

Factores de riesgo de criptorquidia

M.T. Rueda-Domingo^a / E. López Navarrete^b / M. Nogueras-Ocaña^c / P. Lardelli-Claret^d /
J.J. Jiménez-Moleón^d / A. Zuluaga-Gómez^c

^aDepartamento de Medicina Preventiva y Salud Pública. Hospital Universitario San Cecilio de Granada.

^bDistrito Sanitario de Atención Primaria Costa-Alpujarra de Granada. Servicio Andaluz de Salud.

^cServicio de Urología. Hospital Universitario San Cecilio de Granada.

^dDepartamento de Medicina Preventiva y Salud Pública. Universidad de Granada.

Correspondencia: Dra. M.T. Rueda Domingo. Departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública. Facultad de Medicina. Avda. de Madrid, 11. 18012 Granada. Correo electrónico: trueda@hsc.sas.junta-andalucia.es

Recibido: 12 de marzo de 2001.

Aceptado: 27 de julio de 2001.

(Risk factors for cryptorchidism)

Resumen

Objetivos: Identificar los principales factores de riesgo de criptorquidia en nuestro ámbito geográfico y la posible asociación de ésta con factores ambientales.

Métodos: Se realizó un estudio retrospectivo de casos y controles. La población diana estuvo constituida por los varones nacidos en el Hospital Universitario San Cecilio de Granada entre el 1 de enero de 1992 y el 31 de diciembre de 1999. Se seleccionaron todos los casos (n = 70) diagnosticados de criptorquidia a partir del primer año de vida en las historias clínicas de urología y endocrinología pediátrica del hospital, así como una muestra de 144 controles sin esta enfermedad, ni ninguna otra genitourinaria relacionada. A partir de la historia obstétrica materna se recogió información sobre los potenciales factores de riesgo considerados: factores previos al embarazo (p. ej., lugar de residencia, profesión de los padres); factores del embarazo (p. ej., enfermedades y tratamiento hormonal durante la gestación); y factores del parto y neonatales (p. ej., tipo de parto, edad gestacional y peso del neonato). Para cada uno de ellos se calculó su *odds ratio* cruda (ORc) y ajustada (ORa) mediante regresión logística no condicionada.

Resultados: La baja edad gestacional (igual o menor de 37 semanas) y el parto por cesárea se asociaron significativamente con la frecuencia de criptorquidia (respectivamente, ORc = 3,50 y ORc 2,47). También se apreció una asociación con la residencia materna en el Distrito Sanitario Costa-Alpujarra (ORc = 4,04), si bien ésta disminuyó al considerar la profesión del padre en tareas agrícolas. Esta última variable también pareció presentar una asociación, no significativa, con la frecuencia de criptorquidia (ORc = 2,26).

Conclusiones: Nuestros resultados son consistentes con los obtenidos en otros estudios, a excepción de la ausencia de asociación para el bajo peso del recién nacido. La variabilidad geográfica detectada sugiere la existencia de factores ambientales, quizá relacionados con la ocupación en tareas agrícolas.

Palabras clave: Criptorquidia. Factores de riesgo. Exposición ocupacional. Estudio de casos y controles.

Summary

Objectives: To identify the main risk factors for cryptorchidism in southeast Spain, and their possible association with environmental factors.

Methods: In this retrospective case-control study, the target population consisted of babies born in the University of Granada Hospital (UGH) in Granada, Spain, between 1 January 1992 and 31 December 1999, both inclusive. All boys from the target population aged 1 year or more diagnosed at the Pediatric Urology or Endocrinology Services of the UGH as having cryptorchidism (n = 70) were included, and a random sample of 144 baby boys born without cryptorchidism or any other related genitourinary abnormality or disease formed the control group. The mother's hospital record in the obstetrics clinic was checked to record information on potential risk factors, such as residence (specific health care district), parents' occupation, obstetric antecedents, diseases during pregnancy, gestational age at birth, birth weight and type of delivery. To search for associations between cryptorchidism and each of the variables we calculated crude and adjusted odds ratios with unconditional logistic regression analysis.

Results: Low gestational age at birth (≤ 37 weeks) and cesarian section were significantly associated with cryptorchidism. We also found an association with residence of the mother in the Costa-Alpujarra health care district, but its magnitude decreased when the association was adjusted for the father's occupation in agriculture. This last factor was also associated with cryptorchidism, although the association was not statistically significant.

Conclusions: Our findings are consistent with those of other studies, except for the absence of association between low birth weight and cryptorchidism. Geographic variations in our study population suggested that environmental factors –possibly related with farm work– are involved in cryptorchidism.

Key words: Cryptorchidism. Risk factors. Environmental exposure. Case-control.

