

## EVALUACIÓN Y TRATAMIENTO DE LA CRIPTORQUIDIA: GUÍA DE LA AUA

Translation courtesy of Sociedad Colombiana de Urología (SCU)

Thomas F. Kolon, Julia S. Barthold, Linda A. Baker, Laurence S. Baskin, Cheryl G. Baxter, Earl Y. Cheng, Mireya Diaz, C. D. Anthony Herndon, Peter A. Lee, Carl J. Seashore, Gregory E. Tasian

### RESUMEN

**Objetivo:** La criptorquidia o testículo no descendido (UDT por sus siglas en inglés) es uno de las patologías pediátricas de las glándulas endocrinas masculina más comunes y es el trastorno genital que más se identifica en el nacimiento. Las principales razones para manejar la criptorquidia son: aumento del riesgo de deterioro del potencial de fertilidad, malignidad testicular, torsión y/o hernia inguinal asociada. Tanto su manejo como diagnóstico ha evolucionado de manera significativa durante los últimos 50 años. Actualmente el tratamiento estándar en los Estados Unidos es la orquidopexia (llamada también orquiopexia en la literatura), o la reposición quirúrgica de los testículos dentro del saco escrotal; la terapia hormonal tiene menos defensores. Sin embargo, la orquidopexia exitosa puede reducir, pero no prevenir, las posibles secuelas a largo plazo en individuos susceptibles. El propósito de esta guía es brindar a los médicos y al personal de salud no médico (atención primaria y especialistas) un consenso de principios y tratamiento para el manejo de la criptorquidia. Los miembros del panel son representantes de diversas especialidades médicas (urología pediátrica, endocrinología pediátrica, pediatría general).

**Métodos:** La principal fuente de evidencia para estas guías fue una revisión sistemática llevada y extracción de datos que se realizó como parte de la Revisión sobre la Efectividad Comparativa de la Agencia para la Investigación y Calidad en Salud (AHRQ) cuyo título es: Evaluación y Tratamiento de la Criptorquidia (*Evaluation and Treatment of Cryptorchidism*) (2012). Este reporte incluyó búsquedas rigurosas en MEDLINE, Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature (CINAHL), y EMBASE para estudios en idioma inglés, publicados desde enero de 1980 hasta febrero de 2021, relacionados con criptorquidia. Con el fin de incluir manuscritos publicados recientemente y aumentar la evidencia suministrada en el informe original de la AHRQ, la Asociación Americana de Urología (AUA) adicionalmente realizó búsquedas complementarias en PubMed y EMBASE para identificar artículos relevantes entre enero de 1980 y marzo de 2013, que fueran revisiones sistemáticas utilizando una metodología desarrollada *a priori*. En total, esta búsqueda encontró 704 estudios, después de exclusiones, que se utilizaron como base de los enunciados presentados en estas guías a manera de estándar, recomendaciones u opciones. Cuando existió evidencia suficiente, la evidencia de una acción clínica determina se le asignó una calificación de su grado de recomendación como A (alta), B (moderada) o C (Baja). En ausencia de evidencia suficiente, la información adicional se presenta en forma de principios clínicos y opinión de expertos. En 2018, esta guía se sometió a su primera actualización de la revisión de la literatura (ULR por sus siglas en inglés), donde se evaluó nueva evidencia utilizando la misma metodología desarrollada *a priori* para la guía original. El período de búsqueda de la ULR abarcó desde marzo de 2013 hasta octubre de 2018. Se incluyeron en total 93 referencias en la base de evidencia de la ULR, donde el panel de la ULR no encontró nueva evidencia suficiente para cambiar los enunciados de la guía existente o para desarrollar nuevos enunciados. No obstante, se agregaron datos adicionales de soporte a la bibliografía de la presente guía para enfatizar la importancia de asesorar a los padres que esperan su bebé o que acaba de nacer, sobre el riesgo potencial de criptorquidia que se asocia a factores de riesgo de la madre.

## ENUNCIADOS DE LA GUÍA

### Diagnóstico

1. El profesional de salud debe obtener la historia prenatal al hacer la valoración inicial de los niños con sospecha de criptorquidia. (Estándar; Fuerza de la evidencia: Grado B)
2. Los profesionales de atención primaria deben palpar los testículos para determinar sus cualidades y posición en cada visita de control recomendada. (Estándar; Fuerza de la evidencia Grado B)
3. Los profesionales de la salud deben remitir al cirujano especialista idóneo a los niños con antecedente de criptorquidia (detectada en el nacimiento), y en los cuales no se ha producido el descenso del testículo de manera espontánea durante los primeros 6 meses de vida (corregidos para la edad gestacional), para una evaluación oportuna. (Estándar; Fuerza de la evidencia: Grado B)
4. Los médicos deben remitir a los niños con posible criptorquidia de reciente diagnóstico (adquirida) después de los seis meses (corregidos para la edad gestacional), a un cirujano especialista idóneo. (Estándar; Fuerza de la evidencia: Grado B)
5. Los médicos deben consultar de inmediato a un especialista idóneo por niños fenotípicamente masculinos con testículos bilaterales no palpables para evaluación de un posible trastorno del desarrollo sexual (DSD por sus siglas en inglés). (Estándar; Fuerza de la evidencia: Grado A)
6. Los médicos no deben hacer ecografías (US) u otra modalidad de imágenes en niños con criptorquidia antes de remitirlos, ya que estos estudios rara vez ayudan en la toma de decisiones. (Estándar; Fuerza de la evidencia: Grado B)
7. Los médicos deben evaluar la posibilidad de un trastorno del desarrollo sexual (DSD) cuando hay un aumento de la severidad de las hipospadias con la criptorquidia. (Recomendación; Grado Evidencia: Grado C)
8. En niños con testículos bilaterales no palpables, que no tienen hiperplasia suprarrenal congénita (HSC), los médicos deberán medir el nivel de la sustancia inhibidora mülleriana (MIS u niveles de hormona anti-mülleriana [AMH]), y considerar pruebas hormonales adicionales, para evaluar presencia de anorquia. (Opción; Fuerza de la evidencia: Grado C)
9. En niños con testículos retráctiles, los profesionales deben evaluar la posición de los testículos al menos una vez al año, para monitorear su ascenso secundario. (Estándar; Fuerza de la evidencia: Grado B)

### Tratamiento

10. Los profesionales de la salud no deberán utilizar terapia hormonal para inducir el descenso de los testículos, ya que la evidencia muestra bajas tasas de respuesta y no hay evidencia suficiente que evalúa su eficacia a largo plazo. (Estándar; Fuerza de la evidencia: Grado B).
11. En ausencia de descenso de los testículos de forma espontánea durante los primeros seis meses (corregida para la edad gestacional), los especialistas deberán realizar la cirugía durante el siguiente año. (Estándar; Fuerza de la evidencia: Grado B).

12. En niños prepuberales con testículos criptorquídicos/no descendidos palpable, los cirujanos deberán realizar una orquidopexia escrotal o inguinal. (Estándar; Fuerza de la evidencia: Grado B)
13. En niños prepuberales con testículos no palpables, los cirujanos deberán hacer una evaluación bajo anestesia para reevaluar la palpabilidad de los testículos. Si no se logran palpar, se deberá realizar una exploración quirúrgica y, si está indicado, realización de orquidopexia abdominal. (Estándar; Fuerza de la evidencia: Grado B)
14. En el momento de la exploración de los niños con testículos no palpables, el cirujano deberá identificar el estado de los vasos para ayudar a determinar el curso de acción. (Principio clínico)
15. En niños con un testículo contralateral normal, el cirujano podría realizar una orquiectomía (retirar el testículo no descendido), si el niño tiene un testículo contralateral normal y vasos testiculares o conducto deferente muy cortos, testículo dismórfico o muy hipoplásico, o esté en edad pre-puberal. (Principio clínico).
16. Los médicos deben informar a los niños con historia de criptorquidia y/o monorquidia y a sus padres, sobre los posibles riesgos a largo plazo y proporcionar educación sobre el riesgo de infertilidad y de cáncer. (Principio Clínico)

## INTRODUCCIÓN

### Propósito

**Objetivo:** La criptorquidia o testículo no descendido (UDT por sus siglas en inglés) es uno de las patologías pediátricas de las glándulas endocrinas masculina más comunes y es el trastorno genital que más se identifica en el nacimiento. Las principales razones para manejar la criptorquidia son: aumento del riesgo de deterioro del potencial de fertilidad, malignidad testicular, torsión y/o hernia inguinal asociada. Tanto su manejo como diagnóstico ha evolucionado de manera significativa durante los últimos 50 años. Actualmente el tratamiento estándar en los Estados Unidos es la orquidopexia (llamada también orquiopexia en la literatura), o la reposición quirúrgica de los testículos dentro del saco escrotal; la terapia hormonal tiene menos defensores. Sin embargo, la orquidopexia exitosa puede reducir, pero no prevenir, las posibles secuelas a largo plazo en individuos susceptibles. El propósito de esta guía es brindar a los médicos y al personal de salud no médico (atención primaria y especialistas) un consenso de principios y tratamiento para el manejo de la criptorquidia. Los miembros del panel son representantes de diversas especialidades médicas (urología pediátrica, endocrinología pediátrica, pediatría general).

### Métodos:

**Calidad de los Estudios y Determinación de la Solidez de la Evidencia.** La principal fuente de evidencia para estas guías fue una revisión sistemática llevada a cabo y extracción de datos que se realizó como parte de la Revisión sobre la Efectividad Comparativa de la Agencia para la Investigación y Calidad en Salud (AHRQ) cuyo título es: Evaluación y Tratamiento de la Criptorquidia (*Evaluation and Treatment of Cryptorchidism*) (2012). Este reporte incluyó búsquedas rigurosas en MEDLINE, Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature (CINAHL), y EMBASE para estudios en idioma inglés, publicados desde enero de 1980 hasta febrero de 2021, relacionados con criptorquidia. Con el fin de incluir manuscritos publicados recientemente y aumentar la evidencia suministrada en el informe original de la AHRQ, la Asociación Americana de Urología (AUA) adicionalmente realizó búsquedas complementarias en PubMed y EMBASE para identificar artículos relevantes entre enero de 1980 y marzo de 2013,

que fueran revisiones sistemáticas utilizando una metodología desarrollada *a priori*. En total, esta búsqueda encontró 704 estudios, después de exclusiones, que se utilizaron como base de los enunciados presentados en estas guías a manera de estándar, recomendaciones u opciones.

La calidad de los estudios individuales se calificó como alta, moderada o baja, de acuerdo con instrumentos adaptados a diseños de estudios específicos. Los estudios aleatorizados controlados (EACs) se evaluaron utilizando la herramienta Cochrane para el Riesgo de Sesgo.<sup>1</sup> Se evaluaron estudios de cohorte convencionales, estudios de casos control, o series de casos diagnósticos que presentaron datos sobre las características de la prueba, utilizando la herramienta QUADAS-2<sup>2</sup>, que evalúa la calidad de los estudios de precisión diagnóstica. Los estudios de cohorte, con una comparación de interés, se evaluaron con el instrumento del Proyecto de Revisión de Efectividad del Medicamento.<sup>3</sup> La clasificación de los grados de evidencia es conceptualmente diferente a la calidad de los estudios individuales. Los grados de evidencia se refiere a la evidencia disponible sobre un tema en particular, en el que se debe considerar el diseño del estudio, la calidad del estudio individual, la consistencia de los hallazgos entre estudios, el tamaño de la muestra, generalización de la muestra, los escenarios y los tratamientos para los fines de la guía. La AUA clasifica el grado de evidencia en Grado A (EACs bien ejecutados o estudios observacionales excepcionalmente sólidos), Grado B (EACs con algunas limitaciones en la ejecución o a capacidad para generalizar, o estudios observacionales generalmente sólidos); o Grado C (estudios observacionales que son inconsistentes, tienen un tamaño de muestra pequeño u otros problemas que pudieran confundir la interpretación de los datos). La calidad de la evidencia fue variable, dependiendo del tema examinado. En muchos temas epidemiológicos, hubo una combinación de estudios con tamaños de población moderado a grande, algunos de ellos prospectivos, siendo éste el principal problema, así como la consistencia de los hallazgos. Cuando la evidencia fue consistente, se calificaba como B, de lo contrario era C. Para temas relacionados con el manejo, generalmente los estudios eran cohortes no aleatorizados de tamaño moderado, o estudios aleatorizados de tamaño pequeño a moderado. Nuevamente {- el problema clave era la consistencia de los hallazgos y se aplicaron los mismos criterios ya descritos anteriormente. Setenta por ciento de los enunciados calificados se consideraron nivel B (muchos según la premisa de la AUA de calidad moderada, certeza moderada).

**Nomenclatura de la AUA: Vinculando el Tipo de Enunciado con la Solidez de la Evidencia.** El sistema de nomenclatura de la AUA explícitamente vincula el grado de la evidencia y el criterio del panel con relación al balance entre beneficios y riesgos/cargas.<sup>4</sup>

Los **estándares** son enunciados directivos sobre si una decisión se debe tomar (cuando los beneficios superan los riesgos/cargas) o no tomarla (cuando los riesgos/cargas superan los beneficios), en base a la evidencia Grado A o Grado B. Las **Recomendaciones** son enunciados directivos de que una decisión debería tomarse (los beneficios superan los riesgos/cargas) o no debe tomarse (cuando los riesgos/cargas superan los beneficios), de acuerdo con evidencia Grado C. Las **Opciones** son enunciados no directivos que dejan la decisión de tomar o no una acción en manos del clínico y del paciente, porque el balance entre los beneficios y riesgos/cargas pareciera ser relativamente similar o no está claro; la decisión se basa en la evaluación completa de la historia clínica previa del paciente, la calidad de vida actualmente, las preferencias y valores. Las **Opciones** pueden estar respaldadas por evidencia Grado A, B o C.

En algunos casos, la revisión reveló publicaciones insuficientes para abordar ciertos temas basados en evidencia; por lo tanto, algunos enunciados se presentan como *Principios clínicos* o como *Opiniones de experto*, logrando el consenso mediante la técnica de Delphi modificada, en caso de presentarse diferencias de opinión.<sup>5</sup> Un **Principio clínico** es un enunciado acerca de un componente de la atención clínica que es ampliamente aceptado por los urólogos u otros clínicos, de la cual puede haber o no evidencia en la literatura médica. La **Opinión de experto** se

refiere a un enunciado, generada por consenso del panel, el cual se basa en la formación clínica, experiencia, conocimientos y criterio de los miembros, para lo cual no existe evidencia.

**Limitaciones de la Literatura.** Las limitaciones de la literatura identificadas tanto por las revisiones de la AHRQ y de la AUA incluyen: (1) falta de estudios que evalúen el valor de las pruebas de estimulación hormonal, desenlaces a largo plazo en la de la fertilidad, así como inconsistencias al reportar la edad al momento del diagnóstico y/o del tratamiento; (2) escasa información acerca de la efectividad de las imágenes diferentes al ultrasonido (US) y a la resonancia magnética (MRI); (3) evidencia de bajo nivel respecto a la efectividad del manejo quirúrgico diferente a la orquidopexia primaria, acompañado de la falta de una definición estandarizada de éxito, duración del seguimiento, reporte de complicaciones y control de variables de confusión por indicación; (4) control inconsistente de las variables de confusión entre los estudios que evalúan la epidemiología de la criptorquidia. Esto pudiera ser el resultado de cierta falta de certeza con relación a los factores etiológicos que se asocian fuerte y consistentemente con criptorquidia.

**Revisión por Pares.** La AUA llevó a cabo un extenso proceso de revisión por pares. El proyecto inicial de esta Guía se distribuyó a 84 pares revisores de diversas especialidades, incluyendo a quienes participaron a través de comentarios abiertos; 43 respondieron con comentarios. El panel revisó y discutió todos los comentarios presentados y revisó el borrador según fue necesario. Una vez finalizado el proceso, la Guía se presentó para su aprobación ante el Comité de Guías de Práctica (PGC). Posteriormente se presentó ante la Junta Directiva de la AUA para su aprobación final.

## Antecedentes

### Definiciones

La criptorquidia o testículos no descendidos (UDT, por sus siglas en inglés), se define como la falla en el descenso de un testículo a su posición en el escroto. Esta situación se refiere generalmente a un testículo que está presente, pero en una posición extra escrotal; sin embargo, también puede conducir a identificar la ausencia de un testículo. En este último caso, el testículo suele denominarse *evanescente*; de acuerdo con la evidencia que sugiere que inicialmente se encontraba presente, pero desapareció durante el desarrollo, muy probablemente por torsión del cordón espermático o por un accidente vascular.

La criptorquidia *congénita* se refiere a un testículo que está fuera del escroto desde el nacimiento. En la criptorquidia *adquirida* los testículos están dentro del escroto al nacer, pero posteriormente se identifican fuera del escroto. En caso de criptorquidia los testículos pueden estar en posición *pre-escrotal* (por encima o en la entrada del escroto), en la *bolsa inguinal superficial* (distal y lateral al anillo inguinal externo, anterior al músculo recto), en el *anillo inguinal externo* (o pre-púbico), *canalicular* (dentro del conducto inguinal), *ectópico* (más comúnmente perineal) o *abdominal* (“asomándose” a través de, o proximal al anillo inguinal interno, o cerca de la vejiga, los vasos ilíacos o el riñón).

En la criptorquidia adquirida los testículos se consideran *ascendentes*, cuando aparentemente el cambio de una posición dentro del escroto a fuera del escroto se produce de manera espontánea en algún momento después del nacimiento, o *atrapados*, cuando dicho cambio ocurre después de una cirugía inguinal previa. Un testículo *retráctil* es aquel que inicialmente se encuentra fuera del escroto a la examinación o se mueve fácilmente fuera del escroto, (con frecuencia asociado a un reflejo cremastérico vigoroso), pero que puede nuevamente ponerse manualmente en posición estable dependiente en el escroto y permanecer allí sin tensión al menos temporalmente. Un testículo *atrófico* es aquel que experimenta una pérdida significativa de volumen luego de

cirugía inguinal o testicular, o debido a una localización extra escrotal prolongada, o por un fallo primario del desarrollo.

## Epidemiología

**Prevalencia/Incidencia de Criptorquidia Congénita vs. Adquirida.** A pesar de que el diagnóstico o tratamiento retardado de la criptorquidia más allá del período neonatal está bien documentado, no hay claridad sobre el porcentaje relativo de casos de verdadero ascenso testicular versus casos congénitos que no son identificados y/o no se remitieron tempranamente para su evaluación.<sup>6-9</sup> Sin embargo, la mayor parte de los datos respalda firmemente la existencia de criptorquidia adquirida como un fenómeno real, cuya prevalencia pudiera ser similar a la de la criptorquidia congénita. En un estudio poblacional de registro de salud, la criptorquidia fue diagnosticado frecuentemente después del periodo neonatal y no hubo diferencias específicas por edad entre el tiempo del diagnóstico y la corrección quirúrgica.<sup>10</sup> Igualmente, en estudios de cohorte de nacimiento<sup>9,11,12</sup>, los testículos supraescrotales se diagnosticaron por primera vez en aproximadamente un 2% de los niños examinados longitudinalmente con intervalos de hasta 10 años. El descenso espontáneo de testículos con criptorquidia congénita se produjo en 35-43% de los niños recién nacidos, a quienes se hizo un seguimiento longitudinal, usualmente antes de los 3 meses de edad<sup>9,11,12</sup>, pero puede producirse un re-ascenso (criptorquidia recurrente) que fue reportado en el 22% de los niños en un estudio prospectivo reciente<sup>13</sup>. En una población de referencia, Wenzler y colaboradores<sup>14</sup> documentaron descenso espontáneo en 24% de los niños que se presentó antes de los 4 meses y ninguno a los 6 meses o después, para un total de 6,9% de niños en los que se presentó en el primer año de vida. La tasa global de descenso espontáneo en este último estudio puede ser baja debido a que la población de referencia posiblemente excluyó casos de descenso espontáneo durante el periodo neonatal temprano.

Sijstermans y colaboradores<sup>15</sup> recopilaron una revisión sistemática en la cual se estimó la prevalencia de criptorquidia según diferentes edades y pesos al nacer (Tabla 1). Ellos identificaron 97 artículos, pero solo 49 fueron elegibles. Estos estudios se llevaron a cabo entre 1934 y 2006. Treinta y ocho estudios (83%) fueron prospectivos y los otros once fueron retrospectivos, para un total de más de 704,000 niño. Cincuenta por ciento de los estudios utilizaron una definición formal para identificar y diagnosticar criptorquidia, a pesar de que estas definiciones varían ampliamente. Diez por ciento de los artículos utilizaron la definición de Scorer<sup>16</sup> que considera todos los testículos que se encuentran al menos 4 cm por debajo de la cresta púbica en varones a término (2,5 cm en varones pre-término) como descendidos; 41% incluyeron la localización en la definición y 13% excluyeron los testículos altos en el escroto.

**Tabla 1: Prevalencia de criptorquidia**

	<b>Características del estudio</b>	<b>Estimados</b>
Recién nacidos	23 estudios	
Todos		0,1-9,0%
<2,5 kg		1,1-45,3%
>2,5 kg		1,0-4,6%
U mes		
Todos		1,0-1,2%
Tres meses	7 estudios	
Todos		0,7-1,9%
<2,5 kg		1,7-5,2%
>2,5 kg		0,9-1,6%
Un año	6 estudios	
Todos		1,1%-2,1%

<2,5 kg		1,9-7,3%
>2,5 kg		1,0-1,5%
Tres años		0,8-2,5%
Seis años		0,0-2,6%
Ocho años		0,0-6,3%
Diez años		0,0-3,6%
Once años		0,0-6,6%
Trece años		0,0-4,0%

\*Adaptado de Sijstermans K, Hack WW, Meijer RW et al: The frequency of undescended testis from birth to adulthood: a review. Int J Androl 2008; **31**: 1.

