitas fueron ajustadas mediante el método de promedios móviles (152) para suavizar la pendiente de la curva en las gráficas correspondientes.

1.1) Comparación con Europa

Como se observa en la tabla I, en las décadas de 1970 y 1980, los sistemas de vigilancia de defectos al nacimiento reportaron un incremento transitorio de 1.5-3 veces en la prevalencia de hipospadias aislado. En nuestro estudio, esta prevalencia durante 1978 a 1989 presentó tasas desde 4.43 hasta 5.93, lo que mostró un incremento inferior ($5.93/4.43 = 1.34$) a lo reportado en el continente europeo.

A mediados de la década de 1990, se observó una reducción en la prevalencia de hipospadias en Europa, particularmente en población escocesa, (10) durante 1996 y 1997. Por ello, se cuestionó si esta diferencia era real o un artificio resultado del cambio en el sistema de notificación que fue introducido en Escocia en 1996, al adoptar la guía de la red EUROCAT que establece el no incluir en sus análisis al hipospadias glandular a menos que se acompañe de malformaciones mayores. El ECEMC (14) también reportó una disminución significativa a expensas de las formas leves, justo en 1996, a pesar de haberse registrado desde 1976 los casos de hipospadias glandular. En el RYVEMCE la prevalencia de hipospadias aislado durante la década de 1990 fue de 6.1 a 6.22, y se observó un comportamiento estable.

A diferencia de la mayoría de los sistemas europeos, el RYVEMCE siempre ha contabilizado todos los casos de hipospadias leve, glandular o grado I, lo que permite comparar sus tasas con las reportadas por los sistemas europeos a partir de las nuevas políticas de vigilancia sugeridas por dos estudios (EUROCAT-NCAS) que plantearon la necesidad de registrar todos los tipos de hipospadias (16). Estos análisis también señalaron que debido a las diferencias en la referencia y en los criterios diagnósticos (inclusión o exclusión de casos leves o menores) de hipospadias, sería recomendable obtener información de los cirujanos para confirmar la localización del meato urinario y si la cirugía fue realizada para interpretar tendencias.

1.2) Comparación con Estados Unidos de América y Canadá

En la tabla II se presentan las prevalencias observadas en EE.UU. y Canadá durante 1940 a 2002 en diversos estudios. Los CDC (21) identificaron en Atlanta y en una muestra de hospitales a nivel nacional, un incremento en la prevalencia del hipospadias fuera de Europa además de reportar también por

primera vez un aumento en la tasa de hipospadias grave, al asumir una razón de formas leves/graves de aproximadamente 3:1. En nuestro estudio, de manera global la razón de casos leves (hipospadias distal) a graves (hipospadias proximal) fue de 4 a 1. Al analizar por períodos, de 1978 a 1989 fue de 3.5 a 1, de 1990 a 1999 de 5.4 a 1 y del 2000 al 2006 fue de 3 a 1, lo que sugirió un mayor diagnóstico de las formas distales particularmente durante la década de 1990 en México, sin poderse establecer una causa específica.

A diferencia de lo reportado por el CDC, estudios realizados en población de Nueva York y California (22,23) no encontraron un aumento significativo en la prevalencia de hipospadias durante las décadas de 1980 y 1990, mismo comportamiento observado en nuestro estudio. En población de Washington, D.C. (26) se observaron tasas relativamente estables de 1987 a 2002, al igual que en el RYVEMCE que presentó tasas de 6.17 a 6.09 durante 2000-2006. Los casos de hipospadias en Washington fueron identificados con base al código ICD9, que cambió en 1996 de 752.6 (hipospadias/epispadias) a 752.61 (hipospadias), lo cual podría explicar una disminución en la prevalencia entre 1996 y 1997 en los programas de vigilancia basados en este sistema. Lo anterior no fue observado en el RYVEMCE que cambió gradualmente su codificación de 4 a 6 dígitos a finales de la década de 1990.

1.3) Comparación con Oceanía y Asia

Como se muestra en la tabla III la tasa de hipospadias en poblaciones australianas de 1980 al año 2000 (27), presentó marcadas diferencias con el RYVEMCE. Por ejemplo una muy elevada prevalencia de 67.7 además de un incremento significativo en el período de estudio.

En esta tabla se puede observar que la prevalencia del hipospadias en Japón también fue diferente a lo encontrado en nuestro estudio, debido a que se encontró un incremento de hasta 8.7 veces de 1948 a 1990. Un estudio japonés a partir de registros quirúrgicos de 1985 a 1997 no encontró cambios en la tendencia, de manera semejante al RYVEMCE aun cuando nuestro sistema no utiliza esta metodología (29). En población china (30), las tasas de hipospadias fueron menores a las reportadas en nuestro estudio a pesar de que registraron los casos de muertes fetales.

1.4) Comparación con Latinoamérica

Al contrastar nuestros resultados con análisis realizados en Sudamérica (31) la prevalencia de hipospadias fue de 7.6, la más alta en Brasil con 17.7 y la más baja en Ecuador con 5.0. Un segundo estudio del ECLAMC (32) encontró una prevalencia de 8.16, un discreto incremento con respecto al análisis previo. Nuevamente la tasa más alta se encontró en Brasil con 17.67 pero la más baja fue en Bolivia con 1.50. Estas prevalencias fueron calculadas sobre nacimientos de ambos géneros por lo que al dividir las a la mitad, solamente Brasil presentó tasas superiores a las del RYVEMCE.

1.5) Comparación con estudios Internacionales

Debido a que la prevalencia de hipospadias varía ampliamente entre diferentes poblaciones, oscilando desde 0.37 a 41.0 por 10,000 recién nacidos vivos (11), es recomendable realizar estudios internacionales para evaluar tendencias en el tiempo. En la tabla IV se muestran las prevalencias de 7 programas de vigilancia de defectos al nacimiento de diferentes países miembros del CBDMS, entre ellos México-RYVEMCE que presentó la tasa más baja con 3.2 por 10,000 nacimientos de ambos géneros. Estos datos se incluyeron en nuestro estudio.

Las diferencias en las prevalencias reportadas, pueden ser debidas a variación en la indagación de los casos y en el reporte de los mismos entre y dentro de los países, por lo que en la tabla V se compara la tasa de hipospadias aislado para el período común a todos los programas miembros de la CBDMS. Nuevamente México-RYVEMCE mostró la prevalencia más baja con 2.6 por 10,000 nacimientos de ambos géneros.

A pesar de que la calidad de los datos en los registros de malformaciones no ha sido evaluada de manera sistemática y pudiera haber variación considerable en su integridad a lo largo del tiempo, se ha observado que el incremento reportado desde la década de 1960 hasta 1990 en EE.UU., Europa, Australia, Asia y Latinoamérica (34), no se observó en México, donde a partir de datos del RYVEMCE se encontró que la prevalencia de hipospadias se mantuvo relativamente estable de manera semejante al comportamiento en los países con economías menos industrializadas del ICBDMMS.

1.6) Distribución por raza

La incidencia de hipospadias se ha reportado de 0.3% a 0.8% en varones blancos nacidos vivos y de 0.05% a 0.4% para otros grupos raciales (35). Las tasas más altas se encuentran entre los blancos, las más bajas entre los hispanos y las intermedias entre los afro-americanos (36), lo que sugiere que la raza es un factor de riesgo para ésta malformación.

En Canadá (37) se reportó que la frecuencia de hipospadias fue menor en los indios americanos comparado con la población general, lo que sugirió diferencias genéticas entre los dos grupos, pero sin descartar que las diferencias en referencia y mortalidad infantil pudieran estar modificando la prevalencia real. En Sudamérica (32) también se identificó una asociación negativa del hipospadias con el antecedente de ancestros nativos, pero con un efecto protector actuando más en áreas de baja frecuencia, por lo que se planteó que el componente amerindio del grupo nativo pudiera disminuir la frecuencia de hipospadias en poblaciones latinoamericanas.

Entre los países participantes de la ICBDMs, las frecuencias más bajas de hipospadias en 1991 se identificaron en Japón, China y México, países que tienen un componente étnico oriental, lo que podría explicar en cierta medida la baja prevalencia de hipospadias en nuestro estudio donde se ha identificado un componente étnico emparentado con la raza oriental.

En Inglaterra (38), se identificaron diferencias significativas entre los grupos étnicos en relación al hipospadias y al analizar las distintas combinaciones de razas, la prevalencia de ésta malformación pareció recibir más influencia por la etnia de ambos progenitores que por la de la madre sola, lo que sugiere que las diferencias raciales en el riesgo de hipospadias reflejan variaciones en el genotipo del producto más que su ambiente intrauterino. En California (40) se observó una disminución en el riesgo de hipospadias entre los nacimientos de grupos de varias mezclas raciales comparados con los nacimientos de ambos progenitores de raza blanca. En nuestro estudio se evaluó el origen de los antepasados de los casos con hipospadias y sus controles, y no se encontraron diferencias entre las distintas combinaciones de ancestros, al igual que en otras poblaciones latinoamericanas (31).

Estudios recientes en EE.UU. (24, 39) han investigado la raza como factor de riesgo para hipospadias, dos de éstos basados en hospitales como el

RYVEMCE, no encontraron asociación, pero en uno de ellos la incidencia en las minorías fue mayor que la reportada previamente. Un análisis del CBDMP (23) basado en poblaciones, identificó que las mujeres blancas no hispánicas estuvieron un mayor riesgo de tener un hijo con hipospadias aislado, con la excepción de los casos graves no aislados donde las blancas hispánicas nacidas en EE.UU. y las asiáticas tuvieron un mayor riesgo.

En población de Washington, D.C. (26) se encontró que los infantes nacidos de mujeres no blancas estuvieron en un riesgo disminuido de hipospadias, con el riesgo más bajo observado en infantes de mujeres hispanas. Un análisis del NBDPS (41) mostró que sólo las madres de los casos con hipospadias tuvieron menor probabilidad de ser hispanas. Estos hallazgos apoyan las tasas observadas en el RYVEMCE, donde prácticamente la totalidad de las madres son de origen hispano (mexicano mestizo).

La razón de la asociación de hipospadias con raza no esta clara y debe tenerse en cuenta además la imprecisión asociada con la clasificación de la raza por parte de algunos sistemas, lo que podría enmascarar verdaderas diferencias con lo observado en México-RYVEMCE.

2) Asociación con edad de los progenitores

2.1) Edad materna

En nuestro estudio al igual que en los trabajos realizados a mediados de la década de los años 70 en muestras pequeñas (19,42,43,52), no se encontraron diferencias en la edad materna entre casos y controles. Sin embargo, en esta misma década dos estudios en EE.UU. encontraron asociación de hipospadias con edad materna avanzada (53, 54). En población Sudamericana el ECLAMC no identificó en un primer análisis (31) asociación entre edad materna e hipospadias, pero posteriormente encontró una correlación de 0.74 (32). El JISEH mostró que Hungría, España y México (RYVEMCE) tienen una incidencia incrementada de hipospadias conforme aumenta la edad materna (33).

Varios estudios en EE.UU. (22, 23, 41, 56) han encontrado asociación estadísticamente significativa de edad materna mayor con hipospadias proximal (grave), a diferencia de lo observado en población española (15) donde no se encontró significancia estadística entre la gravedad del

hipospadias y la edad materna. En un estudio realizado en Washington, D.C. (26) se identificó que el riesgo de ésta malformación aumentó al incrementarse la edad materna con una tendencia lineal estadísticamente significativa. La asociación positiva entre edad materna y riesgo de hipospadias aunado a la gravedad del mismo no fue observada en el RYVEMCE, donde tampoco se encontró una tendencia lineal con la edad.

Hasta la fecha no se sabe con exactitud por qué la edad materna pudiera ser un factor de riesgo para hipospadias. Es claro que las mujeres de mayor edad están en mayor riesgo de tener hijos con defectos congénitos, por lo que es plausible que el riesgo sea mediado por defectos genéticos asociados con el envejecimiento.

2.2) Edad paterna

Al analizar el posible efecto de la edad paterna sobre la prevalencia de hipospadias en México, no se encontraron diferencias entre la media de edad de los padres en casos y controles. De manera semejante a lo observado para edad materna con datos de población Sudamericana, el ECLAMC no identificó en un primer análisis (31) asociación entre edad paterna e hipospadias, pero posteriormente (34) encontró una correlación de 0.52. En población de origen europeo se observó una tendencia hacia las categorías etarias bajas (57), al igual que en Columbia Británica (58) donde los varones menores de 20 años tuvieron mayor riesgo de tener hijos con hipospadias (58). En el RYVEMCE la media de edad paterna de los casos fue de 26.99 vs 26.10 de los controles. En España (15) no se encontró asociación entre la gravedad del hipospadias y la edad paterna.

Se ha planteado que la edad paterna avanzada está asociada con un incremento en el número de mutaciones de novo que pueden dar como resultado malformaciones congénitas raras o síndromes en la descendencia, lo cual podría tener un efecto sobre la ocurrencia de hipospadias. Sin embargo, la asociación de esta malformación con la edad paterna se ha observado más frecuentemente en grupos etarios jóvenes sin haberse dado una explicación definitiva.

3) Nivel socioeconómico

En nuestro estudio no se encontró una asociación entre el nivel socioeconómico (NSE) y el hipospadias. La clasificación que utilizamos se basa en la educación materna y paterna, y ocupación del padre. No se observó diferencia entre casos y controles (NSE 3.75 vs 3.85). Nuestros resultados contrastan con el reporte del BCHSR (59) que identificó un mayor riesgo relativo al disminuir el NSE, determinado por la escala canadiense de Blishen basada en educación, ingreso y ocupación. En nuestro análisis no se encontraron diferencias en el grado de educación entre las madres de casos y controles. La educación paterna fue diferente sólo en el nivel secundaria incompleta (76 casos vs 111 controles, $p=0.003$, RM 0.59, IC95% 0.41-0.85). Al no evaluar de manera directa el factor ingreso, se limita la comparación con el estudio del BCHSR (59) y con un análisis del NIS (25) donde los momios fueron 19% mayores para el NSE más alto comparado con el más bajo, determinado por la mediana de ingresos de acuerdo al código postal del hogar del paciente. El comportamiento del RYVEMCE es semejante a lo encontrado en un estudio de prevalencia de hipospadias en Escocia, donde no se observó una asociación consistente con el NSE evaluado por la escala de Cartairs que se basa en el código postal de la madre y asume que todos los individuos en un área se encuentran en el mismo nivel de «deprivación» (10).

El NSE alto se asocia con edad materna mayor, por la tendencia de mejores salarios en función del número de años invertidos en la preparación académica de un individuo. Las mujeres con mayor nivel educativo tienden a posponer su primer embarazo al anteponer el éxito profesional apoyado en la educación universitaria (> 12 años de estudio).

El grado de educación materna es un marcador de NSE. En el ECLAMC (32) se identificó una correlación entre el nivel de educación materna y el hipospadias. En el CBDMP (23) la educación materna mayor de 12 años se asoció con un incremento de aproximadamente un 50% en el riesgo de hipospadias leve y grave aislado, mientras que en el NBDPS (41) se identificó que las madres de pacientes con hipospadias presentaron más probabilidad de tener cuatro años o más de educación universitaria. En el RYVEMCE predominó el nivel de secundaria incompleta en los casos (27.5%, 93/338) y la primaria completa (33.4%, 113/338) en los controles, además de que el nivel

universitario fue de tan solo el 7.1% (24/338) y 4.1% (14/338) en madres de casos y controles respectivamente, sin ser ambas diferencias estadísticamente significativas.

