

ORIGINAL BREVE

Recibido: 21 de febrero de 2018

Aceptado: 25 de junio de 2018

Publicado: 29 de agosto de 2018

DISRUPTORES ENDOCRINOS E HIPOSPADIAS EN GRAN CANARIA (2012-2015)

Micaela Germani (1,2), María Dolores Fiuza Pérez (3), Luis Sánchis Solera (1), Lourdes Hernández González (2,4) y José Ángel García Hernández (2,5)

(1) Servicio de Cirugía Pediátrica. Hospital Universitario Materno Infantil. Las Palmas. Gran Canaria. España.

(2) Universidad de las Palmas de Gran Canaria. Gran Canaria. España.

(3) Unidad de Epidemiología. Hospital Universitario Dr Negrín. Las Palmas. Gran Canaria. España.

(4) Servicio de Anestesiología, Reanimación y Terapéutica del Dolor. Hospital Universitario Materno Infantil. Las Palmas. Gran Canaria. España.

(5) Servicio de Ginecología y Obstetricia. Hospital Universitario Materno Infantil. Las Palmas. Gran Canaria, España.

RESUMEN

Fundamentos: El hipospadias es la malformación congénita genital masculina más frecuente en niños, con una prevalencia de 1 cada 250 recién nacidos de sexo masculino. Se especula que pueden existir factores genéticos y/o medioambientales que predisponen a este defecto de virilización actuando como disruptores endocrinos (DE). El objetivo del presente estudio fue evaluar los factores medio ambientales que puedan haber influido en el desarrollo del hipospadias en los niños tratados en el Hospital Universitario Materno Infantil de Las Palmas de Gran Canarias en los años 2012-2015.

Métodos: El presente estudio representa un análisis retrospectivo de los casos de hipospadias tratados en el Hospital Universitario Materno Infantil de Las Palmas de Gran Canaria entre el 2012 y el 2015, tras la revisión de las historias clínicas y la realización de una encuesta telefónica a los padres de los pacientes tratados. Para realizar el análisis estadístico de los datos, se utilizó el programa SPSS en la versión 15.0. El nivel de significación estadística se estableció para un error $\alpha=0.05$. Se aplicó el test de chi cuadrado y la corrección de Fisher en caso de que fuera necesario para testar las asociaciones entre las variables cualitativas.

Resultados: Durante el periodo de estudio se trataron a 128 pacientes de los cuales se siguieron a 116. Si analizamos su distribución por años, el 33% de los pacientes fueron tratados en el año 2012, el 23% en el 2013, el 24% en el 2014 y el 20% en el 2015. En relación al nivel de estudio de la familia, el 45.5% de las madres tenían estudios primarios, el 37.5% estudios secundarios, el 15.2% estudios universitarios y el 1.8% eran estudiantes. En relación a los padres, el 54.3% tenían estudios primarios, el 32.4% estudios secundarios y el 13.3% estudios universitarios. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre el municipio de residencia y el nivel de estudio de las madres ($p=0,262$) y de los padres ($p=0,052$). De los 116 pacientes analizados, 78 tenían antecedentes familiares directos con exposición a disruptores endocrinos.

Conclusiones: La exposición a agentes químicos nocivos y pesticidas, cada vez más habitual en nuestra sociedad, constituye un factor de riesgo para el padecimiento de enfermedades del tracto urológico inferior como el hipospadias, por lo que se deberían tomar medidas de concienciación y prevención en el ámbito social y laboral frente a la exposición a dichos agentes.

Palabras claves: Hipospadias, Disruptores endocrinos, Pesticidas.

Correspondencia:

Dra. Micaela Germani
Servicio de Cirugía Pediátrica
Hospital Universitario Materno Infantil de Las Palmas de Gran Canaria
Avenida Marítima sn
Las Palmas, España
micaela_germani@yahoo.it

ABSTRACT

Endocrine disruptors and hypospadias in Gran Canaria island (2012-2015)

Background: Hypospadias represents the most frequent male congenital malformation in children, with a prevalence of 1 in 200-300 new born or 4-6 in 1000 male new born. Genetic and environmental factors play a strong role on developing this virilization defect acting as endocrinal disruptors (ED). The objective of the present study was to evaluate the environmental factors that may have influenced the development of hypospadias in children treated at the Maternal and Child University Hospital of Las Palmas of Gran Canaria Island during the years 2012-2015.