Podemos ver que para los niños de hasta un año de edad y de peso normal, las estimaciones son bastante estables; en tanto que, para el mismo rango de edad, pero con bajo peso al nacer, hay una gran variabilidad. Este grupo etario representa el 57% de los estudios, con más de 591.000 lactantes. Es importante destacar, como lo indican los autores del compendio, que el bajo peso al nacer y la premadurez, con frecuencia se utilizaron como sinónimos. La prevalencia para los niños mayores e iguales a tres años nuevamente es bastante estable, entre cero y 6,6%. Además del peso al nacer y la premadurez, los autores señalan que la falta de diferenciación entre criptorquidia congénita (nunca descendieron desde el nacimiento) y adquirida (previamente estaban en el escroto) pudiera explicar las diferencias en las tasas. La diferencia entre criptorquidia congénita y adquirida no pudo hacerse en la mayoría de estos estudios, pues solo 5 (11%) de los estudios revisados incluyeron datos con documentación sobre la posición testicular previa.

En un estudio poblacional de 819.111 niños no sindrómicos en Dinamarca, Jensen y colegas analizaron las asociaciones entre peso al nacer, premadurez y la presencia de criptorquidia, la cual ocurre en 14,1 casos de 1.000 niños.<sup>17</sup> Al corregir el peso al nacer para la edad gestacional, solamente los niños en el quintil más bajo (<20 percentil) se encontraban en mayor riesgo de presentar criptorquidia (OR 1,4, IC 95% 1,3-1,5).

Barthold y González (2003)<sup>18</sup> llevó a cabo una revisión de los problema epidemiológicos relevantes de la criptorquidia adquirida. Uno de los aspectos que abordaron fue la incidencia de ascenso testicular entre niños con testículos totalmente descendidos al nacer. Once estudios han reportado estos casos (ver la tabla de evidencia en el Anexo A). Los estudios revisados por estos autores llevaron a cabo un largo seguimiento en el cual se registró la posición testicular normal antes de diagnosticar el ascenso testicular. La media de edad al momento de la cirugía en la mayoría de las series fue de once años. Encontraron que el ascenso testicular suele ser unilateral y más probablemente localizado en posición distal al anillo inguinal (pre-escrotal, bolsa inguinal superficial o escrotal alta).

**Susceptibilidad Genética.** En un gran estudio poblacional en gemelos, Jensen y colaboradores observaron un aumento de las tasas de concordancia de la criptorquidia en función de las relaciones familiares: 1,8% en varones no relacionados; 2,4-4,3% en medios hermanos; 7,5% en hermanos de padre y madre; y 16,7% en gemelos dicigóticos y 26,7% en gemelos monocigóticos.<sup>19</sup> Estos datos sugieren que tanto los factores genéticos y ambientales desconocidos, contribuyen al riesgo de criptorquidia.

Modelos en animales de criptorquidia, principalmente en ratones knockout, han identificado el factor de insulina tipo 3 (*INSL3*) y su receptor: el receptor 2 del péptido de la familia de la relaxina / similar a la insulina (*RXFP2*), conocido también como receptor rico en leucina tipo 8 acoplado a proteína G (LGR8), como moléculas involucradas en la génesis de la criptorquidia. Sin embargo, a pesar de la gran cantidad de estudios que abarcan a más de 1.000 pacientes tamizados para mutaciones en los genes *INSL3* y *RXFP2*, se han identificado pocas variantes exónicas claras que pudieran ser probables mutaciones funcionales (ver Tabla 2), y existe una pobre

correlación entre esas variantes y el fenotipo clínico.<sup>20</sup> Mientras que la mutación T222P del *RXFP2* reduce significativamente la señalización de *INSL3* experimentalmente<sup>21</sup>, también se encuentra en controles normales.<sup>22, 23</sup>

**Tabla 2: Resumen de variantes exónicas en *INSL3* y *RXFP2* en criptorquidia**

Gen	Número de estudios	Casos	Controles	Variantes exónicas
INSL3	15 (2000-08)	30/1650 (1,8%)	0/>1000	V18M, P49S, W69R, R73X, T86M, P93L, R102C, R102H, R105H, N110K
LGR8	7 (2002-11)	43/1474 (2,9%)	16/2026 (0,8%)	T222P

Otros dos genes que son candidatos potenciales son, el receptor androgénico (*AR*), y el receptor estrogénico alfa (*ESR1*), que están involucrados en la función de la hormona sexual. El exón 1 del gen *AR* codifica secuencias repetidas de poliglutamina (CAG) y poliglicina (GGN) altamente polimórficas. Estudios *in vitro* han demostrado que la expansión de la repetición CAG o la delección GGN, se asocian con una disminución de la actividad de transcripción del receptor.<sup>24</sup> Cinco cohortes diferentes<sup>24-28</sup> han examinado la posible asociación entre las repeticiones exónicas de *AR* y criptorquidia, al evaluar la diferencia en el número promedio de repeticiones entre casos y controles (ver la tabla de evidencia en el Anexo B). Tres de estos estudios no identificaron diferencias en la longitud de la repetición entre casos y controles, uno reportó aumento de la longitud de la repetición CAG en dos subgrupos pequeños de niños portugueses (seis con criptorquidia bilateral y siete unilateral con persistencia del conducto peritoneo-vaginal (processus vaginalis) contralateral),<sup>28</sup> y el estudio más grande reportó reducción de las repeticiones CAG en varones hispanos de California con criptorquidia.<sup>25</sup> La longitud de la repetición GGN fue mayor en casos de criptorquidia que en controles en un estudio.<sup>24</sup>

En el caso del gen *ESR1*, los esfuerzos se han concentrado en la posible diferencia en la frecuencia de distribución de los alelos A y G, entre casos y controles para SNP12 (rs6932902). Este SNP12 se ha etiquetado como el SNP marcador del haplotipo AGATA del 5-SNP. Estas distribuciones de frecuencia de los alelos se han evaluado en tres grupos de casos y controles independientes, de tres etnias diferentes, con resultados dispares (ver la tabla de evidencia en el Anexo C). Se ha encontrado que el alelo A confiere susceptibilidad a los hombres japoneses<sup>29</sup>, (OR 1,99, IC 95% 1,07, 3,67), pareciera ofrecer protección entre los hombres caucásicos de Italia (OR 0,5, IC 95% 0,28, 0,90)<sup>30</sup>, y mostró falta de asociación entre una cohorte de múltiples etnias en Estados Unidos.<sup>31</sup> En este último caso, la frecuencia del alelo para G fue significativamente diferente entre los casos moderados y severos (OR 10,0, IC 95% 1,2, 78,2).

En resumen, a pesar de que se sugiere que los locus genómicos pueden contribuir a la susceptibilidad a la criptorquidia, en este momento la evidencia es débil y posiblemente se deba a la naturaleza multifactorial del rasgo, a la manifestación fenotípica heterogénea de la criptorquidia, así como a la falta de evaluación simultánea de posibles interacciones génicas-ambientales.

#### *Agregación Familiar*

Dos estudios han explorado el riesgo de testículos no descendidos – UDT, en un individuo con historia familiar. Elert y colaboradores<sup>32</sup> evaluaron el riesgo familiar en un grupo de 374 casos y 374 controles en Alemania. Se identificaron casos en niños y hombres que se sometieron a cirugía para UDT entre 1989 y 2001. La media de edad



de estos varones era de 6 años. (rango 1-39 años). Encontraron que 85 casos (23%) v. 28 controles (7,5%) tenía uno o más miembros de la familia con UDT, para un riesgo global de 3,6 (IC 95% 2,3, 5,7). El mayor riesgo se encontró cuando el miembro de la familia era un hermano (IC 95% 6,9 [2,7, 17,9]), seguido de un tío (IC 95% 5,2 [1,8, 15,4]) y luego por el padre (IC 95% 4,6 [2,0, 10,6]).

El segundo estudio fue un gran estudio poblacional, realizado en Dinamarca entre 1977 y 2005.<sup>33</sup> Se identificaron los niños daneses de los Sistemas de Registro Civil y sus familiares de la base de datos de Relaciones Familiares Danesas. La condición de criptorquidia se obtuvo a través del Registro del Atlas del Hospital Danés. Utilizando estas fuentes de datos, de 42.105 casos, 20.398 (48,5%) se confirmaron con cirugía. La medida de riesgo utilizada por los autores es el índice de riesgo de ocurrencia (RRR por sus siglas en inglés), el índice entre la prevalencia de criptorquidia en individuos con un probando (pariente mayor afectado) y la prevalencia de criptorquidia en individuos con parientes conocidos de la misma clase, pero ninguno de ellos es un probando. En el caso de parejas de gemelos, se aplicó un promedio ponderado de la contribución de gemelos dicigóticos y monocigóticos. Dada su distribución casi igual en esta cohorte, se asignó a cada uno una ponderación de 0,5. El RRR fue de 10,1 (IC 95%: 7,78, 13,1) en gemelos, 3,52 (IC 95%: 3,26, 3,79) en hermanos, 2,31 (IC 95%: 2,09, 2,54) en hijos, 2,12 (IC 95%: 1,74, 2,60) en medios hermanos por madre y 1,28 (IC 95%: 1,01, 1,61) en medios hermanos por padre. Esto llevó a los autores a concluir que la contribución materna es mayor que la paterna, sugiriendo una herencia ligada al cromosoma X o una combinación de factores genéticos y el entorno materno. Elert y colaboradores<sup>32</sup> observaron hallazgos similares en una cohorte mucho más pequeña, pero no encontraron diferencia en las tasas de herencia materna o paterna.

**Exposición Ambiental.** En la literatura reciente se ha hablado de la posibilidad de que químicos del medio ambiente alteren el desarrollo normal del tracto reproductivo. Existe una gran preocupación de que las sustancias químicas que alteran el sistema endocrino puedan estar relacionados con anomalías del tracto reproductivo en hombre que pudieran tener una etiología común, incluyendo la criptorquidia (algunas veces llamada “síndrome de disgenesia testicular”).<sup>34, 35</sup> Esta preocupación surgió debido a que se ha reportado un mayor riesgo relacionado con la exposición temprana de la madre al dietilstilbestrol (DES).

#### *Químicos Ambientales*

No es posible hacer un resumen cuantitativo del efecto potencial de la exposición a pesticidas y el riesgo de criptorquidia debido a la gran variabilidad en el diseño de los estudios, en la exposición y en la evaluación de los desenlaces y la medición. Virtanen y Adamsson (2012)<sup>36</sup> resumieron cualitativamente 18 estudios en 2012. Dos grandes estudios ecológicos con adecuada solidez encontraron resultados diferentes de acuerdo con el uso de plaguicidas en el área; uno con una asociación positiva significativa y el otro con una asociación positiva no significativa. Diez estudios que evaluaron la exposición en términos de la ocupación de los padres, principalmente en agricultura y jardinería, también tuvieron suficiente solidez. Los resultados difirieron con cuatro estudios que indicaron una asociación positiva significativa, tres mostraron asociaciones no significativas, y tres estudios reportaron una disminución del riesgo. Seis estudios evaluaron la exposición en términos de niveles de plaguicida en muestras biológicas, evaluando la exposición en una forma más directa, pero no fueron concluyentes debido al reducido tamaño de la muestra.

Ha habido una serie de estudios con casos control evaluando otros químicos, tales como los bifenilos policlorados (PCBs), dioxinas, ignífugos y ftalatos. Estos estudios han sido con muestras pequeñas y no han demostrado significancia estadística.<sup>36-41</sup>

#### *Estacionalidad de la Incidencia*

Mamoulakis y colaboradores <sup>42</sup> examinaron la importancia de las tendencias estacionales en la incidencia de criptorquidia entre más de 209.000 niños nacidos vivos en Grecia, entre 1995 y 1999. La incidencia de casos al nacer fue cíclica, con un pico en marzo (61,0) y una meseta en septiembre (36,1). Luego de las exclusiones, se identificaron 583 casos de verdadera criptorquidia. Los autores reportaron que los niveles maternos de la gonadotropina coriónica humana (hGC) a las 26 semanas de gestación eran menores durante los meses de invierno y sugieren que una baja temperatura ambiental puede influir sobre los niveles de hGC y por ende influyen en la fase inguinoescrotal del descenso de los testículos. Sin embargo, la relevancia de este hallazgo es cuestionable, debido a que los autores no compararon los niveles de hGC en embarazos con fetos con y sin criptorquidia, adicionalmente los niveles de la hGC son normalmente muy bajos después del primer trimestre.

Otros tres estudios llevados a cabo en países europeos con un gran número de casos de criptorquidia fueron citados, donde el mes de marzo es donde se presenta un pico en la incidencia de nacimientos con criptorquidia. Un cuarto estudio en los Estados Unidos de América encontró dos picos: uno durante septiembre a noviembre, cuando se observó una meseta en los otros estudios, y un segundo pico más pequeño entre marzo y mayo.

### **Entorno Materno**

#### *Índice de Masa Corporal de la Madre (IMC)*

Adams y colaboradores <sup>43</sup> llevaron a cabo un estudio poblacional con casos control, utilizando datos del registro de nacimientos del Estado de Washington durante el período de 1992-2008. Los autores discuten tres posibles mecanismos relacionados con obesidad materna y el riesgo de criptorquidia e hipospadias. Estos son: (1) los niveles de hormonas circulantes; (2) una menor calidad de la dieta en general, y la concentración de micronutrientes en sangre; (3) alteración de la glicemia en ayunas y de tolerancia a la glucosa antes y durante el embarazo. Cinco controles seleccionados aleatoriamente del mismo año de nacimiento fueron asignados a cada uno de los 3.946 casos de criptorquidia. En 30% de los casos y en el 28% de los controles faltó el IMC materno. La criptorquidia e hipospadias pueden ser más comunes en los primeros embarazos. El peso corporal de la madre se obtuvo de los certificados de nacimiento, mientras que la talla se tomó de la licencia de conducir antes del 2003, y de los certificados de nacimiento a partir de 2003. El IMC se categorizó utilizando los rangos de la Organización Mundial de la Salud (OMS). No hubo asociación entre el IMC y la incidencia de criptorquidia, de acuerdo con los índices de probabilidad (OR) ajustados para el año de nacimiento, la edad de la madre, la educación, paridad, raza y tabaquismo durante el embarazo. Basado en un grupo de referencia de madres con peso normal, el OR para madres de bajo peso fue de 1,14 (IC 95% 0,93, 1,39); para las madres con sobrepeso 1,03 (IC 95% 0,93, 1,14) y para las madres obesas 0,99 (IC 95% 0,89, 1,11). De manera similar, no se observó ningún efecto cuando se analizó el peso como una variable continua con cambios medidos por cada 5 kg/m<sup>2</sup>, OR=1,01 (IC 95% 0,97, 1,05).

#### *Hipertensión Materna*

Arendt y colaboradores llevaron a cabo un estudio poblacional de cohorte, evaluando niños entre 1978 y 2012, quienes junto con sus madres, tenían un número de identificación válido para permitir vincularlos con datos de seguimiento a largo plazo, con el Registro Médico de Nacimientos Danés. <sup>44</sup> Las madres se clasificaron en dos categorías, el primero formado por madres con la presencia de algún trastorno hipertensivo durante el embarazo, identificado con los códigos ICD-8, ICD-9 o ICD-10, siendo así posible analizar el riesgo de criptorquidia según el tipo de trastorno hipertensivo en el embarazo, y el segundo formado por grupo de referencia de madres que no presentaban ningún tipo de hipertensión durante el embarazo. Nacieron en total 5.098 niños de madres con hipertensión pre-gestación, 9.283 niños de madres con hipertensión durante la gestación, 32.427 niños nacieron de madres que tuvieron preeclampsia o eclampsia, incluyendo el síndrome HELLP y 1.026.218 niños que nacieron

de madres sin trastornos hipertensivos en el embarazo. La hipertensión pre-gestacional (HR=1,3, IC 95% 1,1, 1,6), la hipertensión gestacional (HR=1,2, IC 95% 1,1, 1,4), preeclampsia moderada (HR=1,2, 95% CI 1,1, 1,4), preeclampsia severa (HR=1,7, 95% CI 1,4, 2,0) y síndrome de HELLP (HR=2,1, IC 95% 1,4, 3,2) se asociaron a una mayor probabilidad de criptorquidia, después de realizar ajuste por edad materna al nacimiento en años, paridad, años de educación de la madre, nacionalidad de la madre, año calendario al nacer y diabetes materna, además se tomaron en consideración conglomerados dentro de las familias utilizando errores estándar robustos. Se hizo un análisis adicional para examinar si el momento de inicio de la preeclampsia/eclampsia influyó sobre el riesgo de criptorquidia. La preeclampsia o la eclampsia que se presentaba antes de la semana 34 de gestación, se asoció a una mayor probabilidad de criptorquidia, en comparación con niños nacidos de madres sin preeclampsia/eclampsia (HR=1,8, IC 95% 1,6, 2,1), mientras que no se encontró ninguna diferencia significativa entre madres que desarrollaron preeclampsia/eclampsia  $\geq 34$  semanas de gestación y las que no tuvieron ninguna de las dos condiciones (HR=1,1, IC 95% 1,0, 1,2) después de controlar los mismos factores de confusión antes mencionados. A través de splines de regresión cúbica restringida para analizar una posible asociación no lineal entre el riesgo de criptorquidia y edad gestacional al inicio de la preeclampsia moderada y severa, los autores encontraron una asociación más fuerte entre preeclampsia severa de inicio temprano y criptorquidia y asociaciones entre preeclampsia de inicio tardío y moderada, respaldando así la hipótesis de que la disfunción placentaria pudiera ser un factor subyacente. Al depender de datos de registros, la posibilidad de una clasificación errónea de los factores de confusión y la incapacidad para obtener todos los posibles factores de confusión se ve limitada la interpretación de la información. Más aún, la preeclampsia y la eclampsia suelen asociarse a nacimientos pretérmino, que pueden ser un elemento importante que influye sobre la asociación entre una menor edad al inicio de la preeclampsia o eclampsia, y la criptorquidia.

#### *Diabetes Materna*

Arendt y colaboradores llevaron a cabo otro estudio poblacional de cohorte, utilizando datos del registro de nacimientos de la población danesa (1978-2012) y sueca (1987-2012), en el cual se examinaron 7.526 niños únicos (singletons) nacidos de madres con diabetes pre-gestacional tipo 1 o 2; 8.990 niños nacidos de madres con diabetes gestacional; y 1.026.218 niños nacidos de madres sin diabetes.<sup>45</sup> Tanto la diabetes pre-gestacional (HR global: 1,40, IC 95% 1,23, 1,59) como la gestacional (HR=1,21, IC 95% 1,07, 1,37) se asociaron a un mayor riesgo de criptorquidia, aumentando el riesgo en madres que desarrollaron complicaciones diabéticas debido a diabetes pre-gestacional (HR=1,92, IC 95% 1,39, 2,65), después de ajustar por edad materna, paridad, años de educación de la madre, nacionalidad de la madre y año calendario de nacimiento.

#### *Tabaquismo de la Madre*

Hackshaw y colaboradores<sup>46</sup> llevaron a cabo una revisión sistemática de artículos publicados en inglés entre 1959 y febrero 2010, con relación a la asociación entre tabaquismo materno durante el embarazo y defectos de nacimiento, incluyendo criptorquidia. Los diseños de los estudios incluyeron cohortes, casos control y encuestas. Dieciocho estudios ofrecieron datos sobre criptorquidia (8.753 casos y 98.627 controles). En general, las madres que reportaron tabaquismo durante el embarazo tenían 13% más probabilidad de tener un hijo con criptorquidia (OR=1,13, IC 95% 1,02, 1,25); a pesar de que este estimado incluye una heterogeneidad moderada  $I^2=39\%$ , los estimados individuales de los estudios oscilaron entre OR=0,41 y OR=1,69. Se calculó un segundo estimado basado en 15 estudios ajustados por posibles factores de confusión. Estos 15 estudios evaluaron a 8.258 niños con criptorquidia y 72.224 controles. El estimado global no fue diferente al estimado no ajustado (OR=1,16, IC 95% 1,08, 1,25). Un meta-análisis realizado por Zhang y colaboradores<sup>47</sup> en 2015 incluyó 25 estudios publicados entre 1984 y 2014, 16 de los cuales habían sido analizados en la revisión sistemática de Hackshaw del 2011<sup>46</sup>, descrita anteriormente. Se analizaron en total 11.897 casos y 63.380 controles. Este metaanálisis demostró que las madres

que reportaron tabaquismo durante el embarazo, tenían 17% más probabilidades de tener un niño con criptorquidia (OR=1,17, IC 95% 1,11, 1,23), con heterogeneidad entre estudios ( $I^2$ ) de 28,3%. Adicionalmente, Kjesgaard y colaboradores<sup>48</sup> realizaron un estudio poblacional, en el cual evaluaron 1.864 niños con diagnóstico de criptorquidia (1.098 de los cuales eran niños con criptorquidia sometidos a cirugía) y 84.000 controles sanos de la Cohorte Nacional de Nacimientos Danesa y de la Cohorte de Nacimientos Aarhus. Los autores encontraron que entre las madres que dejaron de fumar durante el primer trimestre del embarazo (HR=1,19, IC 95% 1,03, 1,38) y entre las madres que fumaron entre 10-14 cigarrillos durante el embarazo (HR=1,37, IC 95% 1,06, 1,76), la probabilidad de tener un niño con criptorquidia siguió siendo más alta en comparación con las no fumadoras después de ajustar por los años de educación materna, edad materna al momento del parto, paridad, año calendario, cohorte, ingesta de cafeína y de alcohol de la madre, IMC de la madre antes del embarazo y tiempo hasta el embarazo índice. Entre las madres que reportaron fumar entre 1-9 cigarrillos/día o  $\geq 15$  cigarrillos/día, los estimados de efecto después de ajustar por los factores de confusión, oscilaron entre 1,11 y 1,18, pero los autores no encontraron significancia estadística.