4) Fertilidad

Se ha sugerido que el incremento en la frecuencia de parejas con una historia de subfertilidad podría explicar el incremento en la prevalencia al nacimiento de hipospadias aislado. En el lado paterno hay evidencia de una mayor frecuencia de alteraciones testiculares en los padres de casos con hipospadias (19,61).

En el caso de la fertilidad femenina, ésta puede ser evaluada con la media de paridad, el número de embarazos, el número de abortos espontáneos e inducidos y los períodos de infertilidad previos al caso índice, así como los antecedentes menstruales tales como la edad de la menarca y las características del ciclo menstrual (regularidad, duración, ciclos anovulatorios). En nuestro análisis la media del número de embarazos fue de 1.38 en casos y en controles, a diferencia de lo observado en un estudio internacional (63), que incluyó datos del RYVEMCE, donde los casos tuvieron menos embarazos previos. La frecuencia de abortos en nuestro estudio no mostró diferencias, al igual que en el ECLAMC, SMBR y un estudio internacional (31,62,63).

En población sueca (62) no se identificaron diferencias en períodos de infertilidad involuntaria, de manera semejante a lo ocurrido en un estudio internacional (63) donde tampoco hubo diferencias al dividir el material en dos grupos, acorde al antecedente de historia familiar de hipospadias. En población húngara (65) la concepción ocurrió de manera tardía en las madres de pacientes índice vs controles pareados, en contraste con lo observado en Sudamérica (31) donde no existieron diferencias en relación a subfertilidad, medida por la media del número de años entre embarazos exitosos. Lo mencionado se puede comparar con nuestros resultados donde el espaciamiento, definido como el lapso promedio medido en años entre embarazos exitosos, prematuro o de término, fue menor en las madres de los casos.

En población española (15) se identificaron diferencias al comparar, según la gravedad del hipospadias, la existencia o no de problemas de fertilidad previos. En nuestro estudio la diferencia observada en el espaciamiento se canceló al analizar por tipo de hipospadias debido probablemente a la reducción en el tamaño de la muestra.

5) Paridad

Algunos estudios en EE.UU. han reportado una fuerte asociación entre primiparidad e hipospadias (24, 41, 53, 64) y al contrario una disminución en la incidencia de esta malformación al incrementarse el orden de nacimiento, excepto en el grupo de madres de «40 años o más» (53). En un estudio realizado en Michigan la media de orden de nacimiento fue de 2.08 para casos con hipospadias y 2.77 en la población general, aportando evidencia de un aumento en la probabilidad de hipospadias en los primeros hijos (42), similar a lo observado en Hungría (52).

En nuestro estudio la media de orden de gestación en los casos fue de 2.41 prácticamente igual a los controles que fue de 2.38, que coincide con lo encontrado en el estudio realizado en Nueva York (64). En el Sur de Gales (43) no se identificó asociación entre el hipospadias simple con paridad (43) y en Sudamérica no se encontró relación con el orden de nacimiento (31).

En el JISEH (33) se analizó el efecto de edad materna y paridad en combinación, y se encontró un riesgo incrementado sólo en mujeres mayores de 40 años que tuvieron su primer hijo a esa edad, como se observó en un reporte previo (53). En el CBDMP (23) se demostró mayor riesgo de tipos específicos de hipospadias con mayor edad y nuliparidad, por ejemplo las mujeres que tuvieron su primer embarazo a los 35 años o más tuvieron un mayor riesgo de tener un hijo con hipospadias grave aislado y grave no aislado. En el NBDPS (41) al analizar la combinación de edad materna y paridad se sugirió una modificación del efecto, con el mayor riesgo entre las mujeres que fueron primíparas y de 35 o más años de edad, además de que el IMC de la madre incrementó el riesgo asociado con edad y paridad, y este riesgo se mantuvo después de ajustar para otros factores de riesgo potenciales, incluyendo tratamientos de subfertilidad y procedimientos reportados. Existe una correlación obvia entre edad materna y paridad, además de que la

interacción entre estas dos variables puede ser importante, por lo que las mujeres con mayor edad y menor paridad pudieran estar en mayor riesgo de hipospadias como resultado de fertilidad disminuida.

Un análisis del SMBR (62) identificó que las madres de infantes con hipospadias tuvieron un incremento estadísticamente significativo de la tasa de cesáreas. En el RYVEMCE no se encontraron diferencias en esta variable.

Es importante tener en cuenta que aunque los estudios sugieren que la subfertilidad es más común de lo esperado en los progenitores de los casos, es muy difícil demostrarlo con las técnicas epidemiológicas utilizadas. Existen muchas posibles explicaciones: una es que la información registrada es tan poco específica que las diferencias existentes pueden ser ocultadas por malas clasificaciones.

6) Exposición en primer trimestre

6.1) Factores físicos

Se ha postulado que ciertos factores ambientales pudieran estar involucrados en la etiología del hipospadias aislado. Tres estudios (31, 44, 66) no mostraron que la exposición a rayos X durante el embarazo estuviera asociada con hipospadias, por el contrario un análisis en población española (15) identificó una diferencia estadísticamente significativa al comparar según la gravedad del hipospadias, la exposición a radiaciones ionizantes. En nuestro análisis no se encontraron diferencias de exposición a rayos X durante el primer trimestre de la gestación, pero si se observó una mayor exposición a factores físicos no especificados en las madres de casos con hipospadias (14 vs 3, $p = 0.014$, $RM=4.28$, $IC95\% 1.33-10.16$).

6.2) Factores químicos

La exposición a factores químicos durante el primer trimestre de la gestación también se ha relacionado con hipospadias en la descendencia. En Sudamérica (31) se identificó que la ingesta de medicamentos fue mayor entre las madres de los infantes con hipospadias «aislado» y «asociado», particularmente el consumo de antieméticos. Brasil al igual que Venezuela tuvieron la frecuencia más alta de casos de hipospadias y también la frecuencia

más alta de ingesta de medicamentos por las madres de recién nacidos afectados. Un segundo análisis del ECLAM (32) encontró una correlación de 0.74 con la exposición a fármacos en el primer trimestre del embarazo y confirmó esta exposición como factor de riesgo solamente en áreas de baja frecuencia. En nuestro análisis la exposición de la madre a factores químicos no especificados fue mayor en las madres de varones con hipospadias. En relación al consumo de antieméticos, no se observó asociación.

En un estudio internacional (69) que incluyó datos del RYVEMCE, se identificó que el uso de antibióticos y de fármacos diferentes a antibióticos, sedantes u hormonas después del período «sensible» (semana 16) estuvo asociado con hipospadias. Al analizar el uso de medicamentos durante el período formativo del hipospadias (semanas 8–16) no se observó un exceso de exposición a antibióticos al igual que en nuestro estudio.

El uso de fármacos contra el asma así como los glucocorticoides sistémicos durante el primer trimestre y 90 días después de la concepción no se asoció a hipospadias (72), al igual que el uso materno del alcohol, tabaco o drogas ilícitas (24). En nuestro análisis no identificamos asociación con uso de corticoides en el primer trimestre y solamente un caso de hipospadias tuvo el antecedente de consumo de cocaína por parte de la madre. Se debe tomar en cuenta que en 1980 se realizó una modificación al cuestionario del RYVEMCE para incorporar preguntas sobre tabaquismo y alcoholismo de la madre.

En el ECEMC (15), no se identificó relación entre la ingesta de fármacos en el embarazo y el tipo de hipospadias, aunque en los hipospadias escrotales fue más frecuente. Además los hijos de padres con tratamientos de fertilidad presentaron hipospadias más graves, lo cual apoya el papel de los factores genéticos y hormonales en la producción de esta malformación. Un análisis del NBPDS con formas de segundo o tercer grado (41), identificó que los tratamientos y procedimientos por subfertilidad materna estuvieron asociados con un incremento en el riesgo de hipospadias. En el RYVEMCE la variable «fertilidad materna» que evalúa si la madre del malformado o del control tiene dificultad para embarazarse, no señaló diferencias para concebir, ni en la indicación de estudios o tratamientos por infertilidad. En 1988 se modificó el cuestionario del RYVEMCE para incluir más información respecto a estudios y tratamientos de la madre en casos de dificultad para concebir.

6.3) Anticonceptivos y agentes progestacionales

Se ha planteado que el uso de progestinas, ya sea como apoyo o prueba hormonal de embarazo, o como anticonceptivo oral, está asociado con el hipospadias. Las tres situaciones deben ser consideradas por separado debido a que diferentes dosis son utilizadas, los tiempos difieren y existen diferentes confusores.

En un estudio húngaro (52) el tratamiento con progestinas orales o parenterales resultó asociado con hipospadias, pero no se observó diferencia con respecto a la indicación para el tratamiento hormonal. Posteriormente (65) se identificó una correlación de 0.85 entre el uso de progestágenos y la prevalencia de hipospadias aislado, sin embargo se consideró la posibilidad de una tendencia engañosa, apoyado en un reporte inglés donde se observó una correlación negativa. Dos análisis del ECLAMC encontraron mayor riesgo de hipospadias en los casos tratados con hormonas sexuales durante la gestación. En el primer estudio la frecuencia de sangrado materno en el primer trimestre fue superior en las madres de infantes con hipospadias aislado (31) y en el segundo se observó una correlación negativa (34). En Alemania la ingesta de progestinas durante el embarazo temprano no contribuyó de manera considerable a la incidencia de hipospadias (67). En Italia, la amenaza de aborto fue más frecuente en los casos de hipospadias, acompañado de un mayor uso de progestinas como tratamiento (44).

Un estudio internacional (86), que incluyó datos del RYVEMCE, tomó en cuenta la frecuencia de tratamiento con progestinas para complicaciones del embarazo en distintos programas y encontró que la RM para hipospadias después de la terapia hormonal (TH) durante el embarazo fue de 2.8 (IC95% 1.2-6.9). No se observaron diferencias en la exposición a TH entre las formas distales y proximales. El efecto de la TH se presentó solamente en casos sin historia familiar positiva. Los programas con la tasa más alta de exposición a hormonas mostraron la RM más baja para sangrado durante el embarazo, lo que pone en duda la asociación causal entre la TH y el hipospadias aislado, por lo cual se plantearon como explicaciones alternas el sesgo de memoria, al entrevistador o a confusores no identificados. El comportamiento de la variable metrorragia en nuestro análisis, sugiere una mayor frecuencia de amenaza de aborto en las madres de casos con hipospadias pero no podemos afirmar que

estuvo acompañada de una ingesta de agentes progestacionales como tratamiento médico.

En nuestro estudio el uso de anticonceptivos orales (ACO), inyectables o DIU, así como la combinación entre dos o más métodos anticonceptivos, fue semejante entre casos y controles. Al igual que lo observado en EE.UU. y Noruega con el uso ACO 9 meses previos al último período menstrual (19) y un año antes de la concepción (82), no hubo diferencias. Un estudio internacional (85) enfocado a evaluar el empleo preconcepcional de ACO en hipospadias, en relación al número de años de uso y tiempo entre la suspensión de ACO y el presente embarazo, tampoco encontró diferencias. En el RYVEMCE al evaluar la ingesta de ACO antes del embarazo con el tipo de hipospadias, no hubo diferencias, mismo comportamiento que en España (15). En nuestro estudio el uso de anticonceptivos durante el embarazo fue semejante entre casos y controles, al igual que en Suecia (62), Hungría (84) y EE.UU. (90).

En estudios en población neoyorquina (64) y húngara (83) se encontró que los casos de hipospadias no tuvieron mayor probabilidad de haber estado expuestos a progestinas, mediante pruebas de embarazo o como tratamiento por amenaza de aborto respectivamente, durante el período de cierre de los pliegues uretrales (semanas 8-16). En el RYVEMCE no identificamos asociación entre la ingesta de anticonceptivos en este período y el desarrollo de hipospadias.

7) Exposición ocupacional de los progenitores

7.1) Exposición ocupacional materna

La exposición a químicos potenciales perturbadores endocrinos (QPE) en la dieta, ocupación de los progenitores u otros factores ambientales podría influir sobre el riesgo de hipospadias en la descendencia. En nuestro estudio la ocupación periconcepcional materna fue semejante entre casos y controles, al igual que en Suecia (62). Otros análisis en España (15) y Rusia (95) no identificaron diferencias en la actividad profesional materna o exposición a tóxicos durante el embarazo, tales como níquel y metales relacionados, con el riesgo de hipospadias. En EE.UU. (94) se encontró mayor riesgo en hijos de mujeres veteranas de la guerra del Golfo concebidos en la posguerra, pero no se pudo determinar si fue ocasionado por factores ambientales o hereditarios.

En población inglesa (98) de manera general se encontró poca evidencia de una relación entre el riesgo de hipospadias y la ocupación materna asociada a QPE, identificando solamente un mayor riesgo en la descendencia de estilistas y de ocupaciones expuestas a ftalatos. En el RYVEMCE no se observó mayor riesgo con estas ocupaciones periconcepcionales maternas.

La agricultura y la jardinería son dos actividades que favorecen la exposición a químicos con efectos estrogénicos y de perturbación a otras hormonas y pueden modificar el riesgo de hipospadias. Un estudio danés (96) no encontró diferencias significativas entre estas ocupaciones maternas y el hipospadias, mientras que en España (97) se observó mayor participación materna en el trabajo agrícola para casos de hipospadias/epispadias. En población italiana (99) se identificó una prevalencia mayor con el aumento de la exposición a pesticidas por parte de la madre y en un meta-análisis se confirmó esta observación (100). En nuestro estudio no se encontraron casos ni controles con el antecedente de exposición periconcepcional materna relacionada con actividades agropecuarias. En prácticamente el 50% de ambos grupos, no se especificó la ocupación de la madre en este período debido a que hasta 1980 se incorporaron preguntas en el cuestionario del RYVEMCE relacionadas a exposición laboral parental.

7.1) Exposición ocupacional paterna

La ocupación paterna también se ha planteado como factor de riesgo para hipospadias. El BCHSR encontró mayor riesgo de esta malformación en la descendencia de carpinteros-trabajadores de la madera y encargados de estaciones de servicio; y menor riesgo en vendedores y guardias-policías. La exposición a solventes, madera y productos de ésta, también se ha asociado con un mayor riesgo para hipospadias (108). En Noruega (109) se observó un mayor riesgo en los hijos de mecánicos de vehículos, pero con actividades agrícolas, al igual que en Dinamarca (96) y Valencia (97). Otros estudios no han identificado mayor riesgo para hipospadias por exposición a solventes, metales pesados, anestésicos y pesticidas (100, 102, 103). En nuestro análisis la ocupación periconcepcional paterna no mostró diferencias, y al igual que la ocupación materna en el 50% de ambos grupo no se especificó. Debe tomarse en cuenta que esta variable no representa totalmente exposición ocupacional.

8) Enfermedades agudas

En nuestro estudio como en Sudamérica (33) e Italia (44), la frecuencia de enfermedad materna fue semejante entre casos y controles. Durante el primer trimestre del embarazo no encontramos asociación con infecciones respiratorias, a diferencia de lo observado en población inglesa donde hubo asociación con influenza (70). En población española (15) las madres de pacientes con hipospadias presentaron con frecuencia infecciones del tracto urinario, mientras que en el RYVEMCE identificamos menos madres de casos con infección de vías urinarias (IVU) en tratamiento con antibióticos (9 vs 12). En España también se encontraron diferencias significativas al comparar las enfermedades durante el embarazo, según la gravedad del hipospadias.