Methods: The present study represents a retrospective analysis of patients treated for hypospadias in the Maternal-Paediatric University Hospital of Las Palmas of Gran Canaria during 4 years (2012 -2015) by the use of medical records and telephone survey to families' patients. To perform the statistical analysis of the data, the SPSS program was used in version 15.0. The level of statistical significance was established for an error $\alpha = 0.05$. The chi-square test and Fisher's correction were applied if necessary to test the associations between the qualitative variables.

Results: From 2012 to 2015, 128 patients were treated; we could only follow 116 patients. If we analyse patients' distribution through those years we can resume that 33% of them were treated in 2012, 23% in 2013, 24% in 2014 and 20% in 2015. We analyse the study background of both parents: 45.5% of mothers had primary studies, 37.5% had secondary studies, 15.2% had university studies and 1.8% were students; 54.3% of fathers had primary studies, 32.4% had secondary studies and 13.3% had university studies. We did not find any statistically significant difference between the place of residence and the study background both in mothers ($p=0,262$) and fathers ($p=0,052$). Within all the patients followed, 78 had a clinical history of exposure to ED as a direct family background.

Conclusions: The chronological exposure to ED, very frequent in our society, is a very important risk factor in the development of urologic pathologies as hypospadias; for this reason, awareness measures and prevention in social areas and workplace must be carried out to avoid unnecessary exposures.

Key words: Hypospadias, Endocrine disruptors, Pesticides.

Cita sugerida: Germani M, Fiuza Pérez MD, Sánchis Solera L, Hernández González L, García Hernández JA. Disruptores endocrinos e hipospadias en Gran Canaria (2012-2015). Rev Esp Salud Pública.2018;92: 29 de agosto e201808055.

INTRODUCCIÓN

El hipospadias es una malformación congénita genital masculina, cuya frecuencia ha aumentado a lo largo de las tres últimas décadas, debido al aumento de la susceptibilidad genética y de los factores medioambientales relacionados con su desarrollo^(1,2,3,4).

El hipospadias constituye el ejemplo clínico de la interacción de factores hormonales y genéticos durante el desarrollo normal o anómalo de los genitales externos en el sexo masculino^(1,2,5,6,7,8).

El componente genético es frecuente ya que en un 5-10% existen antecedentes familiares, concordando en los gemelos entre un 18 y un 50%⁽¹⁾.

Existen estudios que han demostrado la influencia que los factores medioambientales contaminantes como fertilizantes, pesticidas, plásticos incorporados en utensilios y envases de uso doméstico tienen sobre el defecto de virilización que lleva al desarrollo de la patología^(1,2,8), actuando como disruptores endocrinos (DE). Numerosos trabajos en animales de experimentación han evidenciado que estos productos tienen efectos inhibidores de las acciones de los andrógenos, generalmente por actuar como estrógenos débiles^(2,9,10,11,12,13).

Los contaminantes medioambientales actúan como DE produciendo alteraciones del tracto urogenital durante su desarrollo. Por lo tanto, la exposición de los progenitores a estos agentes antes de la fecundación o durante el embarazo en el caso de las madres, puede favorecer el desarrollo del hipospadias.

La exposición materna a pesticidas, sobre todo organofosforados (Malation, Buprofezina, Diazinon, Fention, Clorpirifos-metil etc...) y organoclorados (DDT, Hexaclorobenceno, Lindano, Endosulfan I, Endosulfan II, Endosulfan sulfato etc...), ha sido asociada a una mayor incidencia de criptorquidia, hipospadias y micro-pene^(2,14,15). Se han publicado trabajos que demuestran que las madres

y padres, así como los niños que presentan hipospadias, tienen en su cabello concentraciones muy superiores de pesticidas organofosforados y organoclorados que la población general o sin hipospadias^(2,16).

Aunque en algunos casos se llega a diagnosticar una etiología mono-génica, debe ser considerada, en general, como una etiología multifactorial^(10,15,17,19,20,21).

También está demostrado que la incidencia de malformaciones genitales como el hipospadias es superior en los niños concebidos mediante técnicas de reproducción asistida, aunque es similar en los nacidos de parejas con problemas de fertilidad, hayan utilizado estas técnicas o no⁽¹⁸⁾.

