



**UNIVERSIDAD DE MURCIA**

**ESCUELA INTERNACIONAL DE  
DOCTORADO**

**TESIS DOCTORAL**

**Distancia anogenital y otras medidas  
antropométricas en la mujer**

**D. EMILIA ALFOSEA MARHUENDA**

**2024**





# **UNIVERSIDAD DE MURCIA**

**ESCUELA INTERNACIONAL DE DOCTORADO**

**TESIS DOCTORAL**

## **Distancia anogenital y otras medidas antropométricas en la mujer**

Autor: D.<sup>a</sup> Emilia Alfosea Marhuenda

Directores:

D.<sup>a</sup> María Luisa Sánchez Ferrer

D. Alberto Manuel Torres Cantero





**DECLARACIÓN DE AUTORÍA Y ORIGINALIDAD  
DE LA TESIS PRESENTADA PARA OBTENER EL TÍTULO DE DOCTOR**

*Aprobado por la Comisión General de Doctorado el 19-10-2022*

D./Dña. Emilia Alfosea Marhuenda

doctorando del Programa de Doctorado en

Biología y Tecnología de la Salud Reproductiva

de la Escuela Internacional de Doctorado de la Universidad Murcia, como autor/a de la tesis presentada para la obtención del título de Doctor y titulada:

Distancia anogenital y otras medidas antropométricas en la mujer

y dirigida por,

D./Dña. María Luisa Sánchez Ferrer

D./Dña. Alberto Manuel Torres Cantero

D./Dña.

**DECLARO QUE:**

La tesis es una obra original que no infringe los derechos de propiedad intelectual ni los derechos de propiedad industrial u otros, de acuerdo con el ordenamiento jurídico vigente, en particular, la Ley de Propiedad Intelectual (R.D. legislativo 1/1996, de 12 de abril, por el que se aprueba el texto refundido de la Ley de Propiedad Intelectual, modificado por la Ley 2/2019, de 1 de marzo, regularizando, aclarando y armonizando las disposiciones legales vigentes sobre la materia), en particular, las disposiciones referidas al derecho de cita, cuando se han utilizado sus resultados o publicaciones.

*Si la tesis hubiera sido autorizada como tesis por compendio de publicaciones o incluyese 1 o 2 publicaciones (como prevé el artículo 29.8 del reglamento), declarar que cuenta con:*

- *La aceptación por escrito de los coautores de las publicaciones de que el doctorando las presente como parte de la tesis.*
- *En su caso, la renuncia por escrito de los coautores no doctores de dichos trabajos a presentarlos como parte de otras tesis doctorales en la Universidad de Murcia o en cualquier otra universidad.*

Del mismo modo, asumo ante la Universidad cualquier responsabilidad que pudiera derivarse de la autoría o falta de originalidad del contenido de la tesis presentada, en caso de plagio, de conformidad con el ordenamiento jurídico vigente.

En Murcia, a 15 de marzo de 2024

Fdo.: Emilia Alfosea Marhuenda

*Esta DECLARACIÓN DE AUTORÍA Y ORIGINALIDAD debe ser insertada en la primera página de la tesis presentada para la obtención del título de Doctor.*

Información básica sobre protección de sus datos personales aportados

Responsable:	Universidad de Murcia. Avenida teniente Flomesta, 5. Edificio de la Convalecencia. 30003; Murcia. Delegado de Protección de Datos: dpd@um.es
Legitimación:	La Universidad de Murcia se encuentra legitimada para el tratamiento de sus datos por ser necesario para el cumplimiento de una obligación legal aplicable al responsable del tratamiento. art. 6.1.c) del Reglamento General de Protección de Datos
Finalidad:	Gestionar su declaración de autoría y originalidad
Destinatarios:	No se prevén comunicaciones de datos
Derechos:	Los interesados pueden ejercer sus derechos de acceso, rectificación, cancelación, oposición, limitación del tratamiento, olvido y portabilidad a través del procedimiento establecido a tal efecto en el Registro Electrónico o mediante la presentación de la correspondiente solicitud en las Oficinas de Asistencia en Materia de Registro de la Universidad de Murcia



## **AGRADECIMIENTOS.**

Quisiera expresar mi sincero agradecimiento a todas las personas que han hecho posible la culminación de mi tesis doctoral.

En primer lugar, a mis directores, la doctora María Luisa Sánchez Ferrer y el doctor Alberto M. Torres Cantero por creer en mí. Marisa, gracias por ser siempre fuente de inspiración, por ser capaz siempre de devolverme la ilusión, sobre todo cuando decaía el ánimo. Hemos pasado por muchas fases desde que comenzó este proyecto, allá por 2016. Gracias a los dos.

Gracias a mi tutor, el doctor Jaime Mendiola Olivares. Jaime, sin ti esto no habría sido posible. Has estado siempre ahí, al otro lado del teléfono, con tu amabilidad, con tu sonrisa y tus ganas de hacer las cosas bien. Me has facilitado tanto el camino que nunca podré expresar lo agradecida que estoy contigo. Gracias por ayudarme a finalizar este proyecto y tantos otros durante estos años.

Gracias a mis compañeros de batalla, Miguel Ángel e Inma. Hemos pasado años trabajando juntos en este proyecto. Gracias, Miguel Ángel, por embarcarte conmigo en esta aventura desde el primer día y poner toda la ilusión y las ganas, por tu cariño con las pacientes y por las tardes que pasamos juntos en el hospital, siempre rodeados de buen humor, aunque se hiciera muy tarde. Gracias, Inma, por subirte al barco cuando llegaste al hospital, no te lo pensaste y has sido, no solo un gran apoyo, sino también un pilar fundamental para que este proyecto terminara con éxito. Gracias a los dos, de corazón.

No puedo dejar de agradecer a mi familia, quienes me han brindado su apoyo incondicional, por su cariño y su fe en mí, porque siempre han hecho todo lo necesario para que yo me formara en lo que más me gusta. Gracias, papá, por ser desde siempre mi ángel de la guarda en la tierra. Gracias, mamá, por TODO; necesitaría un libro entero para expresar todo lo que haces por mí, ojalá algún día pueda ser como tú. Gracias, Manolo,

por ser el mejor hermano del mundo, por tu cariño y por tu gran corazón. Gracias, Enrique, por el trabajo en equipo, por tu paciencia y por seguir ayudándome a levantarme cada vez que tropiezo. Gracias a mis hijos también, porque son lo mejor que tengo y mi mayor motivación. Este logro también es vuestro.

También merecen una mención especial todos mis amigos y compañeros que han sido testigos de este largo proceso que me ha llevado 7 años, que me han apoyado y animado a seguir en el día a día, que me han ayudado a sortear obstáculos: mi jefe de servicio, el doctor Aníbal Nieto, mis compañeros residentes, mis compañeros enfermeros y auxiliares y, sobre todo, mis compañeros de equipo de guardia. Gracias.

Por último, quiero expresar mi agradecimiento a todas las pacientes que contribuyeron a este proyecto y cuya aportación no puede pasarse por alto. Su generosidad ha hecho posible que yo pueda realizar este trabajo. Gracias a todas y cada una de ellas.





*A mi familia.*

Este trabajo fue respaldado por el Ministerio de Economía, ISCII (AES) y por la  
Fundación Séneca, Agencia de Ciencias y Tecnología Regional de Murcia.





## ÍNDICE GENERAL.

<b>1.</b>	<b>RESUMEN GENERAL.</b> .....	<b>18</b>
	1.1 <i>Abstract</i> .....	21
<b>2.</b>	<b>INTRODUCCIÓN.</b> .....	<b>24</b>
<b>3.</b>	<b>JUSTIFICACIÓN.</b> .....	<b>34</b>
<b>4.</b>	<b>OBJETIVOS.</b> .....	<b>35</b>
<b>5.</b>	<b>CAPÍTULO 1. DISTANCIA ANOGENITAL (DAG), DISTANCIA PERINEAL O CUERPO PERINEAL: ASPECTOS EMBRIOLÓGICOS E IMPLICACIONES CLÍNICAS.</b> .....	<b>37</b>
	BIBLIOGRAFÍA .....	126
<b>6.</b>	<b>CAPÍTULO 2. ¿SUFRE CAMBIOS LA DISTANCIA ANOGENITAL DURANTE EL EMBARAZO?</b> .....	<b>167</b>
	BIBLIOGRAFÍA .....	195
<b>7.</b>	<b>CAPÍTULO 3. DISTANCIA ANOGENITAL EN LA MUJER GESTANTE COMO PREDICTOR DE EPISIOTOMÍA Y PARTO INSTRUMENTADO.</b> .....	<b>238</b>
	BIBLIOGRAFÍA .....	288
<b>8.</b>	<b>CONCLUSIONES FINALES</b> .....	<b>331</b>

## 1. RESUMEN GENERAL.

**Introducción:** la distancia anogenital (DAG) es una medida antropométrica que posee un gran potencial como marcador de desarrollo prenatal y se relaciona con la salud en los humanos. Presenta un dimorfismo sexual en mamíferos placentarios y está determinado por la influencia hormonal intrauterina, especialmente durante la “ventana de programación masculina”, comprendida entre las semanas 8-14 de gestación. Hay evidencia de que la exposición intrauterina a eventos estresantes, disruptores endocrinos, fármacos y otros tóxicos puede repercutir sobre el desarrollo de la DAG y sobre la salud reproductiva en la edad adulta. Además, se considera que la DAG se mantiene estable durante la edad adulta.

