



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

HOSPITAL REGIONAL DE ALTA ESPECIALIDAD DE IXTAPALUCA

SERVICIO DE PEDIATRÍA

**Concentración de Inhibina B y Hormona Anti-Mülleriana
(AHM) en pacientes pediátricos con criptorquidia
unilateral y bilateral antes y después del descenso
testicular del Hospital Regional de Alta Especialidad de
Ixtapaluca**

TESIS DE POSGRADO

PARA OBTENER EL TÍTULO EN LA ESPECIALIDAD DE

MÉDICO PEDIATRA

PRESENTA:

DR. JHONATAN MATA ARANDA

Tutor Académico: DRA. YENI CALVILLO ROMERO

Asesor Metodológico: DRA: MARÍA GUADALUPE FRÍAS DE LEÓN

CIUDAD DE MÉXICO, AGOSTO 2017



HOSPITAL REGIONAL
ALTA ESPECIALIDAD
I X T A P A L U C A



Universidad Nacional
Autónoma de México



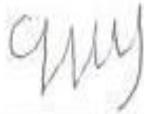
UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

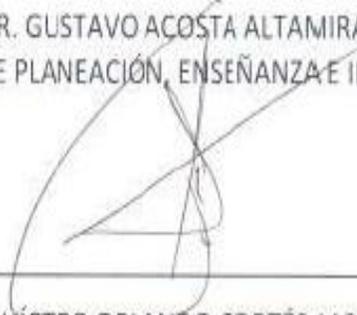
Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

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.

AUTORIZACIONES



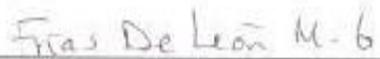
DR. GUSTAVO ACOSTA ALTAMIRANO
DIRECTOR DE PLANEACIÓN, ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN



DR. VÍCTOR ORLANDO CORTÉS MORENO
JEFE DE ENSEÑANZA

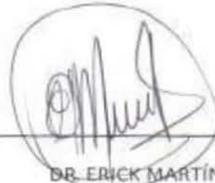


DR. IVÁN PEDRERO OLIVARES
PROFESOR TITULAR DE LA ESPECIALIDAD DE PEDIATRÍA



DRA. EN C. MARÍA GUADALUPE FRÍAS DE LEÓN
INVESTIGADORA EN CIENCIAS MÉDICAS





DR. ERICK MARTÍNEZ HERRERA
JEFE DE DEPARTAMENTO DE INVESTIGACIÓN

INDICE

AGRADECIMIENTOS	5
RESUMEN	6
MARCO TEÓRICO	7
Descenso testicular	8
Factores de riesgo para la aparición de criptorquidia	10
Hormona anti-Mülleriana	13
Niveles de referencia	13
Inhibina B	15
Complicaciones de la criptorquidia	17
Infertilidad	17
Cáncer testicular	18
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	19
JUSTIFICACIÓN	20
OBJETIVOS	21
METODOLOGÍA	22
UNIVERSO DE TRABAJO Y MUESTRA	23
TABLA 1. OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES	24
ANÁLISIS ESTADÍSTICO	25
ASPECTOS ÉTICOS Y DE BIOSEGURIDAD	26
RESULTADOS	27
DISCUSIÓN	36
CONCLUSIONES	38
PERSPECTIVAS	38
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	39

AGRADECIMIENTOS

Primero que nada quisiera agradecerle a Dios por la oportunidad de llegar hasta este momento de la vida, a mis padres Mónica Aranda Morales y León Mata Ramírez y por supuesto a mi hermana Montserrat Mata Aranda quienes han sido el pilar más grande, por siempre estar en los momentos de enfermedad y también en los de alegría y sobre todo por todo su apoyo incondicional para continuar por esta etapa profesional; al resto de mi familia por siempre brindarme palabras de aliento en los momentos difíciles de este recorrido, mis amigos verdaderos que aunque pocos y en la distancia siempre estuvieron presentes en mi vida para ser un sostén más en mi vida.

Además quiero agradecer a todo el personal del área pediátrica del Hospital Regional de Alta Especialidad de Ixtapaluca por darme la oportunidad de crecer como profesional de la salud, mis maestros cada uno en su especialidad por enseñarme cada minuto del día compartido a ser un mejor pediatra, por sus enseñanzas, hacerme ver mis errores para corregirlos y también por esos momentos de diversión y festejo cuando fueron necesarios.

Por último y no menos importante a mis compañeros y amigos de la residencia médica, entramos seis y nos vamos los mismos pero ahora más grandes, con más experiencia, momentos difíciles superados, con muchas vivencias conocidas, pero sobre todo con una gran amistad que me llevo en el alma, y aunque hoy partimos por rumbos diferentes estoy seguro que nos volveremos a encontrar, muchas gracias a todos y cada uno de los que se cruzó en mi camino que hicieron posible que todo esto fuera posible.

RESUMEN

Objetivo: La criptorquidia es una patología congénita muy frecuente en la población masculina, la cual representa el factor de riesgo más importante para el desarrollo de infertilidad y /o la formación de cáncer testicular en el adulto, por lo que en este estudio se determinó la existencia de viabilidad testicular a través de la medición de las concentraciones de Inhibina B y hormona Anti-Mülleriana (AMH) en pacientes pediátricos con criptorquidia unilateral y bilateral, antes y después del descenso testicular, del Hospital Regional de Alta Especialidad de Ixtapaluca.

Material y Métodos: Se realizó un estudio ambispectivo, descriptivo, en el cual se seleccionaron todos los pacientes pediátricos del Hospital Regional de Alta Especialidad de Ixtapaluca, que se encontraron en el rango de edad de 1 a 18 años en el periodo de 1 de Enero del 2015 al 31 de Diciembre del 2016, y que contaban con el diagnóstico de criptorquidia unilateral o bilateral, así como con valores de las concentraciones de Inhibina B y AMH, antes y después de la cirugía.

Resultados: La edad promedio de los pacientes estudiados fue 5.9 años de edad, con diagnóstico de criptorquidia unilateral en el 61% de los casos, de los cuales la izquierda fue la presentación más frecuente. Las concentraciones hormonales de la AHM e Inhibina B después del descenso testicular aumentaron con respecto a los valores previos a la cirugía; sin embargo, solo se pudo demostrar significancia estadística para AHM, lo cual nos indica la presencia de tejido testicular viable.

Conclusiones: Se pudo demostrar por medio de la medición de las concentraciones hormonales de AHM e Inhibina B la presencia de tejido testicular viable en los pacientes estudiados; sin embargo, se necesita realizar seguimiento de las mediciones al año y 1 año 6 meses, para observar el comportamiento de las mismas, además de requerir un número mayor de pacientes para poder realizar una generalización certera de los resultados obtenidos, por lo que este estudio queda abierto para su seguimiento.

MARCO TEÓRICO

La importancia de tener ambos testículos normalmente presentes en el escroto fue reconocida hace siglos en la Edad Media cuando se proclamó "*testiculoshabet, et benependentes*" (tiene testículos y se cuelgan bien) para confirmar, que el cardenal elegido como futuro Papa era un hombre. (1)

La palabra criptorquidia, cuya etimología proviene del griego, significa testículo oculto, y puede implicar dos conceptos: uno es la interrupción de la migración del testículo en el trayecto normal de descenso y/o la presencia de un testículo no palpable a nivel escrotal. Existe además un término médico descrito como testículo retráctil, el cual designa a un testículo que no siempre es intraescrotal, pero que puede descenderse al escroto sin dolor ni tensión y permanecer en él cuando no se estimula el reflejo cremastérico, es de importancia su vigilancia ya que algunos de estos testículos se fijarán en posición alta durante el crecimiento y se convertirán en testículos no descendidos (TND) adquiridos. (2)

La criptorquidia es considerada la malformación de nacimiento congénito más frecuente en los niños varones, aunque la frecuencia puede variar de un país a otro, se acepta una cifra del 2-4% en los nacimientos masculinos a término, y tiene el potencial de afectar la salud del varón. De hecho, aunque a menudo se considera una malformación leve, representa el factor de riesgo más importante para el desarrollo de infertilidad y la formación de cáncer testicular en el adulto joven.

La etiología de la criptorquidia permanece en su mayor parte desconocida y puede considerarse una enfermedad compleja. Los principales reguladores del descenso testicular desde la localización intraabdominal hacia el fondo del escroto son las hormonas derivadas de células de Leydig, la testosterona y el factor similar a la insulina tipo 3 (INSL3). (2)

La investigación sobre posibles causas genéticas de la criptorquidia ha aumentado recientemente, mutaciones en el gen del INSL3 y su receptor, así como en el gen del receptor de andrógenos, han sido reconocidas como causas de la criptorquidia en algunos casos, pero algunas alteraciones cromosómicas, sobre todo el síndrome de Klinefelter, también están frecuentemente implicadas; sin embargo, es importante tener claro que para que se desarrolle dicha patología debe haber interacción de factores ambientales y genéticos. (3)

El fracaso de los testículos para descender normalmente se produce bilateralmente en un tercio de los casos y unilateralmente en dos tercios de los casos. Una gran proporción (alrededor del 50%) de los testículos criptorquídicos al nacer puede descender espontáneamente en los primeros meses después del nacimiento, de modo que la prevalencia de criptorquidia verdadera a 1 año de edad es de 1-2%. (4)

Los testículos criptorquídicos se clasifican en función de su posición a lo largo de la vía normal de descenso como alta / baja abdominal, inguinal, supraescrotal, escrotal alto o como ectópica. En el contexto clínico; sin embargo, una distinción simple entre palpable y no palpable, y entre unilateral y bilateral es el más utilizado. En algunos casos, se observa que los pacientes con criptorquidia tienen ausencia de uno o ambos testículos, una condición mejor definida como anorquia o síndrome del testículo desaparecido. (1)

A nivel histológico es importante mencionar que los testículos criptorquídicos no presentan ningún tipo de lesión específica, incluso la lesión no es similar para los testículos de pacientes con la misma edad o para testículos localizados en el mismo nivel. No obstante, si existe alguna relación entre el diámetro tubular, el índice de fertilidad tubular y el índice de células de Sertoli (5). Todos ellos permiten clasificar los testículos criptorquídicos en uno de los siguientes tipos:

Criptorquidia tipo I. Los testículos presentan mínimas alteraciones microscópicas, el tamaño testicular es normal o casi normal, el diámetro tubular medio está poco disminuido, el índice de células de Sertoli es normal, el 26% de los testículos tiene este tipo de lesión y el cirujano suele informar de testículos supraescrotales.

Criptorquidia tipo II. Se caracteriza por lesiones de hipoplasia germinal, aparte de una moderada disminución en el diámetro tubular, este grupo de testículos tiene una marcada reducción en el número de células germinales.

Criptorquidia tipo III. Los testículos presentan hipoplasia tubular intensa (hipoplasia de células de Sertoli e hipoplasia germinal), representan el 33% de todas las criptorquidias y se localizan preferentemente en el canal inguinal.

Criptorquidia tipo IV testículos con hiperplasia difusa de las células de Sertoli, en su mayoría intraabdominales.(5, 6)

La frecuencia de la criptorquidia puede variar en las diferentes poblaciones; sin embargo, mundialmente oscila entre el 2 a 4% de los varones nacidos vivos. En niños prematuros se incrementa hasta el 30%. Estas cifras disminuyen del 1 al 2% durante los primeros tres meses de vida postnatal debido al descenso espontáneo, causado por la transitoria activación del eje hipotálamo-hipófisis-testículo que ocasiona incremento en la concentración de hormonas, que son importantes para concluir con el descenso testicular; cabe mencionar que en México no se tienen datos epidemiológicos que nos orienten sobre la incidencia de la criptorquidia. (7,13)

Descenso testicular

El testículo humano está formado por dos compartimientos morfológica y funcionalmente bien diferentes: los tubos seminíferos y el tejido intersticial. (7) En

los tubos seminíferos se hallan las células germinales, que dan origen a los espermatozoides y las células de Sertoli, que cumplen una función de soporte físico y funcional; mientras tanto, en el tejido intersticial se encuentran las células de Leydig, responsables de la síntesis de la testosterona. (8)

En el tejido intersticial del testículo fetal, las células de Leydig producen baja estimulación de la gonadotropina placentaria conocida como gonadotropina coriónica humana (hCG), además los andrógenos son los responsables de la virilización de los genitales internos, a partir de los conductos de Wolff y de los genitales externos, esta actividad se encuentra presente a largo del desarrollo fetal y disminuye en la etapa perinatal. (9)

La posición testicular es muy variable dentro de los mamíferos, y se observan tres estados anatómicos del escroto y el descenso testicular: 1) testículos descendidos y escrotales; 2) testículos descendidos pero ascrotal (testículos dentro de la cavidad abdominal) y 3) testículos no descendidos.