Siendo el hipospadias una patología con un alto impacto psicosocial en la población, y considerando la alta prevalencia de la misma en la Comunidad Autónoma de Canarias (45.6 cada 10.000 recién nacidos de sexo masculino) respecto al resto de Europa⁽³⁾, el objetivo principal de este estudio fue conocer los factores medio ambientales, que influyen en el desarrollo del hipospadias en Gran Canaria, puesto que, en toda la Comunidad Autónoma, el seguimiento de los pacientes afectados por esta patología sólo se realiza en 2 centros de referencia (Gran Canaria, Hospital Universitario Materno Infantil de Las Palmas de Gran Canaria y Tenerife, Hospital Virgen de la Candelaria de Santa Cruz de Tenerife) con un número de pacientes y tipología de factores de riesgo muy similar en ambas provincias; el objetivo secundario fue sensibilizar la población frente a la exposición a dichos factores.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se planteó un estudio descriptivo retrospectivo de todos los pacientes intervenidos de hipospadias en el Hospital Materno Infantil de Gran Canaria entre los años 2012 y 2015.

Para ello se solicitaron las historias clínicas de todos los pacientes con código de

diagnóstico 752.61 CIE-9-MC al Servicio de Admisión del Hospital Universitario Materno Infantil de Las Palmas. Se recogieron las informaciones a través de la revisión de las mismas y de una encuesta telefónica a los padres de los pacientes.

De las historias clínicas se valoraron las siguientes variables:

- Antecedentes personales y familiares.
- Malformaciones asociadas.
- Tipo de hipospadias.

De la encuesta telefónica se valoraron las siguientes variables en los padres:

- Municipio de residencia antes y durante el embarazo.
- Si fue una fecundación asistida.
- Ingesta de fármacos antes del embarazo y en caso afirmativo, qué tipo de fármacos.
- Profesión antes y durante el embarazo.
- Tabaquismo antes del embarazo.
- Exposición a potenciales agentes químicos antes del embarazo (explicando que se entiende por agente químico: tinte de peluquería, productos de impresión de fotografía o publicidad, productos de limpieza del hogar y otros productos potencialmente tóxicos).
- Exposición a pesticidas antes del embarazo (distancia menor de 500 metros).

De la encuesta telefónica se valoraron las siguientes variables exclusivamente en las madres:

- Ingesta de fármacos durante el embarazo y en caso afirmativo, qué tipo de fármacos.
- Tabaquismo durante el embarazo.
- Exposición a potenciales agentes químicos durante el embarazo.

- Exposición a pesticidas durante el embarazo (distancia menor de 500 metros).

Para el análisis de estas variables se confeccionó una base de datos específica en Google Drive y luego, para realizar el análisis estadístico de los datos, se utilizó el programa SPSS en la versión 15.0 de Windows. El nivel de significación estadística se estableció para un error $\alpha=0.05$.

Desde el punto de vista descriptivo, las variables cuantitativas fueron tratadas analizando los índices de centralización y dispersión: media aritmética, desviación típica. Las variables cualitativas se trataron analizando la frecuencia absoluta de la aparición de cada una de las categorías así como las frecuencias relativas.

Se aplicó el test de chi cuadrado y la corrección de Fisher en caso de que fuera necesario para testar las asociaciones entre las variables cualitativas. Para comparar las diferencias de medias se utilizó la t de Student si las variables seguían una distribución normal; si no era así, se utilizó la U de Mann Whitney y se calcularon los intervalos de confianza de la media al 95%.

RESULTADOS

Durante el período de estudio, de 2012 a 2015, se trataron a 128 pacientes con hipospadias, de los cuales se siguieron a 116. Se perdieron el 9.6% (n=12) en el seguimiento siendo el 50% de las pérdidas del año 2012.

Si analizamos su distribución por años, el 33% de los pacientes fueron tratados en el año 2012 (n=42), el 23% en el 2013 (n=30), el 24% en el 2014 (n=31) y el 20% en el 2015 (n=25).

De los 116 pacientes seguidos, el 93% fueron hipospadias distales y medias.