Objetivos de esta tesis: 1) realizar una revisión sobre las aplicaciones clínicas y nomenclaturas relacionadas con la DAG, 2) evaluar si se producen cambios en la DAG durante el embarazo y 3) estudiar si existe relación entre la DAG, la frecuencia de episiotomía intraparto y la forma de finalización del parto.

Material y método: se ha realizado una revisión bibliográfica sobre la evidencia disponible en relación con la DAG en humanos, aplicaciones clínicas y nomenclaturas. Además, se ha realizado un estudio observacional prospectivo en 214 mujeres gestantes. Se obtuvieron mediciones de la DAG ( $DAG_{AC}$ : ano-clítoris;  $DAG_{AF}$ : ano-horquilla), del peso e índice de masa corporal (IMC) en cada trimestre. Se estudiaron la relación entre la DAG, la forma de finalización del parto, la frecuencia de episiotomía y la influencia de la actividad física materna en el parto.

**Resultados:** el desarrollo de la DAG podría verse modificado por la exposición intrauterina a sustancias que actúan como disruptores endocrinos durante la VPM de la gestación. Se ha relacionado una DAG acortada o alargada con diferentes patologías del

aparato reproductor, tanto en varones como en mujeres. Además, esta distancia recibe diferentes nomenclaturas según el contexto de estudio: distancia anogenital, cuerpo perineal, hiato genital, etc.

Se encontró que la  $DAG_{AC}$  se fue alargando progresivamente durante el embarazo (primer trimestre (T1):  $87,69 \pm 13,14$  mm; tercer trimestre (T3):  $91,95 \pm 13,25$  mm;  $p < 0,001$ ), mientras que la  $DAG_{AH}$  no sufrió cambios significativos (T1:  $28,37 \pm 6,94$  mm; T3:  $28,94 \pm 6,7$  mm). Finalmente, al ajustar por IMC, ninguna de las medidas mostró una modificación estadísticamente significativa en los distintos trimestres.

Además, los resultados del estudio realizado sugieren que valores de  $DAG_{AH}$  en T1 por debajo de 25,89mm podrían indicar la necesidad de realizar una episiotomía (S 72% y E 50,5%) y valores de  $DAG_{AC}$  en T3 por debajo de 89,75 mm podrían indicar la necesidad de realizar una episiotomía intraparto (S 92,3%, E 67,7% y VPN 94%).

Se ha encontrado una correlación entre la  $DAG_{AH}$  y la  $DAG_{AC}$  en T3 y la frecuencia de parto eutócico. La  $DAG_{AC}$  en T3, ajustada por peso materno, paridad y peso del recién nacido, con valores por debajo de 89,4 mm, podría indicar la necesidad de instrumentar el parto (AUC 0,75, S 62,5%, E 78,2% y VPN 80%).

Nuestro estudio confirma que el parto instrumentado se correlaciona con mayor frecuencia de episiotomía. No hemos encontrado relación entre la actividad física materna y la episiotomía o el tipo de parto.

**Conclusión:** nuestros hallazgos muestran que la DAG tiene implicaciones importantes en la práctica clínica y futura investigación. En la clínica, la medición de la DAG podría aportar precisión a los diagnósticos relacionados con el aparato reproductor, aunque convendría unificar la nomenclatura relacionada con esta medida.

Además, los resultados sugieren que ni la  $DAG_{AH}$  ni la  $DAG_{AC}$  cambian durante el embarazo. La  $DAG_{AH}$ , además, permitiría obtener una medida significativa en cualquier momento de la gestación sin necesidad de tener en cuenta el IMC y podría ser utilizada como biomarcador de la exposición hormonal fetal intraútero. Finalmente, la  $DAG_{AH}$  en T1 y la  $DAG_{AC}$  en T3 ajustada por el peso materno, paridad y peso fetal podrían discriminar moderadamente la presencia de episiotomía y la  $DAG_{AH}$  y la  $DAG_{AC}$  en T3 podrían discriminar moderadamente la presencia de parto vaginal instrumentado.

**Palabras clave:** distancia anogenital (DAG), exposición intrauterina, aplicaciones clínicas, embarazo, parto, episiotomía.

### ***1.1.Abstract.***

**Introduction:** anogenital distance (AGD) is an anthropometric measure that has great potential as a marker of prenatal development and is related to health in humans. It presents sexual dimorphism in placental mammals and is determined by intrauterine hormonal influence, especially during the “male programming window”, between weeks 8-14 of gestation. There is evidence that intrauterine exposure to stressful events, endocrine disruptors, drugs and other toxins can impact the development of AGD and reproductive health in adulthood. Furthermore, AGD is considered to remain stable during adulthood.

Objectives of this thesis: 1) to carry out a review of the clinical applications and nomenclatures related to AGD, 2) to evaluate whether changes occur in AGD during pregnancy and 3) to study if there is a relationship between AGD and the frequency of intrapartum episiotomy and the method of finalisation of delivery.

**Material and method:** a bibliographic review has been carried out on the available evidence in relation to AGD in humans, clinical applications and nomenclatures. In addition, a prospective observational study was carried out on 214 pregnant women. Measurements of AGD (AGD<sub>AC</sub>: anus-clitoris; AGD<sub>AF</sub>: anus-fork), weight and body mass index (BMI) were obtained in each trimester. The relationship between AGD, the method of finalisation of delivery, the frequency of episiotomy and the influence of maternal physical activity on childbirth were studied.

**Results:** the development of AGD could be modified by intrauterine exposure to substances that act as endocrine disruptors during the MPV of pregnancy. A shortened or elongated AGD has been related to different pathologies of the reproductive system, both

in men and women. Furthermore, this distance receives different nomenclatures depending on the context of study: anogenital distance, perineal body, genital hiatus, etc.

It was found that the AGD<sub>AC</sub> progressively lengthened during pregnancy (first trimester (T1):  $87.69 \pm 13.14$  mm; third trimester (T3):  $91.95 \pm 13.25$  mm;  $p < 0.001$ ), while the DAG<sub>AF</sub> did not undergo significant changes (T1:  $28.37 \pm 6.94$  mm; T3:  $28.94 \pm 6.7$  mm). Finally, when adjusting to BMI, none of the measures showed a statistically significant change in the different quarters.

Furthermore, the results of the study carried out suggest that AGD<sub>AF</sub> values in T1 below 25.89 mm could indicate the need to perform an episiotomy (S 72% and E 50.5%) and AGD<sub>AC</sub> values in T3 below 89.75 mm could indicate the need to perform an intrapartum episiotomy (S 92.3%, E 67.7% and NPV 94%).

A correlation has been found between AGD<sub>AF</sub> and AGD<sub>AC</sub> in T3 and the frequency of eutocic delivery. The AGD<sub>AC</sub> in T3, adjusted to maternal weight, parity and weight of the newborn, with values below 89.4 mm, could indicate the need for an instrumental delivery (AUC 0.75, S 62.5%, E 78, 2% and NPV 80%).

Our study confirms that instrumental delivery is correlated with a higher frequency of episiotomy. We have found no relationship between maternal physical activity and episiotomy or type of delivery.

**Conclusion:** Our findings show that AGD has important implications for clinical practice and future research. In the clinic, the measurement of AGD could provide precision to diagnoses related to the reproductive system, although it would be advisable to unify the nomenclature related to this measurement.

