

Orquidopexia tardía en niños con criptorquidia y aumento del riesgo de cáncer testicular

Late orchiopexy in boys with cryptorchidism and increased risk of testicular cancer

SEBASTIÁN CASTRO^a, YENIFER DÍAZ^a, RODOLFO A. REY^b

RESUMEN

La criptorquidia se define como la falta de descenso a la porción inferior del escroto de uno o ambos testículos. Constituye el trastorno endocrinológico más frecuente en el varón y puede formar parte de enfermedades sindrómicas diversas o presentarse de manera aislada. La criptorquidia es un reconocido factor de riesgo asociado a infertilidad y cáncer testicular en la adultez. Sin embargo, no hay consenso sobre el momento óptimo para efectuar la orquidopexia y así disminuir el riesgo de cáncer testicular. Realizamos una revisión sistemática de la literatura en las bases norteamericana Medline y latinoamericana Lilacs con el objetivo de analizar la evidencia existente sobre el riesgo de desarrollar cáncer testicular asociado a una orquidopexia tardía en pacientes con antecedente de criptorquidia. Para llevar a cabo la búsqueda utilizamos las siguientes palabras claves: “*Cryptorchidism*”, “*Testicular neoplasm*” y “*Orchidopexy*”. Luego de filtrar y analizar los trabajos hallados, cuatro cumplieron con todos los criterios de la búsqueda. Esta revisión sistemática nos permite concluir que los pacientes con antecedente de criptorquidia presentan un riesgo incrementado de cáncer testicular y que dicho riesgo se incrementa a medida que la corrección de la criptorquidia se posterga, aunque se realice antes del inicio puberal.

Palabras clave: *criptorquidia, cáncer testicular, orquidopexia.*

ABSTRACT

Cryptorchidism is defined as the lack of testicular descent to the lower part of the scrotum and can involve one or both testicles. It represents the most frequent endocrine disease in male children and it can occur as an isolated disorder or as a syndromic disease feature. Cryptorchidism is a highly recognized risk factor for infertility and testicular cancer in adulthood. Nevertheless, there is no consensus about the ideal time for orchidopexy aimed to decrease testicular cancer risk. We developed a systematic review of the literature through two databases: the North American Medline and the Latin American Lilacs to analyse the available evidence up to now about testicular cancer risk linked to delayed orchidopexy in patients with cryptorchidism. We used “*Cryptorchidism*”, “*Testicular neoplasm*” and “*Orchidopexy*” as key words to conduct our search. We then filtered and evaluated the articles matching our search and four of them fulfilled the search criteria. This systematic review allows us to conclude that there is an increased risk for testicular cancer in patients with cryptorchidism and that risk is higher when treatment is delayed despite being accomplished before puberty.

Key words: *Cryptorchidism, Testicular neoplasm, Orchidopexy.*

a. División de Endocrinología, Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez, Buenos Aires, Argentina

b. Centro de Investigaciones Endocrinológicas “Dr. César Bergadá” (CEDIE).
CONICET – FEI – División de Endocrinología, Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez, Buenos Aires, Argentina.

Correspondencia: Sebastián Castro: scastro@cedie.org.ar; Yenifer Díaz: ydiazmarsiglia@cedie.org.ar;
Rodolfo Rey: rodolforey@cedie.org.ar

Financiamiento: Ninguno que declarar.

Conflicto de intereses: Ninguno para declarar.



INTRODUCCIÓN

La criptorquidia es la falta de descenso a la porción inferior del escroto de uno o ambos testículos (criptorquidia unilateral o bilateral respectivamente) y constituye la anomalía congénita y el trastorno endocrinológico más frecuentes en el varón. Puede estar presente en forma aislada o asociada a alteraciones en la diferenciación sexual, enfermedades endócrinas o genéticas. En recién nacidos pretérmino, la prevalencia de criptorquidia oscila entre el 30-45%^{1,2}, mientras que en los de término es del 1,6 al 5,7%³⁻⁵ y al año de vida es de 0,9 al 1,8%.^{2-4,6} De esto se infiere que puede ocurrir el descenso espontáneo durante el primer año de vida en un 70% de los casos aproximadamente. La criptorquidia unilateral es cuatro veces más frecuente que la bilateral. En el 65% de los casos es unilateral derecha. Puede ser adquirida, cuando los testículos descienden en el primer año de vida y luego vuelven a ascender, o congénita, cuando hay ausencia de las gónadas en bolsas escrotales desde el nacimiento. Su incidencia es mayor en recién nacidos de bajo peso, gemelos, hijos de madres con diabetes gestacional, alcoholismo, tabaquismo o con exposición a estrógenos y disruptores endócrinos.