El descenso del testículo es un proceso complejo de múltiples etapas que requiere la interacción de factores anatómicos y hormonales. (10) En la vida fetal, el descenso de los testículos de un sitio intra-abdominal temporal a la ubicación permanente del escroto después del nacimiento es crucial para la espermatogénesis en el testículo maduro. (11) El desarrollo de la gónada indiferenciada comienza entre la quinta y sexta semana del desarrollo embrionario, después de la migración de las células germinales desde el saco vitelino a las crestas genitales. La gónada está unida al futuro diafragma por el ligamento suspensor craneal, la función de este ligamento es retener a la gónada en posición intraabdominal, en los niños éste degenerará, lo que permite la liberación y el descenso del testículo. (2)

El descenso testicular se produce en dos fases: descenso transabdominal y la migración inguinoescrotal; el descenso transabdominal inicial se produce en el primer trimestre de la gestación, aproximadamente de la semana 8 a la 15 de edad gestacional y depende directamente de la adecuada producción del INSL3 y de la hormona anti-Mülleriana (AMH), y en esta etapa los testículos se encuentran en el anillo interno, (12) en el polo caudal del testículo, donde se forma una estructura llamada *gubernaculum testis* (gubernáculo testicular) que se extiende hasta la pared abdominal anterior, en el lugar del futuro anillo inguinal; el engrosamiento y/o acortamiento de éste permite mantener el testículo en la proximidad del anillo inguinal mientras la cavidad abdominal aumenta de tamaño (Figura 1). (2, 13)

En la segunda fase, llamada inguinoescrotal, el descenso testicular se lleva a cabo de la semana 25 a la 30 de gestación y es una fase andrógeno dependiente, (12) el *gubernaculum* atraviesa el anillo y la región inguinal para insertarse en el fondo del escroto junto con el peritoneo (proceso peritoneo vaginal y del testículo) para finalmente ubicarlo en la bolsa escrotal (Figura 1). (2)

El descenso del testículo además está controlado por mecanismos hormonales, depende de la existencia de un eje hipotálamo-hipofisario testicular intacto. La fase intraabdominal dependería de la producción de AMH por las células de Sertoli desde la sexta semana de gestación y del INSL3 por las células de Leydig a partir de la octava semana de gestación. (2) El defecto de acción de la AMH, por mutación del gen que la codifica o del gen que codifica para su receptor, tiene como consecuencia la persistencia de las estructuras Mülllerianas, que por lo general desaparecen entre la octava y décima semana, y principalmente la ausencia de descenso testicular. (2)

La testosterona y sus derivados producidos por las células de Leydig estimulan la diferenciación de los conductos de Wolff en epidídimo, conducto deferente y vesículas seminales e inducen la diferenciación de los órganos genitales externos; con referente al descenso testicular, el papel en el incremento de la producción de andrógenos se encuentra mejor establecido sobre la segunda fase del descenso testicular, ya que permite el descenso normal del testículo. (2)

La ausencia de descenso testicular es unilateral en el 90% de los casos y bilateral en el 10%. (2) El 20% de los TND son no palpables, un 50% de los testículos no palpables se encuentra en el abdomen y los otros son atróficos debido a torsión prenatal o por agenesia. (2) Además, se refiere que la situación del testículo con criptorquidia se encuentra en la parte alta del escroto (45%), en la región inguinal (30%), en el trayecto inguinal (20%) y en muy pocas ocasiones en una auténtica posición ectópica perineal o femoral (5%). (14) El lado derecho es el más afectado (55%), frente al 25% a la izquierda y 20% bilaterales. La bilateralidad también es más habitual en prematuros (50-75%) que en los nacidos a término. (14)

Factores de riesgo para la aparición de criptorquidia

Se menciona en la literatura que el bajo peso al nacer (menor a 2,5 Kg), asociado a prematuridad o retraso en el crecimiento intrauterino es un factor de riesgo importante para el desarrollo de criptorquidia, este puede llegar a ser aproximadamente de un 20-25% de los lactantes. (2, 4)

La prevalencia de criptorquidia en los lactantes con peso < 900 g es de aproximadamente el 100% y disminuye a medida que el peso de los niños al nacer aumenta, y es de aproximadamente 3% en los recién nacidos con un peso entre 2,7 y 3,6 Kg. (12)

Entre los factores maternos que se pudieran asociar se encuentran la diabetes gestacional, una concentración baja de estrógenos maternos y principalmente la insuficiencia placentaria con disminución en la secreción de hGC. (2)

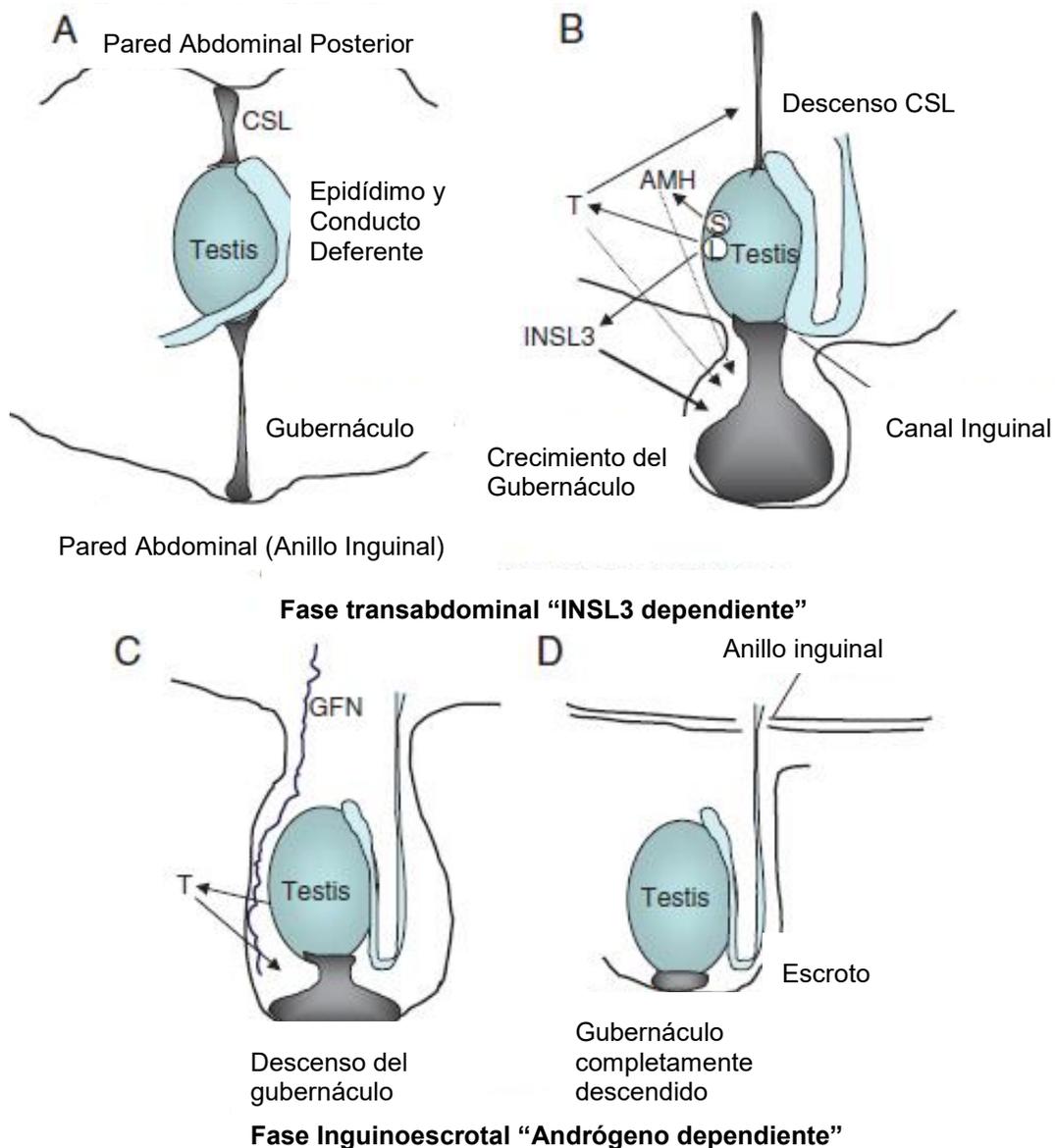


Figura 1. Fases del descenso testicular. En el esquema se aprecian las diferentes posiciones del testículo. A y B muestran la fase transabdominal (INSL3-dependiente); C y D muestran la fase inguinoescrotal (Andrógeno-dependiente). Foresta y cols, 2008. (10)

En la criptorquidia, la función testicular endocrina también puede verse alterada, como lo sugiere la disminución de volumen testicular de los niños mayores y en los adultos. Las cifras de hormona folículo estimulante y de inhibina B, reflejan la función de las células de Sertoli y estas pueden verse alteradas en los casos de criptorquidia a partir de los 3 meses de edad. (2)

El descenso testicular tiene como fin conservar las funciones endocrinas y exocrinas del testículo, a la vez que se reducen los riesgos de complicaciones, como la hipofertilidad, cáncer, traumatismo y torsión. Se ha mencionado que los niños

mayores con criptorquidia, y que además presentan una alteración de la espermatogénesis, experimentan un aumento de la concentración de inhibina B tras el descenso quirúrgico, lo cual demuestra que el descenso testicular precoz también tendría un efecto favorable sobre las células de Leydig. (2)

La eficacia del tratamiento hormonal depende especialmente de la posición del testículo en el momento del diagnóstico, la edad del niño al momento del tratamiento, el intervalo entre los tratamientos y de las dosis utilizadas. Se ha reportado que la tasa de éxito de la inyección de hormona liberadora de gonadotropina coriónica humana (GnRH) es de aproximadamente un 21% y ésta depende de la localización inicial del testículo (mejor si tiene una situación baja) y de la edad del niño (mejor en niños mayores); en el 25% de los pacientes que tienen respuesta adecuada al tratamiento se observa un nuevo ascenso secundario del testículo descendido. (14)

La orquidopexia quirúrgica y hormonal son los métodos disponibles establecidos hasta el momento para el tratamiento del testículo anormalmente descendido. La corrección de la criptorquidia no garantiza la recuperación total de la función testicular y con ello la fertilidad, ya que existen daños celulares importantes que dependen del tiempo de evolución de la criptorquidia. (15)

Los efectos secundarios del tratamiento con hCG vistos en hasta el 75% de los niños incluyen pliegues del escroto, hiperpigmentación, el vello púbico y el crecimiento del pene. (12)

El momento óptimo para descender cualquier TND es después de los 6-12 meses de edad y antes de los 2 años, la justificación radica en que esto permite evitar una atrofia testicular, que suele observarse a partir de los 5 años; además, las modificaciones celulares visibles a partir de los 2 años, con el fin de conservar las células germinales, pues la espermatogénesis puede alterarse desde esta edad, por lo que las anomalías morfológicas y de recuento celular más significativas en los testículos intraabdominales sugieren la realización del descenso testicular a partir de los 6 meses de edad. (2)

En la criptorquidia que no se corrige en los primeros años de vida existen dos principales preocupaciones a largo plazo para los pacientes: una mayor incidencia de cáncer testicular y un mayor riesgo de infertilidad. En estas situaciones, una orquiectomía puede ser prudente en presencia de un testículo descendido contralateral normal. (12) Estudios recientes han demostrado que la orquidopexia realizada antes de la pubertad disminuye el riesgo de cáncer de testículo en comparación con aquellos niños con criptorquidia que se someten a orquidopexia después de la pubertad. (12)

Hormona anti-Mülleriana

La AMH también conocida como sustancia inhibidora Mülleriana, es esencial para la involución de los conductos de Müller (los esbozos de los genitales femeninos internos) en el feto masculino, en el hombre la diferenciación sexual es totalmente dependiente de dicha hormona para un adecuado desarrollo de los testículos que producen grandes cantidades de testosterona y AMH. (16) Las dos hormonas, producidas por las células de Leydig y las células de Sertoli, respectivamente, representan dos vías distintas en la diferenciación sexual masculina. La testosterona es responsable de la diferenciación de los conductos de Wolff, el seno urogenital y los genitales externos. Por el contrario, AMH no tiene ninguna función conocida en la organogénesis fetal. (16) En los hombres, las células de Sertoli comienzan a secretar AMH durante la séptima semana de gestación. (17)

La AMH es producida por las células de Sertoli en el hombre y las células de la granulosa en la mujer; la AMH es un miembro de la familia TGF- β y se codifica por el gen *AMH*, que contiene 5 exones y se localiza en el cromosoma 19 p13.3; esta hormona se une al receptor específico AMH tipo II (AMH-RII), que está codificado por un gen que se encuentra en el cromosoma 12 p13, este receptor es una proteína transmembranal con actividad de serina-treonina quinasa que se encuentra presente en la membrana celular de los órganos diana, incluyendo las células mesenquimales de los conductos de Müller, las células de la granulosa del ovario, las células de Sertoli y Leydig del testículo. (16)

