

11204



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
SECRETARIA DE SALUD
HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO

**RESPUESTA TERAPEUTICA CON GONADOTROPINA CORIONICA HUMANA EN
PACIENTES CON CRIPTORQUIDIA**

TESIS
PARA OBTENER EL TITULO DE
BIOLOGÍA DE LA REPRODUCCIÓN HUMANA

PRESENTA
DRA. IMELDA HERNÁNDEZ MARIN

ASESOR
DR. AQUILES R. AYALA

MÉXICO, D. F. AGOSTO 2004.





Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA

CASTILLO



DR. JORGE ALBERTO DEL CASTILLO MEDINA
SECRETARÍA DE SALUD
Jefe de la División de Enseñanza del
Hospital Juárez de México.
DIVISION DE ENSEÑANZA



SUBDIVISIÓN DE ESPECIALIZACIÓN
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
U.N.A.M.

Ayala



DR. AQUILES R. AYALA
Profesor Titular del Curso Universitario de Posgrado
Asesor de tesis
Director de Investigación y Enseñanza del
Hospital Juárez de México.
SECRETARÍA DE SALUD
HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO
DIRECCIÓN DE INVESTIGACIÓN
Y ENSEÑANZA

Autorizo a la Dirección General de Bibliotecas de la UNAM a difundir en formato electrónico e Impreso el contenido de mi trabajo recepcional.

NOMBRE: Imelda Hernández
Marín

FECHA: 17/SEP/04

FIRMA: *[Signature]*

INDICE

RESUMEN	3
ABSTRACT	4
INTRODUCCIÓN	5
MATERIAL Y METODOS	9
RESULTADOS	11
TABLAS	12
DISCUSIÓN	14
BIBLIOGRAFÍA	16

RESUMEN

La criptorquidia o mal descenso testicular tiene una prevalencia del 3.9% al 5.9% al nacimiento. En la edad adulta este trastorno se presenta entre 0.8% y 1%. Las complicaciones mayormente asociadas a criptorquidia son la infertilidad y el cáncer testicular, por este motivo es relevante su tratamiento en edades tempranas, especialmente antes de los dos años de edad; el tratamiento puede ser médico, quirúrgico o su combinación. En lo que respecta al tratamiento médico la literatura mundial reporta un éxito del 0 – 55% con gonadotropina coriónica humana (hCG), y del 9 – 78% con Hormona hipotalámica liberadora de gonadotropinas (GnRH). En nuestro estudio la respuesta global al tratamiento médico con hCG fue del 43.39%.

ABSTRACT

Cryptorchidism or impairment of testicular descent has a prevalence of 3.9% to 5.9% in the newborn whereas in adults represents 0.8 – 1.0% . The most common complications seen in association to criptorchidism are infertility and testicular cancer, hence it becomes a priority to seek its appropriate treatment in early ages, specially before two years of age. The treatment may be medical, surgical or in combination. Regarding the medical approach success has been reported 0 – 55% with human chorionic gonadotropin (hCG) and 9 – 78% with gonadotropin releasing hormone (GnRH). In this report using hCG we only obtained a 43.39% of testis descent in patients with criptorchidism.

INTRODUCCIÓN:

La mayoría de testículos no descendidos están presentes al nacimiento. Poco más de la tercera parte de recién nacidos varones prematuros presentan un testículo no descendido y 3 a 5 % de los recién nacidos varones a término se ven afectados. Los testículos no descendidos se clasifican de la siguiente forma: 1) testículo verdaderamente no descendido o "criptorquidia" que significa "testículo oculto" (incluye testículo intraabdominal, localizado en el canal inguinal y que se asoma por el anillo interno), el cual se encuentra en el trayecto normal de descenso y tiene un gubernaculum normalmente insertado. 2) Testículo ectópico, el cual está localizado fuera de su trayecto normal de descenso y tiene una inserción anormal gubernacular; y 3) testículo retráctil, el cual se halla parcialmente descendido ¹⁻³. La criptorquidia representa la alteración más común de diferenciación sexual en hombres⁴, con un rango de prevalencia entre 3.7 y 5.9% al nacimiento.⁵ La regresión espontánea se manifiesta en el primer año de vida hasta en el 70% de los casos, siendo posteriormente muy poco frecuente el descenso de forma que los porcentajes de persistencia de este trastorno se mantienen entre un 0.8 y un 1% en varones en la edad adulta ^{3,4}.