Durante la embriogénesis el testículo se desarrolla en la cresta urogenital a partir de una gónada indiferenciada desde la sexta semana de gestación contadas a partir de la fecundación.⁷ Su descenso a la porción más caudal del escroto es finamente regulado por factores genéticos y hormonales y se produce en dos fases: transabdominal e inguino-escrota.⁸ En la 1ª fase (transabdominal), los testículos y epidídimos se deslizan sobre los conductos genitales, quedan enclavados caudalmente por el gubernaculum e ingresan en el anillo inguinal interno. Esta fase se completa en la semana 15 de gestación y es altamente dependiente de la interacción entre el factor insulinosímil-3 (INSL3) y su receptor (RXFP2), la cual induce el desarrollo masculino del gubernaculum. Por su parte, el INSL3 es producido y secretado por las células de Leydig fetales desde la novena semana de gestación. En esta fase, los andrógenos tienen un papel menor, gatillando la regresión del ligamento suspensorio craneal.^{9,10} En la 2ª fase (inguino-escrota), los testículos son guiados por el gubernaculum desde la región inguinal al escroto. Esta fase se completa al final de la semana 35 del desarrollo intrauterino, es altamente dependiente de andrógenos y en parte de otros factores anatómicos.^{9,10}

Frecuentemente la criptorquidia se debe a anomalías en la fase inguino-escrota del descenso testicular. La fase transabdominal está raramente alterada y sólo cerca de un 5% de los testículos no descendidos se hallan en posición intraabdominal.

Adicionalmente la criptorquidia puede clasificarse según los testículos sean palpables o no. Los testículos no palpables representan el 17% de los casos e incluye a los testículos intraabdominales (20%), inexistentes (monorquia o anorquia, 41%), situados en el conducto inguinal (30%) y extracanaliculares (9%). Por otro lado, los testículos palpables representan la mayoría de los casos (83%) y pueden ser: ectópicos, retráctiles o distópicos (situados en algún punto de la línea normal de descenso). Estos últimos podrán denominarse según el punto más distal al que es posible descenderlos: inguinales (22%), orificio inguinal externo (13%), entrada del escroto (31%) y escrotales altos (17%).

La criptorquidia es un reconocido factor de riesgo asociado a infertilidad y cáncer testicular en la adultez. Existe evidencia que el desarrollo postnatal de células germinales se deteriora en los testículos no descendidos después del primer año de vida y quizás por esta razón, el riesgo de infertilidad aumenta con la edad.¹¹ En cuanto a la asociación con el cáncer testicular, se estima que entre los hombres que han tenido testículos criptórcidos, el riesgo de cáncer se incrementa de dos a ocho veces y entre el 5 y el 10% de todos los hombres con cáncer testicular tienen antecedentes de criptorquidia. Sin embargo, se desconoce si la criptorquidia y el cáncer testicular tienen una causa común, o si la criptorquidia es en sí misma una causa de cáncer testicular.¹¹ La atrofia testicular y la exposición de la gónada a una temperatura corporal mayor a la del escroto (temperatura intraabdominal o inguinal) han sido propuestos como factores de riesgo asociados a cáncer testicular en la criptorquidia.¹²

En caso de criptorquidia persistente (con o sin tratamiento hormonal previo), la corrección quirúrgica se impone y consiste en la colocación y fijación del testículo en el escroto. A pesar de los vastos conocimientos sobre la temática que se aborda, hasta la actualidad no existe consenso sobre la opción terapéutica que brinda mejores resultados en términos de seguridad y prevención de infertilidad y de desarrollo de cáncer testicular a largo plazo. El momento en que tal tratamiento se indica es aún más controvertido.¹² La corriente quirúrgica puede sopesar dificultades técnicas,

riesgos operatorios e impacto psicológico de una orquidopexia temprana sobre aquellos riesgos futuros sobre la fertilidad y predisposición al desarrollo de neoplasias testiculares.^{12, 13}

La orquidopexia a una edad temprana podría disminuir el riesgo de cáncer testicular. Sin embargo, la escasez de estudios prospectivos a largo plazo que evalúen la criptorquidia imposibilita la adopción de un criterio unicista por el equipo médico tratante, fundamentalmente en lo que atañe al momento óptimo para efectuar la orquidopexia. Realizamos una revisión sistemática de la literatura con el objetivo de analizar la evidencia existente sobre el riesgo de desarrollar cáncer testicular asociado a una orquidopexia tardía en pacientes con antecedente de criptorquidia.

MATERIALES Y MÉTODOS

Realizamos una búsqueda sistemática de artículos originales en las bases de datos norteamericana MEDLINE y latinoamericana LILACS, sobre la asociación entre el riesgo de cáncer testicular y la orquidopexia tardía efectuada en pacientes criptórquidos y otra búsqueda en Cochrane para revisiones sistemáticas que evalúen la misma asociación. Posteriormente revisamos todas las referencias bibliográficas de los artículos hallados en la base Cochrane para la obtención de artículos originales adicionales, eventualmente no hallados en la búsqueda inicial. Para llevar a cabo la búsqueda utilizamos las siguientes palabras claves: *Cryptorchidism, testicular neoplasm y orchidopexy*, las cuales fueron agrupadas utilizando el conector booleano AND.