Varios genes participan en la regulación de la producción de AMH en las células de Sertoli, como el gen *SRY* es importante para la activación de *SOX9*, que junto con el factor esteroideogénico 1 (SF1) y *DAX1* estimula directamente la expresión de *AMH* en los testículos fetales. (16)

En los niños, la AMH es un marcador específico de tejido testicular endocrino, y es informativo durante toda su infancia. Antes del inicio de la pubertad, AMH es secretada a través de la membrana basal en el tejido intersticial para llegar a la sangre. Cuando las uniones de oclusión se establecen entre las células de Sertoli durante la pubertad, la secreción de AMH se dirige principalmente a la luz de los túbulos seminíferos. (18) Por lo tanto, la determinación de AMH en suero es útil para evaluar la maduración de las células de Sertoli. El nivel de AMH en suero se ha propuesto como un índice de la función de las células de Sertoli y maduración en niños con trastornos gonadales. (18)

Niveles de referencia

Los niveles séricos de AMH se miden usando un inmunoensayo enzimático (ELISA) de doble anticuerpo, de alta sensibilidad y especificidad. (19)

En el varón, la AMH sérica es alta en los dos primeros trimestres de vida intrauterina; luego disminuye hacia el nacimiento y permanece baja durante los primeros 10 a 15 días de vida, pero se incrementa nuevamente para mantenerse elevada durante la infancia, hasta el inicio de la pubertad. (20) A partir de ese momento, la AMH cae gradualmente, notándose una inhibición más marcada desde el estadio III de desarrollo puberal, de acuerdo con la clasificación de Tanner. (21)

Al nacer, la sangre del cordón umbilical de varones masculinos tiene altos niveles de AMH (media de 148 pmol/L), mientras que en las mujeres la AMH es indetectable (54%) o muy bajo (<2-16 pmol/L). A los tres meses de edad, los niveles de AMH se incrementan notablemente en ambos sexos, aunque las concentraciones en las mujeres (media de 13 pmol/L) siguen siendo muy inferiores en comparación con las concentraciones en los niños (media de 1047 pmol/L). Durante la infancia, los niveles de AMH son relativamente estables en ambos sexos, los varones tienen aproximadamente, 35 veces más altos los niveles que en las niñas. (16)

Se ha informado de que la AMH exhibe un valor pico a los 3 meses de edad, la disminución a los 12 meses y se mantienen en un nivel bajo, relativamente estable durante la infancia hasta la pubertad, donde AMH disminuye progresivamente, por lo que en los adultos se presentan niveles bajos después de la pubertad. (22)

Hasta el inicio de la pubertad, AMH es por consiguiente, un marcador sensible y específico de la actividad de las células de Sertoli. Con el inicio de la síntesis de testosterona en la pubertad masculina, los niveles de AMH en suero disminuyen rápidamente (media de 50 pmol/L), que se superponen claramente con los niveles observados en mujeres sanas. Una concentración de AMH en suero dentro del rango de referencia normal del hombre es altamente indicativa de tejido testicular. En pacientes con genitales ambiguos o criptorquidia, una concentración baja o indetectable de AMH es inversamente indicativo de tejido disgenésico testicular, anorquia o tejido ovárico. (16) Los niveles normales de referencia de la AMH en los diferentes grupos de edad se definen como describe Aksglaede y cols. (Figura 2). (23)

Se encuentra bien descrito que las pruebas de hCG pueden no ser necesarias para la determinación de la ausencia de tejido testicular; una simple medición de AMH se ha sugerido que tienen un valor predictivo más alto que los niveles de testosterona estimulados con HCG. En el caso de un paciente con niveles indetectables de AMH y criptorquidia bilateral, una prueba de hCG debe llevarse a cabo para evaluar la función de las células de Leydig y para excluir síndrome del conducto de Müller persistente. (16) En conclusión, la AMH es un marcador sérico muy útil de la diferenciación gonadal y la función en los trastornos reproductivos pediátricos. (16, 24)

Se encuentra descrito en la literatura que la medición de los niveles de AMH en los pacientes con diagnóstico de criptorquidia sometidos a orquidopexia para

observar una respuesta funcional testicular al descenso testicular se deben realizar antes de la cirugía y por lo menos 6 meses después de la misma para realizar una comparación y determinar la funcionalidad de la reserva testicular. (18)

La evaluación de los niveles séricos de la hormona permite distinguir fácilmente una anorquia, que cursa con niveles indetectables de AMH plasmática, de una criptorquidia bilateral, que presenta valores séricos claramente detectables de AMH, (25) por lo que además se podría concluir que la medición preoperatoria de AMH facilita la gestión de los niños con criptorquidia y trastornos intersexuales y ofrece una medida de la función de las células de Sertoli. (26)

Inhibina B

La criptorquidia es una de las causas más comunes de la azoospermia secretora y es responsable del 20% de todos los pacientes azoospermicos, (27) por lo que la Inhibina B puede tener mayor eficacia que la hormona folículo estimulante (FSH) para determinar la reserva espermatogénica o, por lo menos, que la combinación de FSH e inhibina B aporta más información que la FSH sola en el diagnóstico de oligozoospermia o azoospermia. (28)

La inhibina es una hormona dimérica, glucoproteína de origen exclusivamente gonadal, secretada en respuesta a la FSH y que a su vez, a través de una retroalimentación negativa, suprime la secreción hipofisaria de la FSH. Está formada por dos subunidades unidas covalentemente: una subunidad α y una subunidad β de la que existen dos isoformas, la A y la B (βA y βB). Dependiendo del tipo de subunidad β , la inhibina puede ser A o B. (17)

La inhibina B es el mejor marcador de la espermatogénesis, mientras que para otros la inhibina B y la FSH juntas son marcadores de la espermatogénesis más sensibles y específicos que cualquiera de los dos por separado. (17) Las células de Sertoli producen inhibina B y AMH. Durante los primeros meses de vida del eje hormonal hipotalámico-hipofisario-gonadal se activa de forma transitoria que tiene como resultado el aumento de los niveles séricos de la FSH, hormona luteinizante (LH), testosterona, inhibina B y AMH. (22)

La inhibina B tiene un valor máximo alrededor de los 3 meses de edad y persiste elevada durante un período más prolongado de tiempo que la elevación de la FSH, LH y testosterona, permanece elevada aún a los 15 meses de edad y disminuye a los niveles basales durante el tercer año de vida. Durante el desarrollo puberal normal, la inhibina B se secreta en cantidades significativas, mientras que la FSH y testosterona son bajos. En la pubertad los niveles de inhibina B aumentan hasta llegar a niveles normales en los adultos, que son algo inferiores a los valores que se tenían a los 3 meses de edad. (22)

En los testículos con criptorquidia los niveles séricos de inhibina B reflejan el estado funcional del epitelio germinativo, y se ha descrito que los niños con criptorquidia presentan valores mucho menores que los niños sanos. (18)

La medición de las concentraciones de la inhibina B se realiza por medio del método de ELISA, basado en la aplicación combinada de dos anticuerpos en sándwich; con un anticuerpo monoclonal contra la cadena Bb y un segundo anticuerpo contra la subunidad α marcada con biotina para que finalmente se realice la lectura mediante espectrofotómetro. (29)

Los niveles normales de referencia de la inhibina B en los diferentes grupos de edad se definen como describe Andersson y cols. (Figura 2). (30)

Se comenta que los pacientes sometidos a orquidopexia en la criptorquidia unilateral han tenido un impacto positivo en los niveles séricos de inhibina B y gonadotropinas. El incremento en suero de inhibina B en realidad puede reflejar una mejora del estado histológico de los túbulos seminíferos de los TND después de la cirugía. (31, 32)

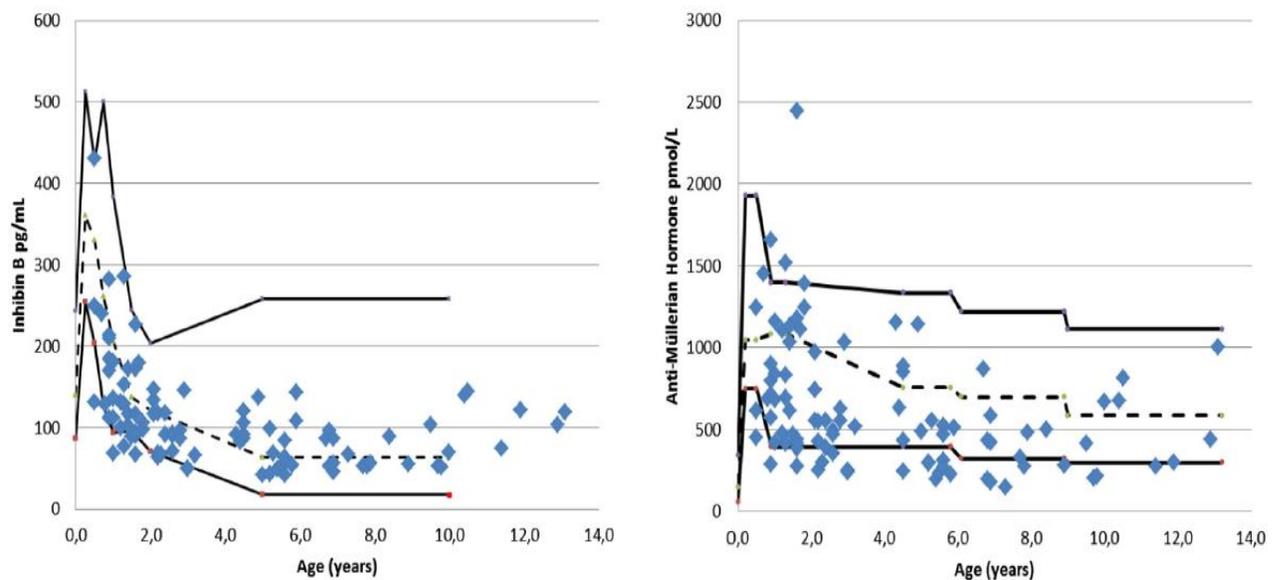


Figura 2. Concentraciones de inhibina B y hormona anti-Mülleriana en los diferentes grupos de edad. los valores de inhibina B y hormona anti-mülleriana relacionados con la media normal identificado como la línea punteada, representado con valores normales entre las líneas continuas (p5-p95) respectivamente. Tomado de: Andersson y cols. (30) y Aksglaede cols. (48)

La AMH es baja en aproximadamente un 75% de los niños con criptorquidia bilateral y gónadas no palpables y en 35% de los que tienen gónadas inguinales, indicando una disfunción de la célula de Sertoli. La inhibina B es más baja en niños con criptorquidia o monorquia, aun con hipertrofia compensadora, que en niños sin estos trastornos. (33, 34)

La implicancia clínica de la AMH en el hombre puede tener cabida al igual que la inhibina B para predecir el resultado de una extracción testicular de

espermatozoides y/o una biopsia testicular; por lo que la importancia de la medición de dichas hormonas podría disminuir la realización de dichas pruebas, ya que ambas se consideran métodos invasivos para el paciente y ambas con complicaciones como infecciones, sangrado o lesión a estructuras adyacentes, por lo que se puede concluir que la medición de la inhibina B y la AMH en los pacientes con criptorquidia es una manera directa de valorar la función testicular y por ende la de las células de sertoli. (35, 36)

Complicaciones de la criptorquidia

Infertilidad

La criptorquidia es un trastorno heterogéneo, y la función testicular en la edad adulta puede ser alterada en diferentes grados, con calidad seminal que va desde la normozoospermia hasta la azoospermia completa. (37) Los hombres con antecedentes de criptorquidia suelen ser subfértiles en la edad adulta debido a una alteración de la espermatogénesis. El daño más grave se observa generalmente en las formas bilaterales, incluso si en algunos casos de criptorquidia unilateral los testículos normalmente descendidos pueden ser alterados también. (37)

Comúnmente, los sujetos que presentaron criptorquidia en alguna etapa de la vida muestran una concentración reducida de espermatozoides, un aumento de la FSH y una disminución de los niveles plasmáticos de inhibina B que se correlacionan con el volumen testicular reducido, indicando el deterioro del potencial de fertilidad, se reporta hasta un 50% de deterioro de la fertilidad en pacientes con criptorquidia unilateral y hasta el 80% en los que tienen criptorquidia bilateral; cabe mencionar que cuanto más tempranamente se realiza el descenso testicular, a largo plazo las concentraciones espermáticas serán mayores. (38) Es bien aceptado que la mala posición testicular conduce a un empeoramiento histológico precoz y progresivo; sobre esta base, la edad de corrección quirúrgica de la criptorquidia (orquidopexia) ha disminuido, y actualmente se recomienda en los primeros 2 años de vida; sin embargo, se ha informado que la infertilidad es probable hasta en un tercio de los pacientes. (39)

Además, la tasa de paternidad es diferente cuando se compara la criptorquidia unilateral y bilateral. De hecho, independientemente de la edad de la orquidopexia, se ve comprometida en formas bilaterales en comparación con la población general, mientras que parece inalterada en los casos de testículos criptorquídicos unilaterales. (40, 41)

Otra posible patogénesis del daño tubular en los testículos criptorquídicos podría estar relacionada con una deficiencia de gonadotropina y testosterona durante el primer paso de maduración postnatal. Se ha demostrado que después de cinco meses de vida, la oleada de gonadotropinas y testosterona es necesaria para la transformación de las células germinales. (42) Este tiempo se considera un paso crucial para el desarrollo del potencial de fertilidad masculina, ya que durante

este período se desarrolla un grupo de espermatogonias que son fundamentales para la próxima maduración de las células germinales a partir de gonocitos. (43) El deterioro de este proceso, que conduce a la detención temprana del desarrollo de espermatogonias parece estrictamente relacionado con la espermatogénesis dañada. En estas situaciones clínicas, una cirugía temprana probablemente tiene poco o ningún efecto debido al escaso número, o ausencia, de precursores de espermatogénesis en ese momento.