Los mecanismos que intervienen en el descenso testicular son aún desconocidos pero involucran interacciones complejas entre factores hormonales, mecánicos y anatómicos. El modelo actual para explicar el descenso testicular involucra dos pasos independientes: la fase intraabdominal, que ocurre tempranamente durante la gestación y la fase inguinoescrotal, en el tercer trimestre. Debido a que la mayoría de testículos criptorquídicos (90-95%) se encuentran en la ingle, la mayoría de casos con criptorquidia posiblemente resultan de una alteración en la fase inguinoescrotal. Existe un acuerdo general de que esta fase es parcialmente dependiente de la secreción de testosterona del testículo fetal la cual es iniciada y mantenida por la gonadotropina coriónica (hCG). El estradiol también tiene un papel importante en la génesis de criptorquidia ya sea por la

secreción de testosterona o a través de efectos estrogénicos directos sobre las estructuras embriológicas paratesticulares que interfieren con su desarrollo normal. Se han asociado factores de riesgo a la criptorquidia, tales como: parto pretérmino, restricción en el crecimiento intrauterino, nuliparidad materna, madres con oficio en granjas u horticultura, malformaciones digestivas o genitourinarias, hidrocele, hernia inguinal, oligohidramnios, y anomalías placentarias ⁵. La criptorquidia aislada también se ha asociado con anomalías cromosómicas, como: Síndrome de Klinefelter, anomalías de los cromosomas sexuales, síndrome masculino 46XX y anomalías cromosómicas autosómicas. Cuando la criptorquidia se asocia con hipospadias, la incidencia de anomalías cromosómicas es más elevada que en pacientes con criptorquidia o hipospadias únicamente. Se ha reportado una incidencia de anomalías cromosómicas en pacientes con criptorquidia e hipospadias desde un 2.5% hasta un 25%⁶

. Los problemas mayormente asociados a criptorquidia son el cáncer testicular y la infertilidad. Se ha documentado que los hombres con historia de criptorquidia tienen una mayor incidencia a la esperada de cáncer de células germinales la que se da aproximadamente de uno en 1,000 a uno en 2,500 hombres, siendo el riesgo en la población general de uno por 100,000. Cerca del 20% de los tumores testiculares en hombres con criptorquidia unilateral ocurre en el lado del testículo normalmente descendido; estos hallazgos apoyan el argumento en contra de la remoción indiscriminada del testículo criptorquídico. La criptorquidia y el cáncer testicular pueden ser manifestaciones de anomalías testiculares genéticas, sin embargo, el desarrollo de cáncer en un testículo no descendido puede no ser causado por una posición testicular anómala. En cuanto a la infertilidad, los hombres con testículo criptorquídico tienen una cuenta espermática menor, calidad pobre del espermatozoide e índices de fertilidad más bajos que en hombres con testículos descendidos normalmente. La incidencia de infertilidad se incrementa con criptorquidia bilateral y edad avanzada al

momento de la orquidopexia ¹. No se ha demostrado que la fertilidad disminuya entre los hombres con un sólo testículo sano en relación a la población en general ni tampoco que su localización preoperatoria en pacientes con criptorquidia unilateral sea determinante para la fertilidad en relación a la paternidad, cuenta espermática o niveles hormonales ⁷⁻⁹. Una condición perjudicial para el trofismo testicular en criptorquidia es la detención de la maduración espermática en la fase temprana postnatal. Se ha documentado un retardo progresivo en la maduración de células germinales en los testículos criptorquídicos durante el primer año de vida, tiempo en el que debe existir una transformación normal de espermatogonias Ad. La detención en esta línea celular que constituye la fuente de los pasos de maduración del epitelio germinal explica la disminución de fertilidad en la mayoría de testículos criptorquídicos. También estas alteraciones pueden explicar la insuficiencia de testosterona en etapa temprana postnatal documentada en pacientes con criptorquidia ¹⁰.