Se seleccionaron aquellos trabajos cuyos estudios fueran de cohortes, casos y controles y ensayos clínicos controlados aleatorizados. Por el bajo impacto que pudieran representar en las conclusiones, no se analizaron publicaciones de reportes de casos ni serie de casos. La búsqueda fue limitada temporalmente entre el 01/01/1990 y 01/01/2017, seleccionándose sólo aquellos trabajos que evaluaran la asociación entre pacientes con antecedente de orquidopexia por criptorquidia y el cáncer testicular como complicación. Considerando que la edad media de aparición de neoplasias testiculares oscila los 20 años de edad cronológica, los trabajos incluidos en esta revisión sistemática debían necesariamente haber evaluado a los pacientes al menos hasta esa edad. Los artículos que no estuvieran escritos en inglés o español quedaron excluidos del presente trabajo.

Se realizó la lectura e interpretación de los artículos seleccionados según los criterios de inclusión y exclusión arriba expuestos. Los datos obtenidos de cada publicación individual y que posteriormente fueran plasmados en las conclusiones de esta revisión sistemática, fueron recolectados en forma independiente por cada autor y por duplicado, cotejándose posteriormente los mismos en forma cruzada. En caso de discrepancia entre los datos preliminares, una tercera opinión independiente ofició de desempate. Para la sistematización en la recolección de los datos confeccionamos una tabla con múltiples variables para ser aplicada en la lectura crítica de cada uno de los artículos seleccionados en esta revisión sistemática. Dichas variables consistieron en: criptorquidia unilateral o bilateral, criptorquidia congénita o adquirida, número de orquidopexias efectuadas y las edades cronológicas de cada una de ellas, indicación de tratamiento hormonal previo a la orquidopexia, edad de la última corrección quirúrgica, eventuales complicaciones quirúrgicas o postoperatorias, método utilizado para diagnosticar cambios indicativos de la aparición de neoplasia testicular: examen físico, ecografía testicular u otros.

RESULTADOS

La búsqueda bibliográfica utilizando *Cryptorchidism, testicular neoplasm y orchidopexy* como palabras claves en cada una de las bases de datos antes mencionadas (Medline, Lilacs y Cochrane) arrojó como resultado un total de 26 artículos: 25 artículos originales y 1 revisión sistemática (Figura 1).

De la totalidad de trabajos originales se excluyó un artículo al aplicar el filtro por fecha de publicación (01/01/1990 a 01/01/2017) y 6 publicaciones adicionales por no utilizar el inglés o el español como idioma en su redacción. De los 18 artículos restantes, la mitad fueron excluidos tras el análisis del título, resumen o la totalidad del trabajo por falta de relevancia o vinculación con el objetivo de la presente revisión sistemática. Estos últimos criterios dejaron un remanente de 9 artículos originales, 3 de los cuales fueron excluidos por duplicación, 2 por efectuar seguimiento de su población hasta edades inferiores a los 20 años y finalmente 3 adicionales por tratarse de diseños de estudios cuyo impacto en las conclusiones se asume de escasa relevancia (reporte de casos/serie de casos). El detalle hasta aquí plasmado dejó un único artículo original pasible de ser analizado.



Del análisis de las referencias citadas por la revisión sistemática encontrada, incluimos tres artículos originales adicionales que inicialmente no fueron hallados en la búsqueda.

Entonces, aplicando los filtros por fecha de publicación, idioma, tiempo de seguimiento de la población y diseño del estudio, sumados a la exclusión según duplicación y análisis de la relevancia de los trabajos y finalmente, la inclusión de artículos originales tras evaluar las citas bibliográficas de la única revisión sistemática encontrada con nuestra búsqueda; obtenemos 4 artículos para ser analizados en el trabajo que aquí presentamos.

Pinczowski y col. (1991)¹⁴ desarrollaron un estudio de cohortes prospectivo con el objetivo de evaluar la asociación entre el antecedente de orquidopexia por criptorquidia y el cáncer testicular. Incluyeron una muestra de 2918 pacientes, originarios de 6 regiones distintas del centro de Suecia, intervenidos quirúrgicamente por criptorquidia entre 1965 y 1983. A cada miembro de la cohorte se le efectuó un seguimiento longitudinal hasta el momento del diagnóstico del cáncer testicular, la muerte o la fecha del cierre del seguimiento establecida por los autores (31 de diciembre de 1984). El trabajo publicado describe una edad media al momento de la orquidopexia de 9,5 años en tanto que la edad promedio al momento del diagnóstico del cáncer testicular fue de 23,5 años y los años/persona de seguimiento fueron de 25.360. De los 2918 pacientes cuya criptorquidia fue corregida quirúrgicamente, 4 (0,13%) desarrollaron cáncer testicular (2 seminomas y 2 no seminomatosos). De los 4 casos con neoplasia testicular, 3 tenían el antecedente de criptorquidia bilateral intraabdominal y solo 1 tuvo un descenso testicular unilateral detenido en canal inguinal. En cuanto al momento elegido para la orquidopexia, 3 de los 4 casos fueron operados a edades mayores a los 15 años (riesgo relativo [RR] 20,3, intervalo de confianza [IC] 95% 4,1-59,3) y el caso restante entre los 10-14 años de edad (RR 3,9, IC 95% 0,1-21,6). No existió en esta cohorte ningún paciente a quien se le efectuará una orquidopexia entre los 0 a 9 años de edad y que posteriormente desarrollara una neoplasia testicular. En cuanto al tiempo transcurrido entre la cirugía y el diagnóstico del cáncer, 2 de los 4 casos fueron diagnosticados entre los 2 meses y 4 años de la operación (RR 24,5, IC 95% 2,8-88,3); 1 entre 5 a 9 años (RR 5,4, IC 95% 0,1-29,9) y el restante más de 15 años posteriores a la orquidopexia (RR 16,8, IC 95% 0,2-43,4). Final-

mente, los autores concluyen que existe un riesgo incrementado de cáncer testicular asociado a la criptorquidia en comparación con la población general Sueca con un RR de 7,4 (IC 95% 2-19).