Cáncer testicular

Aunque la causa del cáncer testicular aún no es clara, una fuerte asociación con criptorquidia es ampliamente aceptada. De hecho, los niños criptorquídicos tienen un alto riesgo de cáncer testicular y el riesgo de desarrollar una neoplasia testicular (carcinoma *in situ* testicular y tumores invasivos) es de 2-3%, es decir, cuatro veces más alto que en la población general. (44)

Se ha informado que el riesgo de cáncer testicular se ha reducido entre los hombres con antecedentes de criptorquidia tratados con éxito, mientras que se ha observado un riesgo 32 veces mayor entre los hombres cuya criptorquidia persistió después de los 11 años de edad. Sin embargo, el mecanismo por el cual la criptorquidia contribuye a la carcinogénesis es en gran parte desconocido. Aunque muchas pruebas sugieren un papel genético tanto para el cáncer testicular como para la criptorquidia, no se han reportado aún vínculos genéticos entre estas dos condiciones. (45)

La teoría más aceptada para el desarrollo de cáncer testicular describe la relación entre factores genéticos, disruptores endocrinos y el posterior desarrollo de criptorquidia, infertilidad, hipospadias y cáncer testicular, por lo tanto el cáncer sería el resultado de un desarrollo gonadal alterado en el que los gonocitos alterados no se diferencian y progresivamente degeneran hasta el carcinoma *in situ*, que precede al tumor de células germinales y la progresión invasiva, por lo que la mala posición testicular en un sitio anormal conduciría al desarrollo de cáncer, lo que sugiere que la criptorquidia es un posible factor implicado en la carcinogénesis. (46)

Por otra parte, se ha descrito también que en los testículos contralaterales a la criptorquidia que presentaron un descenso normal muestran un incremento en el riesgo de desarrollar cáncer con respecto a la población sin criptorquidia. En conclusión, parece que la carcinogénesis testicular puede ser el efecto final de factores combinados que comprenden alteraciones endocrinas, ambientales en testículos genéticamente anormales predispuestos a la criptorquidia y al cáncer, por lo tanto es importante mencionar que la cirugía temprana es obligatoria porque la orquidopexia prepuberal puede disminuir el riesgo de desarrollo de cáncer testicular. (47)

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La criptorquidia es considerada la malformación de nacimiento congénito más frecuente en los niños varones, aunque la frecuencia puede variar de un país a otro, se acepta una cifra del 2-4% en los nacimientos masculinos a término, y tiene el potencial de afectar la salud del varón. De hecho, aunque a menudo se considera una malformación leve, representa el factor de riesgo más importante para el desarrollo de infertilidad y la formación de cáncer testicular en el adulto joven. (2)

Las concentraciones hormonales de inhibina B y AMH aumentan en los pacientes que presentan criptorquidia posterior al descenso testicular y describen la viabilidad del testículo, lo que nos permitirá evaluar a largo plazo la funcionalidad testicular, así como el riesgo de desarrollar infertilidad y/o cáncer testicular en la edad adulta.

Es importante saber que en nuestra población pediátrica mexicana no contamos con tablas y niveles de referencia de las concentraciones hormonales de inhibina B y AMH en los diferentes grupos de edad que nos determinen la viabilidad de la función testicular por lo que establecerlas en nuestra población tendrá un valor más fidedigno al momento de establecer un diagnóstico y/o observar una respuesta terapéutica respecto a la viabilidad del testículo.

En este estudio, nos planteamos la pregunta de investigación: ¿Existen cambios en las concentraciones de inhibina B y AMH posterior al descenso testicular en pacientes con criptorquidia unilateral y bilateral?

JUSTIFICACIÓN

La criptorquidia se define como la interrupción de la migración del testículo en el trayecto normal de descenso y/o la presencia de un testículo no palpable a nivel escrotal; es considerado el defecto de nacimiento congénito más frecuente en los niños varones, aunque la frecuencia puede variar de un país a otro se acepta una cifra del 2-4% en los nacimientos masculinos a término, y tiene el potencial de afectar la salud del varón. De hecho, aunque a menudo se considera una malformación leve, representa el factor de riesgo más importante para el desarrollo de infertilidad y la formación de cáncer testicular en el adulto joven. (1)

En el Hospital Regional de Alta Especialidad de Ixtapaluca se cuenta con una población importante de pacientes con criptorquidia, además se cuenta con la medición de las concentraciones de las hormonas implicadas en la demostración de viabilidad testicular como la inhibina B y la AMH y el protocolo de pacientes con criptorquidia implica la medición de dichas hormonas, por lo que conocer y demostrar la existencia de viabilidad de las células del testículo a través de la medición de dichas hormonas previo al descenso testicular y posterior a ello en la etapa prepuberal (1-9 años) y puberal (9-18 años) es de real importancia para establecer en un futuro gráficas en pacientes mexicanos con criptorquidia que demuestren la funcionalidad testicular y en base a los resultados demostrar la existencia de tejido testicular viable y poder evitar la realización de la prueba de funcionalidad testicular con HGC ya que se han documentado cambios histológicos secundarios a la misma con hialinización testicular y pérdida de la función; la realización de orquiectomía oportuna en pacientes en los que los niveles condicionan disfunción testicular y la prevención de aparición de presentar infertilidad y/o cáncer testicular en la etapa adulta.

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

- Determinar la existencia de viabilidad testicular a través de la medición de las concentraciones de inhibina B y AMH en pacientes pediátricos con criptorquidia unilateral y bilateral, antes y después del descenso testicular, del Hospital Regional de Alta Especialidad de Ixtapaluca.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- 1. Determinar las diferencias en las concentraciones hormonales de inhibina B y AMH en pacientes con criptorquidia unilateral y bilateral.
- 2. Determinar que el descenso testicular modifica las concentraciones de inhibina B y AMH posterior a la orquidopexia.
- 3. Conocer la prevalencia de criptorquidia en los pacientes pediátricos en el Hospital Regional de Alta Especialidad de Ixtapaluca.
- 4. Determinar la edad más frecuente del diagnóstico de criptorquidia en los pacientes pediátricos.

METODOLOGÍA

Se realizó un estudio ambispectivo, descriptivo, en el cual se seleccionaron a todos los pacientes pediátricos del Hospital Regional de Alta Especialidad de Ixtapaluca, que se encontraron en el rango de edad de 1 a 18 años en el periodo de 1 de Enero del 2015 al 31 de Diciembre del 2016, que contaban con el diagnóstico de criptorquidia unilateral o bilateral, así como con valores de las concentraciones de inhibina B y AMH, antes y después de la cirugía.

Las concentraciones de AHM que se reportan por parte de nuestro hospital se reportan en ng/dl y para poder hacer la comparación con las concentraciones de los artículos revisados los cuales se reportan en pmol/L se realizó la conversión de dichos valores por medio de la página de internet <https://www.cbm25.fr/formule-hormone>.

UNIVERSO DE TRABAJO Y MUESTRA

El tamaño de la muestra estuvo determinado por el número de pacientes cuyo expediente clínico se encontraba disponible, durante el periodo de estudio, en el sistema Medsys del Hospital Regional de Alta Especialidad de Ixtapaluca.

Criterios de inclusión

Todos los pacientes de entre 1 y 18 años, con criptorquidia unilateral o bilateral, sometidos a descenso testicular en quienes se haya realizado medición de las concentraciones de hormona inhibina b y AMH antes de la cirugía y 6 meses después.

Criterios de Exclusión

Niños menores de 1 año, pacientes que no cuenten con medición de las concentraciones hormonales antes y después de la cirugía, pacientes en quienes se realizó orquiectomía.

Criterios de eliminación

Pacientes que durante el estudio cuenten con otro diagnóstico distinto al de criptorquidia (atrofia testicular, varicocele, testículo retráctil).

Se seleccionaron todos los expedientes de los pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión, además se realizó una revisión detallada por medio del sistema Medsys, el expediente electrónico del Hospital Regional de Alta Especialidad de Ixtapaluca, y la búsqueda se llevó a cabo con base en el número del expediente de cada uno de los pacientes. Las variables estudiadas fueron: edad, tipo de criptorquidia (unilateral o bilateral) y los valores en las concentraciones de inhibina B y AMH, antes y 6 meses después del descenso testicular (Tabla 1).

TABLA 1. OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

Variable	Definición Conceptual	Definición Operacional	Tipo de Variable	Unidad de Análisis	Escala de Medición
Inhibina B	Hormona producida por las Células de Sertoli del testículo	Observación de las concentraciones hormonales por medio del expediente electrónico.	Cuantitativa	pmol/L (ng/mL)	Nominal
Hormona Anti-mülleriana	Hormona producida por las Células de Sertoli del testículo	Observación de las concentraciones hormonales por medio del expediente electrónico.	Cuantitativa	pmol/L (ng/mL)	Nominal
Descenso testicular	Proceso fisiológico que se lleva a cabo en el hombre en la etapa prenatal para llevar el testículo de la cavidad abdominal a la región del escroto.	Tratamiento quirúrgico realizado en los pacientes con criptorquidia.	Cualitativa	Sí No	Nominal
Edad	Tiempo de existencia transcurrido desde el nacimiento de un sujeto.	Años con meses cumplidos del paciente al momento de la revisión del expediente clínico.	Cuantitativa	Años y meses	Continua
Criptorquidia Unilateral	Posición de un testículo fuera de su localización normal en el escroto (inguinal, abdominal).	Descripción en el expediente electrónico sobre el tipo de criptorquidia.	Cualitativa	Sí No	Nominal
Criptorquidia Bilateral	Posición de ambos testículos fuera de su localización normal en el escroto (inguinal, abdominal).	Descripción en el expediente electrónico sobre el tipo de criptorquidia.	Cualitativa	Sí No	Nominal

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se llevó a cabo un análisis estadístico para determinar si hubo diferencias significativas entre las concentraciones de inhibina B y AMH, antes y después del descenso testicular. Los datos paramétricos se analizaron por medio de ANOVA y los no paramétricos mediante Kruskal Wallis. Los análisis se realizaron utilizando el programa estadístico NCSS ver. 7 (www.ncss.com).

ASPECTOS ÉTICOS Y DE BIOSEGURIDAD

El presente trabajo de investigación se rigió por los principios fundamentales de la ética: respeto por las personas, justicia y beneficencia, basados en la declaración de Helsinki y en el artículo 100 de la Ley General de Salud.

La información obtenida durante el desarrollo de este estudio fue confidencial, y sólo se utilizó para los fines de la investigación, protegiendo así la privacidad de los pacientes.

RESULTADOS

Del total de pacientes atendidos en el servicio de Endocrinología Pediátrica del Hospital Regional de Alta Especialidad de Ixtapaluca, en el período del 1 de Enero del 2015 al 31 de Diciembre del 2016, se detectaron un total de 93 pacientes con el diagnóstico de criptorquidia unilateral y bilateral (Tabla 2), se eliminaron un total de 62 pacientes, de los cuales 45 fueron por encontrar resultados incompletos en las concentraciones de los niveles hormonales 6 meses después del descenso testicular, 15 por contar con diagnósticos distintos al de criptorquidia como atrofia testicular y 2 por no contar con los rangos de edad establecidos.

Tabla 2. Características de los pacientes con diagnóstico de criptorquidia unilateral y bilateral atendidos en el Hospital Regional de Alta Especialidad de Ixtapaluca durante el período 2015-2016.