Del análisis de los factores medioambientales antes y durante el embarazo se obtuvieron los siguientes resultados: antes del embarazo un 35.3% de los padres (n=41) residían

en ambiente urbano y el 63.8% (n= 74) en ambiente rural, donde por ambiente rural se entiende una zona con una distancia de menos de 500 metros de áreas agrícolas; durante el embarazo, un 33.9% de los padres (n=39) residían en ambiente urbano y un 66.1% (n=76) en ambiente rural; el 8.6% de los pacientes tratados (n=10), fueron concebidos tras una fecundación asistida; el porcentaje de las madres fumadoras antes del embarazo era del 21.6% (n=25), y bajó a un 8.6% (n=10) tras conocer su estado de embarazo; un 8.6% (n=10) de mujeres estuvieron tomando fármacos para patologías crónicas antes del embarazo, porcentaje que bajó al 4.3% (n=5) durante el embarazo.

En relación al nivel de estudio de la familia, el 45.5% (n=51) de las madres tenían estudios primarios, el 37.5% (n=42) estudios secundarios, el 15.2% (n=17) estudios universitarios y el 1.8% (n=2) eran estudiantes. En relación a los padres, el 54.3% (n=57) tenían estudios primarios, el 32.4% (n=34) estudios secundarios y el 13.3% (n=14) estudios universitarios. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre el municipio de residencia y el nivel de estudio de las madres ($p=0,262$) y de los padres ($p=0,052$).

El 67,2% (n=78) de los pacientes del estudio tenían ambos progenitores con una historia previa de exposición a DE (agentes químicos nocivos y/o pesticidas).

El 35.4% (n=41) de los pacientes tenía progenitores con historia de exposición a agentes químicos nocivos y el 46,8% (n=60) a pesticidas.

Antes del embarazo, el 16.1% (n=18) de las madres mantuvieron contactos prolongados con agentes químicos nocivos por su trabajo. Este porcentaje se redujo al 14.5% (n=16) durante el embarazo. Antes del embarazo el 47.4% (n=55) de las madres estuvieron expuestas a pesticidas; el 21.8% (n=12) por su profesión y el 78.2% (n=43) por vivir en la proximidad a una zona de riesgo.

Estos porcentajes se mantuvieron igual durante el embarazo.

Antes de la fecundación, el 26.7% (n=28) de los padres mantuvieron contactos prolongados con agentes químicos nocivos por su trabajo y el 49,1% (n=57) estuvieron expuestos a pesticidas; el 33.3% (n=19) por su profesión y el 66.7% (n=38) por vivir en la proximidad a una zona de riesgo.

DISCUSIÓN

La prevalencia mundial del hipospadias es un dato particularmente difícil de recoger porque existe una variación geográfica importante y porque existen muchos lugares de los que no se tienen datos fiables⁽⁴⁾. En una publicación del 2016 del Journal of Pediatric Urology⁽⁴⁾, que actualmente es el estudio más grande a nivel mundial, se recogieron datos utilizando los dos mayores registros internacionales de malformaciones congénitas: EUROCAT (European Registration of Congenital Abnormalities and Twins) y ICBDSR (International Clearinghouse for Birth Defects Surveillance and Research). En este estudio se pudieron recoger datos desde 25 estudios en Estados Unidos, 11 en América Latina, 49 en Europa, 49 en África, 2 en Australia y 36 en Asia. Los datos se recogieron desde 1910 hasta 2013 con un período de estudio medio de 9 años. El número total de niños fue de 90.255.200, con una prevalencia media de 19.9 en Europa, 34.2 en Norte América, 5.2 en América Latina, 0.6-69 en Asia, 5.9 en África y 17.1-34.8 en Australia.

El mayor estudio sobre prevalencia del hipospadias a nivel europeo fue realizado en el 2015 por un grupo de investigadores que comprendían epidemiólogos, genetistas, fisiólogos, urólogos, pediatras, cirujanos pediátricos y médicos de medicina preventiva y salud pública⁽³⁾. A nivel europeo existen diferencias de prevalencia muy significativas dependiendo del área geográfica (el rango varía desde 2.0 hasta 43.2 casos cada 10.000 recién nacidos vivos⁽³⁾). En este estudio se incluyeron todos los pacientes pediátricos con

hipospadias desde el 2001 hasta el 2010 que aparecían en 23 registros de EUROCAT.

El número total de recién nacidos vivos fue de 5.871.855 con 10.929 casos de hipospadias, lo que muestra una prevalencia de 18.61 cada 10.000 recién nacidos vivos.

A nivel español, la Comunidad Valenciana durante los años 2007-2010 tuvo 245 casos de hipospadias con un número total de recién nacidos vivos de 217.598 (prevalencia 11.26 cada 10.000 recién nacidos vivos).