#### *Consumo de alcohol de la madre*

Tres estudios llevados a cabo en Dinamarca<sup>10, 49-51</sup> y uno en los Estados Unidos<sup>52</sup> examinaron la posible relación entre el consumo de alcohol de la madre durante el embarazo y el riesgo de criptorquidia de forma prospectiva (ver Anexo D). La disparidad en la medida de desenlace utilizada (en dos se usó el OR, uno uso índice de riesgo y en el otro se usó el HR) impide la agregación cuantitativa, pero permite un resumen cualitativo. Se encontró que el consumo de alcohol se asociaba a criptorquidia transitoria si la madre consumía cinco o más tragos por semana, OR ajustado 3,10, IC 95% 1,05, 9,10).<sup>49</sup> Este hallazgo no estuvo presente entre los niños con criptorquidia persistente, índice de riesgo ajustado 0,70 (IC 95% 0,40, 1,30).<sup>49</sup> El tercer estudio danés<sup>50</sup> tenía como objetivo evaluar en más detalle la relación entre el consumo excesivo de alcohol y criptorquidia persistente, en lugar del el consumo regular de alcohol; no se encontró un efecto estadístico. El estudio americano tampoco encontró una asociación.<sup>52</sup>

#### *Consumo de analgésicos por parte de la madre*

Cuatro estudios de cohorte<sup>53-56</sup> reportaron la incidencia/prevalencia de criptorquidia en lactantes y niños pequeños nacidos de madres que reportaron el uso de analgésicos suaves (inhibidores COX) durante el embarazo. La hipótesis de base es que los inhibidores COX pueden impedir la producción de prostaglandinas mediante un mecanismo que aún no se ha dilucidado completamente. Las prostaglandinas son necesarias para la diferenciación sexual masculina. Tres de los estudios<sup>53, 54, 56</sup> muestran que el uso de analgésicos suaves, principalmente paracetamol, durante el segundo trimestre (fin de la llamada "ventana programática") aumenta el riesgo de criptorquidia.

La forma en que se recopiló la información sobre exposición no nos permite definir si el consumo durante el primer y segundo trimestre es necesario, y más exactamente, en qué momento de estos dos períodos aumenta el riesgo con la exposición. Este fue el caso en el estudio de Jensen y colaboradores<sup>53</sup>, en donde el riesgo de criptorquidia no aumentó si la exposición al analgésico fue solo durante el primer o el segundo trimestre; sin embargo, cuando se producía durante los dos trimestres, el riesgo aumentaba. La tasa de exposición varió entre 47% y 81% y fue de lejos más común en el caso del paracetamol.

La asociación entre consumo de analgésicos por parte de la madre y criptorquidia estimada a partir de múltiples modelos, varió entre un HR de 1,33 para paracetamol consumido en el primer y en el segundo trimestre<sup>53</sup>, hasta un OR de 1,89 para paracetamol consumido en el segundo trimestre (se desconoce si también se usó durante el

primer trimestre)<sup>56</sup>, hasta un OR de 2,30 para cualquier analgésico suave consumido durante el segundo trimestre (se desconoce si se consumió durante el primer trimestre).<sup>54</sup> Dos de los estudios (llevados a cabo en Dinamarca)<sup>53</sup>,<sup>54</sup> también mostraron que el uso de cualquier analgésico suave durante más de dos semanas, aumentó las probabilidades de criptorquidia. <sup>54</sup> En otro estudio <sup>53</sup>, la probabilidad de criptorquidia aumentó cuando el uso del analgésico fue por más de cuatro semanas, durante las semanas 8-14 de gestación.

### *Exposición de la madre a estrógenos*

Vidaeff y Sever<sup>57</sup> llevaron a cabo una revisión sistemática de artículos publicados en inglés, francés, italiano y español entre 1990 y 2003, sobre la exposición prenatal a disruptores endocrinos, xenoestrógenos y/o estrógenos ambientales. Se incluyeron los artículos que reportaban el efecto adverso de estas exposiciones sobre la criptorquidia, las hipospadias, o la alteración en la calidad del esperma. Se identificaron nueve estudios, pero la heterogeneidad de la información recuperada impidió su agregación en un metaanálisis. Tres grandes estudios reportan una asociación positiva entre exposición a pesticidas y criptorquidia. Los autores advierten acerca de la naturaleza compleja, tanto de los componentes de la exposición, como de los mecanismos patógenos que implican un origen multifactorial y posibles efectos transgeneracionales. Los datos disponibles no respaldan con certeza la posible contribución de los estrógenos ambientales al aumento de trastornos reproductivos masculinos, pero tampoco ofrecen información suficiente para rechazar por completo dicha hipótesis.

Martin y colaboradores <sup>58</sup> realizaron un meta-análisis con el objetivo de evaluar el papel del estrógeno en los componentes del síndrome de disgenesia testicular (SDT), a saber hipospadias, criptorquidia, y cáncer testicular. Excluyó la exposición a disruptores endocrinos sospechosos, para los cuales no estaba especificado el modo de acción (Ej., plaguicidas), exposición a fitoestrógenos, y hormonas endógenas maternas. Solo tres estudios que examinan la exposición a DES, muestran una asociación con criptorquidia, basados en un modelo de efecto fijo (OR 2,09, IC 95% 1,13, 3,86), pero no hay asociación si se basa en el modelo de efectos aleatorios (OR 1,80, IC 95% 0,83, 3,93).

## **ENUNCIADOS GUÍA**

### **Diagnóstico**

#### **Enunciado 1 de la Guía.**

#### **1. El profesional de salud debe obtener la historia prenatal al hacer la valoración inicial de los niños con sospecha de criptorquidia. (Estándar; Fuerza de la evidencia: Grado B)**

El descenso de los testículos ocurre en dos fases: descenso transabdominal y migración inguinoescrotal. El descenso transabdominal inicial se produce en el primer trimestre de gestación, Aproximadamente a las 22-25 semanas de edad gestacional, los testículos se encuentran ubicados en el anillo interno. La fase inguinoescrotal del descenso de los testículos, la cual es depende de andrógeno, se produce entre las 25-30 semanas. <sup>59, 60</sup> Debido a la migración relativamente tardía de los testículos a través del conducto inguinal hacia el escroto, la prevalencia de criptorquidia es mayor en los varones prematuros en los primeros cinco meses de vida (1-3% en los niños a término y de 15-30% en los varones prematuros).<sup>15</sup> El descenso de los testículos hacia el escroto es probable en niños prematuros durante los primeros meses de vida, pero es improbable después de seis meses de edad corregida. <sup>16, 61</sup> Por lo tanto, es importante definir la edad gestacional para la correcta y oportuna remisión del niño con testículos no descendidos persistentes a un cirujano especializado (ver el Anexo E sobre las definiciones de terminología).

Además de la edad gestacional, también se ha establecido una estrecha relación entre bajo peso al nacer y criptorquidia: la prevalencia de criptorquidia en lactantes de <900 g de peso es de aproximadamente del 100%. La prevalencia de criptorquidia disminuye a medida que aumenta el peso al nacer y es aproximadamente del 3% en los bebés que pesan entre 2.700-3.600 g.<sup>15, 62-67</sup>

El descenso testicular postnatal espontáneo puede ser menos frecuente en niños con criptorquidia y una historia de pequeño para la edad gestacional, en comparación con los niños con criptorquidia y peso normal al nacer.<sup>61, 63</sup>

Adicionalmente, los médicos deberán obtener la información detallada sobre el hábito de fumar de la madre antes y durante el embarazo, e información sobre la presencia y la severidad de comorbilidades maternas tales como trastornos hipertensivos o diabetes que compliquen el embarazo, ya que se ha demostrado que estos factores pueden estar relacionados con una mayor probabilidad de criptorquidia.<sup>44, 47, 48</sup>

## **Enunciado 2 de la Guía.**

### **Los profesionales de atención primaria deben palpar los testículos para determinar sus cualidades y posición en cada visita de control recomendada. (Estándar; Fuerza de la evidencia Grado B)**

Un testículo no descendido puede estar ubicado en el abdomen, en el conducto inguinal, en la bolsa inguinal superficial, en la parte superior del escroto, o rara vez pudiera estar en una ubicación ectópica (periné, escroto contralateral, o femoral). Aproximadamente el 70% de los testículos no descendidos son palpables.<sup>68</sup> En el caso de testículos que no se puedan palpar, aproximadamente un 30% se encontrarán en el área inguinal-escrotal, 55% se encontrarán intraabdominal, y 15% estarán ausentes o evanescentes.<sup>69, 70</sup> La posición de los testículos puede cambiar a medida que el niño crece. Una revisión interna de 50 cohortes<sup>71-118</sup> de laparoscopia diagnóstica realizada en varones con testículos no palpables, mostró una distribución altamente variable de la ubicación de los testículos. (Ver Anexo F)

El descenso espontáneo de los testículos puede ocurrir en los primeros seis meses de vida.<sup>16, 61</sup> Adicionalmente, los testículos pueden “ascender” fuera del escroto (criptorquidia adquirida). Dada la posibilidad de cambio de la posición de los testículos durante la niñez, deberá realizarse una cuidadosa valoración del escroto en todas las consultas programadas de control médico, lo cual concuerda con las recomendaciones de la Academia Americana de Pediatría (AAP) (Ver Anexo G).

## **Examen Físico**

El diagnóstico de criptorquidia se hace mediante un cuidadoso examen físico genital. El método de examen testicular varía, dependiendo de la edad y la condición de desarrollo del niño. Los lactantes se deberán examinar en posición supina con las piernas en posición de rana, o sentados en el canto de uno de los padres. Se debe aplicar presión suave hacia abajo, a lo largo del conducto inguinal, desde la espina ilíaca anterior hasta el escroto y hacer contra-palpación con la mano contralateral ya que ayuda a identificar la posición más inferior de un testículo palpable. Los niños de más edad se pueden examinar en posición erguida con las piernas cruzadas o en posición supina. Es necesario un examen cuidadoso de la ingle, la región femoral, el perineo, el hemiescroto contralateral (para detectar casos raros de ectopia testicular transversa), y las áreas púbicas, a fin de clasificar correctamente el testículo como palpable o no palpable. La palpación del testículo no descendido determinará el abordaje quirúrgico.

Una vez se haya palpado el testículo, tómelo suavemente con la mano dominante y continúe moviéndolo hacia el escroto con la otra mano. En el caso de testículos palpables que pueden llevarse hacia el escroto, es importante

mantener la posición del testículo en el escroto durante aproximadamente 30 segundos, a fin de producir fatiga del músculo cremáster. Esto permitirá diferenciar a un testículo retráctil de un testículo no descendido. Suelte el testículo y si se queda en su sitio, se trata de un testículo retráctil. Si inmediatamente se retrae a una posición pre-escrotal, se tratará de un testículo no descendido. Exámenes repetidos, técnicas de distracción del paciente, un ambiente cálido y el uso de un lubricante para las manos del examinador, facilitan el examen físico. El tamaño y la localización del testículo contralateral ubicado en posición normal, también deberán examinarse porque pueden mejorar la capacidad para predecir el estado del testículo no descendido. Un hemiescroto hipoplásico puede implicar que el testículo no está presente. La presencia de hipertrofia compensatoria (longitud superior a 2 cm en niños prepuberales) se asocia marcadamente con monorquia.<sup>70, 119</sup> Sin embargo, cuando hay hipertrofia del testículo contralateral, ésta no es completamente sensible ni específica de un testículo evanescente. Por lo tanto, debido a que está indicada la exploración quirúrgica de todos los niños con un testículo no palpable, estos niños deberán remitirse al cirujano especialista, independientemente del tamaño del testículo contralateral.

Deberá hacerse un examen genital en cada consulta de control, según lo establece el “Bright Futures” de la AAP (ver Anexo G). La documentación de los testículos en escroto en los primeros años de vida no deberá excluir el examen continuo de los genitales en cada consulta de control clínico. Un examen genital sistemático permitirá la identificación y remisión de los niños con criptorquidia adquirida (ver el Enunciado 4 de la Guía). Los testículos con criptorquidia adquirida están expuestos al riesgo de desarrollar los mismos cambios histológicos adversos que se observan en la criptorquidia primaria y contribuyen significativamente al número de orquidopexias realizadas.<sup>120-127</sup> El examen genital sistemático y continuo permitirá así mismo la identificación de niños con testículos retráctiles. Si bien los testículos retráctiles no requieren corrección quirúrgica, el riesgo de ascenso testicular puede ser mayor en niños con testículos retráctiles que en niños en quienes los testículos están siempre posicionados en el escroto.<sup>128, 129</sup> Por lo tanto, los niños con testículos retráctiles deben monitorearse para identificar el “ascenso” del testículo afectado.

### **Enunciado 3 de la Guía**

**Los profesionales de la salud deben remitir al cirujano especialista idóneo a los niños con antecedente de criptorquidia (detectada en el nacimiento), y en los cuales no se ha producido el descenso del testículo de manera espontánea durante los primeros 6 meses de vida (corregidos para la edad gestacional), para una evaluación oportuna. (Estándar; Fuerza de la evidencia: Grado B)**

Cuando a los seis meses (corregidos por edad gestacional) los testículos continúan sin descender, es improbable que lo hagan de forma espontánea.<sup>61</sup> A fin de facilitar la orquidopexia oportuna, los niños en quienes a los seis meses (corregidos por edad gestacional) aún no les han descendido los testículos, deberán remitirse a un cirujano especialista apropiado.<sup>130</sup> El razonamiento para su remisión a los seis meses (corregidos por edad gestacional) es la baja probabilidad de un descenso espontáneo y el probable daño continuo para los testículos que permanezcan en una localización fuera del escroto.

Los testículos no descendidos de niños sometidos a orquidopexia a los tres años, mostraron menor crecimiento en comparación con los testículos no descendidos de niños que se sometieron a orquidopexia a los nueve meses.<sup>13</sup><sup>131</sup> Este deterioro del crecimiento testicular es consistente con los estudios histológicos de testículos criptorquídicos que continúan sin descender. Los testículos no descendidos que no se corrigen, en particular los no palpables, tienen mayor riesgo de pérdida continua de las células germinales y de Leydig.<sup>123</sup> El índice de fertilidad (definido como el número de espermatozoides por túbulo) disminuye en los testículos no descendidos después del año. La duración prolongada de esta condición se correlaciona con mayores índices de pérdida de células

germinales e infertilidad en la edad adulta.<sup>122, 132, 133</sup> La etiología específica de este compromiso de la fertilidad aún no está clara, pero posiblemente se relacione con la depleción de las células germinales y/o defecto de la maduración de las células germinales, pérdida de células de Leydig, y/o aumento de la fibrosis testicular.<sup>133-135</sup> Estos cambios histológicos se asocian a parámetros anormales del semen en estos pacientes durante la edad adulta.<sup>120, 136</sup> Estos hallazgos sugieren que la criptorquidia no tratada es una enfermedad progresiva, no una malformación congénita estática.<sup>137</sup>

#### **Enunciado 4 de la Guía**

**Los médicos deben remitir a los niños con posible criptorquidia de reciente diagnóstico (adquirida) después de los seis meses (corregidos para la edad gestacional), a un cirujano especialista idóneo. (Estándar; Fuerza de la evidencia: Grado B)**

La criptorquidia adquirida es el ascenso de un testículo que previamente había descendido y la subsiguiente incapacidad para manipular el testículo de nuevo dentro del escroto. La criptorquidia adquirida es una condición clínica diferente al testículo no descendido primario y se diferencia fácilmente de la criptorquidia congénita cuando se documenta la posición testicular en el escroto desde el nacimiento. La prevalencia de criptorquidia adquirida es de 1–7% y alcanza su pico alrededor de los 8 años.<sup>9, 138, 139</sup> La observación de que la criptorquidia adquirida es más común en varones con antecedentes de hipospadias proximal sugiere que un mecanismo común, como la señalización androgénica aberrante, pudiera predisponer al desarrollo de ambas anomalías en niños que por lo demás son normales.<sup>140</sup> Adicionalmente, los niños con historia de testículos retráctiles pueden tener mayor riesgo de ascenso testicular.<sup>128, 129, 140</sup> A pesar de que se reportó que el descenso espontáneo de los testículos con criptorquidia adquirida estaba asociado al inicio de la pubertad, estas observaciones no se han replicado.<sup>141</sup> Los informes preliminares indican que las mismas características histológicas adversas (Ej., pérdida de células germinales) identificadas en los testículos no descendidos, también están presentes en los testículos de criptorquidia adquirida.<sup>121</sup>

Dada la posibilidad de que testículos que ya habían descendido, asciendan, se debe hacer un examen del escroto en todas las consultas médicas de control. Deberá prestarse particular atención a los niños con historia de hipospadias, criptorquidia contralateral previa, o testículos retráctiles. Los niños con un testículo fuera del escroto recientemente diagnosticado, después de los seis meses de edad, deberán remitirse al cirujano especialista.

#### **Enunciado 5 de la Guía**

**Los médicos deben consultar de inmediato a un especialista idóneo por niños fenotípicamente masculinos con testículos bilaterales no palpables para evaluación de un posible trastorno del desarrollo sexual (DSD por sus siglas en inglés). (Estándar; Fuerza de la evidencia: Grado A)**

Aproximadamente 20-30% de todos los pacientes con criptorquidia tienen testículo no descendido bilateral.<sup>61</sup> En este caso, es crítico determinar si son palpables o no. Un recién nacido con un falo masculino y gónadas no palpables bilaterales pudiera ser genéticamente una mujer (46 XX) con hiperplasia suprarrenal congénita, hasta que se demuestre lo contrario. Fallas en el diagnóstico de la hiperplasia suprarrenal congénita puede dar lugar a graves desenlaces, pues un alto porcentaje de pacientes con esta condición son incapaces de regular sus niveles de electrolitos y pueden desarrollar shock, hiponatremia e hipercalcemia<sup>142</sup>; Por lo tanto, es necesario monitorear los electrolitos séricos. Adicionalmente, deberá realizarse un cariotipo y un perfil hormonal (incluyendo los niveles de 17-hidroxiprogesterona, LH, FSH, testosterona y androstenediona), y consulta simultáneamente a un endocrinólogo pediatra y a un urólogo pediatra. A pesar de que la evaluación inicial de electrolitos la puede hacer



el médico de primera línea, debe hacerse la consulta con los especialistas mencionados en virtud de la complejidad de la condición y de la necesidad de brindar un cuidado coordinado entre múltiples especialidades.

#### **Enunciado 6 de la Guía**

**Los médicos no deben hacer ecografías (US) u otra modalidad de imágenes en niños con criptorquidia antes de remitirlos, ya que estos estudios rara vez ayudan en la toma de decisiones. (Estándar; Fuerza de la evidencia: Grado B)**

En manos de un médico o especialista con experiencia, más del 70% de los testículos no descendidos son palpables en el examen físico y no necesitan imágenes. En el 30% restante de los casos con testículos no palpables, el reto está en confirmar la ausencia o presencia del testículo e identificar la localización del testículo viable no palpable.

Factores que influyen sobre esta recomendación de no hacer imágenes (US, tomografía computarizada [TAC] o resonancia magnética-MRI), incluyen la precisión de las imágenes, el costo, la disponibilidad, la tasa de falsos positivos y la necesidad de anestesia en niños con testículos retráctiles. Dado el bajo costo y la amplia disponibilidad de la ecografía sin necesidad de anestesia, esta es la prueba más utilizada.<sup>143</sup> No obstante, el ultrasonido no contribuye en su uso de rutina, con una sensibilidad y especificidad para localizar el testículo no palpable de 45% y 78%, respectivamente.<sup>144</sup> Típicamente, los testículos prepuberales, intraabdominales no se detectan con ecografía.<sup>145</sup> El costo y la exposición a radiación ionizante asociados a la tomografía, impide su uso. La resonancia magnética, con o sin angiografía, se ha utilizado ampliamente gracias a su mayor sensibilidad y especificidad, pero tiene limitaciones debido al costo, su baja disponibilidad y la necesidad de anestesia.<sup>146-150</sup>

En este momento no existe una prueba radiológica que puedan concluir con 100% de certeza la ausencia de un testículo. Por lo tanto, deberá hacerse una exploración quirúrgica, como una laparoscopia diagnóstica (o una exploración abierta), en todos los pacientes con criptorquidia no palpable unilateral y muchos con bilateral. La laparoscopia diagnóstica es el patrón oro con una alta sensibilidad y especificidad. De confirmarse la ausencia de testículos, la cirugía finaliza, Si por el contrario se encuentra el testículo, la cirugía continua y debe realizarse una orquidopexia laparoscópica o abierta, de esta forma realizando el diagnóstico y el tratamiento. Por lo tanto, independientemente de los hallazgos radiológicos preoperatorios, estos estudios rara vez contribuyen a la toma de decisiones y a veces pueden generar información engañosa (porejemplo ausencia cuando en realidad sí existe o *viceversa*).<sup>143, 151</sup>

#### **Enunciado 7 de la Guía**

**Los médicos deben evaluar la posibilidad de un trastorno del desarrollo sexual (DSD) cuando hay un aumento de la severidad de las hipospadias con la criptorquidia. (Recomendación; Grado Evidencia: Grado C)**

Un varón recién nacido con testículos bilaterales no palpables deberá evaluarse para determinar trastornos en el desarrollo sexual (DSD) y no deberá circuncidarse hasta finalizar con todos los exámenes, aún cuando en el examen físico se documente un pene fenotípicamente normal. Un individuo 46 XX con hiperplasia suprarrenal congénita severa puede confundirse con un varón con criptorquidia bilateral. La posibilidad de DSD, u otros síndromes también deberá considerarse, ante la presencia de criptorquidia unilateral o bilateral, con anomalías fállicas tales como hipospadias o micropene. (Una discusión más detallada de todos los posibles escenarios está fuera del alcance de esta guía). En estos casos, la presencia de un testículo no palpable o de hipospadias proximal, aumenta significativamente el riesgo de DSD. Están indicadas las evaluaciones radiológicas, genéticas y endocrinológicas en varones con criptorquidia con trastornos del desarrollo sexual, conjuntamente con los niveles hormonales a los cuales se hace referencia en el enunciado 8, a continuación.