El tratamiento de la criptorquidia puede ser hormonal, quirúrgico o su combinación. Debido a que el proceso de descenso testicular es mediado hormonalmente, este puede ser inducido con la administración de hormonas. Así la administración de testosterona sistémica es minimamente efectiva para lograr el descenso testicular debido que el proceso depende de un efecto paracrino (los niveles altos locales de testosterona no pueden lograrse sistémicamente). El uso de gonadotropinas para inducir producción de testosterona por el testículo podría servirle a los pacientes a alcanzar los niveles locales requeridos¹. El tratamiento hormonal de la criptorquidia fue introducido en 1930, y la primera hormona usada fue hCG. La Hormona hipotalámica liberadora de gonadotropinas (GnRH), administrada intramuscularmente fue usada en 1974 y como spray nasal en 1975. La criptorquidia también ha sido tratada con menotropinas humanas, análogos sintéticos de GnRH y terapia hormonal combinada. La tasa de éxitos ha fluctuado en 0-55% con hCG y desde 9-78% con GnRH ¹¹. En un

metaanálisis de 9 estudios para el tratamiento hormonal en pacientes con criptorquidia , la tasa de éxito con GnRH fue de 21% , con hCG 19% y con placebo 4%. En las pruebas que se excluyó el testículo retráctil, la tasa de descenso con GnRH fue 12%, con hCG 19% y con placebo 15%. ¹¹.

En el presente trabajo se refiere la experiencia tenida en el descenso testicular de pacientes con criptorquidia tratados únicamente con hCG.

MATERIAL Y METODOS:

Se realizó un estudio retrospectivo, observacional, longitudinal y descriptivo en el Servicio de Biología de la Reproducción Humana del Hospital Juárez de México en el período comprendido del 1º. de Febrero del 2001 al 31 de diciembre del 2003. Se revisaron 80 expedientes de pacientes con protocolo completo de distopia testicular (Historia clínica completa, Diagnóstico clínico y/o ultrasonográfico de testículo retráctil y criptorquidia, prueba de reserva testicular y tratamiento con hCG para descenso testicular). La prueba de reserva consistió en determinar la concentración sérica de Testosterona total basal, seguida de la administración de una dosis intramuscular de hCG y la segunda dosis a las 24 h; la segunda y tercera determinaciones de testosterona total se realizaron con una diferencia de 48 y 96 h con respecto a la basal; se consideró una prueba positiva cuando se demostró un incremento de la testosterona al menos del 200% de la cifra basal en cualquiera de las determinaciones. La dosis de hCG para prueba de reserva testicular se calculó de acuerdo al peso y edad del paciente al ingreso. El tratamiento de los pacientes con diagnóstico de testículo retráctil o criptorquidia, con prueba de reserva testicular positiva, se realizó con 10 aplicaciones de hCG, las dosis utilizadas fueron: en pacientes de 1 año a 1 año 11 meses, con peso promedio de 10 a 12.5 Kg, 250 UI por dosis, de dos años a 4 años 11 meses con peso promedio de 12.6 a 18.4 Kg, dosis de 500 UI, de 5 años a 7 años 11 meses, con peso promedio de 18.5 a 25.7 Kg, dosis de 1000 UI, 8 años a 10 años 11 meses con peso promedio de 25.8 a 29.9 Kg, dosis de 1500UI, y mayores de 11 años, con peso mayor de 30 Kg, dosis de 2000 UI, o bien si se desea calcular la dosis en UI/Kg de peso, el esquema es: en pacientes con peso menor de 15 Kg, 30 UI/ Kg/ dosis, con peso entre 15 y 29 Kg, 40 UI/ Kg / dosis, y si el peso es mayor de 30 Kg, 50UI /Kg /dosis. Las aplicaciones se hicieron los días martes y viernes hasta completar las dosis, al día siguiente de la última aplicación se tomó el control de testosterona sérica total. Los pacientes sin respuesta satisfactoria al

tratamiento (descenso testicular incompleto) se enviaron al servicio de Urología para su atención quirúrgica (orquidopexia).