En la Comunidad Autónoma de Canarias entre los años 2001-2010 se registraron 195.660 nacimientos con un número de hipospadias de 893; la prevalencia resultó ser de 45.6 por cada 10.000 recién nacidos vivos.

Se compararon los datos obtenidos en la Comunidad Autónoma de Canarias con las regiones con parecidos números de nacimientos entre los años 2001-2010⁽³⁾, y se encontraron los siguientes resultados:

- 1) Sur de Portugal: 190.288 recién nacidos vivos, 97 casos de hipospadias (prevalencia 5.10 cada 10.000 recién nacidos vivos).
- 2) Bélgica: 193.403 recién nacidos vivos, 345 casos de hipospadias (prevalencia 17.84 cada 10.000 recién nacidos vivos).
- 3) Norte de Holanda: 188.076 recién nacidos vivos, 375 casos de hipospadias (prevalencia de 20 cada 10.000 recién nacidos vivos).

Con los datos de prevalencia recogidos, se afirma que la prevalencia de hipospadias en la Comunidad Autónoma de Canarias es bastante mayor respecto a otras regiones europeas con un número parecido de nacimientos por año.

Respecto a la prevalencia de esta patología a nivel nacional, la Comunidad Autónoma de Canarias con una prevalencia de 46 por cada 10.000 recién nacidos vivos, resulta ser 4 veces mayor respecto a la encontrada en

cualquier otra región española recogida por EUROCAT como muestra.

Como en otras series de hipospadias descritas en la literatura, en la nuestra la mayoría de los hipospadias fueron distales.

Desde un punto de vista epidemiológico, tanto los factores genéticos como los medio ambientales juegan un papel fundamental en el desarrollo del hipospadias, siendo estos últimos probablemente los mayores responsables de las formas más comunes de hipospadias, las distales y las medias.

El porcentaje de pacientes con antecedentes familiares relacionados con hipospadias fue del 20% de los cuales el 50% tenían otras patologías urológicas asociada, quizás debido a que frecuentemente las profesiones se heredan de padres a hijos (albañiles, trabajadores de invernaderos, peluqueros etc.).

En la literatura la incidencia del hipospadias es superior en los niños concebidos mediante técnicas de reproducción asistida⁽¹⁸⁾; en nuestra serie el 8,6% de los niños (n=10) fueron concebidos tras una fecundación asistida.

No se encontró relación entre la exposición de la madre a tabaco antes y/o durante el embarazo con el desarrollo del hipospadias, como también han encontrado otros autores⁽²²⁾.

No se encontró ninguna relación entre el hipospadias y el uso materno de fármacos ya que en nuestra serie ninguna mujer tomó fármacos, pese a que se han descrito casos asociando el hipospadias con consumo de anti-epilépticos (valproato y fenobarbital) antes y/o durante el embarazo y también de fármacos progestínicos utilizados para el tratamiento de diferentes patologías ginecológicas⁽²³⁾.

No hubo relación entre las madres con diabetes mellitus tipo 1 y los niños con hipospadias, al igual que en la literatura.

No hubo diferencia estadísticamente significativa entre padres con diferente nivel

cultural ($p = 0.052$) y su procedencia (rural o urbana), lo que refleja que, al haber realizado el estudio en una isla, el lugar de residencia no condiciona el nivel socio-económico.

En lo relativo a los DE, que se analizaron como factores de riesgo maternos y paternos, 78 pacientes (67.2%) tenían antecedentes familiares directos con exposición a disruptores endocrinos, existiendo diferencia estadísticamente significativa ($p=0.030$); en 41 pacientes ambos progenitores tenían antecedentes personales de exposición a agentes químicos nocivos (35.5%) y en 60 pacientes ambos progenitores tenían antecedentes personales de exposición a pesticidas (46.8%); por lo tanto hubo 23 pacientes (29.5%) con doble riesgo.

En la literatura científica no se encuentra relación estadísticamente significativa entre la exposición a químicos y la afectación de hipospadias probablemente debido a los bajos números de las muestras, mientras que sí existe relación con la exposición a pesticidas (1,2,8,17,22).