Furthermore, the results suggest that neither AGD<sub>AF</sub> nor AGD<sub>AC</sub> change during pregnancy. Furthermore, the AGD<sub>AF</sub> would allow obtaining a significant measurement at

any time during gestation without the need to take BMI into account and could be used as a biomarker of intrauterine fetal hormonal exposure. Finally,  $AGD_{AF}$  in T1 and  $AGD_{AC}$  in T3 adjusted for maternal weight, parity and fetal weight could moderately discriminate the presence of episiotomy and  $AGD_{AF}$  and  $AGD_{AC}$  in T3 could moderately discriminate the presence of instrumental vaginal delivery.

**Keywords:** anogenital distance (AGD), intrauterine exposure, clinical applications, pregnancy, childbirth, episiotomy.

## **2. INTRODUCCIÓN.**

La distancia anogenital es una medida antropométrica que en los últimos años está siendo objeto de estudio de muchos investigadores. ¿Por qué?, pues, probablemente, porque ha supuesto el descubrimiento de un marcador antropométrico muy relacionado con multitud de hitos del desarrollo fetal, marcadores de función reproductiva en adultos y patologías tanto en hombres como en mujeres, algunas todavía por dilucidar.

El término antropometría proviene del griego *anthropos* (hombre) y *metrikos* (medida) y trata del estudio cuantitativo de las características físicas del hombre. El interés por conocer las medidas y proporciones del cuerpo humano es muy antiguo. Los egipcios ya aplicaban una fórmula fija para la representación del cuerpo humano con unas reglas muy rígidas. Actualmente, la antropometría es una disciplina fundamental en el ámbito laboral, tanto en relación con la seguridad como con la ergonomía (1). Pero también tiene aplicación en el ámbito de las ciencias de la salud, ya que su estudio nos permite avanzar en el conocimiento de la fisiología humana y también de la patología (2–7).

### **CONCEPTO DE DISTANCIA ANOGENITAL.**

Además de tener importantes implicaciones clínicas, la distancia anogenital (DAG) es una medida antropométrica fácilmente accesible y no invasiva. Se han descrito dos modalidades para tomar las medidas de la DAG, en litotomía y en piernas de rana; se ha comprobado que ambos métodos son consistentes y adecuados para los estudios epidemiológicos, y se pueden usar dependiendo de los recursos médicos disponibles, el entorno clínico y la población (8).

Sin embargo, no hay una definición única de la DAG. Numerosos autores han colaborado en la elaboración del vocabulario relacionado con la DAG y por ello disponemos de multitud de conceptos relacionados, aunque las medidas que más se utilizan hoy en día en el ámbito clínico son, en los varones, la distancia desde el ano hasta el punto más posterior de la línea media del escroto ( $DAG_{AS}$ ) (9) y la distancia desde el ano hasta el punto más superior de la línea central de la unión pene-púbica ( $DAG_{AP}$ ) (10); en las mujeres, la distancia desde el ano hasta el margen superior del clítoris ( $DAG_{AC}$ ) y la distancia desde el ano hasta la horquilla vulvar ( $DAG_{AH}$  o  $DAG_{AF}$ , por sus siglas en inglés) (8,11) y, en recién nacidos, además de las anteriores, el IAG (índice ano-genital) (12). Además, la DAG está relacionada con el sistema de cuantificación del prolapso de los órganos del suelo pélvico (POP-Q), y éste también recoge conceptos como el de “hiato genital” (gh, por sus siglas en inglés) (13), comprendido desde el centro del meato uretral hasta la línea media posterior del himen y “cuerpo perineal” (pb, por sus siglas en inglés) desde el margen posterior del hiato urogenital hasta el centro del ano (13,14).

Observar esta diversidad en cuanto a nomenclatura y forma de medir la DAG nos llevó a evidenciar la necesidad de estandarizar estas medidas.

Muchos trabajos sobre la distancia anogenital se basan en modelos animales, pero cada vez son más las publicaciones que se pueden encontrar sobre observaciones e intervenciones realizadas en humanos, que aportan inconmensurable valor al conocimiento científico del área de la salud y, más concretamente, de la salud reproductiva.

Actualmente, sabemos que distancia anogenital es una medida de dimorfismo sexual en el desarrollo genital determinado por la influencia hormonal intrauterina, especialmente por la acción androgénica durante la llamada “ventana de programación

masculina” (periodo previo a las 11-13 semanas de gestación) (15,16), dentro del cual deben actuar los andrógenos para asegurar un correcto desarrollo posterior del aparato reproductor masculino (17).

Como decíamos, es una medida dimórfica sexual y, en humanos, las diferencias en la distancia anogenital entre sexos son evidentes a las 13-14 semanas de gestación, alcanzando su diferencia normal (el doble en hombres que en mujeres) a las 17-20 semanas de gestación. Esta diferencia está claramente establecida en los niños a partir del nacimiento (9,18,19).

#### **LA DISTANCIA ANOGENITAL DURANTE EL DESARROLLO FETAL.**

La medición de la DAG de los fetos mientras aún se encuentran en el útero es factible. Estas medidas evalúan la normalidad de la región perineal del feto y pueden ayudar a detectar anomalías genitales (20). También puede ayudarnos a diagnosticar el sexo del feto de forma más precoz (entre las 11 semanas y las 13 semanas y 6 días) (21). Esto podría tener interés clínico, particularmente en el contexto de las enfermedades ligadas al cromosoma X.

Además, la exposición intrauterina a eventos estresantes, disruptores endocrinos, fármacos, etc., puede tener repercusión sobre el desarrollo de la DAG y sobre la salud reproductiva en la edad adulta. Recientemente, la DAG ha sido identificada como uno de los parámetros clave para los estudios de toxicidad reproductiva en humanos por la *US Environmental Protection Agency* (Agencia de protección del medio ambiente de Estados Unidos) (22).

## **DISTANCIA ANOGENITAL COMO MARCADOR DE ESTRÉS INTRAUTERINO Y DE EXPOSICIÓN TÓXICA.**

En cuanto la exposición prenatal a **sucesos estresantes**, ha sido demostrado por algunos autores que se relaciona con virilización de la DAG en las niñas (23).

En lo referente a la exposición intrauterina a **disruptores endocrinos** (sustancias químicas que tienen la capacidad de interferir con la función hormonal normal):

- La exposición intrauterina a los **bifenilos policlorados (PCB)** puede estar asociada con una DAG reducida en recién nacidos varones (24).
- La exposición durante la gestación al **bisfenol A (BPA)** durante el embarazo está asociada a una DAG más corta en los recién nacidos varones (25) y está asociada con una DAG más corta en las niñas (26).
- Se ha encontrado una relación inversa entre la exposición prenatal a los **ftalatos** anti-androgénicos y una DAG (DAG<sub>AS</sub> y DAG<sub>AC</sub>) más corta en los bebés, tanto en varones como en mujeres (10,27–29).
- Los niveles elevados de **sustancias perfluoroalquiladas (PFAS)** en plasma y líquido seminal se correlacionan con una reducción de la DAG (30) y la exposición prenatal se ha asociado con una reducción de la DAG en niñas (31), aunque algunos autores han encontrado resultados opuestos, relacionando la exposición prenatal con un aumento de la DAG en niñas (32).

En cuanto al consumo de **fármacos**, hemos encontrado referencia de algunos autores a una relación entre el consumo de **paracetamol** por parte de la madre durante la gestación y una reducción en la DAG de los recién nacidos varones (31,33), aunque otros

autores no han conseguido replicar estos hallazgos (34). Por otro lado, en relación con los **corticoesteroides**, actualmente, no disponemos de evidencia sobre los efectos de estos fármacos en la DAG de los humanos, aunque los estudios realizados en modelos animales han relacionado el uso de la dexametasona con una reducción de la DAG en los varones (35) y la administración de betametasona con resultados similares (36).

Otra familia de fármacos frecuentemente utilizados en el embarazo son los **progestágenos**. La evidencia disponible refleja que la exposición prenatal a progestágenos sintéticos antiandrogénicos se asoció con una DAG más corta en los hombres (es decir, feminización) (37).

Los fármacos antimicóticos también son ampliamente utilizados por las mujeres embarazadas para tratar infecciones por hongos durante la gestación, entre los más usados se encuentran el **ketoconazol**, que, en **modelos animales**, ha demostrado acortar la DAG en recién nacidos machos (38) y el **clotrimazol**, el cual, en estudios realizados en **ratones** tratados con dosis equivalentes a las utilizadas habitualmente en humanos, no se han observados cambios morfológicos evidentes en el sistema reproductivo, ni DAG masculina más corta (39).