Se utilizó una hoja de captura de datos (anexo 1) y se elaboró una base de datos en Microsoft Excel 2000. Para el análisis estadístico se utilizaron medidas de tendencia central y análisis univariado.

RESULTADOS

El grupo de estudio incluyó a 77 pacientes con diagnóstico clínico y/o ultrasonográfico de distopia testicular, el rango de edad fue entre 1 y 13 años, promedio de 5.38 años ($SD \pm 3.01$). Se analizaron los antecedentes perinatales, encontrando una edad materna que osciló de 15 a 43 años, promedio de 28 años ($SD \pm 2.5$); la edad gestacional al nacimiento tuvo una fluctuación de 26 a 41 semanas, con promedio de 40 semanas; el rango de peso al nacimiento osciló de 1,450 g a 3,950 g y promedio de 2,800 g ($SD \pm 500$ g). Se registraron 41 casos con diagnóstico de criptorquidia bilateral (53.24%), criptorquidia unilateral en 25 casos (32.46%), siete casos (9.09%) presentaron testículo retráctil bilateral y cuatro pacientes (5.19%) unilateral (tabla 1). La criptorquidia del lado derecho fue la más frecuente con 58 casos y la localización más frecuente en ambos testículos fue la inguinal (81 testículos); la ocurrencia de testículo retráctil en ambos lados fue similar (Tabla 2). Se realizó prueba de reserva testicular en el 100% de los casos corroborándose funcionalidad. La respuesta global al tratamiento médico de la distopia testicular con hCG fue del 23.58%; para la localización inguinal se observó en 21 de 81 testículos (25.92%), en la supraescrotal 4 de 16 testículos (25%) y no hubo respuesta al tratamiento en los testículos de localización intraabdominal (Tabla 2). La respuesta global al tratamiento se observó en 15 de 21 testículos retráctiles (71.42%), como se observa en la tabla 6. El 11.68% de los pacientes presentó efectos adversos, destacando el edema escrotal (tabla 3).

TABLA. 1 TIPO Y PORCENTAJE DE FRECUENCIA DE LA DISTOPIA TESTICULAR DE ACUERDO A SU CLASIFICACION

TIPO DE DISTOPIA TESTICULAR	(n=77)	%
Criptorquidia bilateral	41	53.24
Criptorquidia unilateral	25	32.46
Testículo retráctil bilateral	7	9.09
Testículo retráctil unilateral	4	5.19

LOCALIZACIÓN	T.D.(n=77)	%	T.I.(n=77)	%
Intraabdominal	7	9.09	2	2.59
Inguinal	42	54.54	39	50.64
Supraescrotal	9	11.68	7	9.09
Testículo retráctil	10	12.98	11	14.28

T.D. Testículo derecho T.I. Testículo izquierdo

TABLA 2. RESPUESTA AL TRATAMIENTO MÉDICO CON HCG

TESTICULO CRIPTORQUIDICO	TD (N=58)	%	TI (N=48)	%
Intraabdominal	0	0	0	0
Inguinal	13	22.41	8	16.66
Supraescrotal	3	5.17	1	2.08
TOTAL	16	27.58	9	18.75

	TD (n=10)	%	TI (n=11)	%	TOTAL (n=21)
TESTICULO RETRACTIL	8	80	7	63.33	71.42 %

T.D.. Testículo derecho T.I. Testículo izquierdo

TABLA 3: EFECTOS ADVERSOS DEL TRATAMIENTO MÉDICO CON HCG

EFECTO ADVERSO	NO. CASOS	%
Edema e hiperemia escrotal	5	6.49
Dolor escrotal	1	1.29
Hidrocele bilateral	1	1.29
Aparición de vello púbico	1	1.29
Erecciones dolorosas	11	1.29
Total	9	11.68