## Enunciado 8 de la Guía

**En niños con testículos bilaterales no palpables, que no tienen hiperplasia suprarrenal congénita (HSC), los médicos deberán medir el nivel de la sustancia inhibidora mülleriana (MIS u niveles de hormona anti-mülleriana [AMH]), y considerar pruebas hormonales adicionales, para evaluar presencia de anorquia. (Opción; Fuerza de la evidencia: Grado C)**

Los bebés masculinizados con testículos no palpables bilaterales requieren un cuidadoso estudio y pruebas. Los bebés parcial o completamente masculinizados con testículos no palpables bilaterales deberán evaluarse rápidamente para trastornos del desarrollo sexual 46 XX, debido a hiperplasia suprarrenal congénita potencialmente mortal (como se dijo anteriormente).

Por el contrario, si el bebé con testículos no palpables bilaterales tiene un desarrollo normal del pene o un micropene y cariotipo 46 XY, amerita una valoración para diferenciar el síndrome de testículo evanescente (anorquia bilateral congénita) de testículos bilaterales abdominales. Esta última condición es 20 veces más frecuente que la anorquia bilateral.<sup>152</sup> A fin de evitar una exploración quirúrgica en el varón 46 XY con anorquia, los estudios para evaluar la presencia de tejido testicular viable deberán incluir la hormona anti-mülleriana sérica y considerar pruebas hormonales adicionales (inhibina B, FSH, LH y testosterona).

Dentro del testículo, las células de Leydig responden a LH endógena o a hGC exógena produciendo testosterona, mientras que las células de Sertoli responden a la FSH endógena produciendo MIS e inhibina B. La falla en el incremento de la testosterona luego de la estimulación solamente con hGC, no es diagnóstico de anorquia; la disgenesia testicular con testículos no descendidos, pueden fallar en responder a la estimulación con gonadotropina coriónica. Si se utiliza la prueba de estimulación con la hGC, debe confirmarse con una elevación significativa de FSH y LH séricas.<sup>153</sup> Si el paciente tiene anorquia y es menor de 12 meses de edad, el nivel de LH sérico es alto, MIS e inhibina B son indetectables, y la testosterona es baja.<sup>154</sup> En bebés con anorquia, el aumento de testosterona postnatal estará ausente. Recientemente, se recomendaban inyecciones intramusculares de hGC con niveles de testosterona sérica (prueba de estimulación hGC) para la valoración de testículos no palpables bilaterales, a fin de evaluar la función de las células de Leydig o su ausencia. Si bien es cierto que aún se debate la utilidad de las pruebas de estimulación de hGC, estudios más recientes sugieren que un niño fenotípicamente 46 XY con testículos no palpables bilaterales, tiene anorquia aislada ante la presencia de niveles no detectables de MIS e inhibina B, con un nivel elevado de FSH,<sup>155</sup> y de esa forma no es necesaria la prueba de estimulación con hGC, ni la exploración quirúrgica para el diagnóstico de anorquia aislada.<sup>156</sup> Si los marcadores endocrinos de la función de las células de Sertoli y Leydig son normales, entonces habrá presencia de tejido testicular, a pesar de no ser palpable y amerita tratamiento quirúrgico.

## Enunciado 9 de la Guía

**En niños con testículos retráctiles, los profesionales deben evaluar la posición de los testículos al menos una vez al año, para monitorear su ascenso secundario. (Estándar; Fuerza de la evidencia: Grado B)**

Los estudios han reportado un amplio rango en la incidencia del ascenso testicular fuera del escroto (entre 2-45%) en niños con testículos retráctiles.<sup>18, 129</sup> Ha sido bien documentado que los testículos retráctiles presentan un mayor riesgo de ascenso testicular<sup>18</sup>, lo cual pudiera estar relacionado mecánicamente con hiperactividad del reflejo cremastérico, persistencia del conducto peritoneo – vaginal oblicuo o adhesiones por atrapamiento. Setenta y siete por ciento de los casos de ascenso testicular son unilaterales y se encuentran en posición distal al conducto inguinal.<sup>18</sup> Hay cinco series sobre la historia natural de los testículos retráctiles (todas referidas) y tres

estudios que abordan la prevalencia de testículos retráctiles en niños (esto ofrece los valores de prevalencia en la población general). Los resultados del seguimiento de las cohortes referidas se resumen a continuación en la Tabla 3. Dado que los testículos ascendidos y posiblemente retráctiles también pueden estar en riesgo de un mal desarrollo de las células germinales y deterioro de la fertilidad<sup>121, 157</sup> y que típicamente los testículos ascendidos se diagnostican durante la niñez temprana a mitad de la niñez<sup>18</sup>, se recomienda realización de examen físico que incluya un examen testicular, al menos anualmente, en cada consulta de control médico, de acuerdo con las recomendaciones de Bright Futures AAP.<sup>158</sup>

**Tabla 3: Resultados del seguimiento de las cohortes referidas con testículos retráctiles**

Primer autor	Lugar	Pacientes	Testículos	Media de Edad (años)	Media de seguimiento (años)	Resolución	No descendidos
Agarwal <sup>159</sup>	Estados Unidos	122	204	5	2,8	30%	32%
Bae <sup>160</sup>	Corea	43	64	3	4,4	45%	14%
La Scala <sup>161</sup>	Suiza	150		5	3,8		<23%
Marchetti <sup>162</sup>	Italia	40	41	No hay Información	2,3	34%	25%
Stec <sup>129</sup>	Estados Unidos	172	274	4	2,2	NI	7%

## **Tratamiento**

### **Enunciado 10 de la Guía**

**Los profesionales de la salud no deberán utilizar terapia hormonal para inducir el descenso de los testículos, ya que la evidencia muestra bajas tasas de respuesta y no hay evidencia suficiente que evalúa su eficacia a largo plazo. (Estándar; Fuerza de la evidencia: Grado B).**

**Reseña de la Literatura.** La terapia hormonal primaria con hGC y hormona liberadora de la hormona luteinizante (LHRH u hormona liberadora de gonadotropina (GnRH)) se ha utilizado históricamente durante muchos años, principalmente en países fuera de Estados Unidos. La acción de la hGC es prácticamente idéntica a la de la LH hipofisaria, a pesar de que la hGC parece tener también cierto grado limitado de actividad de FSH. Esta estimula la producción de andrógenos por las células de Leydig. El mecanismo de acción exacto de aumentar los andrógenos para estimular el descenso testicular se desconoce, pero pudiera implicar un efecto sobre el cordón testicular o el músculo cremáster. La hGC se administra de forma intramuscular (IM), mientras que la GnRH se puede administrar intranasal. Se han publicado numerosas series, pero debido a diferencias en las edades de los pacientes, esquemas de tratamiento, el pobre seguimiento y la posible inclusión de testículos retráctiles, los resultados reportados son contradictorios. Los estudios también muestran un riesgo significativo de recidiva.<sup>163-169</sup> A pesar de que algún estudio individual pueda mostrar un efecto razonable en inducir el descenso testicular, la revisión global de todos

los estudios disponibles no documenta la eficacia en el largo plazo. Se reportan muchos esquemas de dosificación de la hGC, variando de 3 a 15 dosis.<sup>170-172</sup> La hGC pareciera ser tan efectiva con 3 o 4 dosis como con 9 o 10 dosis. Los estudios que compararon dosis y esquemas de dosificación dentro del tipo de hormona fueron de una calidad pobre (ver el Anexo H sobre Valoración de Calidad de los Estudios Individuales utilizados en el Reporte de Evidencia de la AHRQ) y son demasiado heterogéneos para poder llegar a conclusiones útiles. Las tasas de éxito de descenso dentro del escroto son 25-55% en estudios no controlados, pero caen a solo 6-21% en estudios aleatorizados, ciegos. Es más probable que los testículos inguinales distales en niños mayores desciendan en respuesta a tratamiento hormonal, que los testículos abdominales. Los tratamientos repetidos han ofrecido poca ventaja. Se han visto efectos secundarios del tratamiento con la hCG hasta en un 75% de los niños, e incluyen aumento de las arrugas del escroto, pigmentación, vello púbico y crecimiento del pene, que pueden involucionar después de discontinuar el tratamiento. Debe evitarse una dosis total superior a 15.000 UI de hGC, puesto que puede inducir fusión de la epífisis y retardar el futuro crecimiento somático. También se ha reportado que la hCG causa un aumento temporal de la presión intratesticular y produce hiperemia y aumento del tamaño de los testículos. El tratamiento con hGC también aumentó la densidad por volumen unitario de los túbulos seminíferos.<sup>173</sup> Otros mostraron que el tratamiento con hGC produjo un aumento temporal de la apoptosis de las células germinales, tanto en testículos normales como no descendidos. No se ha realizado ninguna evaluación del tratamiento con hGC a largo plazo.<sup>174</sup>

Los análogos agonistas de la LHRH, como Nafarelina o Buserelina, estimulan la liberación de las gonadotropinas de la hipófisis, LH y FSH, produciendo un aumento temporal de la esteroidogénesis gonadal. Las dosis repetidas suprimen el efecto estimulador sobre la hipófisis y la administración dos veces diarias disminuye la secreción de los esteroides gonadales a las 4 semanas. Este tratamiento está disponible en forma de spray nasal, pero solo está aprobado para inducir el descenso testicular fuera de los Estados Unidos. La interpretación de los resultados nuevamente está limitada por múltiples estrategias de tratamiento. Las tasas de éxito en estudios no controlados oscilan entre 13-78%, si bien investigaciones mejor controladas lograron un 6-38%.<sup>175, 176</sup> Los efectos secundarios reconocidos de la GnRH (incremento de los andrógenos, incluyendo aumento del tamaño del pene o de los testículos, eritema del escroto o erecciones) parecieran ser menos que los observados con la hCG. No se hizo ninguna evaluación del tratamiento con LHRH a largo plazo. Se ha reportado tanto para hGC y GnRH que el tratamiento hormonal pudiera dañar las células germinales en niños con criptorquidia de uno a tres años, que no respondieron a las hormonas utilizadas para inducir el descenso testicular.<sup>177</sup>

Diecinueve publicaciones de 14 estudios diferentes abordaron la efectividad de la terapia hormonal inicial para el tratamiento de la criptorquidia, pero solo tres fueron de buena calidad.<sup>169, 172, 178-190</sup> Solo siete estudios incluyeron un brazo placebo.<sup>169, 178, 179, 183, 184, 187, 189</sup> Un estudio examinó los resultados de fertilidad a largo plazo, asociada al uso de terapia hormonal perioperatoria.<sup>190</sup> A pesar de que existen numerosos estudios, la mayoría son de calidad media a pobre.<sup>172, 191</sup> En raras ocasiones cuando se considera que la criptorquidia representa un riesgo muy alto para cirugía, puede considerarse la terapia hormonal como tratamiento primario para inducir el descenso de los testículos.

Unos pocos estudios evalúan el uso de hGC para ayudar a diferenciar entre testículo retráctil de un verdadero caso de UDT. En un estudio prospectivo no controlado, 15 de 26 testículos retráctiles (58%) descendieron con hGC ( $p < 0,001$ ), en comparación con 13 de 64 (20%) UDTs. De acuerdo con el examen físico pretratamiento, el 100% de los testículos retráctiles descendieron cuando éstos se encontraban en una posición alta dentro del escroto, pero solo descendieron el 40% cuando el testículo se encontraba en el saco inguinal superficial o en la región inguinal.<sup>191</sup> Otro estudio examinó el uso de hGC o GnRH para inducir el descenso de los testículos no descendidos,

utilizando también hGC para tratar a cinco niños con testículos retráctiles. Después de tratamiento se observó que los testículos estaban en el escroto en todos los cinco niños.<sup>172</sup>

**Estudios con LHRH y/o análogos para inducir el descenso de los testículos.** Seis estudios doble ciegos, aleatorizados, controlados con placebo (todos de calidad regular a pobre) analizaron la eficacia de la LHRH en el tratamiento de la criptorquidia.<sup>169, 178, 179, 183-185, 187, 189</sup> Un estudio aleatorizó a 141 niños con criptorquidia con edades comprendidas entre los 2 y los 12 años, para recibir o bien LHRH 0,4mg o placebo intranasal, tres veces al día durante 4 semanas.<sup>179</sup> Ciento veintitrés (87%) participantes se incluyeron, de los cuales 62 (97 testículos) se asignaron al grupo de LHRH y 61 (90 testículos) al grupo placebo. Las tasas de éxito inmediatamente después de tratamiento no fueron estadísticamente significativas (9,7% con LHRH comparado con 1,6% con placebo).

Un estudio (tres trabajos de grupo original) examinaron la efectividad de LHRH en niños de 1 a 12 años.<sup>183-185</sup> De 252 participantes, 237 (281 UDTs) con seguimiento completo se aleatorizaron para recibir LHRH intranasal o placebo durante 4 semanas. El tratamiento se descubrió 8 semanas después de la aleatorización (4 semanas del medicamento de estudio, seguido de 4 semanas sin tratamiento). Nueve por ciento de los niños aleatorizados para recibir LHRH lograron descenso testicular completo, en comparación con el 8% en el grupo placebo. Ninguno de los testículos que inicialmente se encontraban por encima del anillo inguinal externo descendió.

Otros estudios comparando LHRH contra placebo tuvieron tasas ligeramente más altas de descenso en los brazos de tratamiento con respecto a placebo, pero fueron de mala calidad. Uno evaluó el descenso dentro del escroto en 47 niños con criptorquidia entre los 1,5 a 10,5 años, después de la administración de LHRH intranasal por un mes.<sup>187</sup> A pesar de que 18 testículos (62%) tuvieron un “efecto terapéutico” inicial (definido como “movimiento significativo desde la localización pre-tratamiento hacia el fondo del escroto”) con LHRH en comparación con uno (3%) en el brazo placebo, solamente seis testículos tratados exitosamente, localizados en el cuello del escroto, se mantuvieron descendidos a los 6-12 meses después de tratamiento, mientras que dos estaban localizados en el conducto inguinal. Entre los siguientes seis a 12 meses, estos últimos dos testículos habían ascendido de nuevo, fuera del escroto y fue necesario hacer reparación quirúrgica.

Otro EAC de mala calidad reclutó a 50 niños entre los 3 y los 8 años, con UDT unilateral, para recibir LHRH 200 ug intranasal o placebo, seis veces al día durante 28 días.<sup>189</sup> El desenlace primario fue descenso completo dentro del escroto evaluado inmediatamente después de completar el tratamiento y seis meses después de la aleatorización. Inmediatamente después de tratamiento, 20% (5 de 25) de los niños habían respondido al tratamiento con LHRH. De éstos, tres se consideraron respuesta completa y dos eran “límitrofe”. 12% (3 de 25) de los pacientes en el grupo placebo tuvieron descenso testicular inmediatamente después de tratamiento. La respuesta a tratamiento no fue durable, con solo 8% (2 de 25) en el brazo de LHRH y 4% (1 de 25) en el brazo placebo todavía se mantenían descendidos después de 6 meses. Ni este estudio, ni tampoco el estudio anterior, identificaron factores que se asociaran con re-ascenso testicular.

Otro EAC de mala calidad, aleatorizó a 49 niños (69 testículos) entre 1,2 a 11,9 años, para recibir a LHRH 800 ug intranasal o a placebo tres veces al día durante 28 días.<sup>169</sup> Treinta y siete por ciento en el brazo de LHRH tuvieron cierto grado de descenso a las 8 semanas, en comparación con 18% de los testículos tratados con placebo. No obstante, solamente en 3 niños con LHRH (9%) se produjo el descenso testicular completo, pero en ninguno de los niños tratados con placebo.

**Tabla 4: Descenso testicular en el corto plazo en estudios de dos brazos, aleatorizados, controlados con placebo**

Estudio N Duración del Seguimiento Calidad	LHRH Dose	LHRH Frecuencia	LHRH Duración	LHRH Descenso (%)	Placebo Descenso (%)
Olsen et al., 1992 <sup>179</sup> N= 123 4 semanas Regular	400 µg	3 veces diarias	4 semanas	9,7	1,6 <sup>a</sup>
De Muinck Keizer-Schrama y Hazebroek et al. 1986-1987 <sup>183-185</sup> N=237 8 semanas Pobre	200 µg	3 veces diarias	4 semanas	9,0	8,0
Hagberg y Westphal 1982 <sup>187</sup> N=50 4 semanas Pobre	100 µg	3 veces diarias	28 días	62,0	3,0
Karpe y col., 1983 <sup>189</sup> N= 50 6 meses Pobre	100 µg	6 veces diarias	28 días	20,0	12,0
Wit et al., 1986 <sup>169</sup> N=49 8 semanas Pobre	400 µg	3 veces diarias	28 días	37	18

IC= Intervalo de Confianza; LHRH= hormona liberadora de la hormona luteinizante; N= número  
<sup>a</sup> La significación estadística se evaluó y reportó solamente para esta comparación —  $p=0,12$  (IC 95%, 0,1 a 16,6), y no se evaluó para ningún otro estudio.

**Estudios sobre hGC y/o sus análogos para inducir el descenso testicular.** Pocos estudios <sup>186, 188, 192</sup> han examinado los esquemas de dosificación óptimos del tratamiento hormonal para inducir el descenso de los testículos (Tabla 5). Muchos se han concentrado especialmente en comparar dosis más altas contra dosis más abajas de hGC a fin de facilitar la administración y minimizar los efectos secundarios. En un estudio, 183 niños con criptorquidia se aleatorizaron para recibir una inyección IM de hGC 1500 UI Inter diario durante 14 días (88 pacientes), o cuatro inyecciones IM (100 UI/kg) cada 4–5 días, hasta una dosis máxima de 3000 UI (95 pacientes). <sup>186</sup> No se observó ninguna diferencia en el éxito de descenso hasta el escroto con las diferentes dosis. Los niños en quienes el UDT se encontraba inicialmente en la parte media o inferior del conducto inguinal, tuvieron mayor éxito que aquellos cuyos testículos se encontraban localizados por encima del conducto inguinal medio.

Otro estudio aleatorizó a 332 entre 1 y 13 años para recibir 2 inyecciones de la dosis más baja de hGC por semana durante 5 semanas o una dosis más alta de hGC cada 7–10 días durante 3 semanas (básicamente la misma dosis en ambos brazos). <sup>188</sup> El éxito se evaluó entre la semana 8 y 6 meses después del tratamiento completo. El esquema de dosificación con más inyecciones tuvo una tasa de éxito significativamente superior que el esquema con menos inyecciones (39% vs. 30%,  $p<0,05$ ).

Un estudio observacional, prospectivo de buena calidad, que comparó una baja dosis de hGC (500 UI/semana por 3 semanas) contra un esquema de mayor dosificación (1.500 UI/m2 tres veces a la semana por 3 semanas) no mostró diferencia entre las dos dosis. <sup>192</sup> El éxito se definió como descenso completo dentro del escroto y se evaluó inmediatamente después de tratamiento.

**Tabla 5: Descenso testicular en estudio comparando dosis de hGC**

Estudio N Duración del seguimiento Calidad	Dosis de hGC	Frecuencia de hGC	Duración de hGC	Descenso, Lado no especificado (%)	Descenso, unilateral (%)	Descenso Bilateral (%)**
Aycan et al., 2006 <sup>192</sup> N=35 3 semanas Buena	500 IU	Una vez a la semana	3 semanas	66.7	NR	NR
	1,500 IU/m <sup>2</sup>	3 veces a la semana	3 semanas	57.1	NR	NR
Forest et al., 1988 <sup>186</sup> N=183 2-3 semanas Pobre	1,500 IU	Día de por medio	14 días	NA	50,8	48,3
	100 IU/Kg a max. 3.000 IU	4 inyecciones cada 4-5 días de intervalo	NR	NA	50,9	50,0
Hesse y Fischer, 1988 <sup>188</sup> N=332 8-12 semanas Pobre	300-1.000 IU*	2 inyecciones a la semana	5 semanas	NA	44,2	40,8
	1.000-5.000 UI <sup>‡</sup>	1 inyección cada 7-10 días	3 semanas	NA	35,5	30,9

hGC=gonadotropina coriónica humana; UI=unidades internacionales; NA=no aplica; NR=no reportado

\*1-2 años: 300 IU; 2-6 años de edad: 500 UI; 6-13 años de edad: 1.000 UI

‡1-3 años: 1.000; 3-6 años de edad: 1.500; 6-10 años de edad: 3.000; 10-13 años de edad: 5.000

\*\*Ninguna comparación fue estadísticamente significativa

**Estudios comparando esquemas hormonales para inducir el descenso.** Cuatro estudios han comparado la efectividad de la hGC vs tratamiento con LHRH para inducir el descenso testicular (Tabla 6).<sup>172, 178, 180, 193</sup> Uno de los estudios es doble ciego aleatorizado, controlado, compara la efectividad de LHRH intranasal, hGC intramuscular y placebo y es de buena calidad.<sup>172</sup> Los niños con testículos no descendidos, unilateral (n=29) o bilateral (n=4), se evaluaron inmediatamente después de tratamiento y luego de forma mensual por tres meses, después de concluido el tratamiento. Un participante en el brazo de hGC (6%) tuvo descenso completo, en comparación con tres en el brazo de LHRH (19%), sin una diferencia estadísticamente significativa. Un estudio paralelo, no controlado de 13 niños examinó testículos retráctiles tratados con el mismo esquema de hGC y 38% tuvo descenso completo del testículo retráctil hacia el escroto, apoyando la posible efectividad de la hGC para ayudar a identificar los testículos retráctiles.<sup>172</sup>

Otros estudios se concentraron en combinaciones de terapia hormonal para determinar si esquemas de multifármacos funcionaban mejor que los de agente único. Un estudio<sup>180</sup> comparó la efectividad de cuatro esquemas hormonales diferentes en 155 niños con criptorquidia palpable unilateral, en edades entre 10 a 48 meses: hGC vs hCG/hMG vs LHRH vs LHRH/hCG.<sup>180</sup> El éxito en el corto plazo fue de alrededor del 20% en todos los grupos. La tasa de éxito global en el largo plazo (calificada por los autores de estos estudios) fue de 15%, con tasas de éxito entre 13-19% en los cuatro grupos. Este estudio también registró los efectos secundarios: 74% de los

niños que recibieron hGC y 5% de los que recibieron LHRH reportaron inicialmente signos de androgenización, tales como crecimiento del pene que cedió en el seguimiento a largo plazo y erecciones.