En lo referente a la exposición tóxica, cabe hablar sobre el **tabaco y el alcohol**. El tabaquismo durante la gestación se ha relacionado un aumento de la DAG en recién nacidas mujeres (40) y también en recién nacidos varones, sin encontrarse cambios en los niveles de testosterona materna circulante (41,42). Por otra parte, el consumo de alcohol de padres y madres en los 3 meses previos a la concepción también puede estar asociado con una DAG más corta de los hijos, lo cual indica que el consumo de alcohol puede tener un efecto adverso en su desarrollo reproductivo (43)

Además, hemos encontrado referencias a la influencia de la **dieta materna** durante la gestación sobre la DAG de los recién nacidos. La dieta rica en alimentos ultraprocesados se relacionó con una DAG más corta en recién nacidos varones (44) y la dieta alta en grasa se relacionó con una DAG<sub>AH</sub> más larga en niñas recién nacidas (45).

#### **ALTERACIONES DEL DESARROLLO DE LA DISTANCIA ANOGENITAL.**

Las alteraciones en el desarrollo de la DAG se encuentran íntimamente relacionadas con las **malformaciones congénitas** que afectan al sistema reproductor. Entre ellas, se encuentra el **síndrome de Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser**, que se ha relacionado con una DAG<sub>AH</sub> más larga en niñas (46). Es importante también hablar la **hiperplasia adrenal congénita**, la causa más frecuente de ambigüedad genital en las mujeres, que produce virilización y aumento de la DAG<sub>AH</sub> (47).

En varones, es interesante hablar del **síndrome de disgenesia testicular**, un amplio abanico de anomalías del desarrollo sexual que incluye criptorquidia, hipospadias, oligo/azoospermia, el tumor testicular de células germinales y, según algunos autores, el acortamiento de la distancia anogenital (18). En este contexto, se cree que la DAG es significativamente más corta en la población de recién nacidos varones con **criptorquidia** que en la población general, por tanto, la DAG podría servir como un importante biomarcador para la alteración de la acción androgénica durante la etapa de virilización (48). Por otro lado, la DAG también está relacionada con el tamaño del pene al nacer, con una correlación positiva (49) y las **hipospadias** conllevan una reducción en la DAG (50,51). En cuanto al **cáncer testicular**, se ha observado una DAG<sub>AS</sub> más corta en los pacientes afectados que en los controles sanos (52).

En la infancia también tiene una gran importancia el conocido como **ano anterior ectópico**. Para su valoración y diagnóstico utilizamos la medida del IAG (índice anogenital). Es más frecuente en niñas que en varones y tiene gran implicación clínica por su relación con las dificultades en la evacuación fecal.

### **RECIÉN NACIDOS Y NIÑOS: DISTANCIA ANOGENITAL.**

Por otro lado, algunos autores han intentado identificar algunas **características maternas** que se relacionen con la DAG al nacimiento. La edad materna se ha relacionado positivamente con la DAG<sub>AP</sub> en los niños varones, en madres multíparas se han encontrado recién nacidos varones con DAG<sub>AS</sub> más corta (correlación negativa entre el número de partos anteriores y la DAG<sub>AS</sub>), los valores de DAG ajustados en varones y mujeres también están asociados con la duración de la gestación (53) y se ha demostrado que existe también una correlación positiva entre la DAG de los niños y la duración de la lactancia materna (54).

Por tanto, la DAG podría ser un marcador más no invasivo de la acción androgénica durante VPM y más fiable que la longitud del pene para predecir los resultados reproductivos en humanos (55,56).

También, por otro lado, se ha confirmado una correlación positiva entre la testosterona sérica total en recién nacidos y la DAG (57).

## **DISTANCIA ANOGENITAL EN LA EDAD ADULTA.**

Ya en la edad adulta, DAG<sub>AS</sub> podría proporcionar una medida del desarrollo y funcionalidad genital (58) y se han llevado a cabo estudios en **humanos** que han demostrado la relación clínica positiva entre la distancia y el potencial reproductivo en **varones** (5,50,59–61); se ha relacionado una DAG más larga con la **fertilidad** (2,62), una DAG<sub>AS</sub> (63) y una DAG<sub>AP</sub> (64) más corta con una peor calidad seminal. Sin embargo, algunos autores no han podido confirmar estos hallazgos en sus observaciones (65–67).

Además, se ha estudiado la relación entre la DAG y uno de los cánceres más frecuentes en hombres: el **cáncer de próstata**. Se ha encontrado que los hombres con cáncer de próstata tienen una DAG más corta (68) y tener una DAG<sub>AP</sub> y una DAG<sub>AS</sub> más cortas se asocia con un mayor riesgo (2,6 y 3,2 veces, respectivamente) de padecer cáncer de próstata (69). Sin embargo, el pronóstico del cáncer de próstata se ha relacionado con una DAG<sub>AS</sub> más larga, lo que sugiere que a una exposición androgénica prenatal más alta, mayor gravedad de cáncer de próstata (70,71).

En cuanto a las **mujeres adultas**, se ha planteado que la DAG pudiera constituir un biomarcador de **reserva ovárica** y **respuesta a la estimulación ovárica** controlada; se ha encontrado que la medición de la DAG<sub>AC</sub> para la predicción de una respuesta ovárica deficiente fue comparable a los marcadores clásicos de reserva ovárica, como recuento de folículos antrales y hormona antimülleriana (72). DAG más corta se asocia también con el **fallo ovárico precoz** (FOP) idiopático (73). También se ha observado que la DAG cambia a lo largo de la vida de la mujer y que es más corta entre las mujeres posmenopáusicas en comparación con las mujeres premenopáusicas (74).

En relación con las patologías hormonodependientes en la mujer, tienen relevancia la endometriosis y el síndrome de ovario poliquístico.

Los datos sugieren que la  $DAG_{AH}$  está fuerte y negativamente asociada con la presencia y la gravedad de la **endometriosis** (7,75). Aunque algunos autores no han conseguido reproducir estos hallazgos (76).

Por otro lado, la literatura refleja con claridad que la DAG de las mujeres con **síndrome de ovario poliquístico** es más larga que en las mujeres sin síndrome de ovario poliquístico (77–82). También se ha observado que las hijas recién nacidas de mujeres que padecen SOP tenían una DAG más larga (83) y que los fetos de madres diagnosticadas de SOP era significativamente más larga que la de los fetos de madres sin SOP (84).

En algunos estudios realizados en mujeres **menopáusicas** se ha observado que la DAG era considerablemente más corta que en mujeres premenopáusicas (74).

Como decíamos anteriormente, la DAG está relacionada con el sistema de cuantificación del prolapso de los órganos del suelo pélvico (POP-Q) y éste también recoge conceptos como el de “hiato genital” (gh, por sus siglas en inglés) (13), comprendido desde el centro del meato uretral hasta la línea media posterior del himen y “cuerpo perineal” (pb, por sus siglas en inglés) desde el margen posterior del hiato urogenital hasta el centro del ano (13,14). La medida clínica del hiato genital y del cuerpo perineal (gh + pb) puede estar relacionada con la avulsión del músculo elevador del ano en el prolapso de los órganos pélvicos, incluso puede ayudar a identificar a las mujeres con avulsión del elevador que tienen mayor riesgo de recurrencia del prolapso tras la corrección quirúrgica (85). También se ha observado una  $DAG_{AH}$  notablemente más corta en pacientes con prolapso sintomático de órganos pélvicos y esta misma distancia siendo considerablemente más larga en pacientes sin prolapso, además, se encontró un gh más largo, comparado con el de las pacientes control (13,86,87).

En lo referente a la cirugía estética genital y la disforia de género, se ha estudiado que la maduración del cerebro del feto está fuertemente influenciada por el ambiente hormonal intrauterino hiperandrogénico (88), la medida de la DAG podría ser útil en la detección de estos sujetos.

Por otro lado, estandarizar la medición de la DAG podría ayudar también a determinar cómo se espera que sean unos genitales normales, algo muy interesante en cirugía estética genital (89–94).

Nuestro análisis muestra que la DAG tiene implicaciones importantes de prevención, práctica clínica y futura investigación en muchos campos. Se necesita más investigación para estandarizar la nomenclatura de este segmento (DAG o cuerpo perineal o longitud perineal o índice anogenital), para definir si solo el segmento  $DAG_{AH}$  es el marcador realmente útil en la práctica clínica y para validar su aplicación en esta.