Introducción

La criptorquidia –descenso defectuoso o incompleto del testículo desde su origen hasta su situación definitiva en la bolsa escrotal¹– representa el trastorno más frecuente de la diferenciación sexual en los varones²⁻⁴. Aunque su prevalencia es del 3-4% en recién nacidos a término y hasta del 30% en prematuros^{1,5}, el descenso espontáneo durante el primer año de vida hace que, al final de éste, la prevalencia baje hasta el 0,8-1,1%^{1,5}. Además de su potencial efecto adverso sobre la fertilidad posterior, la criptorquidia es el principal factor de riesgo conocido de cáncer testicular^{2,6}.

El descenso testicular a través del canal inguinal comienza en la octava semana posconcepción y se completa antes de la semana 40⁷. La mayoría de los casos de criptorquidia se producen después de la semana 25 de gestación³. Para explicar el mal descenso testicular se han propuesto dos modelos causales: el mecánico (por factores anatómicos y funcionales que dificultan o impiden el descenso)^{5,7} y el hormonal (dado que el descenso testicular está determinado por un adecuado valor de andrógenos y un eje hipotálamo-hipofisario intacto)^{5,7}.

Son relativamente pocos los estudios epidemiológicos que han identificado marcadores o factores de riesgo claramente asociados a la aparición de esta malformación^{4,8,9}. Los más consistentes son el bajo peso al nacer y una menor edad gestacional, el parto por cesárea y el parto múltiple y de nalgas, así como la asociación con otras malformaciones congénitas^{1,3,4,10-15}. Por otra parte, son escasos los estudios que han indagado la posible asociación con factores ambientales, estudiando, por ejemplo, la variabilidad geográfica o factores de riesgo ocupacionales en la frecuencia de criptorquidia¹⁶⁻¹⁹. En relación con este último aspecto, se ha sugerido que la exposición ambiental a disruptores endocrinos (p.ej., pesticidas organoclorados) podría aumentar el riesgo de desarrollar anomalías en el desarrollo intraútero del aparato genital masculino^{20,21}.

En España, la mayoría de estudios publicados sobre esta enfermedad son series de casos sobre los que se investigan sus características clinicoepidemiológicas y, eventualmente, se sigue su evolución²²⁻²⁵. Sin embargo, hasta el presente no se ha diseñado ningún estudio analítico que detecte posibles factores de riesgo de criptorquidia en España. Con tal objetivo se ha llevado a cabo un estudio de casos y controles para identificar los principales factores de riesgo de criptorquidia en nuestro ámbito geográfico, considerando la variabilidad espacial como posible correlato de exposiciones ambientales.

Métodos

Se ha diseñado un estudio de casos y controles retrospectivo, con una razón *a priori* de dos controles por caso. La población diana estuvo constituida por todos los varones nacidos en el Hospital Universitario San Cecilio (HUSC) de Granada entre el 1 de enero de 1992 y el 31 de diciembre de 1999. El HUSC es hospital de referencia del área sur de la provincia de Granada, con una población estimada de 396.934 habitantes en 1996²⁶, si bien dicha área cuenta además con el Hospital Básico de Motril, que cubre la atención hospitalaria básica, incluyendo la atención obstétrica, del distrito sanitario Costa-Alpujarra, con una población de referencia de 126.925 habitantes²⁶ (el 32% del total). Se excluyeron de la población diana los recién nacidos con síndromes polimalformativos mayores (síndrome de Down, síndrome de Prader Willi, síndrome de Prune belly, síndrome de Kallmann), porque la asociación de criptorquidia con estos síndromes de causa conocida está bien documentada^{4,27}.

Se consideró caso a todo varón de la población diana diagnosticado de criptorquidia a partir del primer año de vida, recogido como tal en cualquier historia clínica, ya sea de consulta externa o de hospitalización, abierta en los Servicios de Urología y/o Endocrinología Infantil del HUSC. Con objeto de minimizar en lo posible las pérdidas, las historias clínicas de los casos fueron identificadas por un triple procedimiento: por una parte, se realizó una revisión exhaustiva, para el período de estudio, de los libros de citas de las consultas externas de endocrinología infantil y urología pediátrica, en los que consta el diagnóstico de criptorquidia; por otra parte, el servicio de documentación suministró un listado con todos los niños ingresados en el HUSC con diagnóstico de criptorquidia al alta. Como control se definió a todo recién nacido varón de la población diana para el que no existiera constancia de criptorquidia ni de otra enfermedad genitourinaria potencialmente relacionada (hipospadias, hidrocele, hernia inguinal, persistencia del conducto peritoneo-vaginal)^{1,11,28}, ni en la hoja de exploración neonatal de la historia materna ni en las historias clínicas de los servicios ya citados. Mediante el procedimiento antes descrito se identificaron 77 casos, de los que hubo que excluir a 6 que habían nacido en otros hospitales y a un séptimo para el que no se pudo disponer de la historia clínica. Para lograr una razón de dos controles por caso, asumiendo una proporción de pérdidas no superior al 12%, se eligió una muestra aleatoria simple de 160 recién nacidos de sexo masculino, a partir del registro informatizado de partos del HUSC, al que se puede acceder de forma asequible a partir de 1992, lo que justificó iniciar el período de estudio en ese año. De los 160 controles potenciales, 10 hubieron de ser excluidos por no poder identi-