Dos trabajos de un solo estudio compararon busserelina intranasal contra placebo inhalado, verificando el descenso a los tres meses después de terminado el tratamiento, seguido de hGC IM.<sup>181, 182</sup> Treinta y seis por ciento de los niños en el grupo de Buserelina/hGC tuvieron descenso testicular completo a los tres meses, en contraste con 11% (2 de 19) del grupo placebo/hGC ( $p < 0,01$ ). Sin embargo, cabe señalar que todos, excepto uno de los testículos que respondieron a tratamiento, estaban originalmente localizados en posición pre-escrotal.

Otro estudio examinó 324 niños con testículos no descendidos palpables unilateral o bilateral, y fueron tratados con uno de cinco esquemas hormonales: hGC, hMG, LHRH, hMG y hGC vs LHRH/hGC.<sup>193</sup> Cada seis meses se asignaba aleatoriamente un tratamiento de manera prospectiva para los niños nuevos que ingresaban al estudio, en edades comprendidas entre los 6 meses y los 13 años. La hGC sola resultó ser el tratamiento más efectivo (35%), seguido de LHRH/hGC (30%), LHRH sola (29%), y hGC/hMG (26%), y hMG sola (0%). No hubo diferencia significativa en la efectividad entre las cuatro terapias efectivas. Sin embargo, no hubo grupo control con placebo y el seguimiento fue de solo seis meses.

Un estudio de calidad regular evaluó la efectividad de un tratamiento de cuatro semanas con hCG, LHRH o placebo en niños entre 1,8-13 años.<sup>178</sup> Hubo seguimiento completo en 220 niños. En el caso de criptorquidia bilateral, 23% tratados con hGC tuvieron descenso completo de ambos testículos dentro del escroto, a diferencia de 9% en el grupo de LHRH y 0% en el grupo placebo, de acuerdo con un seguimiento en el corto plazo ( $p = 0,001$ ). En el caso de UDTs unilaterales, la hGC fue efectiva en inducir el descenso completo en 15% contra 0% en el grupo de LHRH y en el grupo placebo ( $p = 0,02$ ).

**Tabla 6: Descenso testicular en estudios que comparan LHRH con hGC\***

Estudio N Duración del Seguimiento Calidad	hGC (%)	hCG+HMG (%)	LHRH (%)	LHRH+hGC (%)
Rajfer et al., 1986 <sup>172</sup> N=33 12 semanas Buena	5,9	NA	18,8	NA
Bertelloni et al., 2001 <sup>180</sup> not defined. N=155 6 meses Pobre	18,9	12,8	12,8	15,0
Esposito et al., 2003 <sup>193</sup> N=324 4-6 semanas Pobre	34,5	25,9	29,4	29,6

hGC=gonadotropina coriónica humana; HMG=gonadotropina menopáusica humana; LHRH=hormona liberadora de la hormona luteinizante; NA=no aplicable

\*Ninguna comparación fue significativa

**Uso de hormonas para mejorar la fertilidad (en lugar de inducir el descenso testicular).** No se encontraron reportes sobre desenlaces de fertilidad a largo plazo, luego de terapia hormonal aislada (ninguna cirugía en ningún momento) en nuestra búsqueda de la literatura. La terapia hormonal puede tener un valor profiláctico para



optimizar la maduración celular y/o la producción de espermatozoides (a diferencia del uso de hormonas para inducir el descenso testicular). La administración de LHRH o hGC antes de la orquidopexia ha demostrado que mejora el índice de fertilidad en las biopsias obtenidas al momento de la orquidopexia.<sup>181, 194</sup> Un pequeño estudio mostró que el uso del análogo de la LHRH en niños con una muy pobre histología de los testículos (un recuento espermático total menor a 0,2 células germinales/túbulo y menos de 0,6 células espermáticas/túbulo en CDT) tiene un efecto benéfico sobre las células germinales en desarrollo. Los pacientes que no tienen un recuento de células germinales en biopsia no mejoraron después de la terapia hormonal, pero aquellos que tenían algunas células germinales si mejoraron.<sup>195</sup>

En otro estudio prospectivo de buena calidad, 42 niños con 63 testículos no descendidos se aleatorizaron prospectivamente para realización solo de orquidopexia (21 pacientes) o en conjunto con terapia GnRH neoadyuvante (21 pacientes). En ambos grupos se realizaron biopsias testiculares tomadas durante la orquidopexia, para medir el índice de fertilidad por histología. La GnRH preoperatoria mejoró significativamente el índice de fertilidad en los testículos con criptorquidia primaria. El índice de fertilidad promedio aumentó por encima del umbral pronóstico de 0,6, mejorando el potencial de fertilidad individual. El mejor pronóstico de fertilidad se logró con la administración de GnRH neoadyuvante, para orquidopexia bilateral, durante el primer año de vida.<sup>194</sup>

Un estudio de buena calidad exploró los desenlaces de fertilidad con terapia hormonal como adyuvante de la orquidopexia. El estudio comparó 15 niños con criptorquidia sometidos a orquidopexia, seguida de Buserelina día de por medio, durante 6 meses, contra 15 controles de igual edad, tratados solamente con orquidopexia. Los desenlaces primarios fueron los parámetros del análisis del semen medidos al inicio de la edad adulta (media de edad=19 años). Quienes se trataron con cirugía más Buserelina tuvieron recuentos espermáticos significativamente más altos (90 millones de espermatozoides por eyaculado, en comparación con 1 millón en el grupo tratado solo con cirugía,  $p < 0,001$ ). Adicionalmente, 11% de los que recibieron terapia hormonal además de cirugía, tenían una morfología normal, en comparación con ninguno de los del grupo de solamente cirugía.<sup>190</sup>

Otro estudio prospectivo de una sola institución examinó los desenlaces a largo plazo de la administración del análogo de LHRH pre y post-orquidopexia, teniendo en cuenta el índice normalizado de atrofia testicular (TAIn). Un total de 62 niños con 87 UDTs se asignaron aleatoriamente para someterse solamente a cirugía ( $n=31$ ) o gonadarelina intranasal 1,2 mg/día durante 4 semanas inmediatamente antes de cirugía y durante 4 semanas después de cirugía ( $n=31$ ).<sup>196</sup> Se decidió que la población del estudio debía tener a priori un TAIn  $> 20\%$ , y los grupos del estudio se pre-estratificaron para mantener un balance en términos de edad, localización del testículo no descendido y lateralidad del UDT. Los pacientes se siguieron y evaluaron clínicamente y mediante ecografía 1 mes antes de la cirugía (nivel basal), al momento de la cirugía, y 1 mes, 6 meses y años después de cirugía. Entre los niños con UDT unilateral ( $n=19$  solo cirugía vs.  $n=18$  cirugía + hormona), el promedio de TAIn se redujo significativamente de 37,0% antes de cirugía, a 21,3% 5 años después de cirugía en el grupo solamente con cirugía; y de 36,6% antes de cirugía, a -7,8% después de cirugía, en el grupo de cirugía + hormona, con una diferencia estadísticamente notoria entre los dos grupos en la medición a los 5 años de seguimiento. No se observó ninguna diferencia entre los grupos al mes y a los 6 meses de seguimiento. Entre los niños con UDT bilateral ( $n=12$  solo cirugía vs.  $n=13$  cirugía + hormona), el promedio de TAIn se redujo con una tendencia muy similar a lo largo del tiempo, pasando de 44,9% (grupo de cirugía) y 45,5% (cirugía + hormona) antes de cirugía, a 35,7% (cirugía) y 33,0% (cirugía + hormona), respectivamente, a los 5 años de seguimiento, sin significación estadística entre los grupos en ningún momento del seguimiento.

Otro estudio prospectivo de un solo cirujano examinó los efectos de la hGC neoadyuvante y adyuvante sobre el volumen testicular y la vasculatura.<sup>197</sup> Ingresaron cuarenta y cinco niños con UDT intraabdominal unilateral, de los

cuales 32 recibieron dosis semanales de terapia hormonal postoperatoria, utilizando hGC 500 unidades por vía subcutánea por hasta 6 semanas. A los 6 meses de seguimiento, 81% (n=26) de los niños que recibieron hGC adyuvante en el postoperatorio, lograron un tamaño normal del testículo, en comparación con su testículo contralateral; mientras que en el grupo de niños que no recibió terapia hormonal (n=13), 6 logró un tamaño normal del testículo. De acuerdo con los resultados elastosonográficos, los niños tratados con hGC tuvieron testículos con mejor vascularización en comparación con los niños que no recibieron terapia hormonal.

Esta mejoría en el recuento de células germinales y maduración puede eventualmente reflejar un mejor pronóstico para la fertilidad. Aún no está claro si este efecto sobre la histología testicular persistirá hasta la edad adulta, mejorando la fertilidad y el potencial de paternidad, o desaparece una vez se retire el estímulo hormonal.

#### **Enunciado 11 de la Guía**

**En ausencia de descenso de los testículos de forma espontánea durante los primeros seis meses (corregida para la edad gestacional), los especialistas deberán realizar la cirugía durante el siguiente año. (Estándar; Fuerza de la evidencia: Grado B).**

En un estudio retrospectivo de 10 años consecutivos de 1.235 niños con criptorquidia, remitidos a urología pediátrica, todos los pacientes con descenso espontáneo eventual se presentaron dentro de los primeros seis meses (corregidos para la edad gestacional). De los niños que inicialmente se presentaron después de los seis meses de edad, ninguno tuvo descenso espontáneo del testículo.<sup>61</sup>

Se recomienda realizar la orquidopexia en los primeros 18 meses de vida para preservar el potencial de fertilidad. En la mayoría de los casos, el número total de células germinales se encuentra dentro del rango normal en testículos con criptorquidia, durante los primeros seis meses de vida, pero alrededor de un 25% de los niños con criptorquidia nacen con una cantidad reducida de células germinales.<sup>198</sup> Después de los 15 a 18 meses de edad, algunos niños con criptorquidia carecen de células germinales en los testículos y el número de niños sin células germinales en una biopsia testicular aumenta a un 40% en niños con criptorquidia bilateral a los 8-11 años.<sup>133</sup> En total, el número de células germinales en los testículos no descendidos sigue siendo bajo y no aumenta con la edad. El examen histológico de los testículos no descendidos muestra que los testículos que permanecen sin descender se asocian con una pérdida progresiva de células germinales y células de Leydig.<sup>122, 123, 133</sup> El testículo no descendido no presenta una maduración normal a los tres meses ni a los cinco años. A los tres meses de edad, los gonocitos fetales se transforman en espermatogonias oscuras adultas (Ad). A los cinco años, las espermatogonias Ad se convierten en espermatoцитos primarios. Estas dos etapas son anormales en el caso del testículo no descendido y, en menor medida, en el testículo descendido contralateral. La creencia previa de que el testículo no descendido era normal entre el nacimiento y el año es incorrecta, puesto que se derivó de recuentos de todas las células germinales, sin tomar en consideración si se estaba produciendo la maduración. Después de dos años de edad, los efectos térmicos sobre el testículo que está fuera de posición se presentan posiblemente de manera independiente de los efectos endocrinológicos.

Un estudio retrospectivo examinó el recuento total de células germinales en biopsia testicular en 226 niños con criptorquidia entre los 6 meses y los 16 años.<sup>132</sup> De 184 pacientes con UDT unilateral, 87 también se sometieron a biopsia del testículo descendido contralateral. En total, había 42 pacientes con UDTs bilaterales. Se hicieron comparaciones adicionales en sujetos de la misma edad entre las mediciones del índice de fertilidad del testículo no descendido y las mediciones previamente reportadas de los testículos normales. Se hicieron otras comparaciones de casos equiparados de índices de fertilidad en los niños sometidos a biopsia del testículo no descendido y de su testículo descendido contralateral. Al comparar los testículos descendidos con los no

descendidos, no hubo ninguna diferencia significativa en el índice de fertilidad de pacientes de un año o menos, pero las diferencias en los índices de fertilidad fueron estadísticamente significativas en todos los demás grupos etarios. Las medidas del índice de fertilidad disminuyeron de manera significativa por debajo de los valores esperados en todos los grupos etarios con criptorquidia unilateral y en todos menos en el grupo de 13 a 18 meses con criptorquidia bilateral.

#### **Anunciado 12 de la Guía**

#### **En niños prepuberales con testículos criptorquídicos/no descendidos palpable, los cirujanos deberán realizar una orquidopexia escrotal o inguinal. (Estándar; Fuerza de la evidencia: Grado B)**

Si bien es óptimo realizar la cirugía del testículo no descendido antes de los 18 meses de edad (ver los comentarios anteriores del enunciado 11), existen evidentes beneficios cuando se realiza la orquidopexia en todos los niños prepuberales al momento del diagnóstico de un testículo no descendido.<sup>199</sup> Con respecto a la fertilidad, no ha habido ninguna valoración directa ni seguimiento a largo plazo de pacientes con orquidopexia temprana versus tardía. Sin embargo, a pesar de que se producirán cambios histológicos progresivos y adversos en el testículo no descendido antes de la pubertad, hay evidencia que sugiere que probablemente hay beneficios para la fertilidad que aún pueden aprovecharse mediante la corrección quirúrgica de la criptorquidia antes de la pubertad, aun cuando no se realice el procedimiento durante los primeros 18 meses de vida. Con relación al riesgo de cáncer, es ampliamente reconocido que el testículo no descendido se asocia a un riesgo inherente de degeneración maligna. Los primeros reportes de este mayor riesgo posiblemente fueron exagerados y una revisión reciente de la literatura sugiere que el riesgo relativo global es de 2,75-8.<sup>199</sup> Ahora existe amplia evidencia que sugiere que este riesgo disminuye cuando se realiza la orquidopexia antes de la pubertad. La orquidopexia pre-puberal representa una reducción de dos hasta seis veces del riesgo relativo en comparación con la orquidopexia postpubertal. En el niño postpuberal con criptorquidia, deberá pensarse en realizar una orquiectomía o tomar una biopsia, aún cuando es necesario considerar detenidamente otros factores, incluyendo condiciones médicas asociadas, el riesgo de la anestesia y la condición del testículo contralateral. Una discusión más detallada del adulto con criptorquidia se sale del alcance de la presente guía.

La orquidopexia sigue siendo uno de los procedimientos urológicos más comunes que se realizan en pacientes pediátricos. La técnica del abordaje estándar con dos incisiones (inguinal y escrotal) no ha cambiado en décadas. La porción inguinal del procedimiento se realiza para movilizar las estructuras del cordón y lograr una longitud adecuada para reposicionar el testículo en el escroto, junto con el cierre del conducto peritoneo-vaginal permeable, cuando está presente. La segunda incisión en el escroto se realiza para formar una bolsa de subdartos para la colocación y fijación del testículo. Esto puede hacerse en un procedimiento ambulatorio, con un mínimo de morbilidad. Dado el éxito histórico bien reconocido y de larga data de este procedimiento común, existe poca literatura reciente para documentar su efectividad. Sin embargo, estudios recientes que han evaluado la intervención quirúrgica abierta para el testículo con criptorquidia, aún con inclusión de testículos que se encuentran en la parte intraabdominal, el éxito global documentado ha sido de más 96% (rango de 89-100%) (Ver Tabla 7). La posterior atrofia del testículo es muy rara y se reporta en menos del 2%. (Ver Tabla 8)

En el caso del testículo palpable que está en posición baja, la orquidopexia de una sola incisión también es una opción viable. Este abordaje primario por el escroto lo introdujeron Bianchi y Squire<sup>206</sup> y desde entonces ha adquirido mucha popularidad y se ha documentado en estudios retrospectivos con igual efectividad a la orquidopexia de dos incisiones en pacientes seleccionados, testículos localizados en posición distal al anillo inguinal externo, que puede mobilizarse adecuadamente a través de una incisión por el escroto.<sup>207, 208</sup> El abordaje primario de una sola incisión por el escroto tiene ventajas potenciales con respecto a una mejor recuperación y

desenlaces cosméticos, así como un menor tiempo quirúrgico. Esta técnica puede resultar efectiva, incluso ante la presencia de un proceso vaginal permeable/hernia inguinal. La ligadura alta adecuada del caso puede lograrse en muchos casos, a pesar de que no se abra la fascia oblicua externa.<sup>209</sup> En casos en los que sea imposible lograr una adecuada ligadura, el procedimiento puede convertirse a la técnica convencional de dos incisiones.

**Tabla 7: Tasas de éxito después de orquidopexia para testículos no palpables (técnica abierta o laparoscópica, técnicas mixtas - primaria, Fowler-Stephens de 1 o 2 etapas)**

<b>Autor País</b>	<b>Calidad</b>	<b>Total de Participantes/técnicas</b>	<b>Total Testículos</b>	<b>% Éxito (N Testículos Tratados)</b>
Stec et al., 2009 <sup>210</sup> Estados Unidos	Buena	136 Abierta o laparoscópica	156	89,1 (92)
Baker et al., 2001 <sup>211</sup> Estados Unidos	Pobre	226 Laparoscópica	263	97,2 (178)
Chang et al., 2001 <sup>212</sup> Estados Unidos	Pobre	80 Laparoscópica	92	100 (66)
Denes et al., 2008 <sup>70</sup> Brasil	Pobre	46 Laparoscópica	54	96 (26)
Dhanani et al., 2004 <sup>213</sup> Estados Unidos	Pobre	74 Abierta o laparoscópica	83	100 (28)
Kim et al., 2010 <sup>214*</sup> Corea del Sur	Pobre	67 Laparoscópica	86	98 (49)
Moursy et al., 2011 <sup>92</sup> Egipto	Pobre	66 Laparoscópica	76	100 (28)
<b>Combinados %</b>		<b>Total: 695</b>	<b>Total: 810</b>	<b>96,4</b>

N=número

\*Controlados por localización. Todos los estudios fueron cohortes retrospectivas.

**Tabla 8: Tasas de atrofia después de orquidopexia de testículos no palpables**

<b>Autor País</b>	<b>Calidad</b>	<b>Total de Participantes</b>	<b>Total de Testículos</b>	<b>% Atrofia (N Testículos Tratados)</b>
Baker et al., 2001 <sup>211</sup> Estados Unidos	Pobre	226	263	2.2 (178)
Denes et al., 2008 <sup>70</sup> Brasil	Pobre	46	54	4 (26)
Humphrey et al., 1998 <sup>86</sup> Reino Unido	Pobre	48	20	0 (8)
Moursy et al., 2011 <sup>92</sup> Egipto	Pobre	66	76	0 (33)
Radmayr et al., 2003 <sup>95</sup> Austria	Pobre	84	57	0 (28)

Combinados %		Total: 470	Total: 470	1,83
--------------	--	------------	------------	------

N=número

### Enunciado 13 de la Guía

**En niños prepuberales con testículos no palpables, los cirujanos deberán hacer una evaluación bajo anestesia para reevaluar la palpabilidad de los testículos. Si no se logran palpar, se deberá realizar una exploración quirúrgica y, si está indicado, realización de orquidopexia abdominal. (Estándar; Fuerza de la evidencia: Grado B)**

En el caso de niños que llegan al quirófano con un testículo no palpable, se deberá hacer un examen minucioso luego de la inducción de la anestesia general para determinar con exactitud si el testículo es palpable. Si lo es, deberá hacerse una orquidopexia abierta. Sin embargo, si el testículo sigue siendo no palpable, entonces es necesario tomar la decisión de si continuar con laparoscopia o hacer una exploración abierta. La laparoscopia en el tratamiento de la criptorquidia tiene dos funciones: (1) como herramienta exploratoria para ubicar un testículo no descendido, no palpable en el abdomen; y (2) como método mínimamente invasivo para la orquidopexia. Estudios previos que han evaluado la laparoscopia como herramienta para determinar la localización del testículo han reportado hallazgos similares a los obtenidos con exploración abierta.<sup>215, 216</sup> El éxito de las cirugías subsiguientes también fue similar, independientemente del abordaje exploratorio. Sin embargo, a la luz de los avances técnicos y de la mayor familiaridad de los cirujanos urólogos más jóvenes con las técnicas mínimamente invasivas, la laparoscopia se ha convertido en el método de exploración preferido para el testículo no palpable, para la mayoría de los urólogos pediatras. No obstante, dependiendo del entrenamiento y del nivel de confort del cada cirujano con las técnicas laparoscópicas, el manejo quirúrgico abierto del testículo intraabdominal también es apropiado dada la falta de evidencia que demuestre que las técnicas laparoscópicas tengan otras ventajas sobre las técnicas abiertas, con relación al éxito de la orquidopexia como tal.<sup>72, 217-219</sup>

Si se encuentra un testículo intrabdominal cuya anatomía se considera que es apropiada para su rescate, puede elegirse una de tres opciones quirúrgicas, independientemente de que se aborde el testículo laparoscópicamente o en forma abierta. Los tres tipos de reparación quirúrgica que podríamos considerar son la orquidopexia primaria, orquidopexia de una etapa de Fowler Stephens (FS), y orquidopexia en dos etapas de FS. Una extensa revisión de estudios previos que evalúan la efectividad supera el 75%, con una tasa global reportada de 96,4% para la orquidopexia primaria, de 78,7% para la FS de una etapa y de 86% para la FS en dos etapas. (Ver las tablas 10 y 11). Si bien es cierto que la revisión inicial de estas tasas de éxito pudiera sugerir que la orquidopexia primaria es superior a los otros dos abordajes de FS, debemos tomar en consideración que todos estos estudios son diseños de cohortes observacionales y son limitados en sus conclusiones debido a numerosos factores tales como el sesgo del cirujano respecto a cuál procedimiento se realizaron y la falta de aleatorización de las técnicas quirúrgicas en muchos de los estudios. Esto limita nuestra capacidad para llegar a conclusiones definitivas respecto a la superioridad de la orquidopexia primaria sobre cualquiera de los abordajes de FS de una o dos etapas. No obstante, estos estudios nos ofrecen una cierta visión acerca del éxito quirúrgico de estos procedimientos. Existe un claro consenso en cuanto a que si los vasos testiculares son lo suficientemente largos para llegar al escroto, entonces deberá preservarse la irrigación vascular y se preferirá la orquidopexia primaria sobre la orquidopexia de FS. Debemos desplegar todos nuestros esfuerzos por preservar la irrigación sanguínea primaria de los testículos. Los métodos de FS se reservan para casos en los cuales los vasos son demasiado cortos para permitir el adecuado reposicionamiento de los testículos en el escroto. En el abordaje de FS, los vasos testiculares se dividen y la irrigación sanguínea a los testículos se mantiene a través de colaterales, incluyendo la arteria del conducto deferente. Cuando se realiza la orquidopexia de FS en una etapa, los vasos de los testículos se ligan e inmediatamente se desplaza el testículo dentro del escroto; en el abordaje en dos etapas, solo se liga al momento de la primera etapa, sin movilizar el testículo. Luego se hace seguimiento al paciente durante tres a seis meses,

para supuestamente permitir que se desarrolle la circulación colateral. Luego se emprende una segunda etapa de reparación, posicionando el testículo dentro del escroto.<sup>70, 86, 92, 95, 210-214</sup> Si bien los resultados de estudios previos pueden sugerir que el abordaje en dos etapas es superior al de una etapa, resulta difícil tomar esa decisión, puesto que los grupos de pacientes y la anatomía de los vasos de los testículos en estos estudios no necesariamente eran iguales. Por lo tanto, las decisiones específicas de tratamiento muy posiblemente se tomaron en función de dónde estaba localizado el testículo afectado y, en parte, por la preferencia del cirujano. Debido a que estos estudios no controlaron estas variables, los resultados solo pueden interpretarse como información no comparativa sobre desenlaces en grupos con distintas presentaciones clínicas. Por lo tanto, cuando no se puede llevar a cabo una orquidopexia primaria en casos en los que los vasos testiculares son demasiado cortos, la decisión de realizar una orquidopexia de FS en una o en dos etapas queda a discreción del cirujano, de acuerdo con la localización del testículo, la irrigación vascular asociada a los testículos y la anatomía de las estructuras peritesticulares.