### **3. JUSTIFICACIÓN.**

La DAG constituye un marcador antropométrico no invasivo y accesible de la exposición hormonal intrauterina. Los ginecólogos, en nuestra práctica clínica diaria, encontramos pacientes con patologías y condiciones que sabemos que pueden tener relación con la DAG y un origen común intrauterino. Sobre este tema se barajan numerosas hipótesis en el mundo científico que multitud de investigadores se esfuerzan por confirmar con sus observaciones y estudios. Sin embargo, hay una población sobre la que no se ha estudiado la distancia anogenital: las mujeres gestantes.

Por ello, decidimos diseñar un estudio en una cohorte de mujeres embarazadas que nos diese la oportunidad de investigar los cambios antropométricos asociados al embarazo y, más concretamente, los cambios en la distancia anogenital. Además, estudiamos la relación entre la DAG y su relación con la probabilidad de episiotomía intraparto y de parto instrumentado. De esta forma, pretendemos aportar nuestro grano de arena para la ampliación del conocimiento científico.

Además, nos pareció especialmente interesante realizar una revisión de la literatura publicada en los últimos años sobre la distancia anogenital en humanos, con intención de repasar y actualizar la evidencia recogida sobre este marcador antropométrico que, creemos, todavía tiene mucho que aportar a la investigación y las ciencias de la salud.

#### **4. OBJETIVOS.**

1. Realizar una revisión literaria sobre la evidencia científica disponible en la actualidad en relación con la DAG en humanos.
2. Evaluar si se producen modificaciones de la DAG durante la gestación. Para ello, comparamos las medidas de la DAG en los tres trimestres de gestación en una cohorte de mujeres embarazadas.
3. Evaluar si existe asociación entre la DAG y la frecuencia de episiotomía intraparto y entre la DAG y la instrumentación del parto.



## CAPÍTULO 1.

### DISTANCIA ANOGENITAL (DAG), DISTANCIA PERINEAL O CUERPO PERINEAL: ASPECTOS EMBRIOLÓGICOS E IMPLICACIONES CLÍNICAS.

<b>1.</b>	<b>INTRODUCCIÓN</b> .....	<b>40</b>
1.1	Concepto de distancia anogenital (DAG) .....	40
1.2	La DAG durante el desarrollo fetal y su aplicabilidad clínica	41
<b>2.</b>	<b>REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA</b> .....	<b>43</b>
<b>3.</b>	<b>FORMACIÓN EMBRIOLÓGICA DE LOS GENITALES</b> .....	<b>44</b>
3.1	Formación de los genitales internos. ....	44
3.2	Formación de los genitales externos.....	46
<b>4.</b>	<b>CONCEPTO DE DISTANCIA ANOGENITAL (DAG), PERINEO O CUERPO PERINEAL: DIFERENTES NOMENCLATURAS Y ESTANDARIZACIÓN.</b> .....	<b>53</b>
<b>5.</b>	<b>IMPLICACIONES Y APLICACIONES CLÍNICAS DE LA DAG, DESDE DIFERENTES PUNTOS DE VISTA</b> .....	<b>63</b>
5.1	Desarrollo intrauterino de la DAG .....	63
5.1.1.	La DAG como marcador de estrés intrauterino. ....	65
5.1.2.	La DAG como marcador de exposición tóxica. ....	67
5.1.2.1.	Disruptores endocrinos: efectos sobre la DAG .....	67
5.1.2.1.1.	Bifenilos policlorados (BCPs). ....	69
5.1.2.1.2.	Sustancias perfluoroalquiladas (PFAS) .....	70
5.1.2.1.3.	Ésteres de difenilo polibromados (PBDEs) .....	72
5.1.2.1.4.	Bisfenol A (BPA) .....	73
5.1.2.1.5.	Ftalatos o ésteres de ftalato (PAE) .....	75
5.1.2.1.6.	Otros disruptores endocrinos .....	78

5.1.2.2. Fármacos y DAG .....	82
5.1.2.2.1. DAG y paracetamol .....	82
5.1.2.2.2. DAG y corticoides .....	83
5.1.2.2.3. DAG y progestágenos .....	84
5.1.2.2.4. DAG y antifúngicos .....	85
5.1.2.3. Tabaco y DAG .....	87
5.1.2.4. Alcohol y DAG .....	88
5.1.2.5. DAG y su relación con la dieta materna .....	89
5.2. La DAG en la infancia .....	90
5.2.1. Estados intersexuales .....	94
5.2.1.1. Disforia de género .....	99
5.2.2. Malformaciones congénitas .....	100
5.3. La DAG y sus implicaciones en la vida adulta .....	104
5.3.1. Varones adultos .....	104
5.3.1.1. DAG y potencial reproductivo en varones .....	104
5.3.1.2. DAG y su relación con tumores del aparato reproductor ...	107
5.3.1.3. DAG y desarrollo del síndrome metabólico .....	110
5.3.2. DAG en mujeres adultas .....	111
5.3.2.1. DAG y potencial reproductivo en mujeres .....	111
5.3.2.2. Patología ginecológica hormonodependiente .....	114
5.3.2.2.1. DAG y endometriosis.....	114
5.3.2.2.2. DAG y el síndrome de ovario poliquístico (SOP) .....	116
5.3.2.2.3. DAG y menopausia .....	118
5.3.2.3. Patología ginecológica no hormonodependiente .....	119

5.3.2.3.1. DAG y su relación con el prolapso de órganos pélvicos ....	119
5.3.2.4. DAG en relación con la cirugía estética genital .....	123
<b>6. BIBLIOGRAFÍA .....</b>	<b>126</b>

## **1. INTRODUCCIÓN.**

La distancia anogenital o distancia entre el ano y los genitales externos es una medida antropométrica que en los últimos años está siendo objeto de estudio de múltiples investigaciones. ¿Por qué?, pues, probablemente, porque ha supuesto el descubrimiento de un marcador antropométrico muy relacionado con multitud de hitos del desarrollo fetal, marcadores de función reproductiva en adultos y patologías tanto en hombres como en mujeres, algunas todavía por dilucidar.

El término antropometría proviene del griego *anthropos* (hombre) y *metrikos* (medida) y trata del estudio cuantitativo de las características físicas del ser humano. El interés por conocer las medidas y proporciones del cuerpo humano es muy antiguo. Los egipcios ya aplicaban una fórmula fija para la representación del cuerpo humano con unas reglas muy rígidas. Actualmente, la antropometría es una disciplina que tiene aplicación en el ámbito de las ciencias de la salud, ya que su estudio nos permite avanzar en el conocimiento de la fisiología humana y también de la patología (2–7).

### **1.1. Concepto de distancia anogenital (DAG).**

La distancia anogenital (DAG) es la distancia comprendida entre los genitales externos y el ano; constituye un marcador de desarrollo genital que presenta un dimorfismo sexual en mamíferos placentarios, determinado por la influencia hormonal intrauterina, especialmente por la acción androgénica durante la llamada “ventana de programación masculina” (VPM) (periodo comprendido entre las 8 y las 14 semanas de gestación) (15,16,95), dentro del cual deben actuar los andrógenos para asegurar un correcto desarrollo posterior del aparato reproductor masculino (17).

Constituye una medida antropométrica fácilmente accesible y no invasiva que puede aportar incommensurable valor al conocimiento científico del área de la salud y, más concretamente, de la salud reproductiva, aplicándose a la práctica clínica, a estudios epidemiológicos o a cualquier investigación relacionada.

Muchos trabajos sobre la DAG se basan en modelos animales, pero cada vez son más las publicaciones que tratan sobre observaciones e intervenciones realizadas en humanos.

Sin embargo, no hay una definición única de la DAG. Numerosos autores han colaborado en la elaboración del vocabulario relacionado con la DAG y por ello disponemos de multitud de conceptos conexos, dependiendo de los especialistas que las utilicen (ginecólogos, biólogos, epidemiólogos, urólogos...).

Aunque el objeto principal de nuestro trabajo es la DAG, hablaremos de otras medidas antropométricas relacionadas, como, por ejemplo, la proporción 2D:4D (la razón entre el segundo y el cuarto dedo de la mano) que también se considera un indicador de la exposición a los andrógenos durante el desarrollo fetal (96–98).

## **1.2. La DAG durante el desarrollo fetal y su aplicabilidad clínica.**

Como veremos, hoy en día es posible realizar la medición de la DAG de los fetos mediante ecografía. Estas medidas evalúan la normalidad de la región perineal del feto y pueden ayudar a detectar anomalías genitales (20) y determinar el sexo del feto de forma más precoz (entre las 11 y las 13 semanas y 6 días) (21), por lo que podría tener un gran interés clínico en el campo de la Obstetricia.