En nuestro estudio las IVU maternas no tuvieron significancia estadística, como lo observado en un estudio internacional (69) que incluyó datos del RYVEMCE, y no encontró RM mayores de uno con infecciones urinarias o respiratorias. En cuanto a enfermedades ginecológicas no encontramos asociación con hipospadias a diferencia de los hallazgos en población italiana (93).

El período formativo del hipospadias comprende de la semana 8 a 16 de gestación que comprende semanas del primero y segundo trimestres. En el RYVEMCE encontramos mayor frecuencia de enfermedades en el segundo trimestre en madres de varones con hipospadias (39 vs 23, $p=0.045$). La frecuencia de enfermedad materna aguda no especificada también fue mayor en los casos pero no alcanzó significancia estadística. Es difícil adjudicar un papel relevante a estas asociaciones estadísticas al no saber con certeza si la exposición se presentó en las semanas 13-16 de gestación.

9) Enfermedades crónicas

En el RYVEMCE las enfermedades crónicas fueron más frecuentes en las madres de casos de hipospadias, así como alguna enfermedad o más de una diferente a asma, enfermedad cardíaca o renal, cáncer, tuberculosis, epilepsia y SIDA, lo cual contrasta con el ECLAMC (33) donde la frecuencia de enfermedad materna crónica (asma, diabetes mellitus, falla cardíaca o renal, sífilis, tuberculosis) no difirió entre casos y controles.

La diabetes materna pregestacional esta asociada con efectos teratogénicos en riñón, tracto urinario, corazón y MC múltiples, además de que los infantes de madres con diabetes mellitus dependiente de insulina tienen mayor riesgo de MC mayores (110, 112). Las malformaciones congénitas mayores son seis veces más frecuentes en hijos de madres diabéticas (HMD) que en hijos de madres no diabéticas (HMND). Los sistemas más frecuentemente afectados son el músculo-esquelético (hipoplasia de costillas y vértebras, síndrome de regresión caudal), cardíaco (defectos septales y del tracto de salida), sistema nervioso central y tubo neural (hidrocefalia, anencefalia, espina bífida, holoprosencefalia), gastrointestinal (atresias esofágica, anal y rectal, gastrosquisis) y genitourinario (agenesia o aplasia renal, riñón quístico, hidronefrosis, duplicación de uréteres) (113).

En nuestro estudio se encontraron 7 casos de hipospadias con antecedente de diabetes materna y ningún varón control ($p=0.02$, RM 15.32, IC95% 1.29-76.01) a diferencia de lo reportado en Atlanta (110), Suecia (62) y Hungría (112) donde el riesgo de hipospadias entre infantes de madres con diabetes no estuvo significativamente elevado. Estos casos fueron analizados en un estudio previo del RYVEMCE (1978-2006) sobre diabetes, embarazo y defectos al nacimiento, donde no se encontró mayor frecuencia de hipospadias en HMD que en el resto de malformados de la base de datos RYVEMCE. El hipospadias representó el 63.63% de las 11 malformaciones genitourinarias identificadas en HMD durante este período.

En 5 de los 7 casos de hipospadias, la madre tuvo antecedente de diabetes mellitus tipo 2 (DM2) y en 2 casos desarrolló diabetes gestacional (DG). Estos resultados son semejantes a lo reportado por un estudio en población sueca que identificó que el hipospadias fue más común con diabetes materna preexistente (DP) que con DG (111).

Debido a que la DG se presenta generalmente después de que ha sido completado el período crítico del desarrollo uretral (8 a 14-16 semanas), se ha considerado que no está asociada con un mayor riesgo de hipospadias. En nuestro estudio no se encontró una asociación significativa (2 vs 0, $p=0.5$, RM 5.03, IC95% 0.19-9.17) de DG con hipospadias, al igual que lo observado en el estudio realizado en Washington D.C (26) donde los infantes nacidos de mujeres con DP tuvieron un mayor riesgo de presentar hipospadias pero no los

nacidos de madres con DG. En Connecticut (24), tampoco se identificaron diferencias en la ocurrencia de hipospadias asociado con DG.

De los 7 casos de hipospadias con antecedente de diabetes materna, 3 fueron coronales (2 asociados a DM2 y 1 a DG). De los 4 casos restantes 1 fue peneano asociado a DM2 y 3 fueron penoescrotales (1 asociado a DG y los 2 restantes a DM2). No se pudo especificar si la DM2 fue pregestacional.

El antecedente de hipertensión arterial sistémica (HAS) materna se presentó en 7 casos y sólo en 2 controles ($p=0.2$, RM 3.05, IC95% 0.67-9.58). La preeclampsia fue poco frecuente, 2 casos y 1 un control. Las diferencias no alcanzaron significancia estadística, sin embargo para HAS se observó una tendencia que merece un análisis de una muestra mayor de casos y controles. Resultados similares se observaron en el estudio de Connecticut (24), mientras que en Suecia y Dinamarca, el hipospadias se asoció positivamente con hipertensión arterial materna y preeclampsia grave (72, 104, 114).

10) Somatometría

El bajo peso al nacimiento se considera un factor de riesgo para hipospadias. En nuestro estudio el comportamiento del peso al nacimiento en casos con esta malformación fue semejante a lo observado en varios estudios (10, 15, 24, 31, 33, 41, 42, 44, 102, 104, 114) donde los casos con hipospadias tuvieron menor o bajo peso al nacimiento, en contraste en otros trabajos no se reportó lo mismo (28, 43, 52, 103). Lo observado respecto a la talla al nacimiento, es similar a lo comentado para peso, en particular cuando se asocian a restricción del crecimiento intrauterino (RCI). En nuestro análisis la talla y el promedio del perímetro cefálico fueron menores en los casos que en controles, al igual que lo encontrado en Connecticut (24).

Las diferencias observadas para estos tres parámetros persistieron al analizar por tipo de hipospadias, excepto el perímetro cefálico donde solamente fue menor en el tipo glandular y peneano. Estos parámetros estuvieron más afectados en los casos de hipospadias penoescrotral, escrotal y perineal, lo que se podría explicar porque el grupo de hipospadias proximal es considerado como la forma más grave no sólo en un sentido embriológico y quirúrgico, sino debido a sus mayores tasas de mortalidad neonatal y a que se encuentra asociado de manera más frecuente con otras malformaciones (31).

Nuestros hallazgos en relación al peso difieren de lo observado en Sudamérica donde en el hipospadias aislado sólo el tipo distal presentó un menor peso, y son semejantes a lo encontrado en California donde el bajo peso al nacimiento estuvo asociado con un riesgo incrementado para los casos aislados graves, aislados leves y aislados no especificados (23, 33).

En el RYVEMCE las semanas de gestación (SG) fueron menores en los casos, al igual que lo observado en Suecia (6), Italia (44) y Washington (26) donde los infantes con hipospadias tuvieron mayor probabilidad de nacer a una edad menor de 37 SG. Nuestros resultados contrastan con lo encontrado en Sudamérica (31), Sur de Gales (43) y Corea (28) donde el período gestacional fue semejante entre casos y controles. Las diferencias encontradas en el RYVEMCE se cancelaron al analizar por tipo de hipospadias, probablemente por estratificación de la muestra, a diferencia de lo encontrado en el CBDMP (23) donde el riesgo de esta malformación estuvo elevado en los nacimientos antes de las 37 SG para todos los grupos. Sin embargo, en este estudio después de ajustar para peso al nacimiento y para otras covariables, en la mayoría de los grupos de casos, el parto antes de las 37 SG no estuvo asociado con riesgo o se asoció con un riesgo reducido (23).

En nuestro análisis tanto el peso al nacimiento como la duración de la gestación estuvieron disminuidos en los casos de hipospadias comparados con controles, además la reducción del peso al nacimiento fue más marcada que la disminución en la duración de la gestación (Diferencia de peso 3.86 vs Diferencia de SG 0.71), lo que orienta a que estos infantes son pequeños para la edad gestacional, como lo planteado por el estudio internacional JISEH (33). En Róterdam (102), Suecia y Dinamarca (104) se confirmó que el ser pequeño para la edad gestacional es un factor de riesgo para hipospadias, tras observarse un mayor riesgo en los varones más pequeños y en los nacimientos pretérmino. En Suecia (114) se observó que ser pequeño para la edad gestacional y ser menor de 33 SG son efectos aditivos para hipospadias, mientras que en Dinamarca (115), el riesgo de hipospadias incrementó con la disminución del peso al nacimiento de manera independiente de las semanas de gestación, con una asociación más pronunciada en recién nacidos con peso < 2500 g, asociación confirmada mediante un análisis del riesgo en pacientes pequeños para semanas de gestación.

En el estudio de Connecticut (24) se observó que cuando el crecimiento de los infantes estuvo afectado en los 3 parámetros (peso, talla y PC), se encontró la ocurrencia máxima de hipospadias. En contraste, cuando ninguno de estos parámetros de crecimiento fue menor de la percentila 10, la frecuencia de hipospadias fue marcadamente menor y esta diferencia fue significativa, por lo que se estableció una asociación entre hipospadias con pobre crecimiento intrauterino. En España (15) se observó una relación significativa entre el bajo peso al nacimiento, el RCI y la prematurez con la gravedad del hipospadias, mientras que en Italia (44) de los varones con hipospadias que presentaron RCI, con peso, PC y talla por debajo del percentil 10 no hubo correlación entre estos 3 parámetros y la gravedad del hipospadias. El análisis de nuestros datos por SG, mostró que el peso fue menor en los casos excepto para el grupo de 34-35 SG y para la talla en el grupo < 33 SG. El perímetro cefálico solamente fue significativo en los grupos 36-37 SG y de 38-39 SG. De esta manera no pudimos establecer un patrón consistente de RCI, lo que las comparaciones con estos análisis. Sin embargo el número de SG se determina de acuerdo a la fecha de última menstruación señalada por la madre del caso o control, lo que podría explicar parcialmente la inconsistencia de nuestros hallazgos al no precisar de manera correcta la edad gestacional del producto a causa de un sesgo de memoria.

11) Antecedentes familiares

El hipospadias puede presentar agregación familiar, lo que representa aproximadamente más del 10% de todos los casos y se han sugerido distintos modos de herencia para esta malformación congénita (119).

Sorensen en 1953 planteó que el hipospadias es transmitido como un rasgo recesivo y que los factores exógenos al actuar como desencadenantes ambientales deben ser también de importancia (43). En nuestro estudio se identificaron tres familias con dos varones afectados y una tercera familia con tres casos de hipospadias que sugirió herencia autosómico recesiva.

En Sudamérica (31) el coeficiente de endogamia para hipospadias distal y proximal fue el doble y 26 veces, respectivamente, que el de los controles. No hubo diferencia en la frecuencia de matrimonios consanguíneos entre los progenitores de casos distales aislados comparados con controles, pero la

diferencia entre los casos proximales aislados fue significativa. No hubo matrimonios consanguíneos en los progenitores de los casos de hipospadias «asociados». Posteriormente se identificó una correlación significativa entre hipospadias con la consanguinidad parental (32). En nuestro análisis el antecedente de consanguinidad se observó en un número menor de casos (319) que de controles (330) con una diferencia estadísticamente significativa ($p=0.049$; $RM=0.42$, $IC95\%$ 0.15-0.99). En contraste en Michigan (42), Italia (44), Alsacia (66) y Biddeford (119) no se identificaron antecedentes de consanguinidad parental en los casos de hipospadias. Frydman et al., (120) sugirieron que en familias con antecedente de consanguinidad, la herencia autosómico recesiva podría ser responsable de casos en los que se consideró herencia poligénica o multifactorial, debido a que la homocigosidad para genes recesivos pudiera ser responsable del riesgo incrementado en la hermandad.

Se ha postulado que el modo de herencia autosómico dominante puede ser responsable de un número pequeño de casos de hipospadias familiar (19, 116, 117). También se ha sugerido la posibilidad de que un gen paterno para el rasgo requiera de un gen materno permisivo para la expresión y que el hipospadias aislado familiar sea heredado por un gen autosómico dominante limitado al sexo (o como un gen ligado al Y) (119). En nuestro análisis no identificamos asociación de hipospadias con herencia autosómico dominante.

Czeizel, et al., (52) encontraron recurrencia del hipospadias en los familiares masculinos de primer grado. En otros estudios la herencia poligénica fue apoyada por la observación de que la incidencia de familiares afectados en primer grado incrementó con el aumento de la gravedad del hipospadias del probando (118), la tasa de la malformación declinó con la disminución del grado de parentesco de un individuo afectado y la disminución fue mayor que la esperada por la herencia de un solo gen (119).

Harris y Beaty (121) reanalizaron los datos publicados de distintas series de familias con hipospadias para evaluar la segregación de esta malformación. Mediante diferentes estrategias estadísticas se identificaron explicaciones diferentes, las cuales difirieron del modelo autosómico recesivo originalmente sugerido por Sorensen. Fredell, et. al, (124) analizaron estas familias con cuatro modelos genéticos diferentes (aditivo, multifactorial, dominante y recesivo) vs un modelo esporádico. Demostraron que la agregación familiar del

hipospadias no fue debida al azar, ya que el modelo esporádico fue rechazado, además de que el mejor ajuste fue con el modelo multifactorial. Los resultados sugirieron que el hipospadias pudiera ser debido a efectos monogénicos en una proporción pequeña de las familias y que existe una causa multifactorial en la mayoría de los casos. En nuestro estudio se identificó agregación familiar en 5 casos no sugerente de un modo de herencia específico.

El componente genético de la herencia del hipospadias puede ser estimado mediante el análisis y cálculo del coeficiente de heredabilidad (h^2), con el método de Falconer (1965). En Suecia (124) el h^2 fue de 99%, en Dinamarca 77% (125), Michigan (42) 74.1%, Sudamérica (31) 68%, Italia (44) 66.9% y en Alsacia (66) 56.9%. En el JISEH (31) los valores de h^2 por programa fueron: Dinamarca 0.59, Hungría 0.79, Italia 1.13, Sudamérica 0.56, España 0.81, Suecia 0.65, el RYVEMCE no estimó el h^2 y el total fue 0.50. Dada la muy baja prevalencia de hipospadias al nacimiento en nuestro país, es de esperar una baja ocurrencia de la malformación en la hermandad, por lo que no fue posible estimar el coeficiente de heredabilidad en nuestro estudio.

En Sudamérica (31) en el 6.1% de los casos, el hipospadias ocurrió en otro miembro de la familia, (8.1% del tipo distal y 1.8% del tipo proximal). Brasil que tuvo la frecuencia más alta para el total de los casos y para el tipo proximal, también mostró la proporción más alta de casos familiares. En Suecia (123) se encontraron uno o más casos adicionales de hipospadias en el 7% de las familias evaluadas. La distribución del fenotipo en casos familiares y esporádicos difirió significativamente, ya que el hipospadias glandular fue más común en casos familiares que en casos esporádicos, mientras que las variantes penoescrotales/perineales fueron más comunes en casos esporádicos que en casos familiares. En el RYVEMCE los casos de agregación familiar fueron distales (glandulares) con la excepción de un caso que fue penoescrotal. En Dinamarca (125) el 4.2% de los casos tuvo al menos un miembro de su familia con historia de hipospadias, mientras que en el RYVEMCE se observó un 3.85%.