PACIENTE	UNI/BI	EDAD	PREQUIRURGICOS			6 MESES DESPUES DEL DESCENSO TESTICULAR		
			Inhibina B	AHM	AHM (7.13)	Inhibina B	AHM	AHM (7.13)
VGAM	BIL	1ª7M	292	112.13	799.5	295	145.98	1040.8
RVAM	UNI DER	1A8M	224.9	77.6	553.3	249	112.43	798.6
SGLI	UNI DER	2ª8M	134.1	42.84	305.4	170.2	64.32	458.6
CRE	UNI IZQ	3A1M	69.5	88.58	631.6	90.9	126.98	905.4
FMJJ	UNI IZQ	3A10D	279	(117.05	834.6	301.2	156.87	1118.5
SHJS	BIL	3A3M	78.2	37.8	269.5	198.3	119.79	854.1
RNEI	UNI DER	3ª11	86.1	41.77	297.8	115.4	56.98	406.3
CRA	UNI IZQ	3ª25	69.5	88.58	631.6	89.4	102.2	728.7
ANA	UNI IZQ	3ª5M	86.34	97.45	694.8	114.1	136.4	972.5
VCAS	BIL	4A3M	34.8	76.9	548.3	71.8	119.81	854.2
PND	UNI IZQ	6ª7M	75.2	97	691.6	96.5	16.34	116.5
DCAD	BIL	6ª10M	33.3	45.69	325.8	64.2	76.5	545.4
RRA	UNI DER	7ª4M	38.4	33.5	238.9	43.6	35.1	250.3
SLJO	UNI IZQ	8ª10M	34.4	38.54	274.8	45.4	63.9	455.6
HGF	UNI DER	8A9M	38.2	38.2	272.4	44.3	32.1	228.9
FCLR	UNI IZQ	9A1M	104.3	160.26	1142.7	91.3	158.21	1128
GGL	UNI DER	9ª11M	49.1	53.25	379.7	81.9	78.9	526.6
GTJF	BIL	10a7m	68.6	59.48 ng/mL	424.1	73.5	28.6	203.9

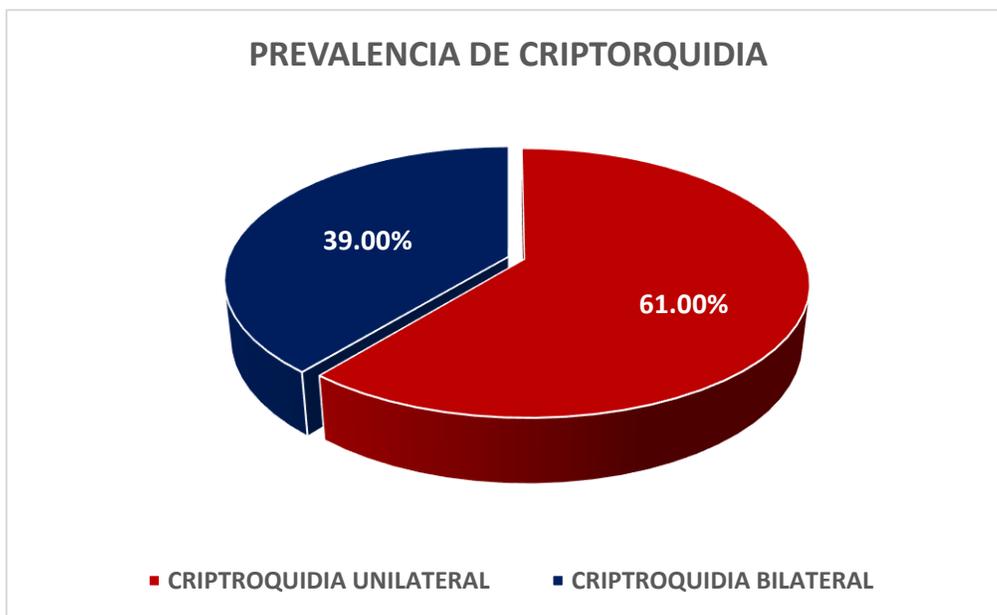
				40.99 - 203.67				
GTJJ	BIL	10ª6M	68.6	59.48	424.1	73.5	28.6	203.9
LLMJ	BIL	10ª6M	73	31.12	221.9	77.8	53.45	381.1
CLDB	UNI IZQ	10ª2M	63.2	55.34	394.6	102.1	63.97	456.1
CLDJ	UNI IZQ	10A2M	102.1	63.97	456.1	167	118.65	846
EVK	BIL	10A8M	67.4	98.9	705.2	104.9	58.75	418.9
RJJU	UNI DER	11A7M	176.9	38.98	277.9	256.9	44.26	315.6
VVEK	BIL	11A11M	79.1	77.98	556	136.9	158.7	1131.5
RJJV	UNI DER	11ª7M	167	45.34	323.3	256.9	44.26	315.6
RLCA	BIL	12A10M	99.7	30.32	216.2	149.3	110.34	1064.5
PAJ	BIL	12ª11M	241.7	52.23	372.4	226.5	40.90 NG/ML	786.7
EAJP	BIL	12A5M	10.98	76.92	548.4	13.49	171.6	1223.5
PRKG	UNI IZQ	13a6m	87	5.08	36.2	171.6	5.88	41.9
LHYA	UNI DER	13a9m	39.5	61.80 (40.99 - 203.6)	440.6	98.9	127	905.5

La edad de los pacientes comprendió de 1 a 13 años de edad (Tabla 3) con un promedio de 5.9 años de edad; sin embargo, se puede observar que en la población estudiada se encontró una mayor incidencia a la edad de 3 años y a los 10 años con un 19.35% de la población total.

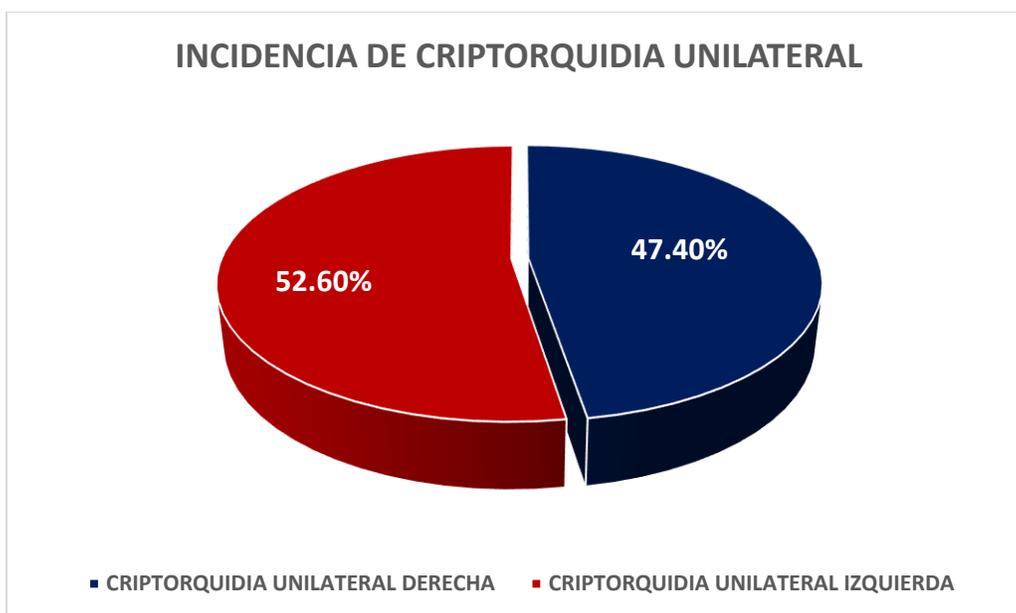
Tabla 3: Prevalencia de criptorquidia en los diferentes grupos de edad

EDAD	Número de Pacientes	PORCENTAJE (%)
1	2	6.45
2	1	3.25
3	6	19.35
4	1	3.25
5	0	0
6	2	6.45
7	1	3.25
8	2	6.45
9	2	6.45
10	6	19.35
11	3	9.65
12	3	9.65
13	2	6.45
TOTAL	31	100

Se observó que de los 31 pacientes con el diagnóstico de criptorquidia, el 39% presenta criptorquidia bilateral y el 61% criptorquidia unilateral (Gráfica 1); con mayor incidencia de criptorquidia izquierda con un 52.60% y un 47.40% con criptorquidia derecha (Gráfica 2).



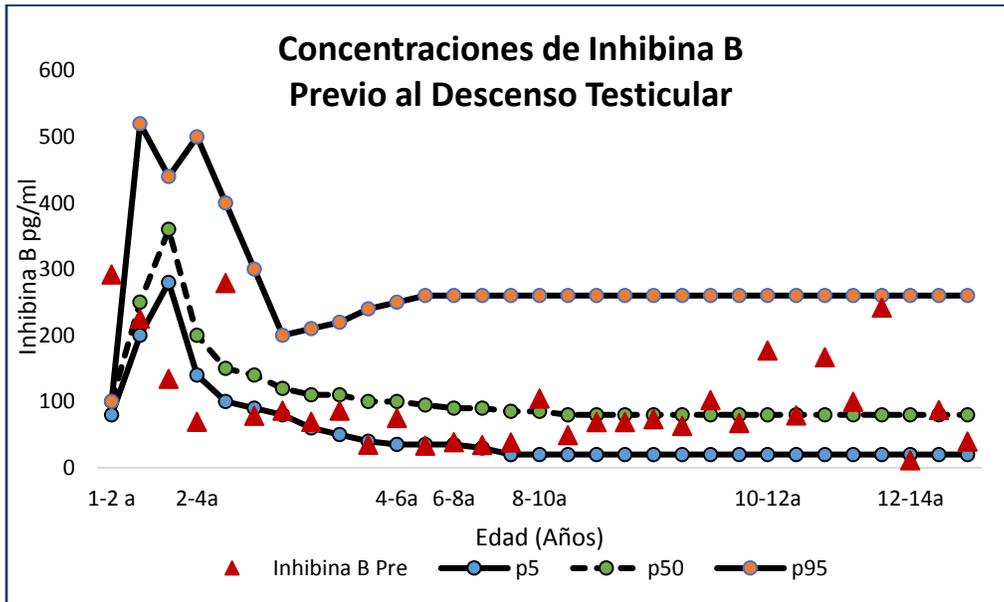
Gráfica 1. Prevalencia de criptorquidia unilateral (verde) y bilateral (azul) en la población pediátrica del Hospital Regional de Alta Especialidad de Ixtapaluca, en el periodo 2015-2016



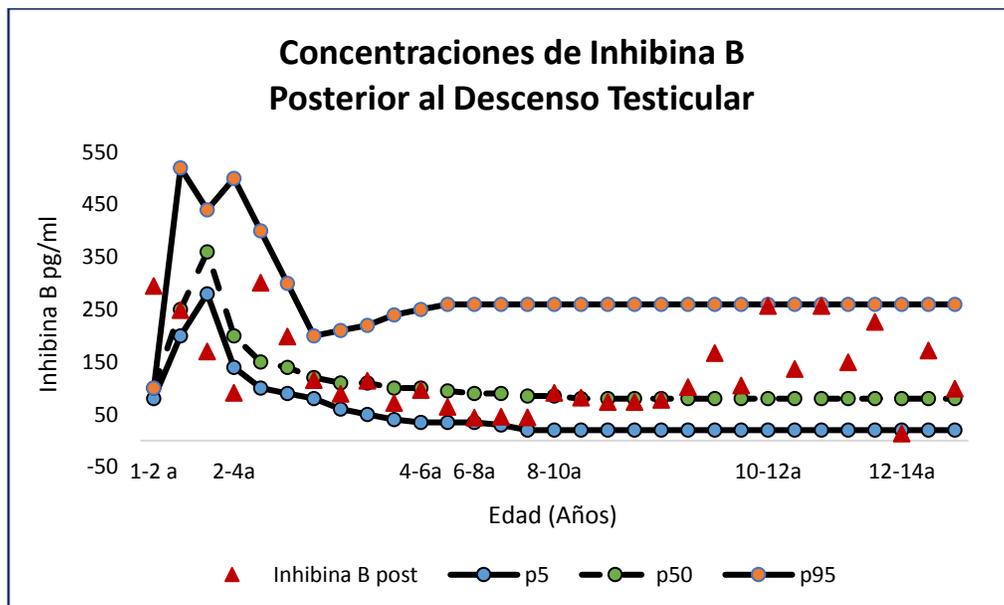
Gráfica 2. Incidencia de la criptorquidia unilateral derecha e izquierda en la población pediátrica del Hospital Regional de Alata Especialidad de Ixtapaluca en el periodo 2015-2016

Los valores de inhibina B se compararon de acuerdo con las percentiles establecidas por Andersson y cols. (30) y Aksglaede y cols. (49). En nuestra

población se observó que la mayoría de los pacientes contaban con concentraciones de inhibina B, antes del descenso testicular, entre la percentil 5 y la percentil 50 para la edad (Gráfica 3) y al realizar el descenso testicular y realizar la medición de inhibina B, 6 meses posteriores, se logró observar que los valores iban de la percentil 5 hasta la 95, con predominio en la edad de 10-14 años (Gráfica 4).