Se encuentran numerosos trabajos en literatura mundial sobre la relación entre exposición materna y/o paterna a pesticidas y hipospadias; en algunos de ellos se demuestra que las madres y padres, así como los niños que presentan hipospadias tienen en su cabello concentraciones muy superiores de pesticidas organofosforados y organoclorados que la población general o sin hipospadias⁽¹⁶⁾. En un amplio estudio realizado por varias universidades de California y publicado en 2013 en *Pediatrics*⁽²⁴⁾, se valoró la exposición materna a pesticidas de alta toxicidad (organofosforados) en las primeras 14 semanas de gestación por cercanía a áreas agrícolas (menor de 500 metros); en los años 1991-2004 nacieron 690 niños con hipospadias en 8 regiones de California; de estos, el 41.4% tenía como antecedentes familiar directo, exposición a pesticidas muy tóxicos encontrando una p altamente significativa.

La población de las Islas Canarias presenta unos altos valores de contaminación por

plaguicidas^(25,26); el modelo de producción de alimentos desarrollado en la segunda mitad del siglo XX en Canarias y mantenido en la actualidad ha ido encaminado a incrementar la producción y reducir las pérdidas de producción mediante el uso de plaguicidas. Sin embargo, este tipo de producción intensiva no ha tenido en cuenta el impacto de estas prácticas agrícolas sobre el medio ambiente y la población. El uso y abuso de plaguicidas, incluyendo en muchos casos productos actualmente prohibidos, ha tenido como consecuencia frecuente la contaminación de suelos y acuíferos, y más tarde, la introducción de estos contaminantes en la cadena alimentaria, incorporándose a todos los seres vivos a través de los alimentos. Estudios del grupo de Investigación sobre toxicología y salud ambiental del Dr. L. Domínguez Boada (Universidad de Las Palmas de Gran Canaria), han confirmado la presencia de residuos de plaguicidas en suelos, aguas, alimentos de las islas Canarias, y, lo que es más grave, en sangre y tejidos de la población canaria. Se ha demostrado que el 99% de la población del archipiélago canario presenta residuos de plaguicidas en sangre y, lo que es más llamativo, que las mujeres embarazadas de estas islas presentan residuos de plaguicidas en el líquido amniótico⁽²⁷⁾. Por tanto, la exposición a estos contaminantes tóxicos, comienza antes del nacimiento y es continuada a lo largo de la vida.

Puesto que la mayoría de los pacientes de nuestro estudio presentaba antecedentes familiares directos de exposición a DE, y sobre todo a pesticidas, parece que la exposición continuada e ininterrumpida a los DE, sobre todo a los pesticidas, pueda dar lugar a efectos tóxicos a largo plazo (crónicos) pudiendo afectar la salud de la población y sus descendientes, ya que en nuestra serie el 67.2% de pacientes presentaba antecedentes familiares directos con exposición a disruptores endocrinos. Una posible limitación de nuestro estudio es el sesgo de recuerdos que se produce en todas las encuestas telefónicas y la no respuesta de dicha encuesta, si bien en nuestro caso ha sido menor del 5%.

La contaminación del medio ambiente y por tanto de la población, cada vez más habitual en nuestra sociedad, constituye un factor de riesgo para el padecimiento de enfermedades del tracto urológico inferior como el hipospadias; ante estos preocupantes resultados, se hacen imprescindibles nuevos estudios que evalúen cuantitativamente y cualitativamente el grado de contaminación por DE de la población y sobre todo la realización de medidas de concienciación y prevención en el ámbito social y laboral frente a la exposición de dichos agentes.

AGRADECIMIENTOS

Los autores les agradecen a todas las personas que participaron y que trabajaron en el presente estudio.