ficar la historia clínica materna, 2 por haber sido ya identificados como casos, 3 por presentar una enfermedad genitourinaria relacionada, y uno por no estar disponible la historia clínica. Al final se dispuso, por tanto, de un total de 70 casos y 144 controles. Con este tamaño muestral, la potencia del estudio osciló entre un 56 y un 83%, en función de la prevalencia de exposición de los factores de riesgo considerados.

La información necesaria se obtuvo a partir de la historia obstétrica materna. Se recogió información sobre tres variables generales: a) variables previas al embarazo; es decir, distrito sanitario de residencia, profesión de los padres (agrícola u otras), escolaridad de la madre, edad materna, gravidez, número de abortos previos y número de recién nacidos muertos; b) variables del embarazo, es decir, enfermedades maternas (enfermedad hipertensiva del embarazo, preeclampsia, eclampsia, diabetes mellitus, náuseas y vómitos), alto riesgo obstétrico (cesárea anterior, edad menor de 16 años o superior a 35 años, gestación prolongada superior a 41 semanas, amenaza de parto prematuro, isoimmunización Rh) y tratamientos hormonales durante el embarazo, y c) variables del parto y neonatales, esto es, parto simple o múltiple, terminación del parto (espontáneo, instrumental, por cesárea), presentación fetal, edad gestacional, peso del neonato (recategorizado posteriormente en terciles), orden de nacimiento respecto al número de hermanos anteriores y presencia o no de alguna malformación menor.

Para cuantificar la fuerza de asociación se calcularon *odds ratio* crudas (ORc) y ajustadas (ORa) mediante modelos de regresión logística no condicionada²⁹. Para cada factor de riesgo potencial se diseñó un modelo específico en el que, además del mismo, se incluyeron aquellas otras variables que, a partir de los resultados del análisis crudo y de la bibliografía consultada, pudieran comportarse como factores de confusión. Para todas las estimaciones se calculó su intervalo de confianza del 95% (IC del 95%). Para el análisis de los datos se utilizó el paquete estadístico SPSS versión 9.0³⁰.

Resultados

En las tablas 1-3 se presenta la distribución de casos y controles en función de las variables de exposición previas al embarazo, durante el embarazo y del parto y neonatales, respectivamente, así como las estimaciones de ORc y ORa para cada una de ellas. La residencia materna en el distrito sanitario Costa-Alpujarrá se asoció significativamente con la presencia de criptorquidia en el análisis crudo (ORc = 4,04; IC del 95%: 1,15-14,83), sufriendo un descenso en su magnitud y perdiendo la significación estadística en el análisis ajustado (ORa = 2,90; IC del 95%: 0,76-10,98)

(tabla 1). Al construir modelos con cada uno de los posibles factores de confusión por separado, el que más contribuyó a disminuir la estimación cruda fue el trabajo del padre. La profesión del padre relacionada con la agricultura presentó una tendencia, no significativa ($p = 0,062$), a incrementar la frecuencia de criptorquidia en los hijos, de magnitud similar en el análisis crudo (ORc = 2,26; IC del 95%: 0,96-5,32) y en el ajustado, (ORa = 2,43; IC del 95%: 0,87-6,78). Sin embargo, con la profesión materna no se obtuvo asociación alguna.

En la tabla 2 se presentan los resultados para los factores durante el embarazo. Ninguna de las variables consideradas presentó una asociación significativa con la aparición de criptorquidia, si bien la baja prevalencia de exposición en las madres limita considerablemente la potencia del estudio para detectar alguna asociación si la hubiere.

En la tabla 3 se exponen las estimaciones obtenidas para las variables del parto y el recién nacido. Se obtuvo una asociación significativa con la frecuencia de criptorquidia para la terminación del parto por cesárea, (ORc = 2,47; IC del 95%: 1,14-5,37), que no se modificó sustancialmente tras ajustar por potenciales factores de confusión (ORa = 2,60; IC del 95%: 1,00-6,71). La edad gestacional igual o inferior a 37 semanas también se asoció significativamente con la presencia de criptorquidia en el análisis crudo (ORc = 3,50; IC del 95%: 1,20-10,33). La ORa, cercana a la significación, presentó una magnitud ligeramente inferior (ORa = 3,09; IC del 95%: 0,93-10,19). El bajo peso al nacer no apareció asociado con la criptorquidia, si bien en el análisis ajustado parece evidenciarse una tendencia decreciente en la magnitud de las ORa conforme se asciende de tercil de peso. Finalmente, cabe reseñar las OR de elevada magnitud obtenidas para la presencia de malformaciones menores, si bien su bajo número impide la obtención de significación estadística.