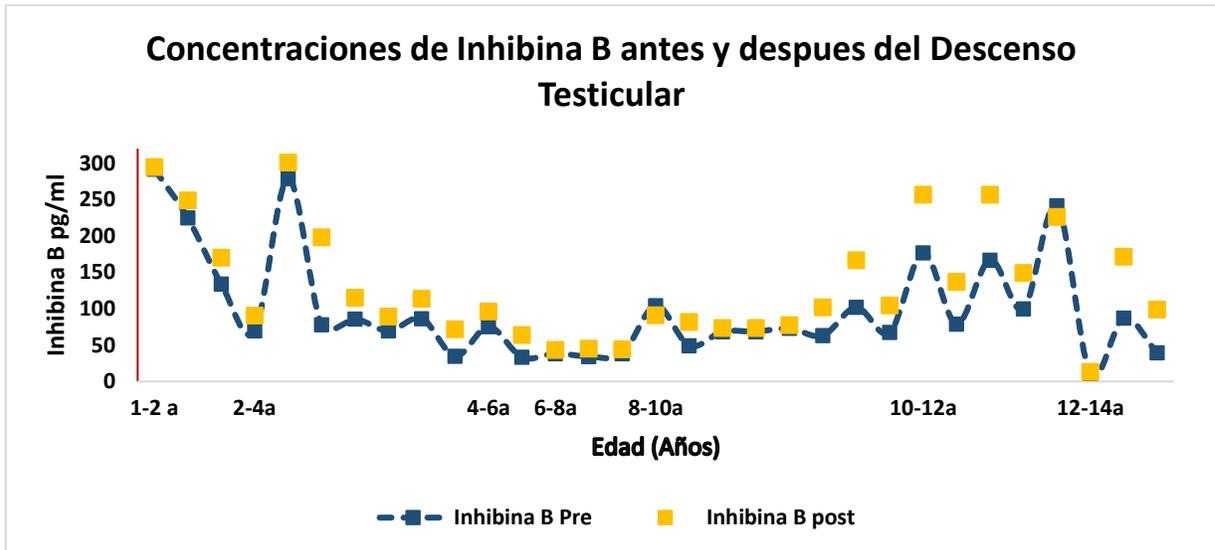


Gráfica 3. Concentraciones de inhibina B antes del descenso testicular comparados con la percentil 5, percentil 50 y percentil 95% de Andersson y cols. (30) y Aksglaede cols. (49)



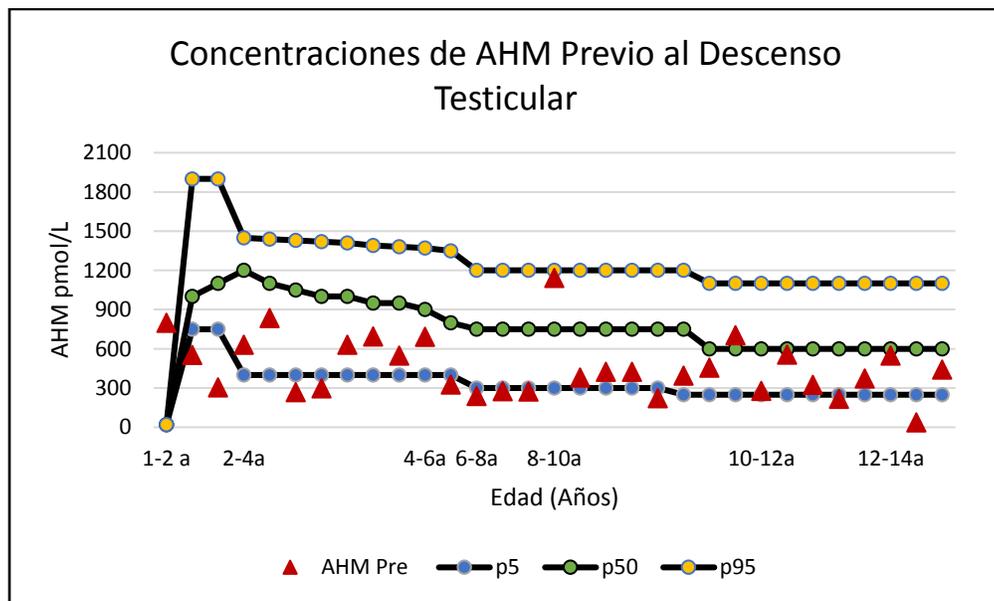
Gráfica 4. Concentraciones de inhibina B antes del descenso testicular comparados con la percentil 5, percentil 50 y percentil 95% de Andersson y cols. (30) y Aksglaede cols. (49).

En la (Gráfica 5) se puede observar la diferencia que existe entre las concentraciones de inhibina B antes y después del descenso testicular.



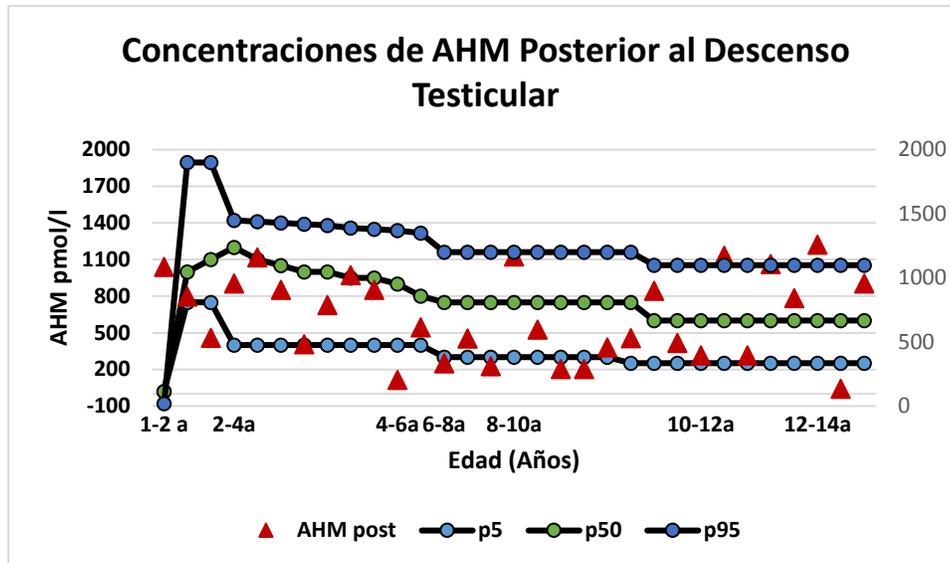
Gráfica 5. Diferencias en las concentraciones de inhibina B, antes y después del descenso testicular.

Con respecto a la AHM las concentraciones basales de nuestra población se observó que dos terceras partes se encontraban entre la percentil 5 y 50 para la edad; sin embargo, llama la atención que una tercera parte de la población no alcanzaba rangos normales para la edad, es decir se encontraban por debajo de la percentil 5, a diferencia de la inhibina B (Gráfica 6).



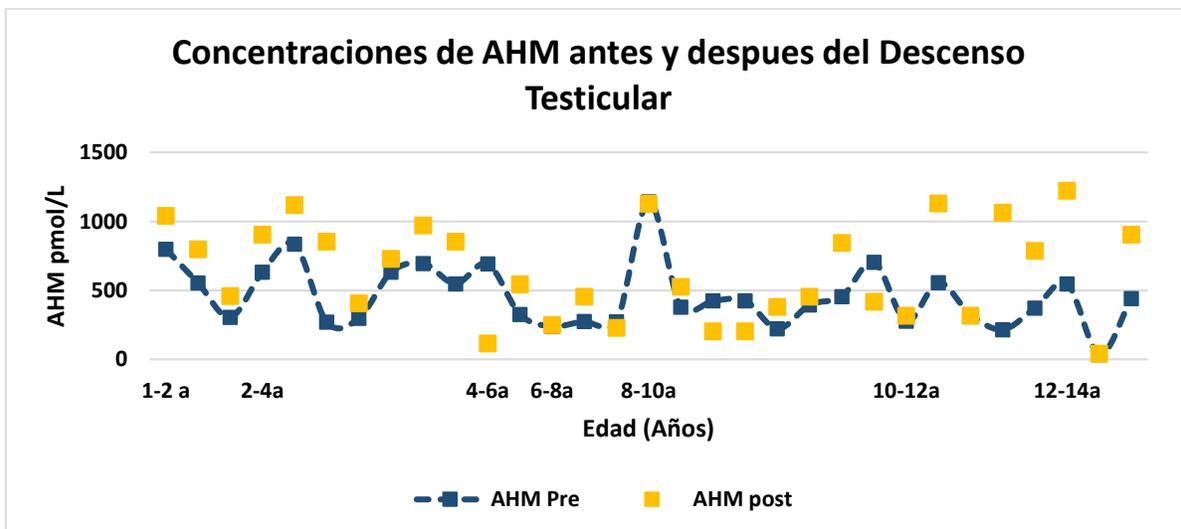
Gráfica 6. Concentraciones de AHM antes del descenso testicular comparados con la percentil 5, percentil 50 y percentil 95% de Andersson y cols; Aksglaede cols. (49)

Las concentraciones de AHM posteriores a los 6 meses de haberse realizado el descenso testicular se encontraron principalmente entre la percentil 5 y 50 para la edad y una pequeña proporción por arriba de la percentil 95 y la otra aun se encontraban por debajo de la percentil 5 (Gráfica 7).



Gráfica 7. Concentraciones de AHM después del descenso testicular comparados con la percentil 5, percentil 50 y percentil 95% de Andersson y cols; Aksglaede cols. (49)

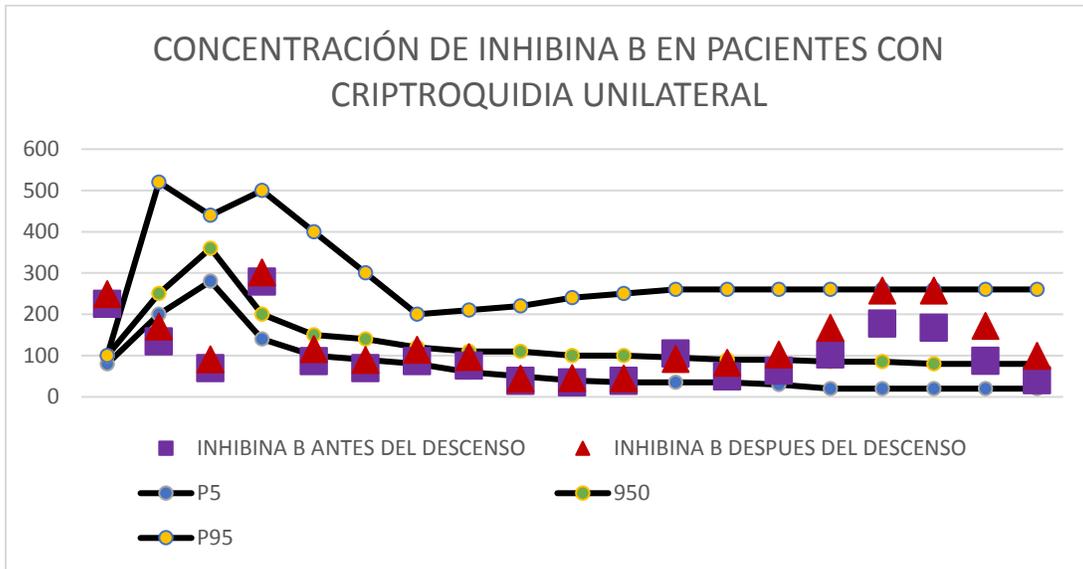
En la (Gráfica 8) se puede observar las concentraciones de AHM antes y después del descenso testicular, donde se demuestra que existe una elevación de las mismas al realizarse la cirugía.