**Tabla 9: Tasas de éxito después del procedimiento de Fowler-Stephens en una etapa, para testículos no palpables**

<b>Autor País</b>	<b>Calidad</b>	<b>Total de Participantes</b>	<b>Total de Testículos</b>	<b>% Éxito (N Testículos Tratados)</b>
Stec et al., 2009 <sup>210</sup> Estados Unidos	Buena	136	156	63 (27)
Baker et al., 2001 <sup>211</sup> Estados Unidos	Pobre	226	263	74,1 (27)
Chang et al., 2001 <sup>212</sup> Estados Unidos	Pobre	80	92	84 (19)
Chang et al., 2008 <sup>220</sup> Estados Unidos	Pobre	48	48	94,3 (35)
Comploj et al., 2011 <sup>221</sup> Austria	Pobre	41	50	79 (33)
Denes et al., 2008 <sup>70</sup> Brasil	Pobre	46	54	33 (3)
Kim et al., 2010 <sup>214*</sup> Corea del Sur	Pobre	67	86	82 (11)
<b>Combinados %</b>		<b>Total: 644</b>	<b>Total: 749</b>	<b>78,7</b>

N=número

\*Controlado para localización. Todos los estudios fueron de cohortes retrospectivos.

**Tabla 10: Tasas de éxito después del procedimiento de Fowler-Stephens en dos etapas para testículos no palpables**

<b>Autor País</b>	<b>Calidad</b>	<b>Total Participantes</b>	<b>Total Testículos</b>	<b>% Éxito (N Testículos Tratados)</b>
Stec et al., 2009 <sup>210</sup> Estados Unidos	Buena	136	156	67,6 (37)
Baker et al., 2001 <sup>211</sup> Estados Unidos	Pobre	226	263	87,9 (58)
Chang et al., 2001 <sup>212</sup> Bookmark not defined. Estados Unidos	Pobre	80	92	86 (7)
Chang et al., 2008 <sup>220</sup>	Pobre	48	48	80 (10)

Estados Unidos				
Compoj et al., 2011 <sup>221</sup> Austria	Pobre	41	50	82 (17)
Denes et al., 2008 <sup>70</sup> Brasil	Pobre	46	54	88 (25)
Dhanani et al., 2004 <sup>213</sup> Estados Unidos	Pobre	74	83	98 (49)
Kim et al., 2010 <sup>214*</sup> Corea del Sur	Pobre	67	86	67 (3)
Moursy et al., 2011 <sup>92</sup> Egipto	Pobre	66	76	88,8 (36)
<b>Combinados %</b>		<b>Total: 784</b>	<b>Total: 908</b>	<b>86,0</b>

N=número

\*Controlado por localización. Todos los estudios fueron de cohortes, retrospectivos.

#### Enunciado 14 de la Guía

**En el momento de la exploración de los niños con testículos no palpables, el cirujano deberá identificar el estado de los vasos testiculares para ayudar a determinar el curso de acción. (Principio clínico)**

La identificación de los vasos testiculares debe ser el punto final de cualquier exploración para un testículo no palpable. Como ya se mencionó en la Guía, las imágenes radiológicas típicamente no ayudan en esta situación, debido a su falta de sensibilidad y especificidad en la identificación de un testículo abdominal. Existen diversos abordajes quirúrgicos para el cirujano que atiende a un paciente con testículo no palpable, entre los cuales está la exploración laparoscópica, la exploración inguinal o la exploración escrotal. Cada abordaje ofrece beneficios, al igual que limitaciones. Independientemente del abordaje, el objetivo del procedimiento es el mismo: o bien identificar el testículo no palpable, o identificar la terminación de los vasos testiculares. Los vasos testiculares pueden terminar ciegamente en cualquier parte a lo largo del trayecto de descenso del testículo. La localización exacta puede variar desde el retroperitoneo a lo largo del psoas, el conducto inguinal, o con frecuencia el mismo escroto.

Al hacer el examen físico, un testículo evanescente puede manifestarse como un “botón” testicular que puede palparse en el escroto y es representativo de un testículo totalmente atrófico. La identificación de un testículo evanescente al momento de la exploración es el punto final de la exploración quirúrgica.<sup>222</sup> Típicamente será visible un depósito de hemosiderina sobre la pieza de patología. Una posible complicación resultante de este abordaje puede ser la lesión inadvertida a un vaso de bucle largo que puede presentarse durante la exploración quirúrgica o puede haber un diagnóstico erróneo, aun cuando se desconoce el riesgo de estos desenlaces desfavorables.

El advenimiento y la miniaturización de la instrumentación laparoscópica le ha brindado al cirujano la capacidad de inspeccionar el retroperitoneo dentro de la cavidad abdominal, con un mínimo de morbilidad. Esto le permite al cirujano realizar una búsqueda exhaustiva desde el nivel del riñón hasta el anillo interno. En situaciones en las cuales se identifique el testículo, se toma de decisión de proceder o bien a una orquidopexia o a orquiectomía. Cuando no se identifica el testículo, el cirujano debe identificar los vasos. Los vasos pueden terminar ciegamente dentro del abdomen o salir del anillo interno. La identificación de conducto deferente no debe guiar el manejo, pues son de origen embrionario diferente y puede no estar fusionado al testículo. Cabe destacar que en casos de testículos evanescentes que han descendido en posición distal al anillo interno, los vasos testiculares serán generalmente menos robustos al entrar al anillo interno, en comparación con el lado normal del testículo

descendido. Cuando los vasos terminan ciegamente en el retroperitoneo, el cirujano puede terminar el procedimiento o explorar en dirección distal al anillo interno para confirmar la ausencia de tejido testicular o remover el testículo evanescente. En casos en los cuales los vasos claramente entran al anillo interno, el cirujano debe explorar bien sea el conducto inguinal o el escroto, dependiendo de la preferencia del cirujano. Si existe un botón palpable en el escroto, posiblemente representando a un testículo evanescente, entonces podrá realizarse la exploración del escroto con seguridad.<sup>222</sup> Los defensores del abordaje inguinal consideran que esto le brinda al cirujano el mejor abordaje para confirmar que los vasos sin duda atraviesan el anillo interno. Independientemente del abordaje, se debe enviar la pieza para confirmación por patología, a fin de confirmar el testículo evanescente y no la presencia de una patología maligna. Debe hacerse mención especial del “testículo peeping” o alojado en el anillo inguinal profundo. Este fenómeno puede presentarse cuando el processus vaginalis impide la palpación del testículo. Cuando el abdomen está insuflado por la laparoscopia, el testículo viaja a través del anillo interno y se puede palpar. Este paciente puede manejarse de manera segura, bien sea con orquidopexia laparoscópica o con orquidopexia inguinal.

#### **Enunciado 15 de la Guía**

**En niños con un testículo contralateral normal, el cirujano podría realizar una orquiectomía (retirar el testículo no descendido), si el niño tiene un testículo contralateral normal y vasos testiculares o conducto deferente muy cortos, testículo dismórfico o muy hipoplásico, o esté en edad pre-puberal. (Principio clínico**

Cuando se opera un testículo abdominal, el cirujano puede encontrar situaciones que descartan una orquidopexia. Estas situaciones pueden ocurrir cuando el paciente tiene atresia y/o el conducto deferente muy corto, vasos testiculares muy cortos que colocan el testículo muy arriba en el retroperitoneo, un testículo dismórfico, o un testículo en un varón postpuberal. En estas situaciones, podría ser prudente una orquiectomía en presencia de un testículo contralateral normal descendido. Para ayudar a definir si es recomendable la orquiectomía, podría ser apropiado realizar una biopsia intraoperatoria del testículo afectado, pero la utilidad de este procedimiento no se ha demostrado. Si se realiza una orquiectomía, entonces se deberá educar al paciente y a la familia de la importancia de utilizar equipos de protección durante la práctica de actividades deportivas. Otra opción de tratamiento es el autotransplante del testículo no descendido; sin embargo, esto se ha realizado en muy pocas ocasiones.<sup>223-226</sup>

#### **Enunciado 16 de la Guía**

**Los médicos deben informar a los niños con historia de criptorquidia y/o monorquidia y a sus padres, sobre los posibles riesgos a largo plazo y proporcionar educación sobre el riesgo de infertilidad y de cáncer. (Principio Clínico)**

Existen dos preocupaciones fundamentales en el largo plazo en pacientes con historia de criptorquidia: una mayor incidencia de desarrollar cáncer testicular y un elevado riesgo de baja fertilidad.<sup>227-229</sup>

**Cáncer testicular.** Los hombres con antecedentes de criptorquidia tienen mayor riesgo de cáncer testicular. La mayor incidencia de patología maligna en testículos no descendidos varía de 49/100.000 (0,05%) hasta 12/1.075 (1%).<sup>229, 230</sup> Los primeros reportes declararon un riesgo de carcinoma significativamente más elevado en testículo abdominal; sin embargo, la inclusión de niños con cariotipo y/o genitales anormales puede haber confundido los resultados.<sup>231, 232</sup> Una hipótesis sobre la etiología del cáncer testicular es que está relacionado con la posición anormal de testículo. Sin embargo, el leve aumento de cáncer en el testículo contralateral descendido sugiere que la causa es una anomalía testicular intrínseca.<sup>203</sup> A pesar de que los hallazgos anteriores han sugerido que la



orquidopexia no reduce el riesgo de cáncer testicular, estudios más recientes han demostrado que la orquidopexia realizada antes de la pubertad, disminuye el riesgo de cáncer testicular, en comparación con los niños con criptorquidia que se someten a orquidopexia después de la pubertad.<sup>203</sup> Sin embargo, el riesgo de cáncer de testículo no disminuye al nivel de los controles normales cuando se realiza la orquidopexia en edad temprana.<sup>203, 205</sup> El incremento en la incidencia de patología maligna en el testículo no descendido amerita un seguimiento estricto, especialmente después de la pubertad. A todo niño con una historia de criptorquidia se le debe enseñar a realizarse un autoexamen testicular mensual después de la pubertad, para facilitar la detección temprana de cáncer.

**Fertilidad.** Anteriormente, los hombres con criptorquidia bilateral tenían una fertilidad muy reducida, en comparación con los hombres con criptorquidia unilateral y con la población masculina en general.<sup>233-237</sup> Un estudio retrospectivo mostró una tasa de paternidad del 62% (38% de infertilidad) en hombres que había tenido criptorquidia bilateral, en comparación con 94% (6% infértiles) en el grupo control equiparado; ello indica un aumento de seis veces el riesgo.<sup>238</sup> Por el contrario, los hombres con criptorquidia unilateral presentaban una tasa de paternidad de 89,5%, que es similar al nivel de fertilidad encontrado en otros estudios de la población general (94%). La evaluación de subfertilidad, o el tiempo para lograr el embarazo, muestra que los hombres con criptorquidia bilateral tienen que esperar mucho más tiempo para lograr un embarazo (33,9 meses en comparación con 11,1 meses en el caso de UDTs no descendidos unilaterales y controles). Una evaluación de la paternidad entre hombres con un solo testículo bien sea como consecuencia de un testículo ausente o de orquiectomía, no encontró ninguna diferencia en comparación con los hombres con criptorquidia unilateral o controles.<sup>239</sup> Otro estudio examinó la asociación de la localización del UDT antes de tratamiento con las tasas de fertilidad y diversos niveles hormonales (inhibina B, LH, FSH, testosterona) en la edad adulta.<sup>240</sup> Los autores concluyeron que la localización pre-operatoria en hombres con UDT unilateral previo, no es una determinante mayor de la fertilidad, medida por el reporte de paternidad, el recuento espermático o los niveles hormonales. Un estudio de largo plazo hizo seguimiento a 91 jóvenes con previa corrección quirúrgica de UDT unilateral y a 19 con UDT bilateral.<sup>241</sup> La evaluación comparó la histopatología inicial de la biopsia testicular bilateral con estudios hormonales del adulto (LH, FSH, testosterona, inhibina B) y análisis del semen. No se observaron diferencias significativas en los parámetros de análisis del semen entre los grupos de células germinales normales versus anormales. En el caso de UDT unilateral, la densidad y el recuento de los espermatozoides en las espermatogonias Ad anormales por grupo de túbulo se mantuvieron dentro del rango normal, pero estaban marcadamente disminuidos ( $p = 0,005$  y  $p = 0,028$ ). Los niveles de FSH eran significativamente más elevados en pacientes con UDT unilateral con recuentos de espermatogonias Ad anormales, pero se mantuvieron dentro del rango normal ( $p = 0,009$ ). En UDTs bilateral, la densidad espermática estaba por debajo del rango normal y significativamente disminuida en el grupo de espermatogonias Ad anormales ( $p = 0,05$ ). Más aún, el nivel de FSH, el recuento espermático, la motilidad de los espermatozoides para el grupo de espermatogonias Ad anormales por túbulo estaba fuera del rango clínico, pero estos resultados no fueron estadísticamente significativos. El recuento total de células germinales por biopsia durante la orquidopexia, no se asoció con cambios significativos en los niveles de hormonas o en los resultados del análisis del semen durante la edad adulta, pero los recuentos de espermatogonias Ad fueron más significativos. La biopsia testicular el momento de la orquidopexia pudiera haber limitado su utilidad para predecir la fertilidad futura en UDT unilateral, pero pudiera ser de mayor utilidad clínica para predecir el potencial de fertilidad en el caso de UDTs bilateral.

Recientemente, un estudio a largo plazo hizo seguimiento a 91 adultos jóvenes con corrección quirúrgica previa de 963 UDTs bilaterales y 87 con UDT unilateral. La evaluación comparó la histopatología de la biopsia inicial de los testículos con los estudios hormonales en adultos (FSH) y el análisis del semen. En criptorquidia bilateral en número de células germinales por túbulo transversal corregido por la media de edad se correlacionó positivamente

con la densidad espermática y con el volumen del par de testículos, y se correlacionó negativamente con la FSH sérica. En caso de no encontrar células germinales, el riesgo de infertilidad era de aproximadamente 75 a 100%, teniendo en cuenta la ausencia de células germinales en uno o en ambos testículos.<sup>242</sup> En criptorquidia unilateral, la ausencia de células germinales en las biopsias testiculares tomadas durante la cirugía se asoció con un riesgo de aproximadamente 33% de infertilidad más adelante. Entre los 2 y los 12 años, el momento de la orquiectomía unilateral puede variar, sin afectar el posterior potencial de fertilidad. Cuando la biopsia tomada durante la cirugía no tiene células germinales en pacientes con criptorquidia unilateral, existe un riesgo de aproximadamente 33% dependiente de la edad, de infertilidad en el futuro. De lo contrario, los pacientes pueden ser fértiles después de una orquidopexia unilateral realizada entre los 2 y los 12 años.<sup>243, 244</sup>

## **INVESTIGACIÓN A FUTURO**

Se requiere más investigación para abordar el seguimiento de largo plazo de UDTs ascendentes tratados quirúrgicamente. Estos estudios deberán comparar la fertilidad y las tasas de cáncer testicular con los UDTs identificados y tratados durante la infancia.

Adicionalmente, se necesita un estudio aleatorizado controlado para comparar la función testicular a largo plazo después de la orquidopexia abdominal laparoscópica de Fowler-Stephens de un tiempo versus dos tiempos. Si bien es cierto que el abordaje de un solo tiempo tiene una tasa de éxito ligeramente más baja, el abordaje en dos tiempos tiene más riesgos. Sería conveniente una comparación similar de orquidopexia abdominal abierta versus laparoscópica.

La investigación continua también deberá explorar los efectos de la susceptibilidad genética y las toxinas del medio ambiente, sobre el riesgo de criptorquidia y/o desarrollo testicular defectuoso.

Se necesitan estudios sobre paternidad en pacientes tratados quirúrgicamente por criptorquidia, y su correlación con el análisis de semen, la función androgénica y los datos disponibles sobre la histología de los testículos.

Es necesario contar con datos de desenlaces en el largo plazo, en niños con un solo testículo debido a testículo evanescente y ausencia testicular; investigaciones adicionales deberán determinar si extirpar el testículo evanescente es lo indicado y la necesidad de la fijación del escroto al testículo contralateral.

Finalmente, se necesitan más estudios para determinar si la orquidopexia entre los seis y dieciocho meses de edad es superior a tratamiento quirúrgico posterior, para mejorar el potencial de fertilidad durante la edad adulta.

## LISTA DE ABREVIATURAS

AAP	Academia Americana de Pediatría
Ad	Espermatogonia adulta oscura
AHRQ	Agencia para la Investigación y Calidad en Salud
AR	Receptor Androgénico
AUA	Asociación Americana de Urología
IMC	Índice de masa corporal
CAH	Hiperplasia suprarrenal congénita
CT	Tomografía computarizada
DES	Dietilstilbestrol
DSD	Trastorno del desarrollo sexual
ESR1	Receptor estrogénico alfa
FS	Fowler Stephens
INSL3	Tipo insulina 3
LGR8	Receptor rico en leucina tipo 8 acoplado a proteína G
MRA	Angiografía por resonancia magnética
MRI	Imágenes por resonancia magnética
MRV	Venografía por resonancia magnética
PCB	Bifenilo policlorado
EAC	Estudio aleatorizado controlado
RRR	Índice de riesgo de recurrencia
RXFP2	Receptor 2 del péptido de la familia de la relaxina / similar a la insulina
TDS	Síndrome de disgenesis testicular
UDT	Testículo no descendido
US	Ultrasonido

## REFERENCIAS

1. Higgins JDA: Assessing quality of included studies in Cochrane Reviews. The Cochrane Collaboration Methods Group Newsletter 2007; **11**.
2. Whiting PF, Rutjes AW, Westwood ME et al: QUADAS-2: a revised tool for the quality assessment of diagnostic accuracy studies. *Ann Intern Med* 2011; **155**: 529.
3. Norris SL, Lee NJ, Severance S et al: Appendix B. Quality assessment methods for drug class reviews for the drug effectiveness review project. Oregon Health & Science University 2008.
4. Faraday M, Hubbard H, Kosiak B et al: Staying at the cutting edge: a review and analysis of evidence reporting and grading; the recommendations of the American Urological Association. *BJU Int* 2009; **104**: 294.
5. Hsu C and Sandford BA: The Delphi Technique: Making sense of consensus. *Practical Assessment, Research & Evaluation* 2007; **12**: 1.
6. Bayne AP, Alonzo DG, Hsieh MH et al: Impact of anatomical and socioeconomic factors on timing of urological consultation for boys with cryptorchidism. *J Urol* 2011; **186**: 1601.
7. Kokorowski PJ, Routh JC, Graham DA et al: Variations in timing of surgery among boys who underwent orchidopexy for cryptorchidism. *Pediatrics* 2010; **126**: e576.
8. Snodgrass W, Bush N, Holzer M et al: Current referral patterns and means to improve accuracy in diagnosis of undescended testis. *Pediatrics* 2011; **127**: e382.
9. Acerini CL, Miles HL, Dunger DB et al: The descriptive epidemiology of congenital and acquired cryptorchidism in a UK infant cohort. *Arch Dis Child* 2009; **94**: 868.