Discusión

La clásica asociación entre la presencia de criptorquidia y factores relacionados con el parto y el recién nacido, ya descrita en estudios realizados en otros países, se mantiene en nuestro ámbito geográfico. Por otra parte, se observa cierta tendencia a un incremento del riesgo de criptorquidia relacionado con la profesión paterna, la agricultura, lo que podría estar relacionado con exposiciones de tipo ambiental y el efecto de disruptores endocrinos, teoría muy discutida en la actualidad^{19-21,31-34}.

Antes de comentar los resultados sería necesario realizar algunas consideraciones sobre sus posibles limitaciones metodológicas que, a nuestro juicio, se centran básicamente en dos aspectos: la selección de los

Tabla 1. Factores de riesgo previos al embarazo relacionados con la presencia de criptorquidia

Variable	Casos	Controles	ORc	IC del 95%	ORa ^a	IC del 95%
Residencia en distrito sanitario ^b						
Granada	45	101	1			
Costa-Alpujarra	9	5	4,04	1,15-14,83	2,90	0,76-10,98
Loja-Santa Fe	16	38	0,95	0,45-1,97	0,59	0,25-1,41
Profesión de la madre ^c						
Hogar	43	84	1			
Agricultura	2	3	1,30	0,15-10,09	1,03	0,12-8,51
Otras	23	48	0,94	0,48-1,82	1,14	0,53-2,46
Profesión del padre ^d						
Otras	53	120	1			
Agricultura	15	15	2,26	0,96-5,32	2,43	0,87-6,78
Escolaridad de la madre ^e						
Universitaria	8	22	1			
Secundaria/técnica	15	28	1,47	0,47-4,65	1,15	0,37-3,58
Primaria	37	75	1,36	0,15-3,69	1,03	0,36-2,93
No/primaria incompleta	3	7	1,18	0,18-7,15	0,88	0,16-4,72
Edad de la madre al parto ^f (años)						
< 30	43	79	1			
30-34	17	52	0,60	0,29-1,22	0,54	0,24-1,23
> 34	10	13	1,41	0,52-3,80	0,99	0,29-3,42
Primigrávida ^g						
No	45	93	1			
Sí	23	51	0,93	0,49-1,79	0,84	0,39-1,82
N.º de abortos previos ^h						
Ninguno	54	122	1			
Alguno	14	22	1,44	0,64-3,21	1,48	0,62-3,53
N.º de mortinatos previos ⁱ						
Ninguno	65	141	1			
Alguno	3	3	2,17	0,34-13,91	3,42	0,52-22,38

Variables de ajuste en los modelos de regresión logística:

^aEn todos los modelos: Edad de la madre al parto, edad gestacional del neonato, peso del neonato; ^bescolaridad de la madre, trabajo del padre, terminación del parto; ^cresidencia en distrito sanitario (DS), profesión del padre, escolaridad de la madre, número de abortos previos, enfermedades en el embarazo, alto riesgo obstétrico (ARO), primigrávida; ^dresidencia en DS, profesión de la madre, escolaridad de la madre, número de abortos previos; ^eprofesión del padre, profesión de la madre, número de abortos previos, enfermedades en el embarazo, primigrávida; ^fprofesión de la madre, escolaridad de la madre, número de abortos previos, enfermedades en el embarazo, ARO, primigrávida, terminación del parto; ^gprofesión de la madre, ARO, terminación del parto; ^hprofesión de la madre, escolaridad de la madre, enfermedades en el embarazo, ARO.

casos y el tamaño muestral, la validez de la información y el control de los factores de confusión. Respecto al primero, se han excluido los casos pertenecientes a la población diana y diagnosticados fuera del hospital (en otros hospitales públicos o en el ámbito de la sanidad privada) o no diagnosticados. Indudablemente, si las características de los casos excluidos fueran diferentes a las de los que están incluidos, en relación con factores asociados a la criptorquidia, se estaría cometiendo un sesgo de selección. No tenemos información que permita apoyar o descartar esta hipótesis, pero sí podemos suponer que el número de casos excluidos debe de ser relativamente pequeño: con 70 criptorquidias identificadas sobre 7.680 recién nacidos varones registrados en el período de estudio, la prevalencia resultante (0,91%) no es muy inferior al 1%

estimado como promedio para la prevalencia de criptorquidias no reversibles al año de vida^{6,28,35}.