Además, sabemos que la exposición intrauterina a eventos estresantes, disruptores endocrinos, fármacos, etc., puede tener repercusión sobre el desarrollo de la DAG y,

posteriormente, sobre la salud reproductiva en la edad adulta. Recientemente, la DAG ha sido identificada como uno de los parámetros clave para los estudios de toxicidad reproductiva humana por la *US Environmental Protection Agency* (Agencia de protección del medio ambiente de Estados Unidos) (22).

En este trabajo, hemos investigado cuáles son las exposiciones prenatales que pueden alterar el desarrollo de la DAG y también cuál es la relación entre la DAG y diferentes patologías relacionadas con el aparato reproductor en la vida adulta: cáncer testicular, cáncer de próstata, endometriosis, síndrome del ovario poliquístico, prolapso de órganos pélvicos, disforia de género... Además, hemos puesto en común las relaciones conocidas hasta la actualidad entre la DAG y la disfunción reproductiva, tanto en hombres como en mujeres.

En conclusión, nos hemos propuesto reunir los conceptos relacionados con la DAG y su aplicabilidad clínica, además de investigar lo que se conoce acerca de este tema hasta el día de hoy.

## 2. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA.

Realizamos una búsqueda bibliográfica en la base de datos PubMed. Utilizamos las palabras clave “anogenital distance”, en inglés, obteniendo 966 registros inicialmente.

Los artículos elegibles para su inclusión en este trabajo fueron los disponibles en línea, escritos en inglés y en español y publicados en los últimos 5 años (desde 2018 hasta 2023, ambos incluidos), con intención de acceder a la información más actualizada, y obtuvimos 284 registros sobre los que trabajar.

Tras revisar los resúmenes (*abstract*) de todos ellos, se excluyeron:

- Duplicados.
- Cartas al editor.
- Resumen no accesible.
- No tratan sobre la distancia anogenital.
- Casos únicos reportados.
- Información no relevante en humanos (p. ej., sustancias o fármacos de uso exclusivamente veterinario).
- Estudios *in vitro* sin aplicabilidad clínica.

Finalmente, recogemos en este trabajo la información de los 88 artículos que fueron seleccionados. Aunque, durante el proceso de investigación, también se incluyeron artículos relacionados relevantes de fechas anteriores.

### **3. FORMACIÓN EMBRIOLÓGICA DE LOS GENITALES.**

Este apartado es clave para que podamos entender cómo se determina la DAG y cómo se puede alterar, en el contexto de alteraciones del desarrollo sexual fetal.

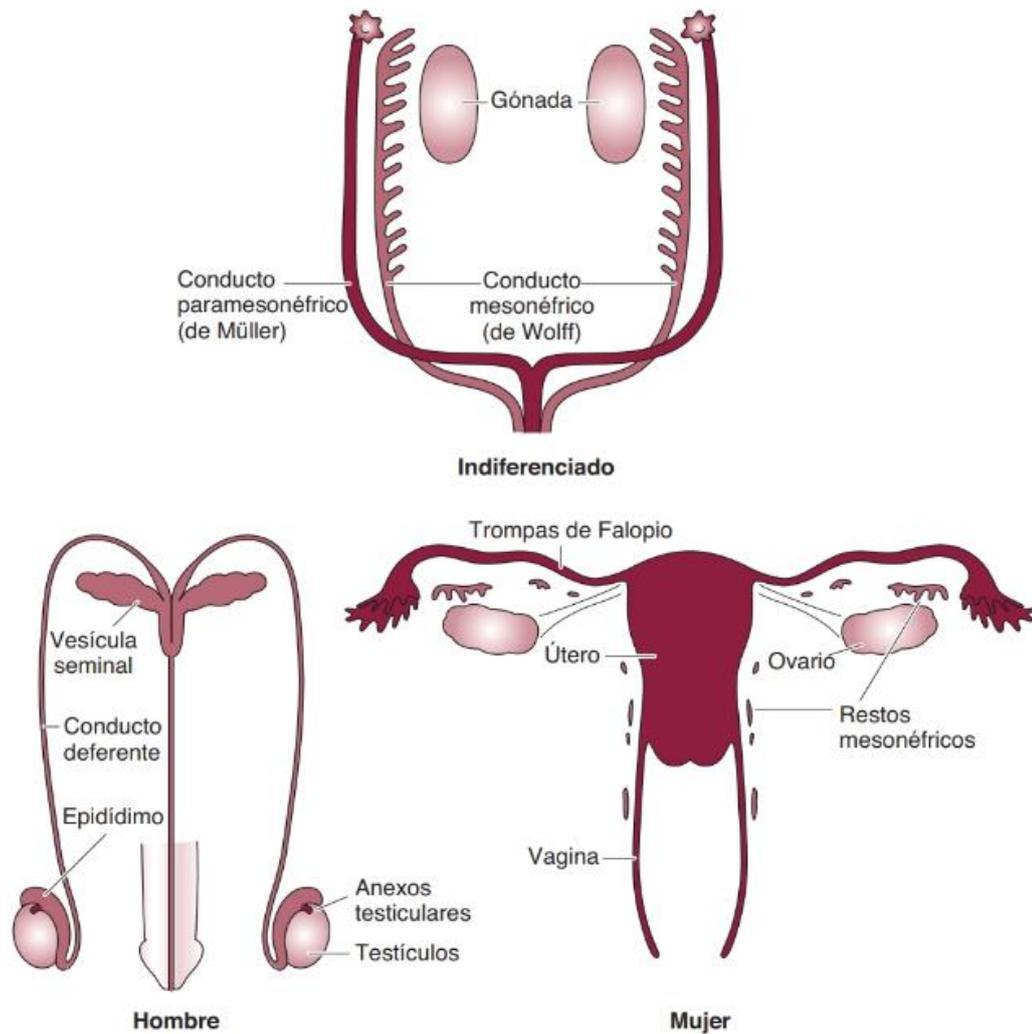
La diferenciación sexual consiste en una serie de eventos programados y regulados genética y hormonalmente que transforman las gónadas y los genitales indiferentes en estructuras específicas del sexo. El sistema reproductivo de los mamíferos consta de la gónada, dos sistemas de conductos genitales, a saber, los conductos de Müller y de Wolff, y una abertura común para el tracto genital y urinario hacia el exterior a través de los pliegues genitales (99).

#### **3.1. Formación de los genitales internos.**

El sexo cromosómicamente masculino (XY) es lo que determina el sexo gonadal. Para la diferenciación testicular, se necesita la presencia del gen TDF (factor determinante del testículo) y de la región SRY, ambas en el brazo corto del cromosoma Y. La diferenciación de los testículos ocurre cuando se forman las células de Sertoli, las espermatogonias y las células de Leydig. En lo referente a los genitales internos, en el varón, las células de Leydig comienzan a producir testosterona, que estimula el desarrollo de los conductos de Wolff, de los que derivan las vesículas seminales, el epidídimo, los conductos deferentes y los conductos eyaculadores. Las células de Sertoli producen hormona antimülleriana (HAM), que inhibe la formación de las estructuras derivadas de los conductos de Müller. La acción de la testosterona y de la HAM es paracrina, es decir, cada gónada influye selectivamente en la formación de los genitales internos ipsilaterales (100) (Figura 1).

En los embriones cromosómicamente femeninos (XX), ante la ausencia del cromosoma Y y, por tanto, de testosterona y de hormona antimülleriana, se desarrollará el conducto de Müller que dará lugar a los genitales internos femeninos (trompas, útero y tercio superior de la vagina). Por su parte, el conducto de Wolff (aunque necesario inicialmente para el correcto desarrollo del conducto de Müller), se atresiará, no desarrollándose los órganos que de él derivan. La ausencia de testosterona favorece la diferenciación de los genitales externos en sentido femenino, dando lugar al clítoris, labios mayores y menores (100).

Por tanto, la diferenciación en sentido masculino es activa y precisa de la acción de la testosterona, mientras que la diferenciación femenina es pasiva y puede producirse en ausencia de ovarios.



**Figura 1.** Ilustración sobre el desarrollo de los genitales internos en la vida fetal, desde el estadio bipotencial hasta alcanzar la diferenciación masculina o femenina.

Extraída de Taylor H, Pal L, Sell E. Speroff. *Endocrinología ginecológica clínica y esterilidad*. 9th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer Health; 2020 (102).

### 3.2. Formación de los genitales externos.

El desarrollo de los genitales externos es un proceso complicado que implica una constelación de eventos morfogenéticos individuales dispares. Los genitales externos en

humanos están formados por el pene, el escroto, el clítoris, los labios mayores y los labios menores.