DISCUSIÓN

Scorer en 1950 reportó una prevalencia de la criptorquidia del 0.8% en un estudio de 3,600 recién nacidos, no obstante, un estudio reciente del Reino Unido reportó que la tasa de orquidopexia se duplicó en los últimos 20 años⁴. Las principales características al nacimiento reportadas como asociadas con la criptorquidia son la presentación pélvica, la operación cesárea, el bajo peso al nacimiento y el parto pretérmino⁵, las cuáles se observaron en menos del 10% de pacientes del grupo de estudio. Se han reportado riesgos relativos elevados (hasta 36.3) entre la asociación de criptorquidia y la presencia de hernias inguinales⁵, situación que se observó en solo dos pacientes del grupo de estudio. A más de 70 años de su introducción, el tratamiento hormonal con hCG constituye una opción terapéutica en pacientes con criptorquidia¹¹. En los Estados Unidos de Norteamérica la única hormona descrita para el tratamiento de criptorquidia es la hCG por vía intramuscular; existen muchos protocolos para la utilización de la hCG, uno de los cuales consiste en la administración de 1,500 a 2,500 UI dos veces por semana durante cuatro semanas¹. Existe un amplio rango en las tasas de respuesta observadas con el tratamiento con hCG, el cual es de 0 a 55%¹¹. En este estudio la respuesta global al tratamiento con hCG de la criptorquidia fue del 43.39%, con una recidiva del 46.54% (21 de 46 casos); para testículo retráctil se observó una respuesta del 100% de los pacientes tratados con hCG, observando una recidiva en el 38.09% (8 de 21 testículos). La respuesta por grupo de edad se observó proporcionalmente al número de casos por grupo etario, siendo la mayor respuesta la observada en el grupo de 6 a 8 años de edad para la criptorquidia del lado derecho. En el caso de los testículos retráctiles, se observó una respuesta similar en los grupos de 4 a 6 y de 6 a 8 años, con un mayor porcentaje de respuesta del lado izquierdo. Los efectos adversos observados, principalmente el edema

y la hiperemia escrotal no motivaron la suspensión del tratamiento y remitieron por completo al suspender la aplicación de hCG.

Con lo anterior podemos concluir que el porcentaje de éxito del tratamiento con hCG en nuestro estudio fue similar a lo reportado en la literatura mundial, como era de esperarse los pacientes con criptorquidia abdominal no tuvieron respuesta al tratamiento, y el mayor porcentaje de éxito se observó en los pacientes con testículo retráctil. Siempre que no haya contraindicación el tratamiento de primera elección en pacientes no púberes con criptorquidia es la terapia con hCG.

BIBLIOGRAFÍA

1. Docimo SG, Silver RI, Cromie W. The undescended testis: Diagnosis and management. *Am Fam Phys* 2000; 62 : 2037-2044.
2. Lipshultz LI. Cryptorchidism in the subfertile male. *Fertil Steril* 1976; 27 : 609-620.
3. Pomerol JM. *Práctica andrológica*. Ediciones científicas y técnicas.1994.
4. Berkowitz GS, Lapinsky RH, Dolgin SE, Gazella JG, Bodian CA, Holzman IR. Prevalence and natural history of cryptorchidism. *Pediatrics* 1993; 92 : 44-49.
5. Biggs ML, Baer A, Critchlow CW. Maternal, delivery and perinatal characteristics associated with cryptorchidism: A population-based case-control study among births in Washington state. *Epidemiology* 2002; 13: 197-204.
6. Moreno-García M, Barreiro ME. Chromosomal anomalies in cryptorchidism and hypospadias. *J Urol* 2002; 168: 2170-2172.
7. Lee PA, Coughlin MT, Bellinger MF. Paternity and hormone levels after unilateral cryptorchidism: Association with pretreatment testicular location. *J Urol* 2000; 164 :1697- 1701.
8. Lee PA, Coughlin MT. The single testis: Paternity after presentation as unilateral cryptorchidism. *J Urol* 2002; 168: 1680-1683.

10. Coughlin MT, O' Leary LA, Songer NJ, Bellinger MF, La Porte RE, Lee PA. Time to conception after orchidopexy: evidence for subfertility?. *Urol Androl* 1997; 67: 742-745.
11. Lala R, Matarazzo P, Chiabotto P, Gennari F, Cortese MG, Canavese F, de Sanctis C. Early hormonal and surgical treatment of cryptorchidism. *J Urol* 1997; 157: 1898-1901.
12. Sari P, Niilo-Pekka H, Matti U. A review and meta-analysis of hormonal treatment of cryptorchidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: 2795-2799.