10. Jensen MS, Olsen LH, Thulstrup AM et al: Age at cryptorchidism diagnosis and orchiopexy in Denmark: a population based study of 508,964 boys born from 1995 to 2009. *J Urol* 2011; **186**: 1595.
11. Wohlfahrt-Veje C, Boisen KA, Boas M et al: Acquired cryptorchidism is frequent in infancy and childhood. *Int J Androl* 2009; **32**: 423.
12. Wagner-Mahler K, Kurzenne JY, Delattre I et al: Prospective study on the prevalence and associated risk factors of cryptorchidism in 6246 newborn boys from Nice area, France. *Int J Androl* 2011; **34**: e499.
13. Kollin C, Granholm T, Nordenskjold A et al: Growth of spontaneously descended and surgically treated testes during early childhood. *Pediatrics* 2013; **131**: e1174.
14. Wenzler DL, Bloom DA and Park JM: What is the rate of spontaneous testicular descent in infants with cryptorchidism? *J Urol* 2004; **171**: 849.
15. Sijstermans K, Hack WW, Meijer RW et al: The frequency of undescended testis from birth to adulthood: a review. *Int J Androl* 2008; **31**: 1.
16. Scorer CG: The descent of the testis. *Arch Dis Child* 1964; **39**: 605.
17. Jensen MS, Wilcox AJ, Olsen J et al: Cryptorchidism and hypospadias in a cohort of 934,538 Danish boys: the role of birth weight, gestational age, body dimensions, and fetal growth. *Am J Epidemiol* 2012; **175**: 917.
18. Barthold JS and Gonzalez R: The epidemiology of congenital cryptorchidism, testicular ascent and orchiopexy. *J Urol* 2003; **170**: 2396.
19. Jensen MS, Toft G, Thulstrup AM et al: Cryptorchidism concordance in monozygotic and dizygotic twin brothers, full brothers, and half-brothers. *Fertil Steril* 2010; **93**: 124.

20. Foresta C, Zuccarello D, Garolla A et al: Role of hormones, genes, and environment in human cryptorchidism. *Endocr Rev* 2008; **29**: 560.
21. Bogatcheva NV, Ferlin A, Feng S et al: T222P mutation of the insulin-like 3 hormone receptor LGR8 is associated with testicular maldescent and hinders receptor expression on the cell surface membrane. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2007; **292**: E138.
22. Ars E, Lo Giacco D, Bassas L et al: Further insights into the role of T222P variant of RXFP2 in non-syndromic cryptorchidism in two Mediterranean populations. *Int J Androl* 2011; **34**: 333.
23. El Houate B, Rouba H, Imken L et al: No association between T222P/LGR8 mutation and cryptorchidism in the Moroccan population. *Horm Res* 2008; **70**: 236.
24. Radpour R, Rezaee M, Tavasoly A et al: Association of long polyglycine tracts (GGN repeats) in exon 1 of the androgen receptor gene with cryptorchidism and penile hypospadias in Iranian patients. *J Androl* 2007; **28**: 164.
25. Davis-Dao C, Koh CJ, Hardy BE et al: Shorter androgen receptor CAG repeat lengths associated with cryptorchidism risk among Hispanic white boys. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; **97**: E393.
26. Ferlin A, Garolla A, Bettella A et al: Androgen receptor gene CAG and GGC repeat lengths in cryptorchidism. *Eur J Endocrinol* 2005; **152**: 419.
27. Sasagawa I, Suzuki Y, Tateno T et al: CAG repeat length of the androgen receptor gene in Japanese males with cryptorchidism. *Mol Hum Reprod* 2000; **6**: 973.
28. Silva-Ramos M, Oliveira JM, Cabeda JM et al: The CAG repeat within the androgen receptor gene and its relationship to cryptorchidism. *Int Braz J Urol* 2006; **32**: 330.

29. Yoshida R, Fukami M, Sasagawa I et al: Association of cryptorchidism with a specific haplotype of the estrogen receptor alpha gene: implication for the susceptibility to estrogenic environmental endocrine disruptors. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; **90**: 4716.
30. Galan JJ, Guarducci E, Nuti F et al: Molecular analysis of estrogen receptor alpha gene AGATA haplotype and SNP12 in European populations: potential protective effect for cryptorchidism and lack of association with male infertility. *Hum Reprod* 2007; **22**: 444.
31. Wang Y, Barthold J, Figueroa E et al: Analysis of five single nucleotide polymorphisms in the ESR1 gene in cryptorchidism. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2008; **82**: 482.
32. Elert A, Jahn K, Heidenreich A et al: Population-based investigation of familial undescended testis and its association with other urogenital anomalies. *J Pediatr Urol* 2005; **1**: 403.
33. Schnack TH, Zdravkovic S, Myrup C et al: Familial aggregation of cryptorchidism--a nationwide cohort study. *Am J Epidemiol* 2008; **167**: 1453.
34. Main KM, Skakkebaek NE and Toppari J: Cryptorchidism as part of the testicular dysgenesis syndrome: the environmental connection. *Endocr Dev* 2009; **14**: 167.
35. Sharpe RM and Skakkebaek NE: Testicular dysgenesis syndrome: mechanistic insights and potential new downstream effects. *Fertil Steril* 2008; **89**: e33.
36. Virtanen HE and Adamsson A: Cryptorchidism and endocrine disrupting chemicals. *Mol Cell Endocrinol* 2012; **355**: 208.
37. Damgaard IN, Skakkebaek NE, Toppari J et al: Persistent pesticides in human breast milk and cryptorchidism. *Environ Health Perspect* 2006; **114**: 1133.

38. Fernandez MF, Olmos B, Granada A et al: Human exposure to endocrine-disrupting chemicals and prenatal risk factors for cryptorchidism and hypospadias: a nested case-control study. *Environ Health Perspect* 2007; **115 Suppl 1**: 8.
39. Main KM, Mortensen GK, Kaleva MM et al: Human breast milk contamination with phthalates and alterations of endogenous reproductive hormones in infants three months of age. *Environ Health Perspect* 2006; **114**: 270.
40. Pierik FH, Burdorf A, Deddens JA et al: Maternal and paternal risk factors for cryptorchidism and hypospadias: a case-control study in newborn boys. *Environ Health Perspect* 2004; **112**: 1570.
41. Weidner IS, Moller H, Jensen TK et al: Cryptorchidism and hypospadias in sons of gardeners and farmers. *Environ Health Perspect* 1998; **106**: 793.
42. Mamoulakis C, Antypas S, Stamatiadou A et al: Cryptorchidism: seasonal variations in Greece do not support the theory of light. *Andrologia* 2002; **34**: 194.
43. Adams SV, Hastert TA, Huang Y et al: No association between maternal pre-pregnancy obesity and risk of hypospadias or cryptorchidism in male newborns. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2011; **91**: 241.
44. Arendt LH, Henriksen TB, Lindhard MS et al: Hypertensive Disorders of Pregnancy and Genital Anomalies in Boys: A Danish Nationwide Cohort Study. *Epidemiology* 2018; **29**: 739.
45. Arendt LH, Lindhard MS, Henriksen TB et al: Maternal Diabetes Mellitus and Genital Anomalies in Male Offspring: A Nationwide Cohort Study in 2 Nordic Countries. *Epidemiology* 2018; **29**: 280.
46. Hackshaw A, Rodeck C and Boniface S: Maternal smoking in pregnancy and birth defects: a systematic review based on 173 687 malformed cases and 11.7 million controls. *Hum Reprod Update* 2011; **17**: 589.



47. Zhang L, Wang XH, Zheng XM et al: Maternal gestational smoking, diabetes, alcohol drinking, pre-pregnancy obesity and the risk of cryptorchidism: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *PLoS One* 2015; **10**: e0119006.
48. Kjersgaard C, Arendt LH, Ernst A et al: Lifestyle in pregnancy and cryptorchidism in sons: a study within two large Danish birth cohorts. *Clin Epidemiol* 2018; **10**: 311.
49. Damgaard IN, Jensen TK, Petersen JH et al: Cryptorchidism and maternal alcohol consumption during pregnancy. *Environ Health Perspect* 2007; **115**: 272.
50. Jensen MS, Bonde JP and Olsen J: Prenatal alcohol exposure and cryptorchidism. *Acta Paediatr* 2007; **96**: 1681.
51. Strandberg-Larsen K, Jensen MS, Ramlau-Hansen CH et al: Alcohol binge drinking during pregnancy and cryptorchidism. *Hum Reprod* 2009; **24**: 3211.
52. Mongraw-Chaffin ML, Cohn BA, Cohen RD et al: Maternal smoking, alcohol consumption, and caffeine consumption during pregnancy in relation to a son's risk of persistent cryptorchidism: a prospective study in the Child Health and Development Studies cohort, 1959-1967. *Am J Epidemiol* 2008; **167**: 257.
53. Jensen MS, Rebordosa C, Thulstrup AM et al: Maternal use of acetaminophen, ibuprofen, and acetylsalicylic acid during pregnancy and risk of cryptorchidism. *Epidemiology* 2010; **21**: 779.
54. Kristensen DM, Hass U, Lesne L et al: Intrauterine exposure to mild analgesics is a risk factor for development of male reproductive disorders in human and rat. *Hum Reprod* 2011; **26**: 235.
55. Philippat C, Giorgis-Allemand L, Chevrier C et al: Analgesics during pregnancy and undescended testis. *Epidemiology* 2011; **22**: 747.

56. Snijder CA, Kortenkamp A, Steegers EA et al: Intrauterine exposure to mild analgesics during pregnancy and the occurrence of cryptorchidism and hypospadias in the offspring: the Generation R Study. *Hum Reprod* 2012; **27**: 1191.
57. Vidaeff AC and Sever LE: In utero exposure to environmental estrogens and male reproductive health: a systematic review of biological and epidemiologic evidence. *Reprod Toxicol* 2005; **20**: 5.
58. Martin OV, Shialis T, Lester JN et al: Testicular dysgenesis syndrome and the estrogen hypothesis: a quantitative meta-analysis. *Environ Health Perspect* 2008; **116**: 149.
59. Barteczko KJ and Jacob MI: The testicular descent in human. Origin, development and fate of the gubernaculum Hunteri, processus vaginalis peritonei, and gonadal ligaments. *Adv Anat Embryol Cell Biol* 2000; **156**: iii.
60. Sampaio FJ and Favorito LA: Analysis of testicular migration during the fetal period in humans. *J Urol* 1998; **159**: 540.
61. Berkowitz GS, Lapinski RH, Dolgin SE et al: Prevalence and natural history of cryptorchidism. *Pediatrics* 1993; **92**: 44.
62. Depue RH: Maternal and gestational factors affecting the risk of cryptorchidism and inguinal hernia. *Int J Epidemiol* 1984; **13**: 311.
63. Berkowitz GS, Lapinski RH, Godbold JH et al: Maternal and neonatal risk factors for cryptorchidism. *Epidemiology* 1995; **6**: 127.
64. Moller H and Skakkebaek NE: Testicular cancer and cryptorchidism in relation to prenatal factors: case-control studies in Denmark. *Cancer Causes Control* 1997; **8**: 904.
65. Thonneau PF, Gandia P and Mieusset R: Cryptorchidism: incidence, risk factors, and potential role of environment; an update. *J Androl* 2003; **24**: 155.

66. Jensen MS, Toft G, Thulstrup AM et al: Cryptorchidism according to maternal gestational smoking. *Epidemiology* 2007; **18**: 220.
67. Cryptorchidism: a prospective study of 7500 consecutive male births, 1984-8. John Radcliffe Hospital Cryptorchidism Study Group. *Arch Dis Child* 1992; **67**: 892.
68. Smolko MJ, Kaplan GW and Brock WA: Location and fate of the nonpalpable testis in children. *J Urol* 1983; **129**: 1204.
69. Merguerian PA, Mevorach RA, Shortliffe LD et al: Laparoscopy for the evaluation and management of the nonpalpable testicle. *Urology* 1998; **51**: 3.
70. Denes FT, Saito FJ, Silva FA et al: Laparoscopic diagnosis and treatment of nonpalpable testis. *Int Braz J Urol* 2008; **34**: 329.
71. Abbas TO, Hayati A, Ismail A et al: Laparoscopic management of intra-abdominal testis: 5-year single-centre experience-a retrospective descriptive study. *Minim Invasive Surg* 2012; **2012**: 878509.
72. Abolyosr A: Laparoscopic versus open orchiopexy in the management of abdominal testis: a descriptive study. *Int J Urol* 2006; **13**: 1421.
73. Alzahem A: Laparoscopy-assisted orchiopexy versus laparoscopic two-stage fowler stephens orchiopexy for nonpalpable testes: Comparative study. *Urol Ann* 2013; **5**: 110.
74. Argos Rodriguez MD, Unda Freire A, Ruiz Orpez A et al: Diagnostic and therapeutic laparoscopy for nonpalpable testis. *Surg Endosc* 2003; **17**: 1756.
75. Atawurah H: Role of laparoscopy in diagnosis and management of nonpalpable testes. *World J Lap Surg* 2011; **4**: 73.

76. Baillie CT, Fearn G, Kitteringham L et al: Management of the impalpable testis: the role of laparoscopy. Arch Dis Child 1998; **79**: 419.
77. Bittencourt DG, Miranda ML, Moreira AP et al: The role of videolaparoscopy in the diagnostic and therapeutic approach of nonpalpable testis. Int Braz J Urol 2003; **29**: 345.
78. Brown RA, Millar AJ, Jee LD et al: The value of laparoscopy for impalpable testes. S Afr J Surg 1997; **35**: 70.
79. El Gohary MA: Non-descent of the testis: An overlooked laparoscopic finding. J Pediatr Urol 2008; **4**: 364.
80. Esposito C, Damiano R, Gonzalez Sabin MA et al: Laparoscopy-assisted orchidopexy: an ideal treatment for children with intra-abdominal testes. J Endourol 2002; **16**: 659.
81. Ferro F, Lais A and Gonzalez-Serva L: Benefits and afterthoughts of laparoscopy for the nonpalpable testis. J Urol 1996; **156**: 795.
82. Flett ME, Jones PF and Youngson GG: Emerging trends in the management of the impalpable testis. Br J Surg 1999; **86**: 1280.
83. Guiney EJ, Corbally M and Malone PS: Laparoscopy and the management of the impalpable testis. Br J Urol 1989; **63**: 313.
84. Hassan ME and Mustafawi A: Laparoscopic management of impalpable testis in children, new classification, lessons learned, and rare anomalies. J Laparoendosc Adv Surg Tech A 2010; **20**: 265.
85. Holcomb GW, 3rd, Brock JW, 3rd, Neblett WW, 3rd et al: Laparoscopy for the nonpalpable testis. Am Surg 1994; **60**: 143.

86. Humphrey GM, Najmaldin AS and Thomas DF: Laparoscopy in the management of the impalpable undescended testis. *Br J Surg* 1998; **85**: 983.
87. Hvistendahl GM and Poulsen EU: Laparoscopy for the impalpable testes: experience with 80 intra-abdominal testes. *J Pediatr Urol* 2009; **5**: 389.
88. Ismail K, Ashour M, El-Afifi M et al: Laparoscopy in the management of impalpable testis: series of 64 cases. *World J Surg* 2009; **33**: 1514.
89. Lima M, Bertozzi M, Ruggeri G et al: The nonpalpable testis: an experience of 132 consecutive videolaparoscopic explorations in 6 years. *Pediatr Med Chir* 2002; **24**: 37.
90. Mark SD and Davidson PJ: The role of laparoscopy in evaluation of the impalpable undescended testis. *Aust N Z J Surg* 1997; **67**: 332.
91. Moore RG, Peters CA, Bauer SB et al: Laparoscopic evaluation of the nonpalpable tests: a prospective assessment of accuracy. *J Urol* 1994; **151**: 728.
92. Moursy EE, Gamal W and Hussein MM: Laparoscopic orchiopey for non-palpable testes: outcome of two techniques. *J Pediatr Urol* 2011; **7**: 178.
93. Onal B and Kogan BA: Additional benefit of laparoscopy for nonpalpable testes: finding a contralateral patent processus. *Urology* 2008; **71**: 1059.
94. Papparella A, Romano M, Noviello C et al: The value of laparoscopy in the management of non-palpable testis. *J Pediatr Urol* 2010; **6**: 550.
95. Radmayr C, Oswald J, Schwentner C et al: Long-term outcome of laparoscopically managed nonpalpable testes. *J Urol* 2003; **170**: 2409.

96. Sheikh A, Mirza B, Ahmad S et al: Laparoscopic management of 128 undescended testes: our experience. Afr J Paediatr Surg 2012; **9**: 106.
97. Singh RR, Rajimwale A and Nour S: Laparoscopic management of impalpable testes: comparison of different techniques. Pediatr Surg Int 2011; **27**: 1327.
98. Tang PMY, Leung MWY, Chao NSY et al: Use of laparoscopy in the management of impalpable testis in children. HK J Paediatr 2009; **14**: 172.
99. Topuzlu Tekant G, Emir H, Eroglu E et al: Experience with laparoscopy in nonpalpable testis. Eur J Pediatr Surg 2001; **11**: 177.
100. Ueda N, Shiroyanagi Y, Suzuki H et al: The value of finding a closed internal ring on laparoscopy in unilateral nonpalpable testis. J Pediatr Surg 2013; **48**: 542.
101. Van Savage JG: Avoidance of inguinal incision in laparoscopically confirmed vanishing testis syndrome. J Urol 2001; **166**: 1421.
102. Weiss RM and Seashore JH: Laparoscopy in the management of the nonpalpable testis. J Urol 1987; **138**: 382.
103. Yamazaki Y, Suzuki M, Shiroyanagi Y et al: Scrotal nubbins associated with blind-ending spermatic vessels and a normal vas deferens on laparoscopy. Int J Urol 2009; **16**: 902.
104. Ang CW and Forrest J: Diagnostic laparoscopy and management of the impalpable testis--a review of 10 years' practice at a non-paediatric specialist centre. J Pediatr Urol 2008; **4**: 214.
105. Cisek LJ, Peters CA, Atala A et al: Current findings in diagnostic laparoscopic evaluation of the nonpalpable testis. J Urol 1998; **160**: 1145.

106. Denes FT, Silva FAQ, Giron AM et al: Laparoscopic evaluation and treatment of the impalpable testis. Braz J Urol 2001; **27**: 380.
107. Diamond DA and Caldamone AA: The value of laparoscopy for 106 impalpable testes relative to clinical presentation. J Urol 1992; **148**: 632.
108. El-Anany F, Gad El-Moula M, Abdel Moneim A et al: Laparoscopy for impalpable testis: classification-based management. Surg Endosc 2007; **21**: 449.
109. Elder JS: Laparoscopy for impalpable testes: significance of the patent processus vaginalis. J Urol 1994; **152**: 776.
110. Fukuzaki A, Tanahashi Y, Orikasa S et al: Laparoscopic examination for nonpalpable testes. Japanese Journal of Endourology and ESWL 1990; **3**: 66.
111. Galvin DJ and Bredin H: The role of laparoscopy in the management of the impalpable testicle. Ir J Med Sci 2002; **171**: 73.
112. Gheiler EL, Barthold JS and Gonzalez R: Benefits of laparoscopy and the Jones technique for the nonpalpable testis. J Urol 1997; **158**: 1948.
113. Hay SA, Soliman HA, Abdel Rahman AH et al: Laparoscopic classification and treatment of the impalpable testis. Pediatr Surg Int 1999; **15**: 570.
114. Lowe DH, Brock WA and Kaplan GW: Laparoscopy for localization of nonpalpable testes. J Urol 1984; **131**: 728.
115. Perovic S and Janic N: Laparoscopy in the diagnosis of non-palpable testes. Br J Urol 1994; **73**: 310.

116. Plotzker ED, Rushton HG, Belman AB et al: Laparoscopy for nonpalpable testes in childhood: is inguinal exploration also necessary when vas and vessels exit the inguinal ring? J Urol 1992; **148**: 635.
117. Tennenbaum SY, Lerner SE, McAleer IM et al: Preoperative laparoscopic localization of the nonpalpable testis: a critical analysis of a 10-year experience. J Urol 1994; **151**: 732.
118. Vaysse P: Laparoscopy and impalpable testis--a prospective multicentric study (232 cases). GECl. Groupe d'Etude en Coelochirurgie Infantile. Eur J Pediatr Surg 1994; **4**: 329.
119. Hurwitz RS and Kaptein JS: How well does contralateral testis hypertrophy predict the absence of the nonpalpable testis? J Urol 2001; **165**: 588.
120. Rusnack SL, Wu HY, Huff DS et al: Testis histopathology in boys with cryptorchidism correlates with future fertility potential. J Urol 2003; **169**: 659.
121. Rusnack SL, Wu HY, Huff DS et al: The ascending testis and the testis undescended since birth share the same histopathology. J Urol 2002; **168**: 2590.
122. Park KH, Lee JH, Han JJ et al: Histological evidences suggest recommending orchiopexy within the first year of life for children with unilateral inguinal cryptorchid testis. Int J Urol 2007; **14**: 616.
123. Tasian GE, Hittelman AB, Kim GE et al: Age at orchiopexy and testis palpability predict germ and Leydig cell loss: clinical predictors of adverse histological features of cryptorchidism. J Urol 2009; **182**: 704.
124. Rabinowitz R and Hulbert WC, Jr.: Late presentation of cryptorchidism: the etiology of testicular re-ascent. J Urol 1997; **157**: 1892.
125. Donaldson KM, Tong SY and Hutson JM: Prevalence of late orchidopexy is consistent with some undescended testes being acquired. Indian J Pediatr 1996; **63**: 725.