Respecto al tamaño muestral, es evidente que éste ha sido insuficiente para medir con una mínima precisión el efecto de factores de riesgo de baja prevalencia. Tal es el caso del consumo de preparados hormonales durante el embarazo, el parto gemelar o el padecimiento de diversas enfermedades en el transcurso del embarazo y, probablemente, del bajo peso al nacer. Esta última variable, asociada de forma consistente con la criptorquidia en prácticamente toda la bibliografía consultada^{3,4,10-15}, no presenta una asociación estadísticamente significativa y sólo se aprecia una moderada relación dosis-respuesta en las estimaciones puntuales de las ORa. Sin embargo, cabe reseñar que la asociación más fuerte con el alto riesgo de criptor-

Tabla 2. Factores de riesgo maternos durante el embarazo relacionados con la presencia de criptorquidia

Variable	Casos	Controles	ORc	IC del 95%	ORa ^a	IC del 95%
Enfermedades en el embarazo ^b						
No	43	104	1			
Sí	18	31	1,4	0,67-2,92	1,15	0,56-2,37
Enfermedad hipertensiva del embarazo ^b						
No	55	126	1			
Sí	6	9	1,53	0,46-4,99	1,60	0,50-5,12
Preeclampsia ^b						
No	57	128	1			
Sí	4	7	1,28	0,30-5,15	1,35	0,34-5,36
Diabetes ^b						
No	59	133	1			
Sí	2	2	2,25	0,22-23,05	1,26	0,14-11,21
Náuseas y vómitos ^b						
No	50	113	1			
Sí	11	22	1,13	0,47-2,67	0,86	0,36-2,04
Alto riesgo obstétrico ^c						
No	31	74	1			
Sí	33	65	1,21	0,64-2,29	0,85	0,42-1,73
Tratamiento hormonal en el embarazo ^d						
No	65	135	1			
Sí	5	9	1,15	0,32-3,97	0,94	0,25-3,59

Variables de ajuste en los modelos de regresión logística:

^aEn todos los modelos: edad de la madre al parto, edad gestacional, peso del neonato; ^bprofesión de la madre, número de abortos previos, ARO, primigrávida, gestación múltiple, terminación del parto; ^cprofesión de la madre, número de abortos previos, enfermedades en el embarazo, primigrávida, gestación múltiple, terminación del parto;

^dnúmero de abortos previos, enfermedades en el embarazo, ARO, gestación múltiple, terminación del parto.

quidia se obtiene, en casi todos los estudios, específicamente para los niños de bajo peso (< 2.500 g), explicable por un retraso del crecimiento intrauterino. Nuestro estudio incluye tan sólo a 9 niños con peso < 2.500 g (el 4,25% del total), lo que explica la dificultad para detectar tal asociación.

Como en cualquier estudio retrospectivo, la falta de validez de la información es una posible fuente de error sistemático. En las historias obstétricas maternas utilizadas en nuestro estudio puede asumirse que las variables referentes al lugar de residencia de los padres, la evolución del embarazo y, sobre todo, las características del parto y el peso del neonato presentan una validez más que aceptable, ya que se trata en su mayoría de datos de gran importancia clínica. Esta suposición queda indirectamente corroborada por el escaso número de historias con datos ausentes para estas variables, inferior siempre al 5%. La validez es más cuestionable para la profesión de los padres, cuya repercusión clínica es irrelevante, por lo que su recogida puede haber sido más defectuosa. Es destacable, no obstante, que la proporción de pérdidas para esta variable es relativamente baja (un 5%). Tomando como hipótesis de partida que la exposición a pesticidas podría ser un factor de riesgo ambiental para la criptorquidia^{16,20,21}, hemos considerado la ocupación en tareas agrícolas de los progenitores

como un indicador indirecto de dicha exposición. En principio, la variable de mayor interés sería la ocupación de la madre. Sin embargo, aun en el ámbito rural, la ocupación consignada en la mayoría de los casos es la de ama de casa, apareciendo tan sólo 5 madres (2 entre los casos y 3 entre los controles) ocupadas en tareas agrícolas. Ello impidió obtener resultados concluyentes a partir de esta variable. En su defecto, empleamos, como correlato de la «exposición familiar» a las tareas agrícolas, la profesión del padre. Al margen de la posible falta de validez ya comentada, creemos que, al considerar como expuestos sólo a los niños cuyos padres tuvieran esta ocupación, estamos infraestimando el efecto de la exposición a pesticidas, por dos razones. En primer lugar, es probable que parte de los padres, aun no teniendo las tareas agrícolas como actividad principal, las realicen de forma adicional. Por otra parte, además de las tareas agrícolas, hay otras ocupaciones que también pueden suponer una más que probable exposición a pesticidas u otros factores de riesgo ambientales. Evidentemente, a partir de la fuente de información empleada, es imposible identificar el nivel específico de exposición de cada ocupación. Ambos factores contribuyen a que una parte desconocida de nuestra población catalogada como no expuesta esté en realidad expuesta, dando lugar a la infraestimación antes comentada.