Diversos estudios han determinado el riesgo de recurrencia de hipospadias en la hermandad. En Michigan (42) fue de 9.7% (riesgo empírico, RE 1 en 10), casi igual al estimado en Suecia (9.6%). En Columbia Británica (116) fue de 6% al igual que en el Sur de Bavaria (57), donde además se

encontró un riesgo menor (1.4%) si el fue el padre fue quien tuvo la malformación. En Italia (44) el RE fue de 1 en 11 y en Alsacia (66) fue cercano a 1 en 6. En el JISEH (31) el riesgo fue de 4.2% y varió desde 0 (México-RYVEMCE) hasta 11.3% (Italia), aunque parte de esta variación pudo ser aleatoria. Los riesgos presentados son compatibles con un origen multifactorial de la malformación. EL RYVEMCE no determinó estos riesgos por la baja frecuencia de familiares afectados.

En el JISEH (31) al analizar la prevalencia de hipospadias en hermanos de casos con esta malformación comparados con la población general, se observó un incremento de 10.3 en Dinamarca, 14.8 en Hungría, 36.0 en Italia, 24.6 en Sudamérica, 16.0 en España, 9.7 en Suecia y 0 en México. En nuestro estudio el número de nacimientos previos de hermanos con hipospadias no alcanzó significancia estadística (5 vs 0, $p=0.07$; RM=11.2, IC95% 0.87-53.24).

En Dinamarca (125) se identificó que el hipospadias se transmite igual por el lado paterno y materno de una familia y las RRR para hermanos e hijos de un propósito con hipospadias fueron similares. Estos hallazgos indican que los factores genéticos más que los factores ambientales intrauterinos tienen un papel clave en el desarrollo del hipospadias familiar.

12) Estudios en gemelos

Roberts y Lloyd (43) identificaron que el hipospadias simple es más común en gemelos monocigóticos (GM) comparado con nacimientos únicos (NU) o con gemelos dicigóticos (GD). Estudios en Hungría (52, 117), Columbia Británica (20) y Suecia (122), confirmaron una mayor frecuencia de casos de hipospadias en gemelos, principalmente GM, mientras que en Sudamérica (31) solo se identificó una diferencia significativa en la frecuencia de hipospadias distal en gemelos, 72.7% concordantes para el género. En Inglaterra y Gales (127) varias MC mayores fueron significativamente más comunes en gemelos (MCG) comparadas con NU (MCNU). Para hipospadias y epispadias como grupo, la tasa de MCG fue de 17.42 y la tasa de MCNU fue de 16.43, para una razón de tasas (RT) de 1.06 (IC95% 0.88-1.26). En contraste un estudio internacional (128) que incluyó datos de RYVEMCE si encontró un exceso significativo para hipospadias-epispadias, (RT 1.25, IC95% 1.13-1.38).

La concordancia de hipospadias en gemelos varía en los estudios, Sorensen (1953) identificó un 38% en GM y 0% en GD. En el ECLAMC (31) en 11 pares de gemelos, 8 fueron concordantes para el género masculino (72.7%), de manera semejante al RYVEMCE que identificó 13 pares de gemelos, 9 de los cuales fueron sexo masculino concordantes (69.2%). En Sudamérica (31) solo 1/8 (12.5%) pares de gemelos fue concordante para el defecto, mientras que en nuestro estudio 4/9 (44.4%) fueron concordantes para la malformación (hipospadias coronal). De nuestros 5 pares restantes de gemelos concordantes para sexo, identificamos dos pares donde hubo un varón sano y otro con hipospadias coronal. Además de un caso con hipospadias glandular y su gemelo sano, y otro caso de hipospadias peneano y su gemelo sano. Se puntualiza que nuestro estudio no establece cigosidad en los gemelos.

En el RYVEMCE identificamos 4 pares de gemelos sexo discordantes, de los cuales los varones presentaron hipospadias glandular, coronal, peneano y penoescrotal (uno por caso). Todas las hermanas gemelas fueron sanas. Nuestros resultados se pueden contrastar con lo observado en Italia (44) donde 5 de 9 pares tuvieron un hermano gemelo no afectado y 2 una hermana gemela no afectada; y a lo encontrado en Francia (66) donde 5 de 7 pares tuvieron un hermano gemelo no afectado y 2 una hermana gemela no afectada.

En un estudio danés (115) se observó que los gemelos tuvieron un riesgo aumentado de presentar hipospadias, sin embargo al ajustar por peso al nacimiento, el riesgo estuvo disminuido de manera semejante a lo observado en EE.UU. (41) donde los nacimientos múltiples estuvieron asociados con un aumento del riesgo de presentar hipospadias, pero con un riesgo reducido en un análisis restringido a sujetos con peso ≥ 2500 g.

En el ECLAMC (128) se identificó que las disparidades de crecimiento en nacimientos únicos con hipospadias y sus controles pareados fueron similares a las observadas en gemelos discordantes para el mismo defecto. El RCI no se documentó en el miembro afectado de pares de gemelos del mismo sexo, pero discordantes para hipospadias. Esto permite suponer que éste no es un fenómeno general resultante de la gemelaridad o del ambiente intrauterino en gestaciones múltiples, y que es más probable que el RCI contribuya a la ocurrencia del hipospadias.

En el RYVEMCE se observó un comportamiento semejante al del ECLAMC (128), ya que al analizar de manera independiente los casos de gemelos de sexo concordante y de sexo discordante, tanto el peso como la talla estuvieron disminuidos de manera estadísticamente significativa comparados con controles pareados por sexo. Estas diferencias persistieron al analizar en conjunto ambos grupos de gemelos contra controles pareados. El perímetro cefálico también estuvo disminuido sin embargo las diferencias encontradas no alcanzaron significancia estadística.

13) Malformaciones congénitas asociadas

En nuestro estudio la prevalencia anual de hipospadias asociado a otras MC a finales de los años 70 y mediados de los 80 varió desde cero hasta 1.74 por 10,000 nacimientos masculinos, valores semejantes a los del ECLAMC (31) cuya frecuencia fue de 1 por 10,000 NV. Hay (1971) y Ericsson (1976) reportaron frecuencias cercanas a 3.8 por 10,000 NV (31), mientras que en el RYVEMCE la prevalencia más alta fue de 3.21 en el 2003. En el JISEH (33) la prevalencia osciló desde 2.6 por 10,000 nacimientos en Dinamarca, hasta 20 por 10,000 en España e Italia. En México fue de 4.4/10,000. Probablemente estas diferencias se deban a los criterios de cada estudio en la definición de malformaciones asociadas.

En diversos estudios se han reportado MC asociadas en pacientes con hipospadias. En el RYVEMCE se identificaron 65 casos nacidos vivos con hipospadias asociado a otras MC, lo que corresponde a un 16.0%, cifra semejante a lo observado en Sudamérica 13.6% (31), Francia 15.3% (66), Australia 18.0% (27), Canadá 20.0% (20) y España 20.7% (15). La frecuencia en nuestro estudio es superior a la de los países participantes del JISEH (33), donde al excluir Dinamarca, solo el 8.6% de los recién nacidos con hipospadias tuvieron al menos una MC asociada, así como en Italia 8.9% (44). En California 29.83% (136) y Michigan 62% (42) se encontró una frecuencia mayor, se destaca que en este último estuvo por arriba de lo esperado en población general. En nuestro estudio, la media de malformaciones congénitas asociadas no parte de un síndrome, fue de 1.92, mientras que en el JISEH (33) fue de 3.0 en Dinamarca, 3.6 en Hungría, 3.9 en Italia, Sudamérica y Suecia, 4.8 en España y de 5 en México-RYVEMCE.

En general las MC asociadas con mayor frecuencia al hipospadias son las genitourinarias, como se observó en Michigan (42) en un 35%, seguidas de hernias en un 15%, se excluyen las complicaciones de cuerda y estenosis meatal, que estuvieron presentes en varios grados en la mayoría de los casos. En Canadá (20) las MC asociadas más frecuentes también involucraron la región genital e inguinal (36%), en Francia (66) las MC renales y del tracto urinario se presentaron en el 37% y en España (15) las más comunes fueron las urológicas (13.8%) confirmando que las MC urogenitales como grupo son las más frecuentes, en un 40% (132) y más específicamente las del tracto urinario inferior en un 50% (131). En contraste en el RYVEMCE las MC urogenitales en casos de hipospadias múltiple no asociado síndromes genéticos, estuvieron en tercer lugar con el 10.64%. Una de estas MC fue la criptorquidia con 7 casos (5 bilaterales y 2 unilaterales) para un 7.45% casi igual al 7.3% observado en Taiwán (135) y dentro del rango (6%-13.2%) reportado en los años 70, pero tres y media veces menor al 27% encontrado en Connecticut (24).

Las MC más comunes en nuestro estudio fueron las del aparato digestivo y del sistema osteomuscular con el 23.40% cada una de ellas. En el ECLAMC (31) la frecuencia de MC del tracto gastrointestinal superior fue del 23.1%, muy semejante a lo observado en el RYVEMCE, destaca que prácticamente la totalidad de nuestras MC digestivas fueron también de este tracto; además nuestra frecuencia fue mayor al 9.1% encontrado en Canadá (20). El 23.40% de MC osteomusculares en el RYVEMCE fue cercano al 27.7% reportado por el ECLAMC (31), pero fue bastante mayor al 4.3% observado en Australia (27) y al 3.1% en Taiwán (135). En nuestro estudio, el labio y paladar hendido se observó en el 11.7%, un valor también muy superior al 0.8% encontrado en Taiwán (135). En Canadá (20) la frecuencia de MC de miembros fue del 12.1%, acercándose bastante al 11.7% observado en el RYVEMCE, mientras que el 15.4% de MC del sistema nervioso central fue un 50% superior al 10.64% observado en nuestro estudio. La frecuencia de MC cardiovasculares en RYVEMCE fue del 2.13%, menor a lo reportado en Australia (27) con 3.6%, Taiwán (135) con 5.3% y bastante menor al 14% encontrado en Canadá (20), muy probablemente debido a las posibilidades diagnósticas y al posible sistema de seguimiento de los recién nacidos.

La asociación de hipospadias con otras MC varía con la gravedad. En el RYVEMCE la media de MC fue de 1.79 en el grupo distal y 1.92 en el proximal, de manera semejante a lo reportado en Sudamérica (31), donde la media del número de MC asociadas por caso fue mayor en el tipo proximal (2.1) comparado con el distal (1.6), y a lo reportado en el JISEH (33), donde se encontró una pequeña diferencia sin significancia estadística que pudiera indicar que el tipo proximal está más frecuentemente asociado con otras MC que el tipo distal. En población española (15) el 20%, 31.5% y 61.3% de los pacientes con hipospadias distal, medio y proximal, respectivamente, tuvieron MC asociadas estableciendo una relación estadísticamente significativa entre la gravedad del hipospadias y la presencia de dichas MC, mientras que en nuestro estudio se observó una tendencia similar aunque no tan marcado el aumento (8.28%, 13.46% y 16.13%, respectivamente).

En el RYVEMCE, el grupo de casos con hipospadias distal (38, glandular-coronal) tuvo más MC asociadas extraurogenitales comparado con el peneano (12 casos) y proximal (9, penoescrotal-escrotal-perineal), a diferencia de Taiwán (135) donde el grupo con hipospadias proximal tuvo más MC que los otro dos grupos. En Australia (27) los casos aislados tuvieron más probabilidad de presentar una forma leve de hipospadias (87%), al igual que en nuestro estudio (71.60%), mientras que los casos con MC genitales o no genitales, tuvieron menores tasas de hipospadias leve con un 80% y 52% respectivamente, de manera semejante al RYVEMCE (57.14% y 46.13%). En nuestro análisis los infantes con MC de los órganos genitales tuvieron menor probabilidad de presentar una forma moderada o grave de hipospadias (14.29%) comparado con los casos de hipospadias aislado (17.46%), a diferencia de lo observado en Australia, sin embargo en el 28.57% de nuestros casos con MC genitales, no se especificó la localización del meato uretral. La proporción de casos moderados o graves de hipospadias fue mayor en varones con MC extragenitales (24.14%) comparada con casos de hipospadias aislado, al igual que lo reportado en Australia.

14) Alteraciones del cariotipo

En el hipospadias, los cariotipos son normales en la mayoría de los casos (44, 66). Sin embargo muchas alteraciones cromosómicas (AC) han sido

reportadas y debido a la gran variabilidad que presentan de un varón con hipospadias a otro, ninguna correlación etiológica definitiva ha sido establecida (42). La frecuencia de AC en pacientes con hipospadias es variable, por ejemplo en Michigan (42) se encontró una incidencia de 6%, en Japón (137, 138) de 5.6% y 12.2% (autosómicas 4.58% y 7.63% de cromosomas sexuales), mientras que en España (139) fue de 7% y de 9.46% en los casos con MC adicionales. Estas frecuencias parecen significativas comparadas con el 0.61% de AC observado. En nuestro estudio se identificó un 1.24% de AC autosómicas y ningún caso de AC sexuales, sin embargo se debe tomar en cuenta que se excluyeron los casos con ambigüedad genital.

Si se identifica una alteración de intersexo por cariotipo, éstos pacientes tienen mayor probabilidad de tener genitales ambiguos, especialmente aquellos con hipospadias perineal y criptorquidia. La mayoría de los pacientes que se presentan para evaluación de hipospadias, cuerda y testículos no descendidos, tienen un cariotipo normal, por lo que el cariotipo de rutina a estos pacientes, no está recomendado (144). Bajo estos lineamientos se justifica que todos los pacientes de nuestro estudio con hipospadias y criptorquidia no tengan análisis citogenético. Nosotros no encontramos AC en general porque un criterio de exclusión fue la ambigüedad genital al nacimiento aunado al bajo porcentaje de casos con hipospadias perineal.

15) Síndromes que presentan hipospadias

El hipospadias puede ser parte de un síndrome genético. En nuestro estudio el síndrome identificado con más frecuencia fue el Smith-Lemli-Opitz (SLO) en el 25% de los casos asociados a síndromes. En Hungría (134) el SLO se reportó en el mismo porcentaje pero en Holanda (122) se presentó con menor frecuencia (18%). De manera adicional encontramos un caso de Cornelia de Lange, al igual que en la serie de Holanda (122).

CONCLUSIONES

La epidemiología del hipospadias, tanto aislado como asociado a otras malformaciones, en México-RYVEMCE fue diferente a la observada en otros países mediante sistemas de vigilancia basados en poblaciones o en hospitales.

En contraste a lo reportado en la mayoría de los estudios a nivel mundial, realizados principalmente en la década de 1970 hasta mediados de la década de 1990, la prevalencia en nuestro estudio no presentó un incremento tan marcado. Las tasas de hipospadias en el RYVEMCE se han mantenido estables desde 1978 hasta 2006, pero en valores inferiores al resto del mundo, a expensas de un mayor diagnóstico de formas distales. La baja frecuencia de la malformación en México-RYVEMCE podría explicarse parcialmente debido a que la totalidad de las madres son de origen mexicano mestizo, el cual presenta un componente étnico oriental que se ha asociado a un menor riesgo de hipospadias.

Las asociaciones con edad materna avanzada, edad paterna joven, nivel socioeconómico y subfertilidad parental no se confirmaron en nuestra población. La exposición a factores físicos y químicos, principalmente anticonceptivos orales, no fue un factor de riesgo para hipospadias en datos del RYVEMCE. Al analizar exposición a fármacos tales como antibióticos y anticonceptivos hormonales, en el período crítico de desarrollo del hipospadias (semanas 8 a 16) no se encontraron asociaciones positivas. La presencia de enfermedades agudas en este período tampoco fue un factor de riesgo para la malformación.