El trabajo publicado por Forman y col. (1994)¹⁵ tiene como objetivo evaluar la asociación del cáncer testicular con diferentes variables entre las que se encuentra la criptorquidia retrospectivamente, mediante un estudio de casos y controles en el Reino Unido. Para ello, agruparon todos los adolescentes y adultos hombres entre 15 y 49 años de edad a quienes se les efectuara diagnóstico de cáncer testicular de células germinales entre enero de 1984 y enero de 1987. El diagnóstico de la neoplasia fue realizado tras análisis histopatológico de piezas de biopsia. Por cada caso, dos controles fueron seleccionados. Se incluyeron en este trabajo 794 casos de cáncer testicular, de los cuales, 19 (2,4%) tenían antecedente de criptorquidia bilateral (RR ∞ , IC 95% 5,86- ∞) y 46 (5,8%) de criptorquidia unilateral (RR 2,71, IC 95% 1,55-4,72). De aquellos pacientes que habían presentado criptorquidia unilateral, 12 de 46 desarrollaron cáncer en el testículo contralateral al criptórquido (RR 1,42 en el testículo eutópico comparativamente con RR 4,02 en el criptórquido). En cuanto al momento de la corrección quirúrgica, los datos disponibles permitieron el análisis de 34 de los 46 pacientes con criptorquidia unilateral. De dicho análisis se desprende que 6 de ellos que fueron intervenidos quirúrgicamente antes de los 10 años de edad no tuvieron mayor riesgo de desarrollar una neoplasia (RR 0,6, IC 95% 0,22-1,65). El resto mostró un riesgo aumentado: 23 operados entre los 10 y los 14 años de edad (RR 7,67, IC 95% 2,3-25,53) y 5 a edades por encima de los 14 años (RR ∞ , IC 95% 1,22- ∞). Por último, al no contar con un grupo de pacientes controles con criptorquidia bilateral, dicha asociación no pudo evaluarse.

El artículo desarrollado en Londres por Swerdlow y col. (1997)¹⁶ tiene como objetivo evaluar la asociación entre el antecedente de criptorquidia y el riesgo de cáncer testicular. Se trata de un estudio de cohortes prospectivo en el cual se incluyeron 1075 niños que recibieron tratamiento hormonal, quirúrgico o ambos entre 1951 y 1964, y que a posteriori fueron seguidos longitudinalmente en el tiempo durante 45 años aproximadamente con la finalidad de detectar la aparición eventual de neoplasias gonadales (26389 persona/años de seguimiento). Los 1075 pacientes presentaron un total de 1405 gónadas criptórquidas:

697 unilateral (49,7%) y 708 bilateral (50,3%). De la totalidad, 11 gónadas con antecedente de criptorquidia desarrollaron cáncer testicular (RR 11,3, IC 95% 5,9-19,4). Adicionalmente, 1 testículo contralateral al criptórquido desarrolló una neoplasia gonadal (RR 2,1, IC 95% 0,1-9,2). El análisis comparativo del riesgo de cáncer testicular evidenció en el caso de criptórquidos unilaterales un RR de 8,5 (IC 95% 2,6-19,8) y en el caso de criptórquidos bilaterales, un RR 14,4 (IC 95% 6,2-27,8). Según la edad en que se logró la correcta localización del testículo en el escroto, e independientemente del tratamiento efectuado para tal fin (hormonal, quirúrgico, hormonal y quirúrgico o ninguno), 110 testículos alcanzaron la localización normal entre los 0-4 años de edad. Entre ellos se desarrolló un único caso de cáncer testicular (RR 14,6, IC 95% 0,8-64,4). Entre los 5-9 años de edad, 473 gónadas lograron la localización normal en la bolsa escrotal desarrollando 6 de ellas patología oncológica (RR 18,1, IC 95% 7,2-36,6). Entre los 10-18 años, 597 testículos fueron localizados en escroto y entre ellos se registraron 4 gónadas con cáncer (RR 9,5, IC 95% 2,9-22). Finalmente, 225 testículos persistieron en una localización anómala al momento del cierre de este estudio sin diagnosticarse caso alguno de cáncer testicular entre ellos. En cuanto a la modalidad terapéutica escogida para la resolución de la criptorquidia, el 76% (n= 1064) de las gónadas criptórquidas requirió el tratamiento quirúrgico en al menos una oportunidad, registrándose entre ellas 10 testículos con compromiso neoplásico (RR 13,7, IC 95% 6,9-24). En el grupo total, no hubo asociación entre el número de intervenciones quirúrgicas y el desarrollo de cáncer testicular ($p= 0,17$). Sin embargo, en el análisis por subgrupo se observó que 8 pacientes con cáncer habían sido operados una única vez (RR 10,6, IC 95% 4,8-19,6), 1 había sido sometido a cirugía en dos oportunidades (RR 11,5, IC 95% 0,7-50,7) y 1 en tres o más oportunidades (RR 181,1, IC 95% 10,3-797,6). Ante la posibilidad que existieran complicaciones vinculadas a la cirugía que pudieran influir en la indicación de la orquidopexia, estas fueron analizadas por los autores. Las complicaciones post-quirúrgicas fueron descritas en una franca minoría de casos, consistieron en eventos banales y de resolución a corto plazo (hematomas e infecciones de tegumentos). Finalmente, los autores analizaron el riesgo que pudiera representar la toma de biopsias testiculares en pacientes criptórquidos en el desarrollo de cáncer testicular:

del total de 1405 gónadas, a 1205 no se les tomó muestra de biopsia y a 120 sí, lo que confiere un RR de 6,7 (IC 95% 2,7-13,5) en el primer caso y un RR 66,7 (IC 95% 23,9-143,3) en el segundo.

El artículo de Osterballe y col. (2017)¹⁷ es un estudio de cohortes prospectivo para evaluar el riesgo de desarrollar cáncer testicular en pacientes sometidos a orquidopexia entre el año 1971 y 2003. Para cumplimentar con tal objetivo, se tomaron muestras de biopsia testicular al momento de la orquidopexia y el riesgo de neoplasia testicular fue comparado con el riesgo general de la población danesa. La edad media al momento de la orquidopexia fue de 10,8 años con un OR para el desarrollo de patología oncológica gonadal de 2,7. La media de seguimiento longitudinal de los pacientes fue de 28,9 años y la media de tiempo transcurrido entre la orquidopexia y el diagnóstico de cáncer testicular fue de 12,6 años. Del total de biopsias gonadales efectuadas al momento de la orquidopexia (n= 1403), 6 presentaron histología compatible con cáncer testicular al momento de la cirugía; 4 de ellos en pacientes con otros rasgos fenotípicos adicionales a la criptorquidia (denominada por los autores como criptorquidia sindrómica) y los 2 casos restantes en pacientes con criptorquidia aislada. El porcentaje de casos con cáncer testicular fue significativamente diferente entre aquellos con criptorquidia bilateral (66.7%) y aquellos con criptorquidia unilateral (33.3%). De los 6 pacientes con diagnóstico de neoplasia gonadal al momento de la orquidopexia, 3 fueron intervenidos quirúrgicamente a una edad mayor a los 13 años, 2 entre los 10-12 años y el caso restante entre los 0-9 años de edad. Adicionalmente, durante el seguimiento longitudinal otros 16 casos de cáncer testicular fueron diagnosticados: 2 de ellos en pacientes con criptorquidia sindrómica y 14 en contexto de una criptorquidia aislada. La distribución de los casos fue equitativa según se tratase de criptorquidia bilateral o unilateral (50% para cada grupo) y en los casos unilaterales, el predominio fue izquierdo (62.5%). En cuanto al momento en que la intervención quirúrgica fue efectuada, 8 casos que desarrollaron cáncer testicular a lo largo del seguimiento fueron operados entre los 10-12 años, 5 casos a edades superiores a los 13 años y 3 casos entre los 0-9 años de edad.

