

REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

Factores que predisponen la aparición de hipospadias **Factors that predispose the appearance of hypospadias**

Dr. Julio Alejandro Fariñas Martínez*, Dr. Edilberto Borges Cárdenas**, Dr. Silvio Laffita Estévez***

*Especialista de Segundo Grado en Urología. Máster en Longevidad Satisfactoria. Profesor Auxiliar. Investigador Agregado. Hospital Pediátrico Provincial "Mártires de Las Tunas", Las Tunas, Cuba. **Especialista de Primer Grado en Urología. Profesor Asistente. Hospital General Docente "Dr. Ernesto Guevara de la Serna", Las Tunas, Cuba. ***Especialista de Primer Grado en Urología. Profesor Instructor. Hospital Pediátrico Provincial "Mártires de Las Tunas", Las Tunas, Cuba.
Correspondencia a: Dr. Julio Alejandro Fariñas Martínez, correo electrónico: juliof@ltu.sld.cu

RESUMEN

Se realizó una revisión bibliográfica sobre los factores que predisponen la aparición del hipospadias, defecto congénito de los genitales externos masculinos, muy frecuente en nuestro medio y que consiste en la desembocadura del meato uretral por debajo del vértice del glande. A pesar de existir factores que predisponen su aparición, como son el hábito de fumar, la exposición a algunos tipos de sustancias durante el embarazo y otros, la mayoría de los estudios se han encaminado a investigar los resultados de las múltiples técnicas quirúrgicas para su tratamiento y no de su posible prevención.

Palabras clave: HIPOSPADIAS, FACTORES PREDISPONENTES; DEFECTOS CONGÉNITOS; GENITALES EXTERNOS MASCULINOS.

Descriptor: HIPOSPADIAS.

SUMMARY

A bibliographical review about the factor that predispose the appearance of hypospadias, a very frequent congenital defect of the male external genitals consisting of the urethral meatus' opening under the glans' vertex, was carried out. Despite the existence of predisposing factors like smoking, exposure to some substances during pregnancy and others, most studies have aimed at researching the results of the multiple surgical techniques for the treatment of such defect instead of preventing it.

Key words: HYPOSPADIAS, PREDISPOSING FACTORS; CONGENITAL DEFECTS; MALE EXTERNAL GENITALS.

Descriptor: HYPOSPADIAS.

INTRODUCCIÓN

El término hipospadias deriva del griego: *hipo* que significa "debajo" y *spadon*, "fisura", esta última hace referencia al meato uretral. (1,2)

El hipospadias es una anomalía congénita del pene, resultante del desarrollo incompleto de la uretra anterior, lo cual provoca que el meato desemboque anormalmente en la cara ventral del pene. Esta anomalía puede localizarse en cualquier parte del cuerpo del pene, incluido el periné, y mientras más cerca esté al extremo proximal del pene, más probabilidad hay de que la parte ventral del órgano sea más corta e incurvada por una cuerda fibrosa. (2)

En el año 2002 se abren los servicios quirúrgicos en el Hospital Pediátrico Provincial Docente "Mártires de

Las Tunas" y es a partir de esta fecha en que se comenzó a realizar este tipo de intervenciones quirúrgicas, pues anteriormente estos pacientes tenían que ser remitidos a otros centros del país. La revisión bibliográfica realizada permitió percatarse que los factores de riesgo constituyen uno de los acápites menos tratados del hipospadias, un tema controvertido para muchos autores, que se aborda de otras maneras, como etiología o factores asociados. Con la realización del presente trabajo se emprende la difícil tarea de identificar los factores de riesgo, presentes en los pacientes diagnosticados de hipospadias en el Hospital Provincial Docente "Mártires de Las Tunas"; lo cual, dependiendo de los resultados obtenidos más adelante, llevará a realizar un trabajo de intervención comunitaria para el posible control de los factores de riesgo



modificables, poniendo en alto la premisa de que los médicos cubanos son guardianes de la salud, como proclamara nuestro comandante en 1983 y haciendo realidad las palabras de José Martí, cuando expresó: "La verdadera medicina es la que precave".