Tabla 3. Factores de riesgo del parto y neonatales relacionados con la presencia de criptorquidia

Variable	Casos	Controles	ORc	IC del 95%	ORa ^a	IC del 95%
Gestación múltiple ^b						
No	67	140	1			
Sí	2	4	1,04	0,13-6,85	0,45	0,06-3,35
Terminación del parto ^c						
Espontáneo	41	112	1			
Instrumental	5	9	1,52	0,41-5,35	1,59	0,48-5,25
Cesárea	19	21	2,47	1,14-5,37	2,60	1,00-6,71
Presentación fetal ^d						
Cefálica	59	139	1			
Transversa/nalgas	3	4	1,77	0,30-9,72	0,82	0,15-4,64
Edad gestacional ^e (semanas)						
38-41	44	112	1			
≤ 37	11	8	3,50	1,20-10,33	3,09	0,93-10,19
> 41	10	24	1,06	0,43-2,56	1,23	0,49-3,05
Peso del neonato ^f (g)						
> 3.500	20	49	1			
≤ 3.170	22	50	1,08	0,49-2,36	1,65	0,70-3,92
3.171-3.500	28	45	1,52	0,71-3,27	1,22	0,54-2,75
Estación del año al nacer						
Invierno	16	32	1			
Primavera	16	42	0,76	0,31-1,90		
Verano	22	36	1,22	0,51-2,94		
Otoño	16	34	0,94	0,37-2,38		
Orden de nacimiento ^g						
Segundo/posterior	41	88	1			
Primero	27	56	1,03	0,55-1,95	0,95	0,46-1,97
Malformación menor ^h						
No	66	142	1			
Sí	4	2	4,30	0,77-24,09	3,76	0,63-22,57

Variables de ajuste en los modelos de regresión logística:

^aEn todos los modelos: edad de la madre al parto, edad gestacional del neonato, peso del neonato; ^bARO, terminación del parto; ^cprimigrávida, número de recién nacidos muertos previos, enfermedades en el embarazo, ARO, gestación múltiple, presentación fetal; ^dARO, gestación múltiple, terminación del parto; ^eprimigrávida, enfermedades en el embarazo, ARO, gestación múltiple, terminación del parto; ^fprimigrávida, enfermedades en el embarazo, ARO, gestación múltiple, terminación del parto; ^gARO, terminación del parto; ^hresidencia en distrito sanitario, profesión de la madre, número de abortos previos, enfermedades en el embarazo, ARO, tratamiento hormonal.

Finalmente, en relación con los factores de confusión podría plantearse que, puesto que la población del distrito Costa-Alpujarra tiene como hospital de referencia al de Motril, los partos procedentes de este distrito atendidos en el HUSC podrían estar *a priori* asociados a mayores complicaciones: parto por cesárea, bajo peso, menor edad gestacional, etc., factores también relacionados con la criptorquidia. Para controlar este posible sesgo de confusión, todas las variables citadas se incluyeron en el análisis multivariante realizado para el distrito de residencia. Por otra parte, se realizó un análisis excluyendo a los niños procedentes del distrito Costa-Alpujarra. Los resultados del mismo (no presentados) son, en líneas generales, coincidentes con los del análisis para toda la muestra.

En relación con los factores que han presentado una asociación significativa con la frecuencia de criptorquidia, tanto la terminación del parto por cesárea como la baja

edad gestacional aparecen descritos de forma casi constante como factores de riesgo en la mayoría de estudios realizados fuera de nuestro país. Esta consistencia contribuye a sustentar la validez de nuestras estimaciones para ambos factores, así como la del diseño epidemiológico empleado. En cuanto a la terminación del parto por cesárea, al igual que en el estudio de Berkowitz et al⁴, es difícil explicar la persistencia de su asociación con la criptorquidia tras controlar el posible efecto de confusión de variables como el parto de nalgas y aquellas otras relacionadas con una posible insuficiencia placentaria (bajo peso o menor edad gestacional).

Ha sido extensamente descrito en la bibliografía el efecto de una menor edad gestacional como factor de riesgo de criptorquidia^{3,4,11,12}. Algunos autores^{12,13} han observado que dicha asociación desaparece al ajustar por el peso del recién nacido; Akre¹² sugiere la po-

sibilidad de que existan mecanismos comunes determinantes de tal efecto. En nuestro estudio la edad gestacional se comporta como un factor de riesgo independiente del peso del recién nacido, lo que excluiría dicha posibilidad.