Gráfica 8. Diferencias en las concentraciones de AHM antes y después del descenso testicular

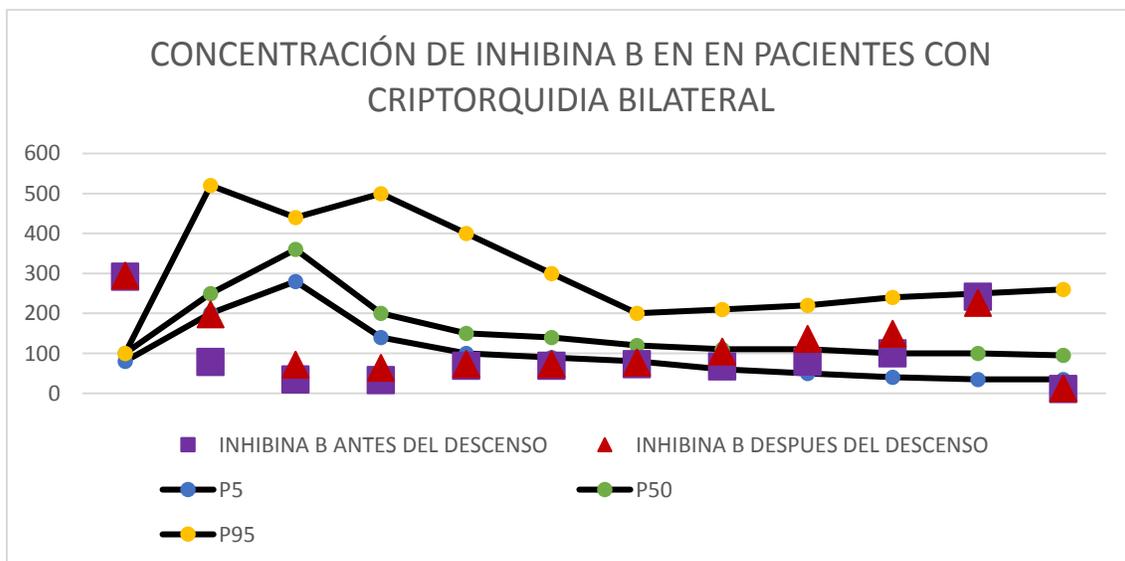
Se observa en pacientes con criptorquidia unilateral (19 pacientes) que las concentraciones de inhibina B en un 63% (12 pacientes) del total de pacientes se

encuentra entre el percentil 5 a 50 de los rangos de normalidad, con pobre elevación de sus concentraciones posterior a la orquidopexia en etapa prepuberal; sin embargo, en la etapa puberal las concentraciones de inhibina B prequirúrgicas se encontraba por arriba del percentil 50, observado una mayor elevación de la concentración en etapa postquirúrgica (Gráfica 9).



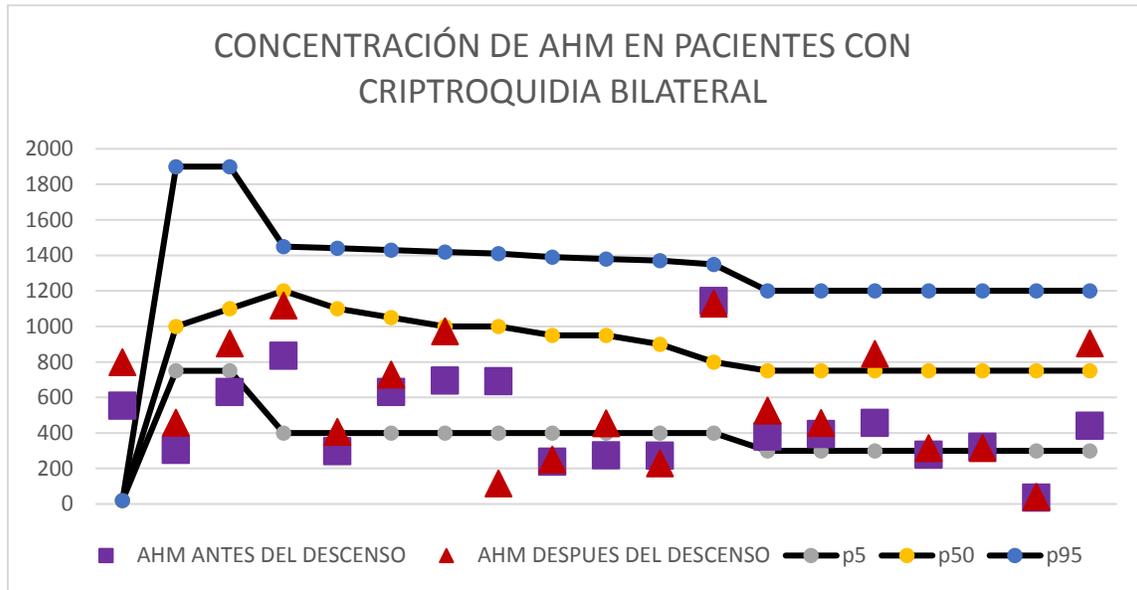
Gráfica 9. Concentraciones de Inhibina B en pacientes con criptorquidia unilateral comparadas con las percentilas descritas por Andersson y cols; Aksglaede cols. (49)

Para los pacientes con criptorquidia bilateral (12 pacientes), las concentraciones de la inhibina B se encontraban, en un 75%, entre percentil 5 a 50 y posteriormente en la etapa postquirúrgica se observó que no había modificaciones importantes en cuanto al rango basal (Gráfica 10).



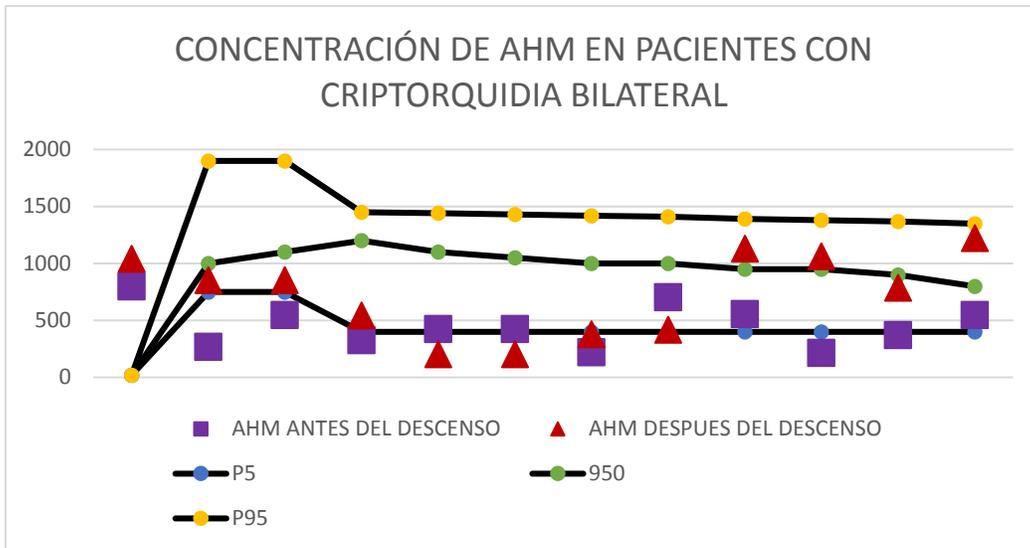
Gráfica 10. Concentraciones de inhibina B en pacientes con criptorquidia bilateral comparadas con las percentilas descritas por Andersson y cols; Aksglaede cols. (49)

En cuanto a las concentraciones de AHM en los pacientes que presentaban criptorquidia unilateral (19 pacientes) el comportamiento de la hormona fue que en el 89% de los pacientes se encontraban entre la percentil 5 a 50 en etapa prequirúrgica y de éstos, solo el 21% se observó un incremento en las concentraciones por arriba de percentil 50 en la etapa postquirúrgica (Gráfica 11).



Gráfica 11. Concentraciones de AHM en pacientes con criptorquidia bilateral comparadas con las percentilas descritas por Andersson y cols; Akglaede cols. (49)

En los pacientes con criptorquidia bilateral se observó que las concentraciones de la AHM el 66% de pacientes se encontraba por debajo de percentil 5 en la etapa prequirúrgica y de ese porcentaje solo el 58% presentó elevación por arriba de percentil 50 en etapa postquirúrgica (Gráfica 12).



Gráfica 12. Concentraciones de AHM en pacientes con criptorquidia bilateral comparadas con las percentilas descritas por Andersson y cols; Aksglaede cols. (49)

Finalmente podemos mencionar que de acuerdo con el análisis de varianza por Kruskal Wallis mostró que entre las concentraciones de inhibina B, antes y seis meses después de la cirugía, no hay diferencia significativa ($p= 0.02472$), mientras que en las concentraciones de AMH si hay diferencia estadísticamente significativa entre las concentraciones antes y después de la cirugía ($p= 0.108$).

DISCUSIÓN

La criptorquidia es una patología muy frecuente en nuestro hospital con un porcentaje de consulta de endocrinología de 14%, con una tasa alta en referencia tardía después de los 2 años, ya que como menciona Rosti3n (2000) el momento ideal para descender cualquier TND es antes de los 2 años de edad, ya que la espermatog3nesis se ve alterada despu3s de esta edad y se manifiesta como atrofia testicular a partir de los 5 años de edad. (2)

De acuerdo con lo que describe Grapin-Dagorno y cols. (2012) la criptorquidia derecha es el sitio m3s frecuentemente afectado; sin embargo, en nuestra poblaci3n encontramos una incidencia mayor de criptorquidia de lado izquierdo con un m3nima diferencia del 5.2% respecto al lado derecho y se obtuvo diferencia en el porcentaje de presentaci3n de criptorquidia unilateral (61.3%) con una mayor incidencia de criptorquidia izquierda (52%). (14)

De manera general pudimos observar en nuestro estudio un cambio en las concentraciones de inhibina B y AMH posteriores al descenso testicular lo cual nos traduce que en casi el 90% de los pacientes en quienes se realiz3 la medici3n de dichas hormonas aun existe tejido testicular viable y por lo tanto funci3n de las celulas de Sertoli, encargadas de la producci3n de las mismas; sin embargo, es importante mencionar que las concentraciones cambian de acuerdo a la etapa prepuberal (antes de los 9 a3os) y puberal (despu3s de los 9 a3os) y as3 mismo, si se trata de criptorquidia bilateral o unilateral.

En cuanto al comportamiento en la concentraci3n de ambas hormonas tanto AMH como inhibina B en relaci3n a la media poblacional segun edad, en pacientes con ambas patolog3as documentamos que la inhibina B presenta una reducci3n del valor normal de la media poblacional en un 63% de los pacientes con criptorquidia unilateral y un 75% en pacientes con criptorquidia bilateral, los cuales no presentan cambios en sus concentraciones 6 meses posterior al descenso testicular; sin embargo, se observa una mejor3a importante en la concentraci3n en pacientes en etapa puberal posterior a la cirug3a.

En cuanto a AMH en pacientes con criptorquidia unilateral el 89% del total de pacientes se encuentran en rangos inferiores a percentil 50, de los cuales presentan mejor3a en concentraci3n posterior a la cirug3a en un 21% y en pacientes con criptorquidia bilateral el 66% se encontr3 por debajo de P50 con una mejor3a del 58% postquir3rgica por arriba del percentil 50, presentando estos 3ltimos con significancia estad3stica.

Existen pocos estudios a nivel internacional para poder realizar comparaciones con nuestro estudio, la mayor3a de los estudios se han establecido en pacientes menores de 2 a3os en los cuales no obtuvieron diferencia significativa en la concentraci3n de AMH antes y despu3s del descenso testicular (6 meses y

hasta 1 año 6 meses) y con mejoría en las concentraciones de inhibina B en etapas pos cirugía (1 año posterior al evento). (18, 22, 49)

Nuestro estudio fue realizado con un amplio grupo de edades desde 1 hasta los 13 años, por lo que es difícil realizar las comparaciones con estudios internacionales, ya que a nuestro hospital las referencias de pacientes con criptorquidia se realizan de forma tardía y en este estudio en el 90% presentaban más de 2 años de edad, motivo por el cual tendremos que incrementar el tamaño de la muestra en cada grupo de edad, y además, realizar el seguimiento y determinación de ambas hormonas al año y al año con 6 meses respectivamente de la misma forma como se han hecho en diversos estudios y lograr así, demostrar de forma fidedigna nuestros resultados obtenidos, en especial si existe algún cambio importante en inhibina B ya que nuestro estudio demostró un comportamiento diferente en los primeros 2 años de edad.

Nuestro estudio contempla varios grupos de edad; sin embargo, no existe una distribución homogénea en número de pacientes entre ellos, por lo que es difícil poder generalizar los resultados existiendo un predominio en la distribución a los 3 (19,3 %) y 10 años de edad (19.3%)

Finalmente es importante mencionar que a pesar de contar con una amplia gama de edades en los pacientes en los que se llevó a cabo la medición de las concentraciones hormonales existieron cambios que fueron significativos estadísticamente para AHM y aunque para la inhibina B no lo fueron de la misma forma esto nos traduce que a pesar de la realización de un diagnóstico tardío de la enfermedad aún es posible encontrar tejido testicular viable y muy probablemente funcionalidad del mismo, sin embargo se necesita dar seguimiento a estos pacientes hasta la edad adulta para poder determinar si presentaron problemas de fertilidad o desarrollaron cáncer testicular.