DESARROLLO

El hipospadias de localización más distal presenta un pene satisfactorio estéticamente, mientras que los casos severos muy proximales muestran unos genitales feminoides. Entre estas dos situaciones se puede colocar multitud de anomalías no sólo estéticas, sino funcionales, añadiéndose situaciones de anormalidad psicológica, sexual y funcional, de modo que la eliminación de orina y la función sexual están alteradas en mayor o menor grado. La fertilidad puede estar alterada cuando el hipospadias se acompaña de otras malformaciones, como la presencia de criptorquidia bilateral. (2, 3, 5, 6, 8)

El aspecto externo del pene hipospádico puede ser causa en mayor o menor grado de alteraciones psíquicas en el paciente, que van empeorando a medida que el niño se va haciendo mayor. (3, 5, 6, 8)

En el siglo II a.C. Heliodorus y Antillus describieron la amputación del pene, como solución para algunos pacientes. En el Renacimiento Lusitanus insertaba una cánula de plata en la uretra y la dejaba durante algún tiempo, con la intención de crear un trayecto fistuloso. Un paso importante fue el ejecutado por Ambroise Paré, pues realizó una uretroplastia, sin lesionar la longitud del pene. En 1836, Dieffenbach realizó suturas de uretras en hipospadias sencillos y empleó unas candelillas de vidrio, para alcanzar y tunelizar la uretra. En 1874, Duplay empleó colgajos prepuciales vascularizados, para cubrir la cara anterior y fabricar así una neouretra, pero, además, en un segundo tiempo quirúrgico realizó una resección de la cuerda fibrosa preuretral, técnica que luego sería descrita con alguna modificación por Dennis-Browne. (8)

En el siglo XX, durante la primera mitad, se comenzaron desarrollando técnicas mediante colgajos locales e injertos cutáneos, son técnicas que requerían varios tiempos quirúrgicos y donde no se colocaba el meato en la punta del glande, todas ellas tenían en común la primera etapa de resección de la corda y diferían en la reconstrucción de la uretra (técnica de Denis-Browne, Byars, Cecil-Culp, etc.). Russel, en 1900, fue quien describió por primera vez una técnica en un tiempo, popularizándose a finales de los años 50. Horton y Devine en 1959 presentaron su técnica de reparación en un tiempo mediante la uretroplastia, con injerto de piel total. A principios de los 70 se desarrollaron los colgajos pediculados de piel prepucial para la realización de la uretroplastia (técnica de Asopa, Standoli, Hinderer, etc.). En 1980, Duckett describe su técnica de MAGPI, de avance uretral, la más empleada en los

hipospadias distales sencillos y modifica el Asopa y el Hogdson, con el colgajo en isla prepucial transversal. (8)

La uretra peniana se desarrolla en la cara inferior del tubérculo genital, a partir de una prolongación anterior de la membrana urogenital, que prolifera activamente hasta la base del glande. El primer esbozo fálico o tubérculo genital aparece a la quinta semana de la vida intrauterina. La uretra peneana está completa en la 14 semana. La formación de la uretra del glande es independiente y comienza por una invaginación epitelial desde el extremo a la profundidad, luego ésta se tubuliza y se une a la uretra peneana en la fosa navicular. (8, 9, 10)

A partir de estos conceptos de la embriología normal, fácil es imaginarse cómo se producen los diferentes tipos de hipospadias. Hay que considerar los siguientes fallos:

- Detención de la tubulización en algún sector, de donde proviene el meato ectópico.
- Falta de unión entre la uretra glandular y peniana.
- Detención en el crecimiento de la placa ventral, que provoca una hipoplasia de toda la cara ventral del pene y de donde surgiría la corda que da la incurvación.
- Falta de unión de los repliegues ectodérmicos con formación del prepucio redundante dorsal. (8-10)