Es interesante destacar que, mientras que los genitales internos en el varón y en la mujer derivan de estructuras embrionarias diferentes (conductos de Wolff y conductos de Müller), en el caso de los genitales externos se originan de las mismas estructuras en ambos casos (100).

En el estadio bipotencial que persiste hasta la semana 9 de gestación, los genitales externos consisten en un tubérculo genital, un seno urogenital y pliegues o prominencias labioescrotales laterales. Son primordios neutros capaces de convertirse en estructuras masculinas o femeninas, dependiendo de las señales de las hormonas esteroideas gonadales (101).

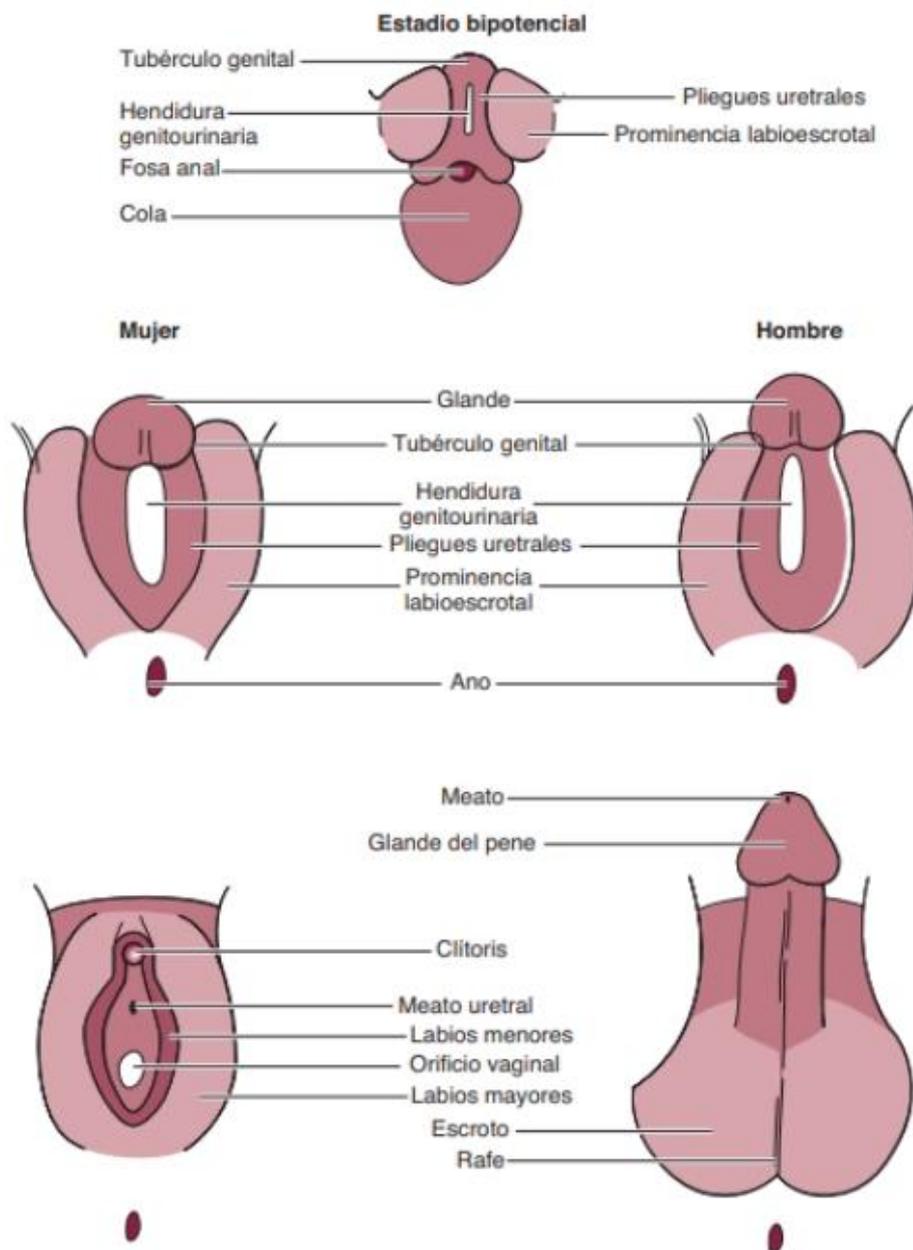
En el varón, las células de Leydig de los testículos fetales comienzan a secretar testosterona a las 8-9 semanas de gestación y la virilización de los genitales externos empieza una semana después. El tubérculo genital crece y forma el pene, los bordes del seno urogenital se fusionan para formar la uretra peniana, y los pliegues labioescrotales se fusionan para formar el escroto. El proceso se completa alrededor de las semanas 12-14 de gestación. A partir de entonces, el cambio principal reside en el crecimiento y longitud del pene (101). El desarrollo completo de los genitales externos masculinos requiere de la acción de la 5- $\alpha$ - dihidrotestosterona (DHT), sintetizada a partir de la testosterona por la enzima 5- $\alpha$ - reductasa y su acción es sistémica y bilateral. Así se forma el glande, el pene y la uretra, el escroto y la próstata (100).

En las mujeres (y en los varones con anomalías de la síntesis o la acción de los andrógenos) el primordio genital externo no se viriliza. El tubérculo genital se mantiene pequeño y se transforma en el clítoris, los márgenes del seno urogenital permanecen

abiertos y forman los labios menores, los pliegues labioescrotales forman los labios mayores y el seno urogenital se convierte en la parte inferior de la vagina y la uretra (101) (Figura 2).

Por otro lado, en las mujeres, la exposición anómala a andrógenos entre las semanas 9 y 14 de gestación da lugar a distintos grados de masculinización, como hipertrofia del clítoris y fusión labial. En los hombres, si no se logra una actividad suficiente de los andrógenos durante el mismo intervalo crítico, se produce la masculinización incompleta de los genitales, lo que genera un falo pequeño, hipospadias o defectos en el escroto. En ambos sexos, dado que los genitales externos comparten un origen común, las ambigüedades que se observan en ellos provienen de las anomalías en la actividad de los andrógenos, que en el caso de las mujeres es excesiva y en el de los hombres, insuficiente (102). Más adelante comentaremos con más detalle el tema de la ambigüedad genital.

El tiempo de exposición hormonal es importante porque la fusión del labio escrotal solo puede ocurrir durante las primeras 14 semanas de gestación. Aparentemente, esta exposición fetal androgénica ocurre solo en hombres durante un período discreto llamado "ventana de programación masculina" (VPM) durante el cual se determina el tamaño testicular, próstata, vesículas seminales y pene (15,17,103), aunque es posible que estas ventanas de programación también ocurran en el sexo femenino.



**Figura 2.** Ilustración sobre el desarrollo sexual fetal, desde el estadio bipotencial hasta alcanzar la diferenciación masculina o femenina.