DISCUSIÓN

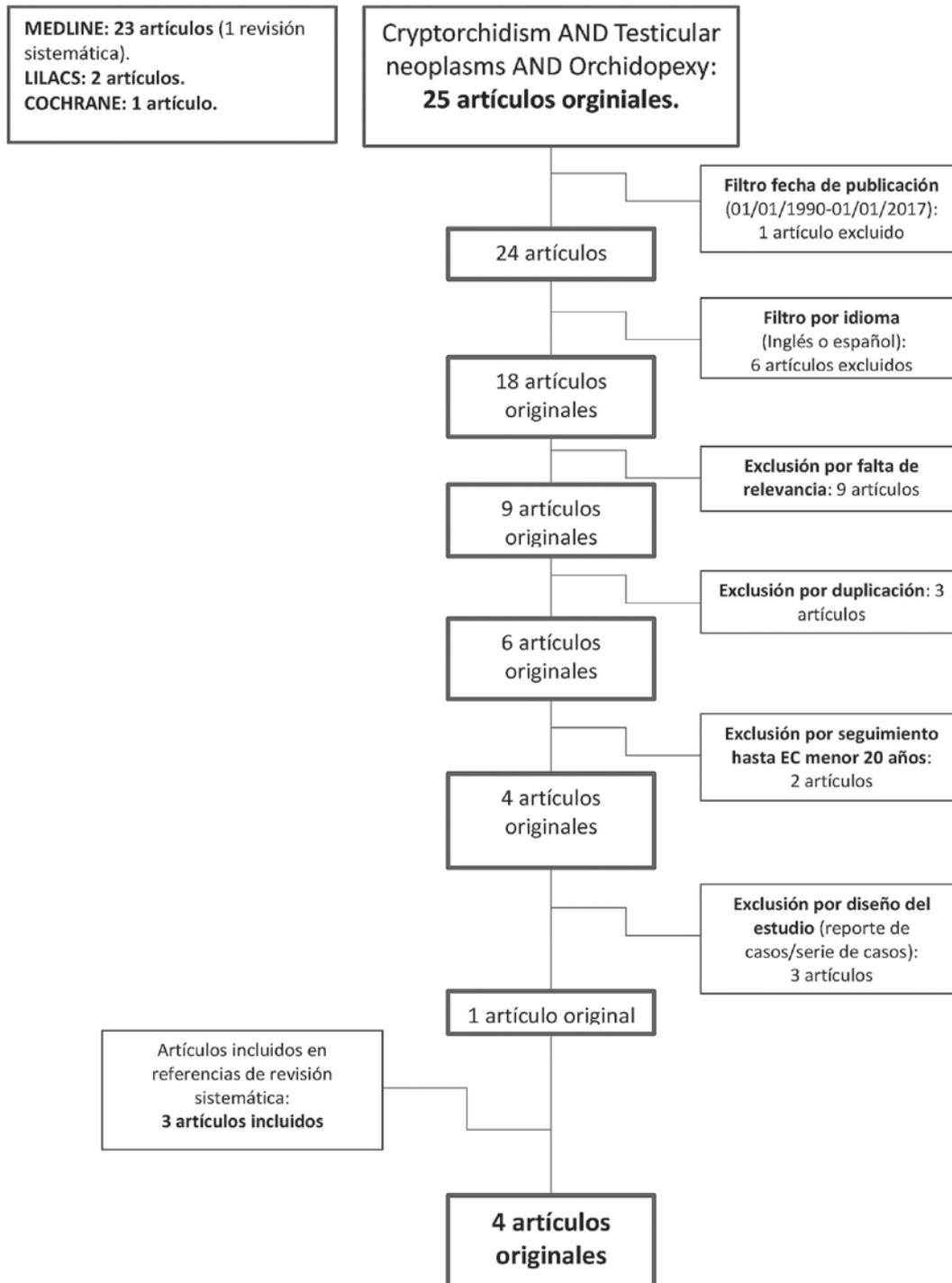
El momento ideal para realizar la orquidopexia en pacientes criptórquidos ha sido ampliamente



debatido. Pese a que la edad recomendada para esta intervención quirúrgica ha disminuido con el correr de los años, las distintas fuentes bibliográficas y autores expertos en la materia continúan con posturas poco esclarecedoras sobre el momento en el cual la orquidopexia debería realizarse pa-

ra optimizar los resultados en lo que concierne al riesgo de infertilidad y de desarrollo de cáncer testicular posterior. En esta revisión sistemática evaluamos 4 artículos que encuentran en la asociación entre la orquidopexia por criptorquidia y el cáncer testicular su objetivo de estudio.

Figura 1. Diagrama de flujo de la búsqueda bibliográfica y selección de artículos



Un concepto que impresiona ya no tener punto de discrepancia es aquel que vincula a la criptorquidia como factor de riesgo para el desarrollo de cáncer testicular. Del análisis de los trabajos incluidos en esta revisión sistemática encontramos consenso unánime sobre la existencia de mayor riesgo de cáncer testicular en los casos de criptorquidia bilateral que en aquellos con criptorquidia unilateral. Así también hallamos unicidad en los resultados que evidencian un riesgo incrementado de cáncer testicular en el testículo eutópico contralateral al criptórquido, siendo este riesgo mayor al de la población general con la que se compara (según país donde el estudio fuera realizado) pero menor que el riesgo inherente al testículo criptórquido.

Sólo el trabajo de Swerdlow y col. (1997)¹⁶ analizó las complicaciones postquirúrgicas que surgieron tras la orquidopexia; las mismas consistieron en hematomas e infecciones de los tegumentos de pronta resolución tras un tratamiento mínimo o sin necesidad de intervención médica alguna. De este análisis no surgieron complicaciones de relevancia que pudieran tener peso suficiente a la hora de decidir la edad en la que se indica la corrección quirúrgica de la criptorquidia. Ninguno de los trabajos evaluó complicaciones intraoperatorias que pudieran surgir y que eventualmente pudieran ser determinantes en este sentido.

Únicamente el trabajo publicado por Osterballe y col. (2017)¹⁷ realizó la comparación en el riesgo de cáncer testicular entre pacientes con criptorquidia aislada y aquellos con criptorquidia como integrante de una patología sindrómica. Encontraron mayor riesgo de cáncer testicular en aquellos pacientes con criptorquidia sindrómica al momento de la orquidopexia pero no un riesgo incrementado con respecto a aquellos con criptorquidia aislada durante el seguimiento posterior. Si bien podría existir hipotéticamente mayor incidencia de disgenesia gonadal y por ende mayor riesgo de cáncer testicular en las formas sindrómicas de la criptorquidia, el análisis mostró que la edad en que se indicó la orquidopexia fue mayor en los pacientes con criptorquidia sindrómica que en los pacientes con criptorquidia aislada, pudiendo actuar la edad de la cirugía como factor confundidor.