El pene hipospádico tiene un aspecto característico, con un meato en el glande abierto y con un surco balanoprepucial más o menos profundo. Este es denominado por algunos autores como "hipospadias abortado" o "hipospadias sine hipospadias", es el grado menos severo de sus tipos y con frecuencia no se encuentran en ellos deformidades en la erección, de tal manera que suelen pasar inadvertidos. (8, 10, 11)

Cuando el meato se sitúa en el surco balanoprepucial, la uretra del glande se encuentra abierta y, además, estos meatos suelen ser estenóticos y afilados. Ha desaparecido la capa ventral prepucial, quedando redundante en su porción posterior, por lo que no existe el frenillo. Existe, también, ausencia de la fascia de Buck a este nivel, estando el dartos íntimamente adherido a la uretra y da un aspecto levemente incurvado al glande. (8, 10, 11)

Cuando este meato urinario se localiza en la cara ventral peniana (hipospadias más severo), situado entre el surco balanoprepucial y la base del pene, el aspecto de este pene se modifica en mayor grado. Desde este meato hasta el glande suele encontrarse sin cuerpo esponjoso, que se sustituye por una banda fibrosa, ello hace que aumente la curvatura peneana, tensando la cara ventral a modo de cuerda de arco. Según la situación del meato, se localice más proximal, aumenta la complejidad del hipospadias y empeora el aspecto del pene. El grado más severo o proximal, de localización penoescrotal

o perineal, suele presentar un pene que recuerda un clítoris hipertrófico, con el glande apuntando hacia la base escrotal, el cual puede estar bifurcado; existiendo, además, una deformidad severa de los cuerpos cavernosos y una aplasia de los tegumentos a nivel ventral. Los genitales muestran un pene hipoplásico, con aspecto feminoide, que puede llevar a confusiones en el nacimiento, tanto más si se asocia a ectopias testiculares. (8, 11)

La causa que origina la situación anómala del meato hipospádico y la cortedad de la uretra, con su sustitución por una cuerda fibrosa (corda o chordée), no está definida con claridad, aunque existen ciertas teorías que intentan explicarla, al igual que ocurre con la ausencia de la porción ventral del prepucio. (8, 10-12)

Se han descrito ciertos aspectos materno-fetales. Entre ellos, la edad de la madre, el número de hijos y el orden entre ellos (pues parece más frecuente en el primogénito), la administración e ingesta de fármacos durante el embarazo y, fundamentalmente, en el primer trimestre del mismo, la edad de comienzo de la menarquia, las enfermedades padecidas en este período por la madre, etc., y otros, han sido estudiados y comentados por diferentes autores como factores predisponentes de esta malformación. Se ha estudiado con interés la toma de medicamentos, y sí parece probable que los progestágenos y los antiabortivos puedan desempeñar un papel importante en su génesis. Niños con bajo peso al nacer (< 1,500 grs.) han llamado la atención por la frecuencia con que presentan hipospadias. También algunos autores relacionan ciertos factores hipofisiarios con su aparición. (8-13)

Debatido más ampliamente, se ha publicado una mayor incidencia de hipospadias en niños de mujeres tratadas con estrógenos, así como en hijos de mujeres que han sufrido fertilización in vitro. (6, 10-14)

Algunos científicos han sugerido que los estrógenos administrados a la madre, mientras el bebé se desarrolla, puede afectar el proceso de desarrollo sexual masculino; esto parece razonable, ya que los estrógenos impiden que la testosterona actúe eficazmente en las células del cuerpo varón. El problema que parecemos estar enfrentando es que muchos de los químicos usados en el mundo moderno mimetizan el efecto del estrógeno natural en el cuerpo. Algunos de los villanos se han identificado como plastificantes usados en muchos materiales plásticos, algunos pesticidas comunes y contaminantes producidos quemando la basura. Y otra fuente de compuestos del estrógeno medioambientales son los altos niveles de estrógeno puestos en los sistemas de desagüe, a través del uso de la píldora anticonceptiva. (10)