La diabetes mellitus materna se confirmó como un factor de riesgo para hipospadias en nuestro estudio, sin embargo en un análisis previo del RYVEMCE (113) sobre diabetes, embarazo y defectos al nacimiento, no se encontró mayor frecuencia de esta malformación en hijos de madres diabéticas comparados con el resto de malformados de la base de datos RYVEMCE. En relación al antecedente de hipertensión arterial sistémica materna, se observó una tendencia que merece un análisis de una muestra mayor de casos y controles.

Un factor de riesgo asociado a hipospadias fue el retraso en el crecimiento intrauterino, el cual se documentó en nuestro estudio, y fue más marcado en las formas proximales de la malformación.

Respecto a la agregación familiar en nuestro estudio esta se observó más frecuentemente en las formas distales, por lo que se confirma la presencia de formas menos graves en los casos familiares. Los resultados observados apoyan lo reportado en la literatura en relación a la herencia multifactorial del hipospadias en la gran mayoría de los casos.

Al analizar casos de hipospadias no sindrómicos con malformaciones congénitas asociadas, la distribución de estas malformaciones fue semejante a lo observado en población sudamericana. Además se confirmó una relación estadísticamente significativa entre la gravedad del hipospadias y la presencia de malformaciones congénitas asociadas.

Hasta la fecha no se ha establecido con precisión la etiología del hipospadias. De aquí la necesidad de realizar vigilancia epidemiológica de esta malformación frecuente para identificar nuevos factores de riesgo y con ello poder plantear hipótesis sobre el desarrollo del hipospadias.

Se ha establecido que las formas proximales y distales de esta malformación son embriológicamente diferentes, de aquí la necesidad de profundizar el análisis del hipospadias de acuerdo a la localización del meato. Una ventaja del RYVEMCE es la capacidad de registrar tanto los casos distales como los proximales de esta malformación lo que permite establecer comparaciones con mayor precisión, sin embargo desafortunadamente el tamaño reducido de la muestra en nuestro estudio generó que se cancelaran algunas diferencias observadas al analizar variables por localización del meato.

Los resultados de nuestro estudio dan énfasis a la necesidad de estudiar muestras mayores de la malformación y que se incluyan, de ser posible, muestras representativas de diferentes grupos poblacionales de nuestro país, inclusive grupos de población indígena de diferentes étnias que permitan evaluar nuevos factores de riesgo propuestos tales como exposición a potenciales químicos perturbadores endocrinos. Se confirma además la utilidad del RYVEMCE para analizar el comportamiento epidemiológico de las malformaciones en nuestro país.

BIBLIOGRAFIA

1. Mouriquand PDE., Mure PY. Current concepts in hypospadiology. *BJU Int.* 2004, 93. Supplement 3: 26-34.
2. Bay K., Asklund C., Skakkebaek N., Andersson A.M. Testicular dysgenesis syndrome: possible role of endocrine disrupters. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2006, 20; 1:77-90.
3. Bergsma D. Birth defects compendium. 2nd Edition. 1979. Ed. The National Foundation-March of Dimes. Alan R. Liss, Inc, New York.
4. Bjekerdal T, Bakketeig LS. Surveillance of congenital malformations and other conditions of the newborn. *Int J Epidemiol.* 1975;4(1):31-36.
5. Källén B, Winberg J. Dealing with suspicions of malformation frequency increase. Experience with the Swedish register of congenital malformations. *Acta Paediatr Scand Suppl.* 1979;275:66-74.
6. Källén B, Winberg J. An epidemiological study of hypospadias in Sweden. *Acta Paediatr Scand Suppl.* 1982;293:1-21.
7. Czeizel A. Increasing trends in congenital malformations of male external genitalia. *Lancet.* 1985;1:462-63.
8. Czeizel A, Tóth J, Czventis E. Increased birth prevalence of isolated hypospadias in Hungary. *Acta Paediatr Hung.* 1986;27(4):329-37.
9. Matlai P, Beral V. Trends in congenital malformations of external genitalia. *Lancet.* 1985;1(8420):108.
10. Ahmed SF, Dobbie R, Finlayson AR, Gilbert J, Youngson G, Chalmers J, Stone D. Prevalence of hypospadias and other genital anomalies among singleton births, 1988-1997, in Scotland. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2004;89(2):F149-51.
11. Aho M, Koivisto AM, Tammela TL, Auvinen A. Is the incidence of hypospadias increasing? Analysis of Finnish hospital discharge data 1970-1994. *Environ Health Perspect.* 2000;108(5):463-5.
12. Virtanen HE, Kaleva M, Haavisto AM, Schmidt IM, Chellakooty M, Main KM, Skakkebaek NE, Toppari J. The birth rate of hypospadias in the Turku area in Finland. *APMIS.* 2001;109(2):96-100.
13. Pierik FH, Burdorf A, Nijman JM, de Muinck Keizer-Schrama SM, Juttmann RE, Weber RF. A high hypospadias rate in The Netherlands. *Hum Reprod.* 2002;17(4):1112-5.

14. Martínez-Frías ML, Prieto D, Prieto L, Bermejo E, Rodríguez-Pinilla E, Cuevas L. Secular decreasing trend of the frequency of hypospadias among newborn male infants in Spain. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2004;70(2):75-81.
15. Sánchez Zalabardo JM, Bono Ariño A, Gracia Romero J, López López JA. Maternal and perinatal data of hypospadias in a 25 year period. *Actas Urol Esp.* 2007; 31(7): 776-80.
16. Dolk H, Vrijheid M, Scott JE, Addor MC, Botting B, de Vigan C, de Walle H, Garne E, Loane M, Pierini A, García-Minaur S, Physick N, Tenconi R, Wiesel A, Calzolari E, Stone D. Toward the effective surveillance of hypospadias. *Environ Health Perspect.* 2004;112(3):398-402.
17. Nelson P, Nieuwenhuijsen M, Jensen TK, Mouriquand P, Hughes I, Wilcox D, Elliot P. Prevalence of hypospadias in the same geographic region as ascertained by three different registries. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2007;79(10):685-7.
18. Abdullah NA, Pearce MS, Parker L, Wilkinson JR, Jaffray B, McNally RJ. Birth prevalence of cryptorchidism and hypospadias in northern England, 1993-2000. *Arch Dis Child.* 2007;92(7):576-9.
19. Sweet RA, Schrott HG, Kurland R, Culp OS. Study of the incidence of hypospadias in Rochester, Minnesota, 1940-1970, and a case-control comparison of possible etiologic factors. *Mayo Clin Proc.* 1974;49(1):52-8.
20. Leung TJ, Baird PA, McGillivray B. Hypospadias in British Columbia. *Am J Med Genet.* 1985;21(1):39-50.
21. Paulozzi LJ, Erickson JD, Jackson RJ. Hypospadias trends in two US surveillance systems. *Pediatrics.* 1997;100(5):831-4.
22. Fisch H, Golden RJ, Libersen GL, Hyun GS, Madsen P, New MI, Hensle TW. Maternal age as a risk factor for hypospadias. *J Urol.* 2001;165(3):934-6.
23. Carmichael SL, Shaw GM, Nelson V, Selvin S, Torfs CP, Curry CJ. Hypospadias in California: trends and descriptive epidemiology. *Epidemiology* 2003;14(6):701-6.

24. Hussain N, Chaghtai A, Herndon CD, Herson VC, Rosenkrantz TS, McKenna PH. Hypospadias and early gestation growth restriction in infants. *Pediatrics*. 2002;109(3):473-8.
25. Nelson CP, Park JM, Wan J, Bloom DA, Dunn RL, Wei JT. The increasing incidence of congenital penile anomalies in the United States. *J Urol*. 2005;174(4 pt 2):1573-6.
26. Porter MP, Faizan MK, Grady RW, Mueller BA. Hypospadias in Washington State: maternal risk factors and prevalence trends. *Pediatrics* 2005;115(4):e495-9.
27. Nassar N, Bower C, Barker A. Increasing prevalence of hypospadias in Western, Australia, 1980-2000. *Arch Dis Child*. 2007;92(7):580-4.
28. Choi H, Kim KM, Koh SK, Kim KS, Woo YN, Yoon JB, Choi SK, Kim SW. A survey of externally recognizable genitourinary anomalies in Korean newborns. Korean Urological Association. *J Korean Med Sci*. 1989;4(1):13-21.
29. Kurahashi N, Murakumo M, Kakizaki H, Nonomura K, Koyanagi T, Kasai S, Sata F, Kishi R. The estimated prevalence of hypospadias in Hokkaido, Japan. *J Epidemiol*. 2004;14(3):73-7.
30. Wu YQ, Dai L, Wang YP, Liang J, Zhu J, Wu DS. Secular trends of hypospadias in Chinese perinatals. *Sichuan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*. 2005; 36(2):274-6.
31. Monteleone Neto R, Castilla EE, Paz JE. Hypospadias: an epidemiological study in Latin America. *Am J Med Genet*. 1981;10(1):5-19.
32. Lopez-Camelo JS, Orioli IM. Heterogeneous rates for birth defects in Latin America: hints on causality. *Genet Epidemiol*. 1996;13(5):469-81.
33. Källén B, Bertollini R, Castilla E, Czeizel A, Knudsen LB, Martinez-Frias ML, Mastroiacovo P, Mutchinick O. A joint international study on the epidemiology of hypospadias. *Acta Paediatr Scand Suppl*. 1986;324:1-52.
34. Paulozzi LJ. International trends in rates of hypospadias and cryptorchidism. *Environ Health Perspect*. 1999;107(4):297-302.

35. Manson JM, Carr MC. Molecular epidemiology of hypospadias: review of genetic and environmental risk factors. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2003;67(10):825-36.
36. Chávez GF, Cordero JF, Becerra JE. Leading major congenital malformations among minority groups in the United States, 1981-1986. *MMWR CDC Suveill Summ.* 1988;37(3):17-24.
37. Lowry RB, Thunem NY, Silver M. Congenital anomalies in American Indians of British Columbia. *Genet Epidemiol.* 1986;3(6):455-67.
38. Leck I, Lancashire RJ. Birth prevalence of malformations in members of different ethnic groups and in the offspring of matings between them, in Birmingham, England. *J Epidemiol Community Health.* 1995;49(2):171-9.
39. Gallentine ML, Morey AF, Thompson IM Jr. Hypospadias: a contemporary epidemiologic assessment. *Urology.* 2001;57(4):788-90.
40. Yang J, Carmichael SL, Kaidarova Z, Shaw GM. Risk of selected congenital malformations among offspring of mixed race-ethnicity. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2004;70(10):820-4.
41. Carmichael SL, Shaw GM, Laurent C, Olney RS, Lammer EJ; National Birth Defects Prevention Study. Maternal reproductive and demographic characteristics as risk factors for hypospadias. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2007;21(3):210-18.
42. Chen YC, Woolley PV Jr. Genetic studies on hypospadias in males. *J Med Genet.* 1971;8(2):153-59.
43. Roberts CJ, Lloyd S. Observations on the epidemiology of simple hypospadias. *Br Med J.* 1973;1(5856):768-70.
44. Calzolari E, Contiero MR, Roncarati E, Mattiuz PL, Volpato S. Aetiological factors in hypospadias. *J Med Genet.* 1986;23(4):333-7.
45. Fichtner J, Filipas D, Mottrie AM, Voges GE, Hohenfellner R. Analysis of meatal location in 500 men: wide variation questions need for meatal advancement in all pediatric anterior hypospadias cases. *J Urol.* 1995;154(2 Pt 2):833-4.
46. Sadler T.W. Langman embriología médica: con orientación clínica. 10^a ed - 1^a reimp. Buenos Aires: Médica Panamericana. 2008. Cap 15. Pg 237-266. (237).

47. Carlson B.M. Embriología humana y biología del desarrollo. 2ª ed. Madrid: Harcourt. 2000. Cap 14. Pg 324-360. (331).
48. Baskin L.S. Hypospadias and urethral development. *J Urol.* 2000, 163:951-56.
49. Hynes P.J., Fraher J.P. The development of the male genitourinary system: I. The origin of the urorectal septum and the formation of the perineum. *Br J Plast Surg.* 2004, 57:27-36.
50. Hynes P.J., Fraher J.P. The development of the male genitourinary system: II. The origin and formation of the urethral plate. *Br J Plast Surg.* 2004, 57:112-21.
51. Hynes P.J., Fraher J.P. The development of the male genitourinary system: III. The formation of the spongiose and glandular urethra. *Br J Plast Surg.* 2004, 57:203-14.
52. Czeizel A, Tóth J, Erosi E. Aetiological studies of hypospadias in Hungary. *Hum Hered.* 1979;29(3):166-71.
53. Hay S, Barbano H. Independent effects of maternal age and birth order on the incidence of selected congenital malformations. *Teratology.* 1972;6(3):271-9.
54. Taffel, S. (1978) Congenital Anomalies and Birth Injuries Among Live Births: United States, 1973-74. Vital and Health Statistics: Series 21, No 31. U.S. Dept. of Health, Education and Welfare Public. No. PHS-79-1909. Public Health Service, Hyattsville, Maryland.
55. Heck KE, Schoendorf KC, Ventura SJ, Kiely JL. Delayed childbearing by education level in the United States, 1969-1994. *Matern Child Health J.* 1997;1(2):81-8.
56. Reefhuis J, Honein MA. Maternal age and non-chromosomal birth defects, Atlanta –1968-2000: teenager or thirty-something, who is at risk? *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2004;70(9):572-79.
57. Argerpointner TA. Hypospadias—genetics, epidemiology and other possible aetiological influences. *Z Kinderchir.* 1984;39(2):112-8.
58. McIntosh GC, Olshan AF, Baird PA. Paternal age and the risk of birth defects in offspring. *Epidemiology.* 1995;6(3):282-8.
59. Olshan F, Baird PA, Lo KH. Socioeconomic status and the risk of birth defects. *Am J Epidemiol.* 1991;134(7):778-9.

60. Vrijheid M, Dolk H, Stone D, Abramsky L, Alberman E, Scott JE. Socioeconomic inequalities in risk of congenital anomaly. *Arch Dis Child.* 2000;82(5):349-52.
61. Fritz G, Czeizel AE. Abnormal sperm morphology and function in the fathers of hypospadiacs. *J Reprod Fertil.* 1996;106(1):63-6.
62. Källén B. Case control study of hypospadias, based on registry information. *Teratology.* 1988;38(1):45-50.
63. Källén B, Castilla EE, Kringelbach M, Lancaster PA, Martínez-Frías ML, Mastroiacovo P, Mutchinick O, Robert E. Parental fertility and infant hypospadias: an international case-control study. *Teratology.* 1991;44(6):629-34.
64. Polednak AP, Janerich DT. Maternal characteristics and hypospadias: a case-control study. *Teratology.* 1983;28(1):67-73.
65. Czeizel A, Tóth J. Correlation between the birth prevalence of isolated hypospadias and parental subfertility. *Teratology.* 1990;41(2):167-72.
66. Stoll C, Alembik Y, Roth MP, Dott B. Genetic and environmental factors in hypospadias. *J Med Genet.* 1990;27(9):559-63.
67. Mau G. Progestins during pregnancy and hypospadias. *Teratology.* 1981;24(3):285-7.
68. Kauppila A, Huhtaniemi I, Ylikorkala O. Raised serum human chorionic gonadotrophin concentrations in hyperemesis gravidarum. *Br Med J.* 1979;1(6179):1670-1.
69. Källén B, Castilla EE, Robert E, Lancaster PA, Kringelbach M, Mutchinick O, Martínez-Frías ML, Mastroiacovo P. An international case-control study on hypospadias. The problem with variability and the beauty of diversity. *Eur J Epidemiol.* 1992;8(2):256-63.
70. North K, Golding J. A maternal vegetarian diet in pregnancy is associated with hypospadias. The ALSPAC Study Team. Avon Longitudinal Study of Pregnancy and Childhood. *BJU Int.* 2000;85(1):107-12.
71. Källén B, Nilsson E, Otterblad Olausson P. Maternal use of loperamide in early pregnancy and delivery outcome. *Acta Paediatr.* 2008;97(5):541-5.