Llamativamente no hubo un consenso unánime en los estudios incluidos en esta revisión sistemática en lo que concierne al riesgo incrementado de cáncer testicular a medida que la orquidopexia se difiere a edades mayores. Tres de los cuatro es-

tudios, efectivamente llegan a conclusiones coincidentes en cuanto a la existencia de un incremento en el riesgo de cáncer testicular a medida que se posterga la corrección de la criptorquidia. El trabajo de Swerdlow y col. (1997)¹⁶ no arriba a la misma conclusión e incluso no encuentran un riesgo incrementado de cáncer testicular en aquellas gónadas que nunca fueron descendidas a su posición normal. Una posible explicación para esta discordancia en los resultados y al mismo tiempo una fuerte crítica al trabajo de Swerdlow y col. (1997)¹⁶ lo constituye la presunción de haber incluido pacientes con testículos retráctiles erróneamente diagnosticados como criptórquidos. Esta presunción surge tras haber hallado una incidencia de niños sometidos a orquidopexia mayor que la incidencia esperada de criptorquidia en la población. De los tres trabajos que encuentran asociación entre el riesgo de cáncer testicular y la edad de la orquidopexia, encontramos que el riesgo más bajo lo presentaron los pacientes que fueron operados a edades más tempranas. Los niños con menor edad sometidos a cirugía oscilaron los 9 a 10 años de edad en los distintos trabajos. Queda por dilucidar la existencia eventual de un beneficio adicional de la orquidopexia a edades aún menores.

El artículo de Pinczowski y col. (1991)¹⁴, al presentarse con un diseño de seguimiento longitudinal, resulta prometedor a la hora de evaluar la asociación entre el riesgo de cáncer testicular y la criptorquidia, sin embargo presenta fuertes debilidades inherentes al escaso número de pacientes que desarrollaron cáncer testicular (n=4) y sobre el cual enunciaron sus conclusiones. Probablemente por ese motivo, el análisis en este aspecto quedó limitado a una mera descripción de la prevalencia de cáncer testicular en los distintos grupos evaluados (según presentasen criptorquidia o no y según se tratase de una criptorquidia unilateral o bilateral). En el trabajo publicado por Forman y col. (1994)¹⁵, un estudio de casos y controles, encontramos 2 aspectos que constituyen la principal crítica de este trabajo. Uno de ellos es la ausencia de controles, o sea sujetos con criptorquidia bilateral sin neoplasia, lo que imposibilita realizar un análisis sobre este subgrupo de pacientes en quienes se presume un riesgo aumentado de cáncer testicular. El otro aspecto crítico es la falta de precisión de la estimación del efecto: si bien los resultados muestran una asociación entre el antecedente de criptorquidia y el riesgo incrementado de presentar cáncer testicular, el intervalo



de confianza resulta excesivamente amplio como para determinar con precisión el nivel de riesgo existente. El trabajo realizado por Swerdlow y col. (1997)¹⁶ encuentra sus fortalezas en el seguimiento prospectivo de los pacientes y en la individualización del riesgo de cáncer testicular por gónada estudiada y no por paciente. En este aspecto el número de observaciones del estudio (número de testículos criptóquidos, n= 1405) resulta interesante; sin embargo no realizaron el cálculo del tamaño muestral para objetivar la suficiencia de la muestra a la hora de determinar la asociación entre el riesgo de cáncer testicular y la criptorquidia como factor de riesgo. Finalmente, el trabajo de Osterballe y col. (2017),¹⁷ además de tener fallas metodológicas similares a la de los artículos precedentes, muestra sus resultados de manera descriptiva en términos de porcentajes comparativos entre distintos grupos, sin hacer un análisis de riesgo o asociación entre la criptorquidia/edad de corrección y el cáncer testicular.

La edad de corrección de la criptorquidia ha recibido mucha atención; sin embargo, las recomendaciones son controvertidas, ya que se basan esencialmente en opiniones de expertos, sin valoración del nivel de evidencia.^{18, 19} Por otra parte, en los casos en que se realizan recomendaciones, las mismas no se basan exclusivamente en el riesgo de desarrollo de cáncer testicular, que fue el objetivo de este estudio, sino esencialmente en el riesgo de infertilidad en la vida adulta, tal como lo hace el consenso del año 2009 de la Sociedad Argentina de Pediatría.²⁰

CONCLUSIÓN

Esta revisión sistemática nos permite concluir que los pacientes con antecedente de criptorquidia presentan un riesgo incrementado de cáncer testicular y que dicho riesgo se incrementa a medida que la corrección de la criptorquidia se posterga. Sin embargo, no existe evidencia suficiente para recomendar una edad a la cual debe realizarse la corrección quirúrgica. Aún quedan muchos aspectos para debatir y se requiere un mayor número de estudios prospectivos a largo plazo, con tamaño muestral adecuado, con un diseño que permita el abordaje de un abanico más amplio de variables: vinculables al diagnóstico del cáncer, las inherentes al riesgo anestésico, las complicaciones quirúrgicas y postquirúrgicas, el grado de éxito terapéutico de los tratamientos hormonales y la utilidad o futilidad en su indicación previa al

abordaje quirúrgico, el impacto psicológico de la intervención quirúrgica en niños pequeños y por último, la proyección que todos estos aspectos tienen sobre una de las principales complicaciones: el cáncer testicular.