La verdad es que es un problema complejo, pero cuando hay otros factores, como las anomalías

de los cromosomas (el síndrome de Klinefelter es a veces sospechoso), generalmente dejarán bastantes pistas para un diagnóstico. No se encuentra ninguna explicación de lo que ha pasado en los casos simples de hipospadias moderadas. (6, 8, 10, 12-14)

El Journal Of Urology de marzo de 2001 da a conocer un estudio, en el que las mujeres de más edad parecen tener un riesgo más alto de dar a luz a niños con hipospadias severas. Los riesgos todavía son muy pequeños, claro, pero los resultados mostraron que las mujeres de 35 años de edad y mayores tenían un 20% de riesgo más alto en conjunto de tener un bebé con hipospadia severa. Los investigadores analizaron la incidencia de hipospadias según la edad materna entre las mujeres en el Estado de Nueva York y California, entre 1983 y 1996. Los investigadores encontraron que había 1,2 a 3,1 casos de hipospadias cada 1 mil nacimientos en las mujeres menores de 20 años, comparados con los 1,8 a 3,7 casos cada 1 mil mujeres de más de 35 años. El Dr. Harry Fisch, uno de los autores, declaró: "La edad de la madre puede ser el factor único más importante, además del perfil genético del padre y de la madre." (10-12, 14)

Un hecho raro, que necesita ser conocido más ampliamente, es que una droga llamada propicia, diseñada para revertir la pérdida del pelo en los hombres calvos, puede causar hipospadias si se ingiere por una mujer embarazada. (10, 11, 14)

Existen algunos aspectos, como los antecedentes familiares, que están en entredicho y no son aceptados por todos. Lo que sí se confirma en algunos casos es la existencia de una herencia autosómica dominante de baja penetrancia o, quizá, autosómica recesiva, pero con una penetrancia incompleta. Algunos autores hablan de un cierto factor genético poligénico y multifactorial. Explican esto por la probabilidad de riesgo que existe entre hermanos con hipospadias, que oscila, según la fuente, entre el 4 y el 12%. Hasta ahora no se ha descubierto una relación clara con posibles alteraciones cromosómicas, aunque diferentes cromosopatías pueden incluir malformaciones genitales dentro de su síndrome específico. (8, 10-13, 15)

El diagnóstico del hipospadias en los niños se hace por inspección de los genitales. Es en esta exploración inicial se anotará:

- Localización del meato urinario y del aspecto del glande.
- Valorar si este meato es o no estenótico y si presenta un aspecto afilado y alargado, o tiene hendidura subepidérmica.
- Valorar si existe incurvación peneana, bien traccionando de la piel del pene hacia su raíz, bien preguntando a los padres el aspecto del pene en las erecciones espontáneas.
- Ver si existe algún grado de hipoplasia peniana. (8)

Una sencilla manera de clasificar el hipospadias es atendiendo a la localización del meato. Según esta clasificación el hipospadias se denominarían (Barcat, 1973):

- Distales (70%): glandular; coronal.
- Penianos (20%): peniano distal (subcoronal); mediopeniano; penoescrotal.
- Proximales (10%): escrotal; perineal. (8)

El tratamiento quirúrgico del hipospadias continúa siendo uno de los aspectos más controvertidos dentro de la urología infantil. Existen numerosas técnicas, sin ser ninguna de ellas de eficacia claramente superior. En la última década han aparecido nuevas técnicas, o se han modificado algunos procedimientos ya existentes. (12, 13, 14,15)

Todas ellas tienen como objetivos:

- a) conseguir un pene recto;
- b) con una uretra de calibre normal, que se extienda hasta el ápex;
- c) obteniendo un glande y un meato lo más estético posible. (14, 15)

Campbell, muchos años antes, pero más menos con la misma esencia, en 1963 describió cuatro intenciones ideales que se deben buscar en la técnica quirúrgica:

- El pene debe quedar recto, sin curvaturas.
- La uretra reconstruida debe tener un calibre correcto, exenta de elementos y cuerpos extraños dentro de su luz, debe ser lo más uniforme posible, sin acodaduras y sin folículos pilosos.
- Lo ideal es que el neo meato se sitúe en el glande, en su ápex y que no sea estenótico.
- El aspecto estético debe ser satisfactorio, disimulando las cicatrices lo máximo posible y evitando palmar demasiado el pene. Para ello, en ocasiones, se debe retirar en un tiempo posterior el prepucio redundante. (11)

¿Cuál es la edad más propicia para intervenir?

Gracias al conocimiento de las implicaciones fisiológicas y psicológicas de la cirugía genital en niños, los mejores desarrollos técnicos para la cirugía y la anestesia pediátrica, la mayor parte de los cirujanos actuales están de acuerdo en la corrección quirúrgica temprana del hipospadias. Unos sugieren entre los 6 y 12 meses de edad, otros entre el primero y el segundo año de vida, pero, sin dudas, todos coinciden en que se haga la reparación quirúrgica del hipospadias a edades tempranas, a una edad anterior al conocimiento y sentimiento razonado de su corporalidad (antes de la edad escolar), de manera que la incurvación del pene no impida el normal desarrollo de los cuerpos cavernosos. (6, 8, 10, 11, 12)

¿Qué técnica quirúrgica emplear?

Parece existir un dogma a la hora de decidir el tipo de intervención plástica en estos niños: "no existe un único método aislado que resuelva todos los casos", Cambell. (8)

Durante siglos los cirujanos han estado tratando mediante diversos procedimientos quirúrgicos obtener un resultado quirúrgico cosmético y funcionalmente satisfactorio, con el afán de lograr un falo que pueda asumir un rol social masculino. Los primeros intentos consistieron en la amputación del pene y así han ido surgiendo tantas técnicas, como cirujanos en las cirugías del hipospadias. El número de técnicas quirúrgicas empleadas para el tratamiento de esta malformación han sido numerosas; con el interés de lograr la intervención ideal se han descrito a lo largo de la historia alrededor de 250 técnicas quirúrgicas. Habitualmente se requiere el conocimiento de un número limitado de ellas, pues el cirujano ha de emplear aquella, en la cual se encuentre más satisfecho, pero ha de tenerse una cierta capacidad de improvisación ajustada a un conocimiento lo más extenso posible de todas las técnicas y sus variaciones. En los últimos veinte años se han publicado muchísimas técnicas o modificaciones de las ya existentes, pero sin duda existe una progresión en el aprendizaje que marca las características de diferentes escuelas y cada nueva técnica está basada en experiencias obtenidas en relación a otras. (3-5, 8, 10, 15, 16)

¿Una técnica quirúrgica? Las reparaciones en una etapa se prefieren a los procedimientos en múltiples etapas, porque reducen la hospitalización, minimizan el traumatismo físico y mental y permiten completar la reparación antes de que el paciente cuente con la edad suficiente para tener conciencia de ella, que generalmente es posible, excepto en hipospadias muy severos.

Las ventajas combinadas de corregir completamente la incurvación y reconstruir la uretra en una única operación, junto con la baja tasa de morbilidad asociada, son responsables de la aceptación creciente de distintas técnicas en una sola etapa para la corrección del hipospadias. En todos los casos puede obtenerse un aspecto satisfactorio con un chorro urinario normal y una función sexual normal a la edad adulta. Las técnicas quirúrgicas que con más frecuencia se han citado en la literatura son: la técnica de Mathieu, la técnica de MAGPI, la técnica de Denis Browne y la técnica de Snodgrass, cada cual con especificidad para los diferentes tipos de hipospadias y la severidad de la misma. (8, 15, 16-18)