72. Sorensen HT, Pedersen L, Norgaard M, Wogelius P, Rohtman KJ. Maternal asthma, preeclampsia and risk of hypospadias. *Epidemiology*. 2005;16(6):806-7.
73. Schwartz EB, Moretti ME, Nayak S, Koren G. Risk of hypospadias in offspring of women using loratadine during pregnancy: a systemic review and meta-analysis. *Drug Saf*. 2008;31(9):775-88.
74. Rodríguez-Pinilla E, Mejías C, Prieto-Merino D, Fernández P, Matínez-Frías ML; ECEMC Working Group. Risk of hypospadias in newborn infants exposed to valproic acid during the first trimester of pregnancy: a case-control study in Spain. *Drug Saf*. 2008;31(6):537-43.
75. Caton AR, Bell EM, Druschel CM, Werler MM, Mitchell AA, Browne ML, McNutt LA, Romitti PA, Olney RS, Correa A; National Birth Defects Prevention Study. Maternal hypertension, antihypertensive medication use, and the risk of severe hypospadias. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2008;82(1):34-40.
76. Chasnoff IJ, Chisum GM, Kaplan WE. Maternal cocaine use and genitourinary tract malformations. *Teratology*. 1988;37(3):201-4.
77. Klip H, Verloop J, van Gool JD, Koster ME, Burger CW, van Leeuwen FE; OMEGA Project Group. Hypospadias in sons of women exposed to diethylstilbestrol in utero: a cohort study. *Lancet* 2002;359(9312):1102-7.
78. Meijer WM, de Jong-Van den Berg LT, van den Berg MD, Verheij JB, Walle HE. Clomiphene and hypospadias on a detailed level: signal or chance? *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2006;76(4):249-52.
79. Aarskog D. Clinical and cytogenetic studies in hypospadias. *Acta Paediatr Scand Suppl*. 1970;203:Suppl 203:1-60.
80. Aarskog D. Maternal progestins as a possible cause of hypospadias. *N Engl J Med*. 1979;300(2):75-8.
81. Golub MS, Kaufman FL, Campbell MA, Li LH, Donald JM. "Natural" progesterone: information on fetal effects. *Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol*. 2006;77(5):455-70.
82. Bjerkedal T, Bakketeig LS. An orientation on a study over the reasons for a registered increase of malformations in urinary and sex organs. *Tidsskr Nor Laegefor*. 1975;95:1436-7.

83. Czeizel A, Huiskes N. A case-control study to evaluate the risk of congenital anomalies as a result of allylestrenol therapy during pregnancy. *Clin Ther.* 1988;10(6):725-39.
84. Wogelius P, Horváth-Puhó E, Pedersen L, Norgaard M, Czeizel AE, Sorensen HT. Maternal use of oral contraceptives and risk of hypospadias – a population-based case-control study. *Eur J Epidemiol.* 2006;21(10):777-81.
85. Källén B, Mastroiacovo P, Lancaster PA, Mutchinick O, Kringelbach M, Martínez-Frías ML, Robert E, Castilla EE. Oral contraceptives in the etiology of isolated hypospadias. *Contraception.* 1991;44(2):173-82.
86. Källén B, Martínez-Frías ML, Castilla EE, Robert E, Lancaster PAL, Kringelbach M, Mutchinick O, Mastroiacovo P. Hormone therapy during pregnancy and isolated hypospadias: an international case-control study. *Int J Risk & Safety Med.* 1992;3:183-98.
87. Yovich JL, Turner SR, Draper R. Medroxyprogesterone acetate therapy in early pregnancy has no apparent fetal effects. *Teratology.* 1988;38(2):135-44.
88. Macnab AJ, Zouves C. Hypospadias after assisted reproduction incorporating in vitro fertilization and gamete intrafallopian transfer. *Fertil Steril.* 1991;56(5):918-22.
89. Silver RI, Rodriguez R, Chang TS, Gearhart JP. In vitro fertilization is associated with an increased risk of hypospadias. *J Urol.* 1999;161(6):1954-7.
90. Carmichael SL, Shaw GM, Laurent C, Croughan MS, Olney RS, Lammer EJ. Maternal progestin intake and risk of hypospadias. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2005;159(10):957-62.
91. Colborn T, vom Saal FS, Soto AM. Development effects of endocrine-disrupting chemicals in wildlife and humans. *Environ Health Perspect.* 1993;101(5):378-84.
92. Skakkebaek NE, Rajpert-DE Meyts E, Main KM. Testicular dysgenesis syndrome: an increasingly common developmental disorder with environmental aspects. *Hum Reprod.* 2001;16(5):972-8.
93. Skakkebaek NE. Testicular dysgenesis syndrome: new epidemiological evidence. *Int J Androl.* 2004;27(4):189-91.

94. Araneta MR, Schlangen KM, Edmonds LD, Destiche DA, Merz RD, Hobbs CA, Flood TJ, Harris JA, Krishnamurti D, Gray GC. Prevalence of birth defects among infants of Gulf War Veterans in Arkansas, Arizona, California, Georgia, Hawaii, and Iowa, 1989-1993. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2003;67(4):246-60.
95. Vakt skjold A, Talykova LV, Chashchin VP, Nieboer E, Thomassen Y, Odland JO. Genital malformations in newborns of female nickel-refinery workers. *Scand J Work Environ Health.* 2006;32(1):41-50.
96. Weidner IS, Moller H, Jensen TK, Skakkebaek NE. Cryptorchidism and hypospadias in sons of gardeners and farmers. *Environ Health Perspect.* 1998;106(12):793-6.
97. García AM, Fletcher T, Benavides FG, Orts E. Parental agricultural work and selected congenital malformations. *Am J Epidemiol.* 1999;149(1):64-74.
98. Vrijheid M, Armstrong B, Dolk H, van Tongeren M, Botting B. Risk of hypospadias in relation to maternal occupational exposure to potential endocrine disrupting chemicals. *Occup Environ Med.* 2003;60(8):543-50.
99. Carbone P, Giordano F, Nori F, Mantovani A, Taruscio D, Lauria L, Figà-Talamanca I. Cryptorchidism and hypospadias in the Sicilian district of Ragusa and the use of pesticides. *Reprod Toxicol.* 2006;22(1):8-12.
100. Rocheleau CM, Romitti PA, Dennis LK. Pesticides and hypospadias: a meta-analysis. *J Pediatr Urol.* 2009;5(1):17-24.
101. Sharpe RM, Skakkebaek NE. Are oestrogens involved in falling sperm counts and disorders of the male reproductive tract?. *Lancet.* 1993;341(8857):1392-5.
102. Pierik FH, Burdorf A, Deddens JA, Juttmann RE, Weber RF. Maternal and paternal risk factors for cryptorchidism and hypospadias: a case-control study in newborns boys. *Environ Health Perspect.* 2004;112(15):1570-6.
103. Giordano F, Carbone P, Nori F, Mantovani A, Taruscio D, Figà-Talamanca I. Maternal diet and the risk of hypospadias and cryptorchidism in the offspring. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2008;22(3):249-60.

104. Akre O, Boyd HA, Ahlgren M, Wilbrand K, Westergaard T, Hjalgrim H, Nordenskjöld A, Ekblom A, Melbye M. Maternal and gestational risk factors for hypospadias. *Environ Health Perspect.* 2008;116(8):1071-6.
105. Martin OV, Shialis T, Lester JN, Scrimshaw M, Boobis AR, Voulvoulis N. Testicular dysgenesis syndrome and the estrogen hypothesis: a quantitative meta-analysis. *Environ Health Perspect.* 2008;116(2):149-57.
106. Källén K. Role of maternal smoking and maternal reproductive history in the etiology of hypospadias in the offspring. *Teratology.* 2002;66(4):185-91.
107. Carmichael SL, Shaw GM, Laurent C, Lammer EJ, Olney RS; National Birth Defects Prevention Study. Hypospadias and maternal exposure to cigarette smoke. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2005;19(6):406-12.
108. Olshan AF, Teschke K, Baird PA. Paternal occupation and congenital anomalies in offspring. *Am J Ind Med.* 1991;20(4):447-75.
109. Irgens A, Krüger K, Skorve AH, Irgens LM. Birth defects and paternal occupational exposure. Hypotheses tested in a record linkage based dataset. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2000;79(6):465-70.
110. Becerra JE, Khoury MJ, Cordero JF, Erickson JD. Diabetes mellitus during pregnancy and the risks for specific birth defects: a population-based case-control study. *Pediatrics.* 1990;85(1):1-9.
111. Aberg A, Westbom L, Källén B. Congenital malformations among infants whose mothers had gestational diabetes or preexisting diabetes. *Early Hum Dev.* 2001;61(2):85-95.
112. Nielsen GL, Norgard B, Puho B, Rothman KJ, Sorensen HT, Czeizel AE. Risk of specific congenital abnormalities in offspring of women with diabetes. *Diabet Med.* 2005;22(6):693-6.
113. Arteaga J, Luna L, Mutchinick OM. Diabetes, pregnancy and birth defects. *Rev Invest Clin.* 2008;60(2):107-14.
114. Akre O, Lipworth L, Cnattingius S, Sparén P, Ekblom A. Risk factor patterns for cryptorchidism and hypospadias. *Epidemiology.* 1999;10(4):364-9.

115. Weidner IS, Moller H, Jensen TK, Skakkebaek NE. Risk factors for cryptorchidism and hypospadias. *J Urol.* 1999;161(5):1606-9.
116. Lowry RB, Kliman MR. Hypospadias in successive generations – possible dominant gene inheritance. *Clin Genet.* 1976;9(3):285-8.
117. Avellán L. On aetiological factors in hypospadias. *Scand J Plast Reconstr Surg.* 1977;11(2):115-23.
118. Bauer SB, Bull MJ, Retik AB. Hypospadias: a familial study. *J Urol.* 1979;121(4):474-7.
119. Page LA. Inheritance of uncomplicated hypospadias. *Pediatrics.* 1979;63(5):788-90.
120. Frydman M, Greiber C, Cohen HA. Uncomplicated familial hypospadias: evidence for autosomal recessive inheritance. *Am J Med Genet.* 1985;21(1):51-60.
121. Harris EL, Beaty TH. Segregation analysis of hypospadias: a reanalysis of published pedigree data. *Am J Med Genet.* 1993;45(4):420-5.
122. Boehmer AL, Nijman RJ, Lammers BA, de Coninck SJ, Van Hemel JO, Themmen AP, Mureau MA, de Jong FH, Brinkmann AO, Niermeijer MF, Drop SL. Etiological studies of severe or familial hypospadias. *J Urol.* 2001;165(4):1246-54.
123. Fredell L, Kockum I, Hansson E, Holmner S, Lundquist L, Läckgren G, Pedersen J, Stenberg A, Westbacke G, Nordenskjöld A. Heredity of hypospadias and the significance of low birth weight. *J Urol.* 2002;167(3):1423-7.
124. Fredell L, Iselius L, Collins A, Hansson E, Holmner S, Lundquist L, Läckgren G, Pedersen J, Stenberg A, Westbacke G, Nordenskjöld A. Complex segregation analysis of hypospadias. *Hum Genet.* 2002;111(3):231-4.
125. Schnack TH, Zdravkovic S, Myrup C, Westergaard T, Christensen K, Wohlfahrt J, Melbye M. Familial aggregation of hypospadias: a cohort study. *Am J Epidemiol.* 2008;167(3):251-6.
126. Fredell L, Lichtenstein P, Pedersen NL, Svensson J, Nordenskjöld A. Hypospadias is related to birth weight in discordant monozygotic twins. *J Urol.* 1998;160(6 Pt 1):2197-9.

127. Doyle PE, Beral V, Botting B, Wale CJ. Congenital malformations in twins in England and Wales. *J Epidemiol Community Health.* 1991;45(1):43-8.
128. Mastroiacovo P, Castilla EE, Arpino C, Botting B, Cocchi G, Goujard J, Marinacci C, Merlob P, Métneki J, Mutchinick O, Ritvanen A, Rosano A. Congenital malformations in twins: an international study. *Am J Med Genet.* 1999;83(2):117-24.
129. Chambers CD, Castilla EE, Orioli I, Jones KL. Intrauterine growth restriction in like-sex twins discordant for structural defects. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2006;76(4):246-8.
130. Machin GA. Some causes of genotypic and phenotypic discordance in monozygotic twin pairs. *Am J Med Genet.* 1996;61(3):216-28.
131. Svensson J. Male hypospadias, 625 cases, associated malformations and possible etiological factors. *Acta Paediatr Scand.* 1979;68(4):587-92.
132. Shima H, Ikoma F, Terakawa T, Satoh Y, Nagata H, Shimada K, Nagano S. Developmental anomalies associated with hypospadias. *J Urol.* 1979;122(5):619-21.
133. Martínez-Frías ML. Spina bifida and hypospadias: a non random association or an X-linked recessive condition? *Am J Med Genet.* 1994;52(1):5-8.
134. Méhes K. Isolated hypospadias is not associated with signs of midline closure defects. *Am J Med Genet.* 1998;75(2):190-2.
135. Wu WH, Chuang JH, Ting YC, Lee SY, Hsieh CS. Developmental anomalies and disabilities associated with hypospadias. *J Urol.* 2002;168(1):229-32.
136. Yang W, Carmichael SL, Shaw GM. Congenital malformations co-occurring with hypospadias in California, 1983-1997. *Am J Med Genet A.* 2007;143A(22):2627-34.
137. Yamaguchi T, Kitada S, Osada Y. Chromosomal anomalies in cryptorchidism and hypospadias. *Urol Int.* 1991;47(2):60-3.