BIBLIOGRAFÍA

- Ghirri P, Ciulli C, Vuerich M, et al. Incidence at birth and natural history of cryptorchidism: a study of 10,730 consecutive male infants. *J. Endocrinol. Invest.* 2002; 25:709-715.
- Sijstermans K, Hack WW, Meijer RW, et al. The frequency of undescended testis from birth to adulthood: a review. *Int. J. Androl.* 2008; 31:1-11.
- Berkowitz GS, Lapinski RH, Dolgin SE, et al. Prevalence and natural history of cryptorchidism. *Pediatrics* 1993; 92:44-49.
- Boisen KA, Kaleva M, Main KM, et al. Difference in prevalence of congenital cryptorchidism in infants between two Nordic countries. *Lancet* 2004; 363:1264-1269.
- Preiksa RT, Zilaitiene B, Matulevicius V, et al. Higher than expected prevalence of congenital cryptorchidism in Lithuania: a study of 1204 boys at birth and 1 year follow-up. *Hum. Reprod.* 2005; 20:1928-1932.
- Virtanen HE, Toppari J. Epidemiology and pathogenesis of cryptorchidism. *Hum. Reprod. Update* 2008; 14:49-58.
- Rey RA, Grinspon RP. Normal male sexual differentiation and aetiology of disorders of sex development. *Best practice & research. Clinical endocrinology & metabolism* 2011; 25:221-238.
- Klonisch T, Fowler PA, Hombach-Klonisch S. Molecular and genetic regulation of testis descent and external genitalia development. *Dev. Biol.* 2004; 270:1-18.
- Ferlin A, Zuccarello D, Zuccarello B, et al. Genetic alterations associated with cryptorchidism. *JAMA* 2008; 300:2271-2276.
- Foresta C, Zuccarello D, Garolla A, et al. Role of hormones, genes, and environment in human cryptorchidism. *Endocr. Rev.* 2008; 29:560-580.
- Pettersson A, Richiardi L, Nordenskjöld A, et al. Age at surgery for undescended testis and risk of testicular cancer. *N. Engl. J. Med.* 2007; 356:1835-1841.
- Chan E, Wayne C, Nasr A, et al. Ideal timing of orchiopexy: a systematic review. *Pediatr. Surg. Int.* 2014; 30:87-97.
- Chen YF, Huang WY, Huang KH, et al. Factors related to the time to cryptorchidism surgery—a nation wide, population—based study in Taiwan. *J. Formos. Med. Assoc.* 2014; 113:915-920.
- Pinczowski D, McLaughlin JK, lackgren G, et al. Occurrence of testicular cancer in patients operated on for cryptorchidism and inguinal hernia. *J. Urol.* 1991; 146:1291-1294.

15. Forman D, Pike MC, Davey G, et al. Aetiology of testicular cancer: association with congenital abnormalities, age at puberty, infertility, and exercise. *Br. Med. J.* 1994; 308:1393-1399.
16. Swerdlow AJ, Higgins CD, Pike MC. Risk of testicular cancer in cohort of boys with cryptorchidism. *Br. Med. J.* 1997; 314:1507-1511.
17. Osterballe L, Clasen-Linde E, Cortes D, et al. The diagnostic impact of testicular biopsies for intratubular germ cell neoplasia in cryptorchid boys and the subsequent risk of testicular cancer in men with prepubertal surgery for syndromic or non-syndromic cryptorchidism. *J. Pediatr. Surg.* 2017; 52:587-592.
18. Ritzén EM, Bergh A, Bjerknes R, et al. Nordic consensus on treatment of undescended testes. *Acta Paediatr.* 2007; 96:638-643.
19. Hadziselimovic F. Opinion: Comment on Evaluation and Treatment of Cryptorchidism: AUA/AAP and Nordic Consensus Guidelines. *Urol. Int.* 2016; 96:249-254.
20. Comité Nacional de Endocrinología de la Sociedad Argentina de Pediatría. Tendencias actuales en el tratamiento y seguimiento de la criptorquidia. *Arch Argent Pediatr* 2009; 107:176-180.

Texto recibido: 26 de junio de 2018.

Aprobado: 27 de setiembre de 2018.

No existen conflictos de interés a declarar.

Forma de citar: Castro S, Díaz Y, Rey RA.

Orquidopexia tardía en niños con criptorquidia y aumento del riesgo de cáncer testicular. *Rev. Hosp. Niños (B. Aires)* 2018;60 (270):284-292.