La incidencia del hipospadias se ha evaluado aproximadamente en el 3,2 por mil nacidos vivos en los Estados Unidos o, aproximadamente, en uno de cada 300 niños varones. En Cuba la incidencia es de 5-9 por mil nacidos vivos a término, ocupan el tercer lugar en frecuencia de otras malformaciones

que afectan a la infancia, viniendo precedida tan sólo por la luxación congénita de cadera y las deformidades de los pies. La frecuencia con que el hipospadias se presenta sin otras malformaciones asociadas oscila entre el 70-90%. Normalmente las formas leves son las más frecuentes, los hipospadias distales ocupan un rango cercano al 70%, los medios o peneanos el 20% y los proximales el 10%. El hipospadias puede asociarse en un 15% de los casos a malformaciones urológicas o extraurológicas. Dentro de estas últimas, la asociación más frecuente suele ser la hernia inguinal y el hidrocele, seguidas por las orofaríngeas, óseas, cardíacas y digestivas. Dentro de las malformaciones del canal inguinal, la criptorquidia tiene un interés especial, al confirmar un cierto mecanismo patógeno o bien en un defecto hormonal en la fase embriológica del desarrollo. La incidencia de esta ectopia testicular tiene una frecuencia variable, dependiendo de los autores, de modo que aparecen en la literatura cifras que recorren las diferencias del 3,5 al 25%, aunque si suelen coincidir en que su frecuencia aumenta con la complejidad y gravedad del hipospadias. (10, 16, 19-21)

Campbell llama la atención, refiriendo que las malformaciones de los genitales externos se acompañan de alteraciones del tracto superior en una importante proporción, cercana al 30%, y ello explicaría el porqué en algunas series de autores incluyen la urografía intravenosa (UIV) como medida de diagnóstico rutinario, fundamentalmente en hipospadias severos o en las malformaciones asociadas, como la mielodisplasia, la atresia ano rectal, etc. No obstante, la probabilidad de coexistencia de una malformación del tracto superior con hipospadias leve a "asintomático" es inferior al 2%. (10, 14, 21-24)

Las malformaciones del tracto urinario inferior también pueden acompañar al hipospadias y su frecuencia también se ve relacionada con la severidad del hipospadias, en los distales oscilan cifras cercanas al 15% y en los proximales alcanzan casi el 50%, aunque no todos los autores incluyen las mismas anomalías, pues algunos valoran la existencia de pliegues uretrales, de estenosis de

meato (que a veces requiere tratamiento previo por infecciones repetidas y retención urinaria), de trabeculaciones vesicales, entre otras, y otros no hacen mención a ellas. El reflujo vesicoureteral alcanza en algunas series cifras del 10%. Las anomalías del tracto urinario son infrecuentes y, por lo tanto, un estudio radiológico no es necesario en los casos de hipospadias distal, que es la forma menos asociada a otras malformaciones. (22, 23, 25-30)

En el año 2002 se abren los servicios quirúrgicos en el Hospital Pediátrico Provincial Docente "Mártires de Las Tunas" y es a partir de esta fecha en que se comenzó a realizar este tipo de intervenciones quirúrgicas, pues anteriormente estos pacientes tenían que ser remitidos a otros centros del país. La revisión bibliográfica realizada permitió percatarse que los factores de riesgo constituyen uno de los acápites menos tratados del hipospadias, un tema controvertido para muchos autores, que se aborda de otras maneras, como etiología o factores asociados. Con la realización del presente trabajo se emprende la difícil tarea de identificar los factores de riesgo, presentes en los pacientes diagnosticados de hipospadias en el Hospital Provincial Docente "Mártires de Las Tunas"; lo cual, dependiendo de los resultados obtenidos más adelante, llevará a realizar un trabajo de intervención comunitaria para el posible control de los factores de riesgo modificables, poniendo en alto la premisa de que los médicos cubanos son guardianes de la salud, como proclamara nuestro comandante en 1983 y haciendo realidad las palabras de José Martí, cuando expresó: "*La verdadera medicina es la que previene*".