138. Yabumoto H, Fichtner J, Shima H, Ikoma F, Sakamoto H, Furuyama J. Chromosome abnormalities in hypospadias? An analysis of 131 patients. *Urologe A*. 1992;31(4):227-30.
139. Moreno-García M, Miranda EB. Chromosomal anomalies in cryptorchidism and hypospadias. *J Urol*. 2002;168(5):2170-2;discussion 2172.
140. Cox MJ, Coplen DE, Austin PF. The incidence of disorders of sexual differentiation and chromosomal abnormalities of cryptorchidism and hypospadias stratified by meatal location. *J Urol*. 2008. 180(6):2649-52; discussion 2652.
141. Castro A, Codner E, Kaune H, López P, Vantman D, Cassorla F. Absence of Y chromosome microdeletions in patients with cryptorchidism and hypospadias. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2004;17(2):143-8.
142. Juberg RC, Jewson DV, Taylor MB, Moore VL. Chromosome studies in patients with hypospadias? *Pediatrics*. 1969;43(4):578-82.
143. Rafjer J, Walsh PC. The incidence of intersexuality in patients with hypospadias and cryptorchidism. *J Urol*. 1976;116(6):769-70.
144. McAleer IM, Kaplan GW. Is routine karyotyping necessary in the evaluation of hypospadias and cryptorchidism? *J Urol*. 2001;165(6 Pt 1):2029-31; discussion 2031-2.
145. Porter FD. RSH/Smith-Lemli-Opitz síndrome: a multiple congenital anomaly/mental retardation due to an inborn error of cholesterol biosynthesis. *Mol Genet Metab*. 2000;71(1-2):163-74.
146. Guy G, Coady DJ, Jansen V, Snyder J, Zinberg S. alpha-Thalassemia hydrops fetalis: clinical and ultrasonographic considerations. *Am J Obstet Gynecol*. 1985;153(5):500-4.
147. Liang ST, Wong VC, So WV, Ma HK, Chan V, Todd D. Homozygous alpha-thalassaemia: clinical presentation, diagnosis and management. A review of 46 cases. *Br J Obstet Gynaecol*. 1985;92(7):680-4.
148. Nakayama R, Yamada D, Steinmiller V, Hsia E, Hale RW. Hydrops fetalis secondary to Bart hemoglobinopathy. *Obstet Gynecol*. 1986;67(2):176-80.

149. Abuelo DN, Forman EN, Rubin LP. Limb defects and congenital anomalies of the genitalia in an infant with homozygous alpha-thalassemia. *Am J Med Genet.* 1997;68(2):158-61.
150. Kizilcan F, Tanyel FC, Cakar N, Büyükpamamukcu N, Hicsönmez A. The effect of intrauterine vascular compromise on further development of corpus spongiosum and urethra. *Eur J Pediatr Surg.* 1994;4(1):26-9.
151. Fung TY, Kin LT, Kong LC, Keung LC. Homozygous alpha-thalassemia associated with hypospadias in three survivors. *Am J Med Genet.* 1999;82(3):225-7.
152. Mutchinick O, Lisker R, Babinski V. The Mexican program of Registration and Epidemiologic Surveillance of External Congenital Malformations. *Salud Publica Mex.* 1988;30(1):88-100.
153. Armitage P, Berry G. Statistical methods in medical research. 2nd Edition. 1987. Time series, pp 347-352. Ed. Blackwell Scientific Publications, Oxford, UK.

Tabla 1. Distribución de casos de hispospadias aislado de acuerdo a la localización del meato

Localización	Grados		Localización					
	N	%		N	%			
Glandular	105	31.07	I	242	71.60	Distal	242	71.60
Coronal	137	40.53						
Peneana	38	11.20	II	53	15.68	Proximal	59	17.45
Penoescrotal	15	4.44						
Escrotal	4	1.18	III	4	1.18			
Perineal	2	0.59	IV	2	0.59			
N.E.	37	10.95	N.E.	37	10.95	N.E.	37	10.95
TOTALES	338	100.00		338	100.00		338	100.00

N.E. = No especificado

Tabla 2. Prevalencia total anual de hispospadias (RYVEMCE 1978-2006)

Año	N	A	M	P	Año	N	A	M	P	Año	N	A	M	P
1978	4511	2	0	4.43	1988	20976	11	1	5.72	1998	17792	8	3	6.18
1979	18743	17	1	9.60	1989	23436	11	3	5.97	1999	17121	4	1	2.92
1980	21439	12	2	6.53	1990	25187	19	2	8.34	2000	11959	5	0	4.18
1981	17771	7	0	3.94	1991	29635	19	8	9.11	2001	13341	5	1	4.50
1982	17908	11	3	7.82	1992	31039	22	7	9.34	2002	11179	6	2	7.16
1983	19612	16	2	9.18	1993	28677	26	1	9.42	2003	15564	10	5	9.64
1984	17241	9	3	6.96	1994	33813	23	3	7.69	2004	16882	6	2	4.74
1985	12334	5	2	5.68	1995	24567	20	4	9.77	2005	14979	15	2	11.35
1986	12651	6	1	5.53	1996	26456	15	0	5.67	2006	10237	4	1	4.88
1987	20965	16	4	9.54	1997	19205	8	1	4.69					

N = Total de nacimientos masculinos (vivos y muertos) A = Casos aislados M = Casos múltiples
 P = Prevalencia por 10,000 nacimientos masculinos

**Tabla 3. Prevalencia anual de hispospadias aislado
(RYVEMCE 1978-2006)**

Año	N	A	P	Año	N	A	P	Año	N	A	P
1978	4511	2	4.43	1988	20976	11	5.24	1998	17792	8	4.50
1979	18743	17	9.07	1989	23436	11	4.69	1999	17121	4	2.34
1980	21439	12	5.60	1990	25187	19	7.54	2000	11959	5	4.18
1981	17771	7	3.94	1991	29635	19	6.41	2001	13341	5	3.75
1982	17908	11	6.14	1992	31039	22	7.09	2002	11179	6	5.37
1983	19612	16	8.16	1993	28677	26	9.07	2003	15564	10	6.43
1984	17241	9	5.22	1994	33813	23	6.80	2004	16882	6	3.55
1985	12334	5	4.05	1995	24567	20	8.14	2005	14979	15	10.01
1986	12651	6	4.74	1996	26456	15	5.67	2006	10237	4	3.91
1987	20965	16	7.63	1997	19205	8	4.17				

N = Total de nacimientos masculinos (vivos y muertos) A = Casos aislados
P = Prevalencia por 10,000 nacimientos masculinos

Tabla 4. Media y DE del peso en casos y controles de hipospadias aislado por semanas de gestación

SG	Casos			Controles			Z	p
	n	Media (g)	DE (g)	n	Media (g)	DE (g)		
≤ 33	16	1725	578	3	2500	173	- 2.26 *	3.8x10 ⁻²
34 – 35	16	2263	651	6	2567	423	- 1.05 *	NS
36 – 37	34	2500	605	24	3145	445	3.75	1.7x10 ⁻⁴
38 – 39	82	2927	573	94	3175	377	- 3.52	4.3x10 ⁻⁴
≥ 40	124	3100	548	142	3283	436	- 2.98 *	3.1x10 ⁻³
N.E.	63	2719	852	66	3189	574	- 3.27	1.0x10 ⁻³
TOTALES	335	2819	715	335	3205	464	- 7.33	0.0x10 ⁻⁶

SG = Semanas de gestación N.E. = No especificado NS = No significativo * = Estadístico t

Tabla 5. Media y DE del peso en casos y controles de hipospadias aislado por localización del meato

Localización del meato	Casos			Controles			Z	p
	n	Media (g)	DE (g)	n	Media (g)	DE (g)		
Glandular	103	2853	773	105	3225	468	- 4.18*	4.7x10 ⁻⁵
Coronal	137	2855	680	136	3184	483	- 4.61*	6.4x10 ⁻⁶
Peneano	38	2745	680	38	3126	498	- 2.14	NS
Penoescrotal, escrotal y perineal	20	2550	765	20	3245	401	- 3.60*	1.2x10 ⁻³
N.E.	37	2816	689	36	3286	373	-3.64*	6.0x10 ⁻⁴
TOTALES	335	2819	715	335	3205	464	- 7.33	0.0x10 ⁻⁶

N.E. = No especificado

NS = No significativo

* = Estadístico t

Tabla 6. Media y DE de la talla en casos y controles de hipospadias aislado por semanas de gestación

SG	Casos			Controles			Z	p
	n	Media (cm)	DE (cm)	n	Media (cm)	DE (cm)		
≤ 33	16	41.88	5.62	3	46.00	2.00	- 1.23 *	NS
34 – 35	17	45.65	4.34	6	49.67	1.86	- 2.17 *	4.1x10 ⁻²
36 – 37	34	47.32	3.98	24	50.87	2.38	4.08	4.3x10 ⁻⁵
38 – 39	82	49.30	2.43	92	50.00	3.63	- 2.59	9.4x10 ⁻³
≥ 40	123	49.92	2.97	141	50.76	2.20	- 2.94	3.3x10 ⁻³
N.E.	61	47.93	4.67	64	50.32	2.23	- 3.01	2.6x10 ⁻³
TOTALES	333	48.53	4.02	330	50.40	2.72	7.12	0.0x10 ⁻⁶

SG = Semanas de gestación N.E. = No especificado NS = No significativo * = Estadístico t

Tabla 7. Media y DE de la talla en casos y controles de hipospadias aislado por localización del meato

Localización del meato	Casos			Controles			Z	p
	n	Media (cm)	DE (cm)	n	Media (cm)	DE (cm)		
Glandular	103	48.73	3.96	103	50.40	2.22	- 3.28	1.1x10 ⁻³
Coronal	134	48.78	3.95	136	50.47	2.03	- 3.80	1.4x10 ⁻⁴
Peneano	38	47.76	3.60	37	49.86	5.33	3.82	1.3x10 ⁻⁴
Penoescrotal, escrotal y perineal	21	47.19	4.84	20	49.90	2.83	2.48	1.3x10 ⁻²
N.E.	37	48.68	4.33	34	51.09	2.34	3.04	2.3x10 ⁻³
TOTALES	333	48.53	4.02	330	50.41	2.73	7.12	0.0x10 ⁻⁶

N.E. = No especificado

Tabla 8. Media y DE del perímetro cefálico en casos y controles de hipospadias aislado por SG

SG	Casos			Controles			Z	p
	n	Media (cm)	DE (cm)	n	Media (cm)	DE (cm)		
≤ 33	16	29.50	3.01	3	33.00	1.00	- 1.95 *	NS
34 – 35	17	31.94	2.13	6	33.33	1.97	1.42	NS
36 – 37	34	33.23	1.88	24	34.37	1.24	2.15	3.1x10 ⁻²
38 – 39	82	34.01	1.40	88	34.69	1.22	- 3.39 *	8.7x10 ⁻⁴
≥ 40	123	34.36	2.08	139	34.82	1.39	- 1.79	NS
N.E.	61	33.44	3.19	63	34.19	1.53	- 0.76	NS
TOTALES	333	33.63	2.47	323	34.58	1.40	5.19	0.0x10 ⁻⁶

SG = Semanas de gestación N.E. = No especificado NS = No significativo * = Estadístico t

Tabla 9. Media y DE del perímetro cefálico en casos y controles de hipospadias aislado por localización del meato

Localización del meato	Casos			Controles			Z	p
	n	Media (cm)	DE (cm)	n	Media (cm)	DE (cm)		
Glandular	105	33.59	2.41	102	34.76	1.39	4.03	5.6x10 ⁻⁵
Coronal	132	33.92	1.87	132	34.39	1.35	- 1.92	NS
Peneano	38	33.32	3.15	35	34.74	1.31	2.30	2.1x10 ⁻²
Penoescrotal, escrotal y perineal	21	32.67	3.99	20	34.65	1.69	1.79	NS
N.E.	37	33.59	2.60	34	34.62	1.54	1.49	NS
TOTALES	333	33.63	2.47	323	34.59	1.40	5.19	0.0x10 ⁻⁶

N.E. = No especificado

NS = No significativo

Tabla 10. Prevalencia de hispospadias asociado a otras malformaciones (RYVEMCE 1978-2006)

Año	N	M	P	Año	N	M	P	Año	N	M	P
1978	4511	0	0.00	1988	20976	1	0.48	1998	17792	3	1.69
1979	18743	1	0.53	1989	23436	3	1.28	1999	17121	1	0.58
1980	21439	2	0.93	1990	25187	2	0.79	2000	11959	0	0.00
1981	17771	0	0.00	1991	29635	8	2.70	2001	13341	1	0.75
1982	17908	3	1.68	1992	31039	7	2.26	2002	11179	2	1.79
1983	19612	2	1.02	1993	28677	1	0.35	2003	15564	5	3.21
1984	17241	3	1.74	1994	33813	3	0.89	2004	16882	2	1.18
1985	12334	2	1.62	1995	24567	4	1.63	2005	14979	2	1.34
1986	12651	1	0.79	1996	26456	0	0.00	2006	10237	1	0.98
1987	20965	4	1.91	1997	19205	1	0.52				

N = Total de nacimientos masculinos (vivos y muertos) M = Casos múltiples
P = Prevalencia por 10,000 nacimientos masculinos

Tabla 11. Distribución de casos de hispospadias AOMC de acuerdo a la localización del meato

Localización	Grados		Localización		Localización			
	N	%	N	%		N	%	
Glandular	17	26.15	I	32	49.23	Distal	32	49.23
Coronal	15	23.08						
Peneano	11	16.92	II	17	26.15	Proximal	18	27.69
Penoescrotal	6	9.23						
Escrotal	1	1.54	III	1	1.54			
Perineal	0	0.00	IV	0	0.00			
N.E.	15	23.08	N.E.	15	23.08	N.E.	15	23.08
TOTALES	65	100.00		65	100.00		65	100.00

AOMC= Asociado a otras malformaciones congénitas

N.E. = No especificado

Tabla 12. Porcentaje y media de MC en casos de hispospadias no sindrómicos asociados a otras MC de acuerdo a la localización del meato

Localización	N de casos	N de MC	% MC / T	X MC / T
Glandular	13	22	23.40	1.69
Coronal	11	21	22.34	1.91
Peneano	7	12	12.77	1.71
Penoescrotal	4	10	10.64	2.50
Escrotal	1	1	1.06	1.00
Perineal	0	0	0.00	0.00
No especificado	13	28	29.79	2.15
TOTALES	49	94	100.00	1.92

N = Número

MC = Malformación congénita

X = Media

T = Tipo

Tabla 13. Distribución de otras malformaciones congénitas en casos de hipospadias no sindrómicas de acuerdo a la localización del meato

Grupo	Glandular		Coronal		Peneano		Penoescrot.		Escrotal		N.E.	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Digestivas	3	13.64	4	19.05	7	58.33	3	30.00	1	100	4	14.29
Osteomusculares	5	22.73	5	23.81	0	0	1	10.00	0	0	11	39.29
L-P Hendido	3	13.64	5	23.81	1	8.33	1	10.00	0	0	1	3.57
De miembros	4	18.18	2	9.52	1	8.33	1	10.00	0	0	3	10.71
Genitourinarias	2	9.09	3	14.29	0	0	2	20.00	0	0	3	10.71
SNC	2	9.09	2	9.52	2	16.67	0	0	0	0	4	14.29
Oído y cuello	3	13.64	0	0	1	8.33	1	10.00	0	0	0	0
Cardiovasculares	0	0	0	0	0	0	1	10.00	0	0	1	3.57
Respiratorias	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	3.57
TOTALES	22	100	21	100	12	100	10	100	1	100	28	100

Tabla I. Comparación de la prevalencia de hipospadias aislado en países europeos

País	Prevalencia por 10,000	Población	Período	Refs
Noruega	7.0 – 8.0	NT	1967 – 1971	4
Suecia	8.0 – 12.0	NT	1965 – 1979	5 – 6
Hungría	12.0 – 24.0	NT	1971 – 1983	7 – 8
Inglaterra	14.7 – 35.7	NT	1964 – 1983	9
Finlandia	28.1	VNV	1970 – 1986	11
Inglaterra	16.0	NT	1980 – 1989	16
Finlandia	17.0	VNV	1997 – 1999	12
Holanda	38.0	NT	1998 – 2000	13
Inglaterra	31.0	VNV	1993 – 2000	18