Es reseñable la asociación detectada entre la criptorquidia y el lugar de residencia de la madre antes del parto, con una mayor frecuencia en los hijos de las residentes en el distrito Costa-Alpujarra. Estos resultados, en la misma línea que los publicados hace algunos años en relación con los patrones de distribución geográfica de los niños intervenidos en el HUSC por orquidopexias¹⁶, apoyan la existencia de factores ambientales en la etiopatogenia de esta enfermedad. Las limitaciones metodológicas antes comentadas impiden realizar valoraciones concluyentes sobre estos resultados. Sin embargo, destaca que la asociación detectada en el análisis crudo reduzca su magnitud específicamente cuando se ajusta por la profesión del padre. Ello, unido a la tendencia al incremento en la frecuencia de criptorquidia observada para la profesión del padre en tareas agrícolas, está en consonancia con el papel de los factores ambientales relacionados con el medio agrícola y, por ende, con la posible asociación con la exposición ambiental a pesticidas y, en general, a disruptores endocrinos ambientales^{19,20,31-34}. Esta asociación, apoyada en el reconocido papel de las hormonas sexuales y el eje hipotálamohipofisario en la correcta embriogénesis y la maduración de los órganos reproductores masculinos^{11,21}, se ha propuesto para explicar la tendencia al incremento de malformaciones congénitas detectada en algunos estudios^{17,32,36}. En consonancia con esta hipótesis, un reciente estudio en la Comunidad Valenciana³⁶ asociaba la exposición agrícola de las madres durante el mes previo a la concepción y los primeros 3 meses de embarazo con un mayor riesgo de malformaciones congénitas en los recién nacidos, incluidas las hipospadias (malformación genital estrechamente relacionada con la criptorquidia). En

Dinamarca también se ha descrito un mayor riesgo de criptorquidia en hijos de madres que trabajaban en tareas de cultivos y jardinería¹⁷, pero no cuando era el padre quien realizaba este trabajo.

En resumen, nuestros resultados son, en términos generales, consistentes con lo establecido por los estudios epidemiológicos llevados a cabo en otros países, en relación con los principales factores de riesgo de la criptorquidia, a la par que abren una vía de investigación que debería ser continuada: la asociación con factores ambientales. En esta línea, sería muy interesante realizar estudios prospectivos de amplia base geográfica que recogieran la variabilidad espacial de diversas exposiciones ambientales de interés, como los pesticidas. En este sentido, la importantísima heterogeneidad en la frecuencia y la intensidad de uso de pesticidas dentro de un área geográfica relativamente pequeña y con un sistema homogéneo de atención sanitaria, como es Andalucía, ofrecen una oportunidad que no debería dejarse escapar.

Agradecimientos

El presente estudio no habría sido posible sin la colaboración de algunos profesionales del Hospital Universitario San Cecilio de Granada: del Servicio de Documentación Clínica, que facilitó el acceso a la base de datos de recién nacidos y a las historias clínicas maternas y neonatales, de las doctoras África Caño y Milagros Cruz (Servicio de Obstetricia y Ginecología), que permitieron consultar el libro de partos, y del doctor Juan Manuel Fernández García (Jefe de la Unidad de Endocrinología Infantil del Departamento de Pediatría), que permitió la revisión de las historias clínicas de la consulta.

Asimismo, los autores desean agradecer al Equipo Docente de la Escuela Andaluza de Salud Pública de Granada el apoyo recibido y las sugerencias positivas aportadas para la elaboración del manuscrito.

Bibliografía

1. Garat JM, Gosalbez R. Patología genital. En: Urología pediátrica. Barcelona: Salvat, 1987.
2. Swerdlow AJ, Higgins CD, Pike MC. Risk of testicular cancer in cohort of boys with cryptorchidism. *B Med J* 1997; 314: 1507-1511.
3. Møller H, Weidner IS. Epidemiology of cryptorchidism and hypospadias. *Epidemiology* 1999; 10: 352-354.
4. Berkowitz GS, Lapinski RH, Godbold JH, Dolgin SE, Holzman IR. Maternal and neonatal risk factors for cryptorchidism. *Epidemiology* 1995; 6: 127-131.
5. Husmann DA, Levy JB. Current concepts in the pathophysiology of testicular undescend. *Urology* 1995; 46: 267-276.
6. Berkowitz GS, Lapinski RH, Dolgin SE, Gazella JG, Bodian CA, Holzman IR. Prevalence and natural history of cryptorchidism. *Pediatrics* 1993; 92: 44-49.
7. Hutson JM, Hasthorpe S, Heyns C. Anatomical and functional aspects of testicular descent and cryptorchidism. *Endoc Rev* 1997; 18: 259-280.
8. Palmer JM. The undescended testicle. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1991; 20: 231-240.
9. Davies TW, Williams DR, Whitaker RH. Risk factors for undescended testis. *Int J Epidemiol* 1986; 15: 197-201.
10. Hjertqvist M, Damber JE, Bergh A. Cryptorchidism: a registry based study in Sweden on some factors of possible aetiological importance. *J Epidemiol Community Health* 1989; 43: 324-329.
11. Depue RH. Maternal and gestational factors affecting the risk of cryptorchidism and inguinal hernia. *Int J Epidemiol* 1984; 13: 311-318.