CONCLUSIONES

El hipospadias constituye hoy un reto para los urólogos pediatras de todas partes del mundo, dado por su complejidad en el tratamiento quirúrgico y el control de los factores de riesgo. Su incidencia es alta y los problemas orgánicos y psicológicos que esta anomalía provoca tienen un efecto devastador, tanto en los pacientes que la padecen, como en sus familias, constituyendo esto un problema de salud.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS:

1. Comet Batlle J, Saladié Roig JM. Hipospadia. En: El libro del residente. Urología. Madrid: ENE Publicidad, 1998: 151-9.
2. Smith ED. The history of hypospadias. *Pediatr Surg Int.* 1997; 12: 81-5.
3. Baskin LS, Duckett JW. Mucosal grafts in hypospadias and stricture management. *AUA Update Series.* 1994; XIII: 270.
4. Borer JG, Nitti VW, Glassberg KI. Mixed gonadal dysgenesis and dysgenetic male pseudohermaphroditism. *J Urol.* 1995; 153: 1267.
5. Burger RA, Muller SC, El-Damanhoury H, et al. The buccal mucosal graft for urethral reconstruction: A preliminary report. *J Urol,* 1992; 147: 662.
6. Retik AB, Borer JG. Hypospadias. En: *Campbell's Urology.* 8 ed. Philadelphia: W.B Saunders, 2003; t 3: 21-63.