BIBLIOGRAFÍA

- Shih EM, Graham JM. Review of genetic and environmental factors leading to hypospadias. *Eur J Med Genet.* 2014; 57(8): 453-63.
- Estors Sastre B, Bragagnini Rodriguez P, Fernandez Atuan R et al. Exposición a disruptores endocrinos y otros factores paternos en la etiología del hipospadias y la criptorquidia. *Cir Pediatr.* 2015; 28: 128-32.
- Bergman JEH, Loane M., Vrijheid M. et al. Epidemiology of hypospadias in Europe: a registry-based study. *World J Urol.* 2015; 33(12): 2159-67.
- Springer A, Van Den Heijkant M, Bauman S. Worldwide prevalence of hypospadias. *Journal of Ped Urol.* 2016; 12(3):152-7.
- Blaschko SD, Cunha GR, Baskin LS. Molecular mechanisms of external genitalia development. *Differentiation.* 2012; 84: 261-8.
- Shukla AR, Patel RP, Canning DA. Hypospadias. *Urol Clin North Am.* 2004; 31 (3): 445-60.
- Perez NF, Llinas LE. Manejo hipospadias. *Revista Colombiana de Urología* <http://www.urologiacolombiana.com/revistas/agosto-2004/007.pdf> agosto 2004.
- Charmichael SL, Shaw GM, Lammer EJ. Environmental and genetic contributors to hypospadias: a review of the epidemiologic evidence. *Birth defects res A Clin Mol Terato.* 2012; 94: 499-510.
- Beleza Meireles A, Kockum I, Lundberg F et al. Risk factors for hypospadias in the estrogen receptor 2 gene. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007; 92: 3712-18.
- Porter MP, Faizan MK, Grady RW et al. Hypospadias in Washington State: maternal risk factors and prevalence trends. *Pediatrics.* 2005; 115: 495-99.
- Kallen K. Role of maternal smoking and maternal reproductive history in the etiology of hypospadias in the offspring. *Teratology.* 2002; 66: 185-91.
- Ming HW, Laurence SB. Endocrine Disruptors, Genital Development and Hypospadias. *J Androl.* 2008; 29(5): 499-505.
- Carmichael SL, Ma C, Feldkamp ML et al. Nutritional factors and hypospadias risks. *Ped Perinat Epidemiol.* 2012; 26: 353-60.
- Carmichael SL, Witte JS, Ma C et al. Hypospadias and variant in genes related to sex hormone biosynthesis and metabolism. *Andrology.* 2014; 2: 130-7.
- Van Der Zanden LF, Galesloot TE, Feitz WF et al. Exploration of gene environment interaction, maternal effects and parent of origin effects in the etiology of hypospadias. *J Urol.* 2012; 188: 2354-60.
- Sathyanarayana S, Swan SH, Farin FM et al. A pilot study of the association between genetic polymorphism involved in estrogen signaling and infant male genital phenotypes. *Asian J Androl.* 2012; 14: 766-72.
- Quin XY, Kojima Y, Mizuno K et al. Association of variants in genes involved in environmental chemical metabolism and risk of cryptorchidism and hypospadias. *J Hum Genet.* 2012; 57: 434-41.
- Simpson JL. Birth defects and assisted reproductive technologies. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2014; 19(3): 177-82.
- Van Zutphen AR, Werler MM, Brown MM et al. Maternal hypertension medication use and hypospadias in the national Birth Defects Prevention study. *Obstet Gynecol.* 2014; 123: 309-17.
- Nemec SF, Nemec U, Brugger PC et al. Male genital abnormalities in intrauterine growth restriction. *Prenat Diagn.* 2012; 32: 427-31.
- Rodriguez Pinilla E, Mejias C, Prieto Merino D et al. Risk of hypospadias in newborn infants exposed to valproic acid during the first trimester of pregnancy: a case control study in Spain. *Drug Saf.* 2008; 31: 537-43.
- Hakonsen LB, Ernst A, Host Ramlau-Hansen C. Maternal cigarette smoking during pregnancy and reproductive health in children: a review of epidemiological studies. *Asian Journal of Andrology.* 2014; 16: 39-49.
- Mavrogenis S, Urban R, Czeizel AE et al. Maternal risk factors in the origin of isolated hypospadias: a population-based case-control study. *Congenital Anomalies* 2014; 54:110-15.

24. Carmichael SL, Yang W, Roberts ER et al. Hypospadias and residential proximity to pesticide applications. *Pediatrics*. 2013; 132: 1216- 26.
25. Zumbado M, Goethals M, Alvarez-Leon EE et al. Inadvertent exposure to organochlorine pesticides DDT and derivatives in people from the Canary Island (Spain). *Sci Total Environ*. 2005; 339:49-62.
26. Luzardo OP, Goethals M, Zumbado M et al. Increasing serum levels of non-DDT-derivate organochlorine pesticides in the younger population on the Canary Island (Spain). *Sci Total Environ*. 2006; 367:129-38.
27. Cabrera Rodriguez R, Guerra Rodriguez ME, Concepcion Garcia A et al. Fuentes de exposicion infantil a pesticidas. *Canarias Pediatrica*. 2016; Vol 40 num 3.