12. Akre O, Lipworth L, Cnattingius S, Sparen P, Ekblom A. Risk factor patterns for cryptorchidism and hypospadias. *Epidemiol* 1999; 10: 364-369.
13. Weidner IS, Møller H, Jensen TK, Skakkebaek N. Risk factors for cryptorchidism and hypospadias. *J Urol* 1999; 161: 1606-1609.
14. Czeizel AE. Maternal risk factors for cryptorchidism. *Epidemiol* 1995; 6: 638.
15. Morley R, Lucas A. Undescended testes in low birthweight infants. *Br Med J* 1987; 295: 753.
16. García-Rodríguez J, García-Martín M, Nogueras-Ocaña M, Luna-del-Castillo JD, Espigares M, Olea N et al. Exposure to pesticides and cryptorchidism: geographical evidence of a possible association. *Environ Health Perspect* 1996; 104: 1090-1095.
17. Weidner IS, Møller H, Jensen TK, Skakkebaek N. Cryptorchidism and hypospadias in sons of gardeners and farmers. *Environ Health Perspect* 1998; 106: 793-796.
18. Kristensen P, Irgens LM, Andersen A, Bye AS, Sundheim L. Birth defects among offspring of Norwegian farmers, 1967-1991. *Epidemiology* 1997; 8: 537-544.
19. Safe SH. Endocrine disruptors and human health —Is there a problem? An update. *Environ Health Perspect* 2000; 108: 487-493.
20. Olea N, Olea-Serrano MF. Oestrogens and the environment. *Eur J Cancer Prev* 1996; 5: 491-496.
21. Sharpe RM, Skakkebaek NE. Are oestrogens involved in falling sperm counts and disorders of the male reproductive tract? *Lancet* 1993; 341: 1392-1395.
22. Seres-Santamaria A, Quintana-Castilla A. Rasgos dermatoglicoficos en la criptorquidia. *An Esp Pediatr* 1988; 29: 456-458.
23. Montero C, Montero J, Álvarez F, Abuin S, Urrutia M. Estudio estadístico de una serie de criptorquidias. *Actas Urol Esp* 1992; 16: 133-139.
24. Delgado MA, Sánchez R, Uriondo MC, Rupérez O, Hernández MA, Mateo R. Análisis clinicoepidemiológico de 159 niños con criptorquidia. *Aten Primaria* 1997; 20: 444-448.
25. Nistal M, Jiménez-Heffernan JA. Rete testis dysgenesis. A characteristic lesion of undescended testes. *Arch Pathol Lab Med* 1997; 121: 1.259-1-264.
26. Comisión de Dirección. Memoria del Hospital Universitario San Cecilio 1996. Granada: Hospital Universitario San Cecilio, 1996.
27. Geffner ME, Lippe BM. Genetic and endocrinologic syndromes associated with cryptorchidism. En: Fonkalsrud EW, Mengel W, editores. *The undescended testis*. Chicago: Year Book Medical Publishers, 1981; 135-143.
28. McAninch JW. Padecimientos del testículo, escroto y cordón espermático. En: Tanagho EA, McAninch JW, editores. *Urología general de Smith (I)* (10.ª ed.). México: El Manual Moderno, 1993; 641-645.
29. Kleinbaum DG. *Statistics in the health sciences. Logistic regression. A self-learning text*. Nueva York: Springer-Verlag, 1994.
30. SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows versión 9.0. Copyright® SPSS Inc. Chicago, 1999.
31. Giwercman A, Skakkebaek NE. The human testis —an organ at risk? *Int J Androl* 1992; 15: 373-375.
32. Giwercman A, Carlsen E, Keiding N, Skakkebaek NE. Evidence for increasing incidence of abnormalities of the human testis: a review. *Environ Health Perspect* 1993; 101 (Supl 2): 65-71.
33. Anónimo. Male reproductive health and environmental oestrogens [editorial]. *Lancet* 1995; 345: 933-935.
34. Kennedy WA, Snyder HM. Paediatric andrology: the impact of environmental pollutants. *BJU Int* 1999; 83: 195-200.
35. Scorer CG. The descent of the testis. *Arch Dis Child* 1964; 39: 605-609.
36. García AM, Fletcher T, Benavides FG, Orts E. Parental agricultural work and selected congenital malformations. *Am J Epidemiol* 1999; 149: 64-74.