7. Gorduza Daniela, Vidal Isabelle, Birraux Jacques, Gay Claire-Lise, Deméde Delphine, Mure Pierre-Yves et al. Desafíos quirúrgicos de las anomalías del desarrollo sexual. Arch. Esp. Urol. [revista en la Internet]. 2010 Sep [citado 2014 Jun 16]; 63(7): 495-504. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-06142010000700003&lng=es. <http://dx.doi.org/10.4321/S00040614201000070003>.
8. Duckett JW. Hypospadias. En: Campbell's Urology. 8 ed. Walsh P.C., Retik A.B. Vaughan E. D. Jr, and Wein A.J. Philadelphia: W.B Saunders, 2003; t 3: 21-63.
9. Sagué Larrea JL, Ferrer Casero E, Arias Lorente A A. Urología. El Libro del Residente. La Habana: Editorial Ciencias Médicas, 2012. p. 1-22.
10. Snijder CA, Kortenkamp A, Steegers EAP, Jaddoe VWV, Hofman A, Hass U, Burdorf A. Intrauterine Exposure to Mild Analgesics During Pregnancy and the Occurrence of Cryptorchidism and Hypospadias in the Offspring. Hum Reprod. 2012; 27(4): 1191-1201.
11. Wilson JD, Rivarola MA, Mendonca BB, Warne GL, Josso N, Drop S, Grumbach MM. Advice on the Management of Ambiguous Genitalia to a Young Endocrinologist From Experienced Clinicians. Semin Reprod Med. 2012; 30(5): 339-50.
12. Sharpe RM. Endocrine Disruption and Human Health Effects. A Call to Action. Nat Rev Endocrinol. 2011; 7(11): 633-4.
13. Mefford HC, Rosenfeld JA, Shur N, Slavotinek AM, Cox VA, Hennekam RC, et al. Further Clinical and Molecular Delineation of the 15q24 Microdeletion Syndrome. Med Genet. 2012; 49(2): 110-8.
14. Desrosiers TA, Herring AH, Shapira SK, Hooiveld M, Luben TJ, Herdt-Losavio ML, et al. Paternal Occupation and Birth Defects. Findings From the National Birth Defects Prevention Study. Occup Environ Med. 2012; 69(8): 534-42.
15. Gedzelman E, Meador KJ. Antiepileptic Drugs in Women With Epilepsy during Pregnancy. Ther Adv in Drug Safe. 2012; 3(2): 71-87.
16. Czeizel AE, Bártfai Z, Bánhidly F. Primary Prevention of Neural-tube Defects and Some Other Congenital Abnormalities by Folic Acid and Multivitamins. Ther Adv in Drug Safe. 2011; 2(4): 173-88.
17. Ståhl O, Boyd HA, Giwercman A, Lindholm M, Jensen A, Krüger Kjær S, et al. Risk of Birth Abnormalities in the Offspring of Men With a History of Cancer. A Cohort Study Using Danish and Swedish National Registries. J Natl Cancer Inst. 2011; 103(5): 398-406.
18. Assisted Reproductive Technology and Major Structural Birth Defects in the United States. J. Reefhuis, M.A. Honein, L.A. Schieve, A. Correa, C.A. Hobbs, S.A. Rasmussen, and the National Birth Defects Prevention Study. HumReprod. 2009; 24(2): 360-6.
19. Mc. Aninch JW. Hipospadias. Trastornos del pene y de la uretra masculina. Urología general de Smith. México, DF: El Manual Moderno, 2001. p. 663-77.
20. Patrick CW. Cambell Urología. 8aed, Buenos Aires - Argentina, Editorial Médica Panamericana S.A., 2005. T. III. p. 2489-2533.
21. Holmes LB, Mittendorf R, Shen A, Smith CR, Hernandez-Diaz S. Fetal effects of anticonvulsant polytherapies: different risks from different drug combinations. Arch Neurol 2011; 68(10): 1275-81.
22. Schultz JR, Klykylo WM, Wacksman J. Timing of elective hypospadias repair in children Pediatrics. 1983; 71: 342-51.
23. Eisenberg ML, Hsieh MH, Walters RC, Krasnow R, Lipshultz LI. The relationship between anogenital distance, fatherhood and fertility in adult men. Plos ONE 2011; 6: e18973.
24. Mendiola J, Stahlhut RW, Jørgensen N, Liu F, Swan SH. Shorter anogenital distance predicts poorer semen quality in young men in Rochester, New York. Environ. Health Perspect. 2011; 119: 958-63.
25. Pantoja Blanco M, Kofi Boache E, Río Hidalgo G, Sánchez Ramírez OL, Camué Moya RA. Caracterización clínica epidemiológica y terapéutica de pacientes con hipospadias [revista en la Internet]. MEDISAN 2009 [citado: 20/06/2013]; 13(6) http://bvs.sld.cu/revistas/san/vol13_6_09/san09609.htm.
26. Barbagli G, Sansalone S, Djinovic R, Romano G, Lazzeri M. Current Controversies in Reconstructive Surgery of the Anterior Urethra: a Clinical Overview. Int Braz J Urol. May - June, 2012; 38(3): 307-16.
27. Oliva P, Delcelo R, Bacelar H, Rondon A, Barroso Jr. U, Ortiz V, Macedo Jr. A. The buccal mucosa fenestrated graft for Bracka fi rst stage urethroplasty: experimental study in rabbits. Int Braz J Urol. November - December 2012; 38 (6): 825-32.

28. Costa M, Leslie B, Rondon A, Bacelar H, Mattos R, Barbosa B, Delcelo R, Ortiz V, Macedo Jr. A. Keratinized versus non-keratinized preputial flap onlay urethroplasty: does it make any difference in the histological analysis? An experimental study in rabbits. *Int Braz J Urol.* November – December 2013; 39 (6): 884-92.
29. Romero FR, Romero AW, S. de Almeida RM, Cesar de Oliveira Jr. F, Tambara Filho R. Prevalence and risk factors for penile lesions/anomalies in a cohort of Brazilian men \geq 40 years of age. *Int Braz J Urol.* January - February 2013; 39(1): 55-62.
30. Santos Martins AG, Correia Lima SV, Pereira de Araújo LA, de Oliveira Vilar F, Pereira Cavalcante NT. A wet dressing for hypospadias surgery. *Int Braz J Urol.* May - June 2013; 39(3): 408-13.