CONCLUSIONES

Se observó una reducción importante en la concentración de inhibina B comparado a la media poblacional por edad en pacientes con criptorquidia unilateral y bilateral; sin embargo, la reducción es mayor en los pacientes con criptorquidia bilateral, de los cuales no se documenta modificación en su concentración 6 meses posteriores al descenso testicular.

La concentración AHM también se observó alterada, con una disminución en la concentración media mayor en pacientes con criptorquidia unilateral; sin embargo, la medición de la hormona posterior a la orquidopexia demuestra un 58% de pacientes criptorquidia bilateral presentaron elevación por arriba de percentil 50 comparado solo con un 21% de pacientes con criptorquidia unilateral; importante destacar que en ambos grupos hubo cambios significativos en la concentración de AMH, demostrando con ello, mayor cantidad de células de Sertoli funcionales en los testículos descendidos y que existe mayor afectación cuando ambos testículos se encuentran sin descender.

En ausencia de literatura mexicana que apoye parte del protocolo diagnóstico funcional y terapéutico de las guías de descenso testicular nuestro estudio demuestra afectación de ambas hormonas en los diferentes grupos de edad y mejoría solo posterior al acto quirúrgico en las concentraciones de AMH, demostrando que su medición en el protocolo es de suma importancia para valorar viabilidad testicular y poder determinar el mejor tratamiento terapéutico para cada paciente.

PERSPECTIVAS

Es necesario continuar nuestro estudio y realizar seguimiento de nuestros pacientes de forma posterior para poder determinar si existen cambios o no en la concentración de inhibina B como los reportados en la literatura, así como aumentar el tamaño de la muestra por edad para poder realizar generalización certera de los resultados.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Virtanen HE, Bjerknes R, Cortes D, Jørgensen N, Rajpert-De Meyts E, Thorsson A V., et al. Cryptorchidism: Classification, prevalence and long-term consequences. *Acta Paediatr Int J Paediatr*. 2007;96(5):611–6.
2. Rosti3n A. CG. Test3culo no descendido. *Rev Chil pediatr3a* [Internet]. 2000;71(3):246–50. Available from: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0370-41062000000300012&lng=es&nrm=iso&tlng=es
3. Ghirri P, Ciulli C, Vuerich M, Cuttano A, Faraoni M, Guerrini L, et al. Incidence at birth and natural history of cryptorchidism: A study of 10,730 consecutive male infants. *J Endocrinol Invest*. 2002;25(8):709–15.
4. Barthold JS, Gonz3lez R. The Epidemiology of congenital cryptorchidism, testicular ascent and orchiopexy. *J Urol* [Internet]. 2003;170(6):2396–401. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0022534705628704>
5. Nistal M, Paniagua R, Ph D, Diez-pardo JA. Histologic classification of U N D E S C E N D E D T E S T E S. 1980;11(6):666–74.
6. Nistal M PR. Non-neoplastic diseases of the testis. Bostwick DG Cheng L (eds) *Urol Surg Pathol Chap 12*. 2008;(Mosby Elsevier Inc. St Louis):615–755.
7. Andersson AM, M3ller J, Skakkebak NE. Different roles of prepubertal and postpubertal germ cells and sertoli cells in the regulation of serum inhibin B levels. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998;83(12):4451–8.
8. Josso N CR. Anti-M3llerian hormone: the Jost factor. *Endocr Rev*. 1993;48:1–59.
9. Meunier H, Rivier C, Evans RM, Vale W. Gonadal and extragonadal expression of inhibin alpha, beta A, and beta B subunits in various tissues predicts diverse functions. *Proc Natl Acad Sci USA* [Internet]. 1988;85(1):247–51. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=279521&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
10. Foresta C, Zuccarello D, Garolla A, Ferlin A. Role of hormones, genes, and environment in human cryptorchidism. *Endocr Rev*. 2008;29(5):560–80.
11. Matuszczak E, Hermanowicz A, Debek W, Oksiuta M, Dzienis-Koronkiewicz E, Zelazowska-Rutkowska B. Serum AMH concentration as a marker evaluating gonadal function in boys operated on for unilateral cryptorchidism between 1st and 4th year of life. *Endocrine*. 2012;41(2):334–7.
12. Kolon TF, Herndon CDA, Baker LA, Baskin LS, Baxter CG, Cheng EY, et al. Evaluation and treatment of cryptorchidism: AUA guideline. *J Urol* [Internet]. 2014;192(2):337–45. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.juro.2014.05.005>
13. Hutson JM, Southwell BR, Li R, Lie G, Ismail K, Harisis G, et al. The regulation of testicular descent and the effects of cryptorchidism. *Endocr Rev*. 2013;34(5):725–52.
14. Grapin-Dagorno C, Bosset P-O, Boubnova J, Noche M-E. Criptorquidia. Ectopia testicular. *EMC - Urol* [Internet]. 2012;44(4):1–10. Available from:

<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1761331012635361>

15. Trsinar B, Muravec UR. Fertility potential after unilateral and bilateral orchidopexy for cryptorchidism. *World J Urol.* 2009;27(4):513–9.
16. Lindhardt Johansen M, Hagen CP, Johannsen TH, Main KM, Picard J-Y, Jørgensen A, et al. Anti-Müllerian hormone and its clinical use in pediatrics with special emphasis on disorders of sex development. *Int J [Internet].* 2013;2013:198698. Available from:<http://www.hindawi.com/journals/ije/2013/198698/abs/%5Cnhttp://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3866787&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
17. Ruiz Plazas X, Burgués Gasió JP, Ozonas Moragues M, Pizá Reus P. Utilidad de la inhibina B en el manejo del varón infértil. *Actas Urológicas Españolas [Internet].* 2010;34(9):781–7. Available from:
<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0210480610003037>
18. Demircan M, Akinci A, Mutus M. The effects of orchiopexy on serum anti-Müllerian hormone levels in unilateral cryptorchid infants. *Pediatr Surg Int.* 2006;22(3):271–3.
19. Rey RA, Belville C, Nihoul-Fékété C, Michel-Calemard L, Forest MG, Lahlou N, et al. Evaluation of gonadal function in 107 intersex patients by means of serum antimüllerian hormone measurement. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84(2):627–31.
20. Lee MM DP. Müllerian inhibiting substance in humans: Normal levels from infancy to adulthood. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996;81:5–28.
21. Marshall WA TJ. Variation in pattern of pubertal changes in boys. *Arch Dis Child.* 1969;44:291–303.
22. Cortes D, Clasen-Linde E, Hutson JM, Li R, Thorup J. The Sertoli cell hormones inhibin-B and anti-Müllerian hormone have different patterns of secretion in prepubertal cryptorchid boys. *J Pediatr Surg [Internet].* 2015; Available from:
<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0022346815005801>
23. Petersen JH, Linneberg A, Andersson A, Main KM, Skakkebaek NE. Changes in anti-Müllerian hormone (AMH) throughout the life span : A population-based study of 1027 healthy males from birth (cord blood) to the age of 69 years. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(December):5357–64.
24. Allami C. Hormona anti-Mülleriana y reserva ovàrica. *Rev Argent Endocrinol Metab.* 2009;46(SUPPL.):43–4.
25. Rey R. Evaluación de la función testicular en el varón prepúber : utilización del dosaje de hormona antimülleriana (AMH) sérica. 2000;98(5):315–24.
26. Misra M, MacLaughlin DT, Donahoe PK, Lee MM, Massachusetts. Measurement of Mullerian inhibiting substance facilitates management of boys with microphallus and cryptorchidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87(8):3598–602.
27. Hadziselimovic F. Early successful orchidopexy does not prevent from developing azoospermia. *Int Braz J Urol.* 2006;32(5):570–3.
28. Von Eckardstein S, Simoni M, Bergmann M, Weinbauer GF, Gassner P, Schepers AG, et al. Serum inhibin B in combination with serum follicle-stimulating hormone (FSH) is a more sensitive marker than serum FSH alone for impaired

- spermatogenesis in men, but cannot predict the presence of sperm in testicular tissue samples. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84(7):2496–501.
29. Arnau B. Exploración de la función testicular. 2009;56(1):18–31.
 30. Andersson A, Toppari J, Haavisto A, Petersen JH, Simell T, Simell O, et al. Longitudinal reproductive hormone profiles in infants : peak of inhibin B levels in infant boys exceeds levels in adult men. 2016;83(2):675–81.
 31. Thorup J, Clasen-Linde E, Thorup SC, Cortes D. Pre- and postoperative status of gonadotropins (FSH and LH) and inhibin-B in relation to testicular histopathology at orchiopexy in infant boys with unilateral undescended testes. *J Pediatr Urol [Internet]*. 2013;11(1):25.e1-25.e5. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpuro.2014.08.007>
 32. Pierik FH JT. Serum inhibin B as a marker of spermatogenesis. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998;83:9.
 33. Gaudino R, Cavarzere P, Camilot M, Teofoli F, Zampieri N, Tatò L. Prepubertal serum inhibin B in cryptorchid infants and in monorchid boys with compensatory testicular hypertrophy. *Fertil steril.* 2008;90(6):2217–21.
 34. Grinspon RP, Loreti N, Utilidad de la hormona anti-mülleriana (amh) y la inhibina b en el diagnóstico del hipogonadismo en el niño. 2014;2:76–88.
 35. Mostafa T, Amer MK, Abdel-Malak G, Nsser TA, Zohdy W, Ashour S, et al. Seminal plasma anti-Müllerian hormone level correlates with semen parameters but does not predict success of testicular sperm extraction (TESE). *Asian J Androl.* 2007;9(2):265–70.
 36. Duvilla E, Lejeune H, Trombert-Paviot B, Gentil-Perret A, Tostain J, Levy R. Significance of inhibin B and anti-Müllerian hormone in seminal plasma: a preliminary study. *Fertil Steril.* 2008;89(2):444–8.
 37. Caroppo E, Niederberger C, Elhanbly S, Schoor R, Ross L, D'Amato G. Effect of cryptorchidism and retractile testes on male factor infertility: A multicenter, retrospective, chart review. *Fertil Steril.* 2005;83(5):1581–4.
 38. Vinardi S, Magro P, Manenti M, Lala R, Costantino S, Cortese MG, et al. Testicular function in men treated in childhood for undescended testes. *J Pediatr Surg.* 2001;36(2):385–8.
 39. Cortes D, Thorup J, Lindenberg S, Visfeldt J. Infertility despite surgery for cryptorchidism in childhood can be classified by patients with normal or elevated follicle-stimulating hormone and identified at orchidopexy. *BJU Int.* 2003;91(7):670–4.
 40. Lee PA, O'Leary LA, Songer NJ, Coughlin MT BM, RE L. Paternity after bilateral cryptorchidism. A controlled study. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 1997;151:1680–2.
 41. Lee PA, Coughlin MT. The single testis: Paternity after presentation as unilateral cryptorchidism. *J Urol [Internet]*. 2002;168(4):1680–3. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S002253470564387X>
 42. Hadziselimovic F, Höcht B, Herzog B, Buser MW. Infertility in cryptorchidism is linked to the stage of germ cell development at orchidopexy. *Horm Res.* 2007;68(1):46–52.

43. Hadziselimovic F, Herzog B. The importance of both an early orchidopexy and germ cell maturation for fertility. *Lancet*. 2001;358(9288):1156–7.
44. Pettersson A, Richiardi L, Nordenskjold A, Kaijser M, Akre O. Age at surgery for undescended testis and risk of testicular cancer. *J Urol*. 2008;179(2):547.
45. Herrinton LJ, Zhao W, Husson G. Management of cryptorchism and risk of testicular cancer. *Am J Epidemiol*. 2003;157(7):602–5.
46. Rajpert-De Meyts E. Developmental model for the pathogenesis of testicular carcinoma in situ: Genetic and environmental aspects. *Hum Reprod Update*. 2006;12(3):303–23.
47. Walsh T, Dall'Éra M, Croughan M, Carroll P, Turek P. Prepubertal orchiopexy for cryptorchidism may be associated with lower risk of testicular cancer. *J Urol*. 2007;178:1440–6.
48. Aksglaede L, Sørensen K, Boas M, Mouritsen A, Hagen CP, Jensen RB, et al. Changes in Anti-Mullerian Hormone (AMH) throughout the life span: A population-based study of 1027 healthy males from birth (cord blood) to the age of 69 years. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(12):5357–64.
49. Komarowska MD, Hermanowicz A, Matuszczak E, Oksiuta M, Dzienis-Koronkiewicz E, Zelazowska-Rutkowska B, et al. Anti-Mullerian hormone levels in serum 1 year after unilateral orchiopexy. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2012;25(11–12):1073–6.
50. Rey R. How to evaluate gonadal function in the cryptorchid boy. Lessons from new testicular markers. *J Pediatr Endocrinol Metab* [Internet]. 2003;16(3):357–64. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12705358>