NT = Nacimientos totales

VNV = Varones nacidos vivos

Ref = Referencias

Tabla II. Comparación de la prevalencia de hipospadias aislado en Estados Unidos y Canadá

Sistema de vigilancia	Prevalencia por 10,000	Población	Período	Refs
Rochester	82.0	VNV	1940 – 1970	19
BCHSR	44.0	VNV	1966 – 1981	20
CBDMP	21.9**	VNV – MF	1984 – 1988	23
CBDMP	28.0	NT	1983 – 1989	22
MACPD	15.0 – 30.0	NT	1968 – 1993	21
MACPD	11.0 – 55.0*	NT	1968 – 1993	21
BDMP	20.2 – 39.7	NT	1970 – 1993	21
CBDMP	15.0*	NT	1990 – 1995	22
CBDMP	4.8*	VNV – MF	1989 – 1997	23
NIS	61.0	VNV	1997 – 2000	25
Washington	46.0 – 50.0	NT	1987 – 2002	26

NT = Nacimientos totales

VNV = Varones nacidos vivos

MF = Muertes fetales

* = Hipospadias proximal

** = Hipospadias distal

Ref = Referencias

Tabla III. Comparación de la prevalencia de hipospadias aislado en Oceanía y Asia

País o Ciudad	Prevalencia por 10,000	Población	Período	Refs
Osaka	1.4	VNV	1948 – 1958	29
Corea	21.3	VNV	01/86–12/86	28
Osaka	12.1	VNV	1981 – 1990	29
Hokkaido	39.0	NT	1985 – 1997	29
Japón	14.0 – 35.0	NT	1974 – 1998	29
Australia	27.9 – 43.2	NT	1980 – 2000	27
Australia	67.7	VNV	1980 – 2000	27
Australia	21.8*	NT	1980 – 2000	27
China	53.0	NT - MF	1987 – 2001	30

NT = Nacimientos totales

VNV = Varones nacidos vivos

MF = Muertes fetales

* = Hipospadias proximal

Ref = Referencias

Tabla IV. Comparación de la prevalencia de hipospadias aislado en programas de países miembros de la ICBDMS

País o región	Prevalencia por 10,000 NAG	Período	IC95%
Suecia	19.5	1973 – 1981	18.5 – 20.3
Hungría	16.9	1970 – 1981	16.4 – 17.5
Italia	16.0	1980 – 1982	14.4 – 17.3
España	15.9	1976 – 1982	14.5 – 17.2
Dinamarca	9.4	1970 – 1981	8.8 – 10.2
Sudamérica	6.0	1967 – 1982	5.5 – 6.5
México	3.2	1977 – 1982	2.4 – 4.2
TOTALES	13.9		13.6 – 14.2

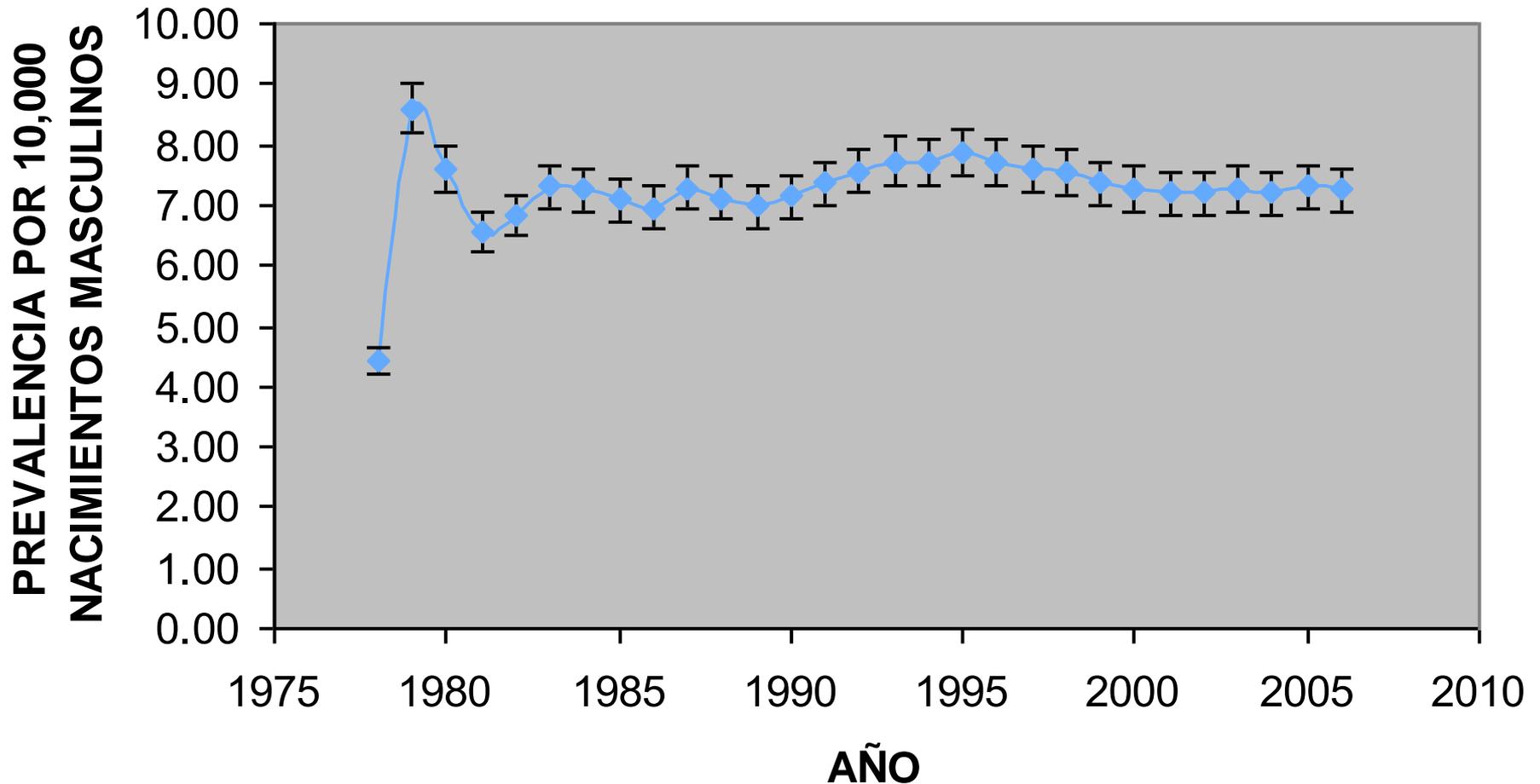
NAG = nacimientos de ambos géneros Datos tomados del estudio JISEH (Ref. 31)
 Los casos de México fueron registrados por el RYVEMCE

Tabla V. Comparación de la prevalencia de hipospadias aislado en programas de países miembros de la ICBDMS

País o región	Casos HA	% del total de casos de hipospadias	PNAG	IC95%
Hungría	620	94.5	21.1	19.5 – 22.8
Suecia	365	92.9	19.2	17.5 – 21.5
Italia	283	89.3	16.0	14.0 – 17.8
España	186	90.3	15.6	13.8 – 18.4
Dinamarca	121	96.8	10.9	9.0 – 12.9
Sudamérica	67	85.9	6.0	4.7 – 7.7
México	21	87.5	2.6	1.6 – 4.0
TOTALES	1663	92.4	15.3	14.6 – 16.1

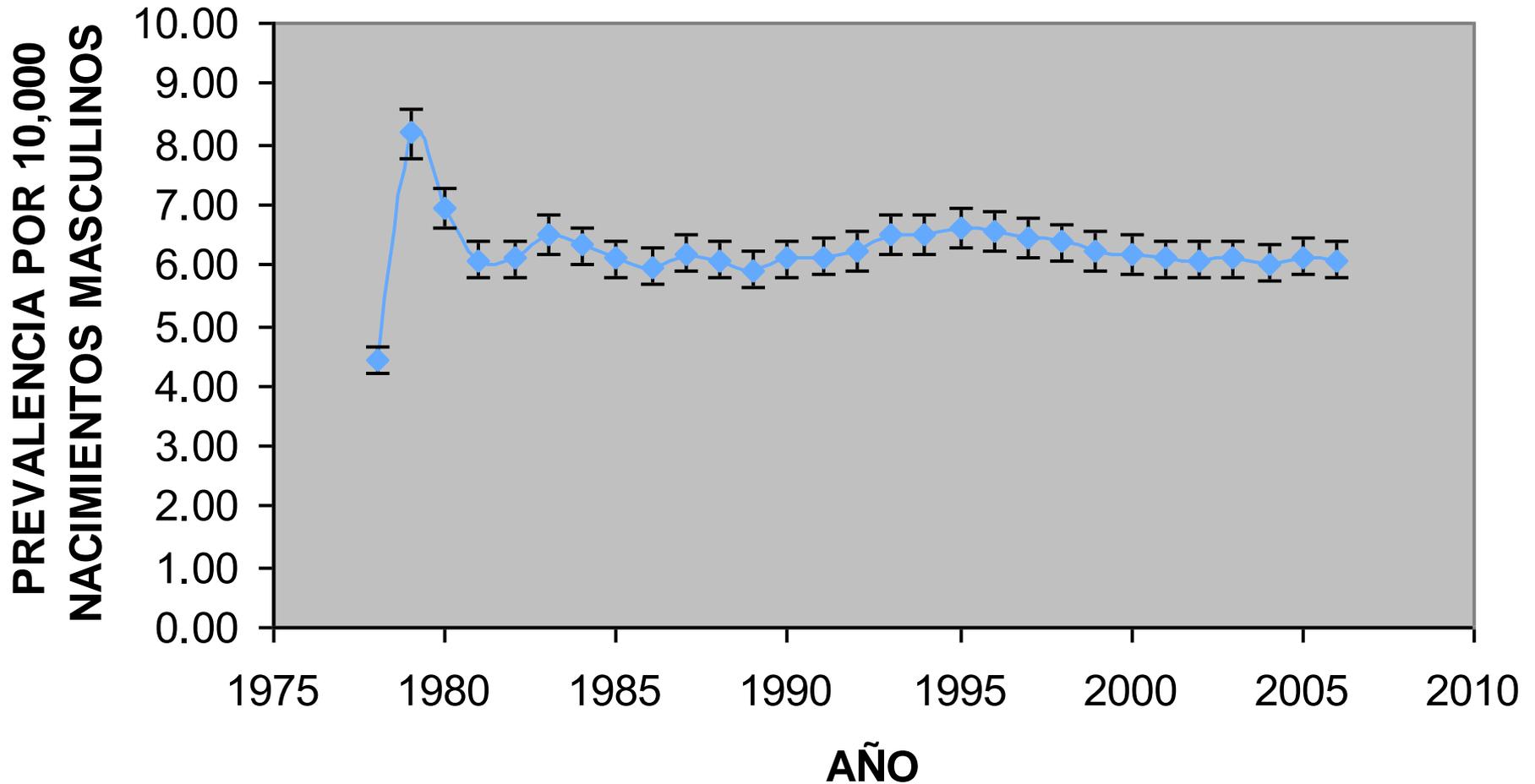
PNAG = prevalencia por 10,000 nacimientos de ambos géneros HA = Hipospadias aislado
 Material restringido a datos de 1980 – 1981 (período común de todos los programas) Ref. 31

Figura 1. Prevalencia global de hispospadias (RYVEMCE 1978-2006)



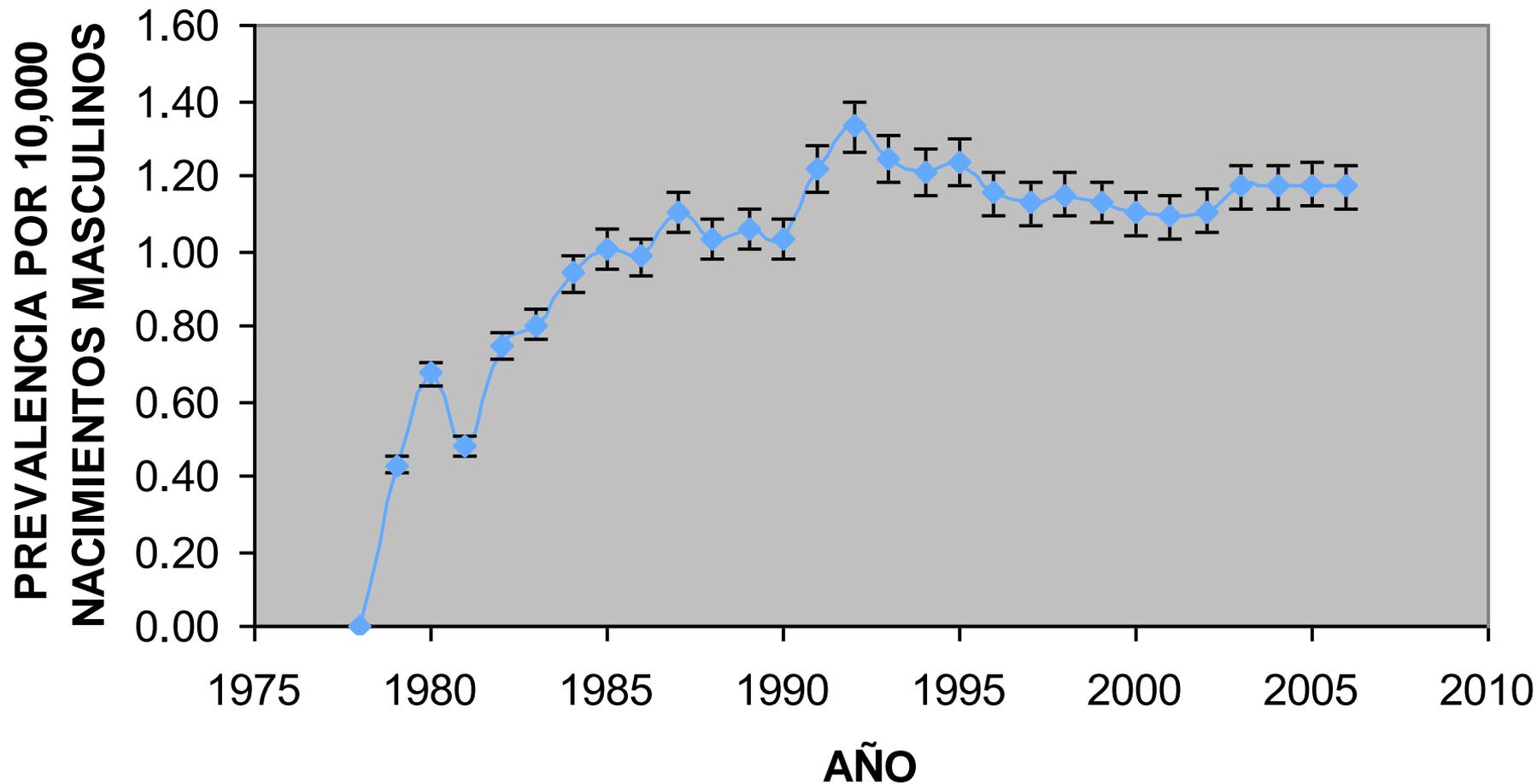
Tasas ajustadas mediante «promedios móviles»

Figura 2. Prevalencia de hispospadias aislado (RYVEMCE 1978-2006)



Tasas ajustadas mediante «promedios móviles»

Figura 3. Prevalencia de hispospadias asociado a otra malformaciones (RYVEMCE 1978-2006)



Tasas ajustadas mediante «promedios móviles»