126. Rao M, Wilkinson J and Benton DC: Screening for undescended testes. Arch Dis Child 1991; **66**: 934.
127. Mayr JM, Lawrenz K and Berghold A: Undescended testicles: an epidemiological review. Acta Paediatr 1999; **88**: 1089.
128. Guven A and Kogan BA: Undescended testis in older boys: further evidence that ascending testes are common. J Pediatr Surg 2008; **43**: 1700.
129. Stec AA, Thomas JC, DeMarco RT et al: Incidence of testicular ascent in boys with retractile testes. J Urol 2007; **178**: 1722.
130. Klein MD: Referral to pediatric surgical specialists. Pediatrics 2014; **133**: 350.
131. Kollin C, Stukenborg JB, Nurmio M et al: Boys with undescended testes: endocrine, volumetric and morphometric studies on testicular function before and after orchidopexy at nine months or three years of age. J Clin Endocrinol Metab 2012; **97**: 4588.
132. McAleer IM, Packer MG, Kaplan GW et al: Fertility index analysis in cryptorchidism. J Urol 1995; **153**: 1255.
133. Cortes D, Thorup JM and Visfeldt J: Cryptorchidism: aspects of fertility and neoplasms. A study including data of 1,335 consecutive boys who underwent testicular biopsy simultaneously with surgery for cryptorchidism. Horm Res 2001; **55**: 21.
134. Hadziselimovic F, Thommen L, Girard J et al: The significance of postnatal gonadotropin surge for testicular development in normal and cryptorchid testes. J Urol 1986; **136**: 274.
135. Hadziselimovic F and Herzog B: Importance of early postnatal germ cell maturation for fertility of cryptorchid males. Horm Res 2001; **55**: 6.

136. Nistal M, Riestra ML and Paniagua R: Correlation between testicular biopsies (prepubertal and postpubertal) and spermiogram in cryptorchid men. *Hum Pathol* 2000; **31**: 1022.
137. Hadziselimovic F, Herzog B and Buser M: Development of cryptorchid testes. *Eur J Pediatr* 1987; **146 Suppl 2**: S8.
138. Hack WW, Meijer RW, Van Der Voort-Doedens LM et al: Previous testicular position in boys referred for an undescended testis: further explanation of the late orchidopexy enigma? *BJU Int* 2003; **92**: 293.
139. Hack WW, Sijstermans K, van Dijk J et al: Prevalence of acquired undescended testis in 6-year, 9-year and 13-year-old Dutch schoolboys. *Arch Dis Child* 2007; **92**: 17.
140. Tasian GE, Zaid H, Cabana MD et al: Proximal hypospadias and risk of acquired cryptorchidism. *J Urol* 2010; **184**: 715.
141. Sijstermans K, Hack WW, van der Voort-Doedens LM et al: Puberty stage and spontaneous descent of acquired undescended testis: implications for therapy? *Int J Androl* 2006; **29**: 597.
142. White PC: Neonatal screening for congenital adrenal hyperplasia. *Nat Rev Endocrinol* 2009; **5**: 490.
143. Tasian GE, Yiee JH and Copp HL: Imaging use and cryptorchidism: determinants of practice patterns. *J Urol* 2011; **185**: 1882.
144. Tasian GE and Copp HL: Diagnostic performance of ultrasound in nonpalpable cryptorchidism: a systematic review and meta-analysis. *Pediatrics* 2011; **127**: 119.
145. Kullendorff CM, Hederstrom E and Forsberg L: Preoperative ultrasonography of the undescended testis. *Scand J Urol Nephrol* 1985; **19**: 13.

146. Kanemoto K, Hayashi Y, Kojima Y et al: Accuracy of ultrasonography and magnetic resonance imaging in the diagnosis of non-palpable testis. *Int J Urol* 2005; **12**: 668.
147. Kantarci M, Doganay S, Yalcin A et al: Diagnostic performance of diffusion-weighted MRI in the detection of nonpalpable undescended testes: comparison with conventional MRI and surgical findings. *AJR Am J Roentgenol* 2010; **195**: W268.
148. Maghnie M, Vanzulli A, Paesano P et al: The accuracy of magnetic resonance imaging and ultrasonography compared with surgical findings in the localization of the undescended testis. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1994; **148**: 699.
149. Miyano T, Kobayashi H, Shimomura H et al: Magnetic resonance imaging for localizing the nonpalpable undescended testis. *J Pediatr Surg* 1991; **26**: 607.
150. Yeung CK, Tam YH, Chan YL et al: A new management algorithm for impalpable undescended testis with gadolinium enhanced magnetic resonance angiography. *J Urol* 1999; **162**: 998.
151. Tasian GE, Copp HL and Baskin LS: Diagnostic imaging in cryptorchidism: utility, indications, and effectiveness. *J Pediatr Surg* 2011; **46**: 2406.
152. Boisen KA, Kaleva M, Main KM et al: Difference in prevalence of congenital cryptorchidism in infants between two Nordic countries. *Lancet* 2004; **363**: 1264.
153. Bartone FF, Huseman CA, Maizels M et al: Pitfalls in using human chorionic gonadotropin stimulation test to diagnose anorchia. *J Urol* 1984; **132**: 563.
154. Grinspon RP, Ropelato MG, Bedecarras P et al: Gonadotrophin secretion pattern in anorchid boys from birth to pubertal age: pathophysiological aspects and diagnostic usefulness. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2012; **76**: 698.

155. Brauner R, Neve M, Allali S et al: Clinical, biological and genetic analysis of anorchia in 26 boys. PLoS One 2011; **6**: e23292.
156. Teo AQ, Khan AR, Williams MP et al: Is surgical exploration necessary in bilateral anorchia? J Pediatr Urol 2013; **9**: e78.
157. Mayr J, Rune GM, Holas A et al: Ascent of the testis in children. Eur J Pediatr 1995; **154**: 893.
158. Bright Futures/American Academy of Pediatrics: Recommendations for preventative pediatric health care 2014; <http://pediatrics.aappublications.org/content/pediatrics/133/3/568.full.pdf>.
159. Agarwal PK, Diaz M and Elder JS: Retractable testis--is it really a normal variant? J Urol 2006; **175**: 1496.
160. Bae JJ, Kim BS and Chung SK: Long-term outcomes of retractile testis. Korean J Urol 2012; **53**: 649.
161. La Scala GC and Ein SH: Retractable testes: an outcome analysis on 150 patients. J Pediatr Surg 2004; **39**: 1014.
162. Marchetti F, Bua J, Tornese G et al: Management of cryptorchidism: a survey of clinical practice in Italy. BMC Pediatr 2012; **12**: 4.
163. Borkenstein M: Intranasal LH-RH for cryptorchidism: response to initial treatment and to treatment after relapse. Eur J Pediatr 1987; **146 Suppl 2**: S42.
164. Hocht B: LH-RH treatment for cryptorchidism. Randomized study and 10-year follow-up results. Eur J Pediatr 1987; **146 Suppl 2**: S44.
165. Illig R, Bucher H and Prader A: Success, relapse and failure after intranasal LHRH treatment of cryptorchidism in 55 prepubertal boys. Eur J Pediatr 1980; **133**: 147.

166. Saggese G, Ghirri P, Gabrielli S et al: Hormonal therapy for cryptorchidism with a combination of human chorionic gonadotropin and follicle-stimulating hormone. Success and relapse rate. *Am J Dis Child* 1989; **143**: 980.
167. Schwarz HP, Aebi S and Perisic M: Success and relapse rate after treatment of cryptorchidism with intranasal LHRH. *Acta Paediatr Scand* 1985; **74**: 274.
168. Waldschmidt J, el-Dessouky M and Priefer A: Therapeutic results in cryptorchidism after combination therapy with LH-RH nasal spray and hCG. *Eur J Pediatr* 1987; **146 Suppl 2**: S31.
169. Wit JM, Delemarre-Van de Waal HA, Bax NM et al: Effect of LHRH treatment on testicular descent and hormonal response in cryptorchidism. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1986; **24**: 539.
170. Bigler JA, Hardy LM and Scott HV: Cryptorchidism treated with gonadotropic principle. *Am J Dis Child* 1938; **55**: 273.
171. Job JC, Canlorbe P, Garagorri JM et al: Hormonal therapy of cryptorchidism with human chorionic gonadotropin(HCG). *Urol Clin North Am* 1982; **9**: 405.
172. Rajfer J, Handelsman DJ, Swerdloff RS et al: Hormonal therapy of cryptorchidism. A randomized, double-blind study comparing human chorionic gonadotropin and gonadotropin-releasing hormone. *N Engl J Med* 1986; **314**: 466.
173. Hjertkvist M, Lackgren G, Ploen L et al: Does HCG treatment induce inflammation-like changes in undescended testes in boys? *J Pediatr Surg* 1993; **28**: 254.
174. Heiskanen P, Billig H, Toppari J et al: Apoptotic cell death in the normal and cryptorchid human testis: the effect of human chorionic gonadotropin on testicular cell survival. *Pediatr Res* 1996; **40**: 351.

175. Waldschmidt J, Doede T and Vygen I: The results of 9 years of experience with a combined treatment with LH-RH and HCG for cryptorchidism. *Eur J Pediatr* 1993; **152 Suppl 2**: S34.
176. Lala R, Matarazzo P, Chiabotto P et al: Combined therapy with LHRH and HCG in cryptorchid infants. *Eur J Pediatr* 1993; **152 Suppl 2**: S31.
177. Cortes D, Thorup J and Visfeldt J: Hormonal treatment may harm the germ cells in 1 to 3-year-old boys with cryptorchidism. *J Urol* 2000; **163**: 1290.
178. Christiansen P, Muller J, Buhl S et al: Treatment of cryptorchidism with human chorionic gonadotropin or gonadotropin releasing hormone. A double-blind controlled study of 243 boys. *Horm Res* 1988; **30**: 187.
179. Olsen LH, Genster HG, Mosegaard A et al: Management of the non-descended testis: doubtful value of luteinizing-hormone-releasing-hormone (LHRH). A double-blind, placebo-controlled multicentre study. *Int J Androl* 1992; **15**: 135.
180. Bertelloni S, Baroncelli GI, Ghirri P et al: Hormonal treatment for unilateral inguinal testis: comparison of four different treatments. *Horm Res* 2001; **55**: 236.
181. Bica DT and Hadziselimovic F: Buserelin treatment of cryptorchidism: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Urol* 1992; **148**: 617.
182. Bica DT and Hadziselimovic F: The behavior of epididymis, processus vaginalis and testicular descent in cryptorchid boys treated with buserelin. *Eur J Pediatr* 1993; **152 Suppl 2**: S38.
183. De Muinck Keizer-Schrama SM, Hazebroek FW, Drop SL et al: LH-RH nasal spray treatment for cryptorchidism. A double-blind, placebo-controlled study. *Eur J Pediatr* 1987; **146 Suppl 2**: S35.
184. De Muinck Keizer-Schrama SM, Hazebroek FW, Matroos AW et al: Double-blind, placebo-controlled study of luteinising-hormone-releasing-hormone nasal spray in treatment of undescended testes. *Lancet* 1986; **1**: 876.

185. Hazebroek FW, de Muinck Keizer-Schrama SM, van Maarschalkerweerd M et al: Why luteinizing-hormone-releasing-hormone nasal spray will not replace orchiopexy in the treatment of boys with undescended testes. *J Pediatr Surg* 1987; **22**: 1177.
186. Forest MG, David M, David L et al: Undescended testis: comparison of two protocols of treatment with human chorionic gonadotropin. Effect on testicular descent and hormonal response. *Horm Res* 1988; **30**: 198.
187. Hagberg S and Westphal O: Treatment of undescended testes with intranasal application of synthetic LH-RH. *Eur J Pediatr* 1982; **139**: 285.
188. Hesse V and Fischer G: Three injections of human chorionic gonadotropin are as effective as ten injections in the treatment of cryptorchidism. *Horm Res* 1988; **30**: 193.
189. Karpe B, Eneroth P and Ritzen EM: LHRH treatment in unilateral cryptorchidism: effect on testicular descent and hormonal response. *J Pediatr* 1983; **103**: 892.
190. Hadžiselimovic F and Herzog B: Treatment with a Luteinizing Hormone-Releasing Hormone analogue after successful orchiopexy markedly improves the change of fertility later in life. *Journal of Urology* 1997; **158**: 1193.
191. Miller OF, Stock JA, Cilento BG et al: Prospective evaluation of human chorionic gonadotropin in the differentiation of undescended testes from retractile testes. *J Urol* 2003; **169**: 2328.
192. Aycan Z, Ustunsalih-Inan Y, Cetinkaya E et al: Evaluation of low-dose hCG treatment for cryptorchidism. *Turk J Pediatr* 2006; **48**: 228.
193. Esposito C, De Lucia A, Palmieri A et al: Comparison of five different hormonal treatment protocols for children with cryptorchidism. *Scand J Urol Nephrol* 2003; **37**: 246.

194. Schwentner C, Oswald J, Kreczy A et al: Neoadjuvant gonadotropin-releasing hormone therapy before surgery may improve the fertility index in undescended testes: a prospective randomized trial. *J Urol* 2005; **173**: 974.
195. Huff DS, Snyder HM, 3rd, Rusnack SL et al: Hormonal therapy for the subfertility of cryptorchidism. *Horm Res* 2001; **55**: 38.
196. Spinelli C, Strambi S, Busetto M et al: Effects on normalized testicular atrophy index (TAIn) in cryptorchid infants treated with GnRHa pre and post-operative vs surgery alone: a prospective randomized trial and long-term follow-up on 62 cases. *Pediatr Surg Int* 2014; **30**: 1061.
197. Zampieri N, Murri V and Camoglio FS: Post-operative use of human chorionic gonadotrophin (u-hCG) inpatients treated for intrabdominal unilateral undescended testes. *Am J Clin Exp Urol* 2018; **6**: 133.
198. Cortes D, Thorup JM and Beck BL: Quantitative histology of germ cells in the undescended testes of human fetuses, neonates and infants. *J Urol* 1995; **154**: 1188.
199. Wood HM and Elder JS: Cryptorchidism and testicular cancer: separating fact from fiction. *J Urol* 2009; **181**: 452.
200. Kollin C, Karpe B, Hesser U et al: Surgical treatment of unilaterally undescended testes: testicular growth after randomization to orchiopexy at age 9 months or 3 years. *J Urol* 2007; **178**: 1589.
201. Coughlin MT, Bellinger MF and Lee PA: Age at unilateral orchiopexy: effect on hormone levels and sperm count in adulthood. *J Urol* 1999; **162**: 986.
202. Miller KD, Coughlin MT and Lee PA: Fertility after unilateral cryptorchidism. Paternity, time to conception, pretreatment testicular location and size, hormone and sperm parameters. *Horm Res* 2001; **55**: 249.



203. Walsh TJ, Dall'Era MA, Croughan MS et al: Prepubertal orchiopexy for cryptorchidism may be associated with lower risk of testicular cancer. *J Urol* 2007; **178**: 1440.
204. Tuazon E, Banks K, Koh CJ et al: Re: Prepubertal orchiopexy for cryptorchidism may be associated with lower risk of testicular cancer. *J Urol* 2008; **180**: 783.
205. Pettersson A, Richiardi L, Nordenskjold A et al: Age at surgery for undescended testis and risk of testicular cancer. *N Engl J Med* 2007; **356**: 1835.
206. Bianchi A and Squire BR: Transscrotal orchidopexy: orchidopexy revised. *Pediatric Surgery International* 1989; **4**: 189.
207. Na SW, Kim SO, Hwang EC et al: Single scrotal incision orchiopexy for children with palpable low-lying undescended testis: early outcome of a prospective randomized controlled study. *Korean J Urol* 2011; **52**: 637.
208. Al-Mandil M, Khoury AE, El-Hout Y et al: Potential complications with the prescrotal approach for the palpable undescended testis? A comparison of single prescrotal incision to the traditional inguinal approach. *J Urol* 2008; **180**: 686.
209. Koyle MA, Walsh R, Caruso A et al: Scrotal (Bianchi) approach to patent processus vaginalis in children. *Tech Urol* 1999; **5**: 95.
210. Stec AA, Tanaka ST, Adams MC et al: Orchiopexy for intra-abdominal testes: factors predicting success. *J Urol* 2009; **182**: 1917.
211. Baker LA, Docimo SG, Surer I et al: A multi-institutional analysis of laparoscopic orchidopexy. *BJU Int* 2001; **87**: 484.
212. Chang B, Palmer LS and Franco I: Laparoscopic orchidopexy: a review of a large clinical series. *BJU Int* 2001; **87**: 490.

213. Dhanani NN, Cornelius D, Gunes A et al: Successful outpatient management of the nonpalpable intra-abdominal testis with staged Fowler-Stephens orchiopexy. J Urol 2004; **172**: 2399.
214. Kim J, Min GE and Kim KS: Laparoscopic orchiopexy for a nonpalpable testis. Korean J Urol 2010; **51**: 106.
215. Ferro F, Spagnoli A, Zaccara A et al: Is preoperative laparoscopy useful for impalpable testis? . J Urol 1999; **162**: 995.
216. Chandrasekharam VV: Laparoscopy vs inguinal exploration for nonpalpable undescended testis. Indian J Pediatr 2005; **72**: 1021.
217. Escarcega-Fujigaki P, Rezk GH, Huerta-Murrieta E et al: Orchiopexy-laparoscopy or traditional surgical technique in patients with an undescended palpable testicle. J Laparoendosc Adv Surg Tech A 2011; **21**: 185.
218. Lintula H, Kokki H, Eskelinen M et al: Laparoscopic versus open orchidopexy in children with intra-abdominal testes. J Laparoendosc Adv Surg Tech A 2008; **18**: 449.
219. Steinhardt GF, Kroovand RL and Perlmutter AD: Orchiopexy: planned 2-stage technique. J Urol 1985; **133**: 434.
220. Chang M and Franco I: Laparoscopic Fowler-Stephens orchiopexy: the Westchester Medical Center experience. J Endourol 2008; **22**: 1315.
221. Compoj E, Mian M, Koen M et al: Single- vs. two-stage Fowler-Stephens orchidopexy: are two operations better than one? A retrospective, single-Institution critical analysis. Curr Urol 2011; **5**: 12.
222. Belman AB and Rushton HG: Is the vanished testis always a scrotal event? BJU Int 2001; **87**: 480.

223. Boeckx W, Vereecken R and Depuydt K: Microsurgery for intra-abdominal testicular retention. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1998; **81**: 191.
224. Bukowski TP, Wacksman J, Billmire DA et al: Testicular autotransplantation: a 17-year review of an effective approach to the management of the intra-abdominal testis. *J Urol* 1995; **154**: 558.
225. Frey P and Bianchi A: Microvascular autotransplantation of intra-abdominal testes. *Prog Pediatr Surg* 1989; **23**: 115.
226. Oesterwitz H and Fahlenkamp D: Microsurgical technique and results of testicular autotransplantation in children--essential venous anastomosis. *Int Urol Nephrol* 1993; **25**: 587.
227. Wollach Y, Shafer E, Schachter A et al: Fertility and sexual development after bilateral orchiopexy for cryptorchidism. *Isr J Med Sci* 1980; **16**: 707.
228. Mack WSL: Discussion on male infertility. *Proc R Soc Med* 1953; **46**: 840.
229. Cromie WJ: Cryptorchidism and malignant testicular disease. In: *Cryptorchidism: Management and Implications*. Edited by F. Hadziselimovic. New York: Springer-Verlag 1983.
230. Swerdlow AJ, Higgins CD and Pike MC: Risk of testicular cancer in cohort of boys with cryptorchidism. *Bmj* 1997; **314**: 1507.
231. Campbell HE: The incidence of malignant growth of the undescended testicle: a reply and re-evaluation. *J Urol* 1959; **81**: 663.
232. Johnson D, Woodhead D, Pohl D et al: Cryptorchidism and testicular tumorigenesis. *Surgery* 1968; **63**: 919.

233. Bremhol RT, Ingerslev HJ and Hostrup H: Bilateral spontaneous descent of the testis after the age of 10: subsequent effects on fertility. *Br J Surg* 1988; **75**: 820.
234. Gilhooly PE, Meyers F and Lattimer JK: Fertility prospects for children with cryptorchidism. *Am J Dis Child* 1984; **138**: 940.
235. Fallon B and Kennedy TJ: Long-term follow-up of fertility in cryptorchid patients. *Urology* 1985; **25**: 502.
236. Gracia J, Sanchez Zalabardo J, Sanchez Garcia J et al: Clinical, physical, sperm and hormonal data in 251 adults operated on for cryptorchidism in childhood. *BJU Int* 2000; **85**: 1100.
237. Trsinar B and Muravec UR: Fertility potential after unilateral and bilateral orchidopexy for cryptorchidism. *World J Urol* 2009; **27**: 513.
238. Lee PA, O'Leary LA, Songer NJ et al: Paternity after unilateral cryptorchidism: a controlled study. *Pediatrics* 1996; **98**: 676.
239. Lee PA and Coughlin MT: The single testis: paternity after presentation as unilateral cryptorchidism. *J Urol* 2002; **168**: 1680.
240. Lee PA, Coughlin MT and Bellinger MF: Paternity and hormone levels after unilateral cryptorchidism: association with pretreatment testicular location. *J Urol* 2000; **164**: 1697.
241. Kraft KH, Canning DA, Snyder HM, 3rd et al: Undescended testis histology correlation with adult hormone levels and semen analysis. *J Urol* 2012; **188**: 1429.
242. Cortes D and Thorup J: Histology of Testicular Biopsies taken at Operation for Bilateral Maldescended Testes in Relation to Fertility in Adulthood. *Br J Urol* 1991; **68**: 285.

243. Cortes D, Thorup JM and Lindenberg S: Fertility potential after unilateral orchiopexy: simultaneous testicular biopsy and orchiopexy in a cohort of 87 patients. J Urol 1996; **155**: 1061.
244. Cortes D, Thorup JM and Lindenberg S: Fertility potential after unilateral orchiopexy: an age independent risk of subsequent infertility when biopsies at surgery lack germ cells. J Urol 1996; **156**: 217.