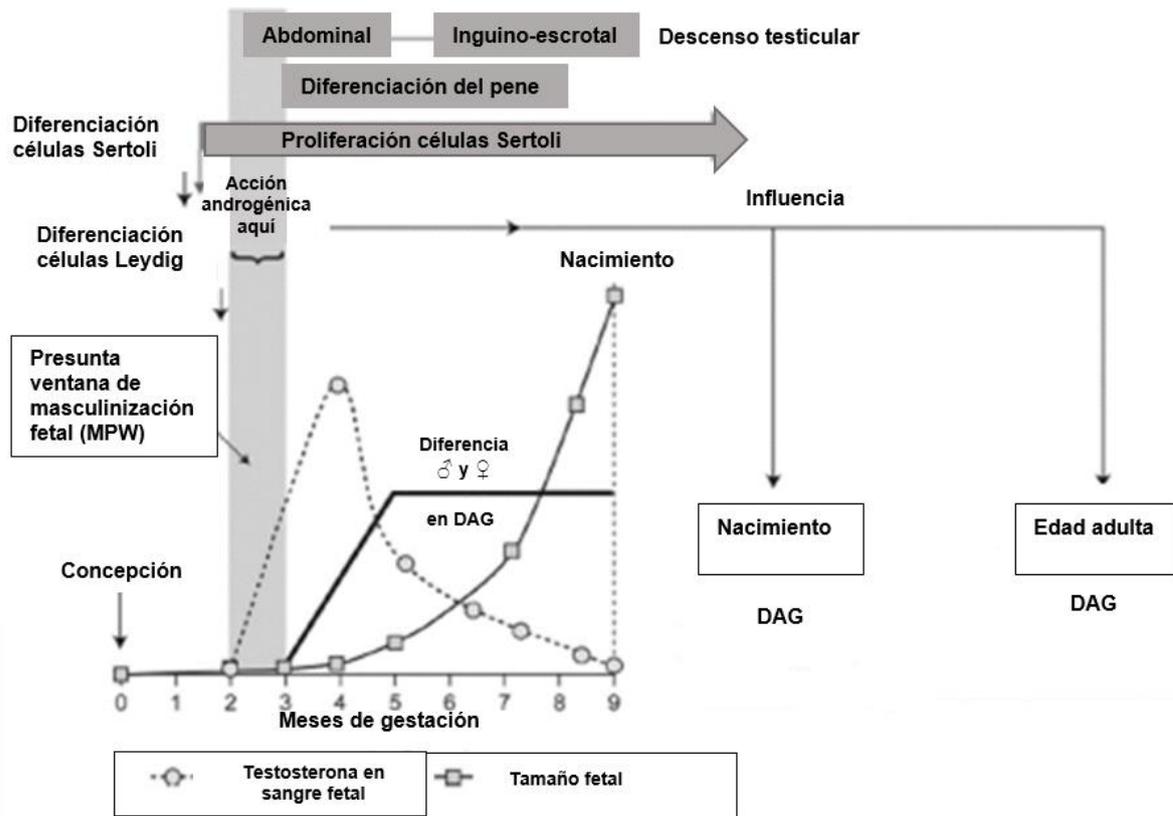
Extraída de Taylor H, Pal L, Sell E. Speroff. *Endocrinología ginecológica clínica y esterilidad*. 9th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer Health; 2020 (102).

En resumen, el mayor grado de masculinización se relaciona con la mayor distancia anogenital (DAG). Por tanto, la DAG es una medida del dimorfismo sexual en el desarrollo genital determinada por la influencia hormonal intrauterina. En los seres humanos, la diferencia de DAG entre sexos es evidente a las 13-14 semanas de gestación y alcanza una diferencia máxima (aproximadamente, dos veces mayor en varones que en mujeres) a las 17-20 semanas de gestación, consistente con la DAG masculina más larga en la edad adulta, determinada por la acción de los andrógenos durante la presunta VPM (período comprendido entre las semanas 8 y 14 gestación) (15,16,95) (Figura 3).

Este concepto es visible en algunas patologías como la hiperplasia suprarrenal congénita o síndrome adrenocortical, donde debido a un defecto enzimático hay una hiperproducción de hormonas masculinas en fetos cromosómicamente femeninos lo que da lugar a una virilización de los genitales externos con una distancia anogenital más alargada (Figura 4).

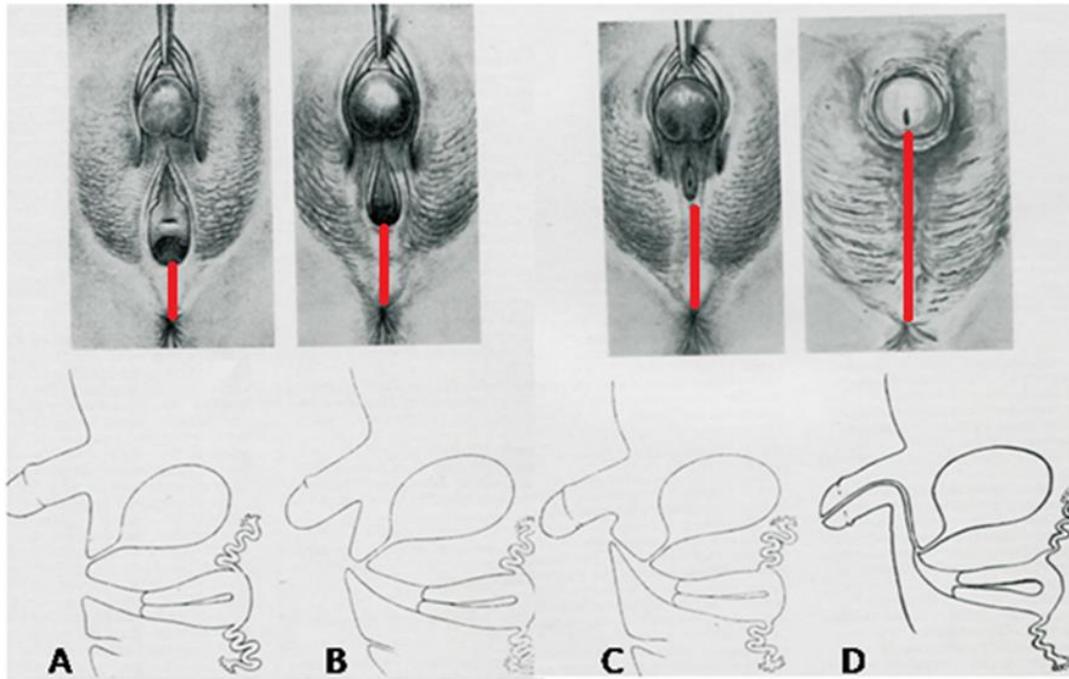
También se ha estudiado en modelos animales (104). En general, los modelos de roedores proporcionan un modelo de exposición-respuesta adecuado para el estudio del desarrollo del aparato genital. Sin embargo, es importante tener en cuenta que existen numerosas diferencias importantes entre los animales (particularmente los roedores) y los humanos con respecto al desarrollo del sistema reproductivo, incluido el momento de estos eventos. Específicamente, la duración de la embriogénesis, la infancia y la pubertad en humanos se lleva a cabo durante años, en comparación con días y meses en roedores. Por lo tanto, es difícil identificar ventanas específicas de sensibilidad para el desarrollo de un sistema complejo como el sistema reproductivo. Sin embargo, los datos de los estudios experimentales en animales y los estudios epidemiológicos juntos pueden proporcionar información que sugiere períodos de tiempo que son sensibles a las

perturbaciones en el desarrollo del sistema reproductivo humano tras la exposición química hormonal (105).



**Figura 3.** Diagrama que ilustra el momento de la ventana de programación de presunción de masculinización (MPW) y su correlación con la DAG.

Traducido de Dean A, Sharpe RM. Anogenital distance or digit length ratio as measures of fetal androgen exposure: Relationship to male reproductive development and its disorders. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(6):2230–8. (16).



**Figura 4.** Aspecto de masculinización progresiva de los genitales externos femeninos encontrados en pseudohermafrodita de origen corticosuprarrenal. A. Fusión labial mínima con aberturas vaginales y uretrales separadas. B, C: fusión labial progresiva del seno urogenital formando un embudo en el cuello uterino y el flujo de la uretra. D: masculinización completa con fusión labial completa y uretra fálica. Obsérvese cómo la DAG (en rojo) va aumentando progresivamente a medida que se masculinizan los genitales externos.

Extraída de Skandalakis JE, Kingsnorth AN, Colborn GL, Weidman TA. *Large intestine and anorectum*. En: Skandalakis JE, Colborn GL, Weidman TA, editors. *Skandalakis's surgical anatomy: The embryology and anatomy basis of modern surgery*. Athens: Paschalidis Medical Publications; 2004. p. 899-914.

#### **4. CONCEPTO DE DISTANCIA ANOGENITAL (DAG), PERINEO O CUERPO PERINEAL: DIFERENTES NOMENCLATURAS Y ESTANDARIZACIÓN.**

La distancia anogenital (DAG) es una medida de dimorfismo sexual en el desarrollo genital determinado por la influencia hormonal intrauterina, especialmente por la acción androgénica durante la “ventana de programación masculina” (VPM) (periodo comprendido entre las semanas 8 y 14 de gestación en humanos) (15,16,95). Se evidencia cada vez más, según se refleja en la literatura, que las mediciones de la DAG se relacionan con patologías reproductivas en hombres adultos (2–5) y con algunas enfermedades hormono-dependientes en mujeres (6,7).

En humanos, las diferencias en la DAG entre sexos son evidentes a las 13-14 semanas de gestación, alcanzando su diferencia normal (el doble de longitud en hombres que en mujeres) a las 17-20 semanas de gestación. Esta diferencia está claramente establecida en los niños a partir del nacimiento (9,18,19).

Sin embargo, la información sobre las mediciones de la DAG en adultos es limitada. *Eisenberg et al.* (2013) informó que en hombres de diferentes edades las medidas de la DAG<sub>AP</sub> se mantiene estable durante la vida adulta (58). Sin embargo, la información disponible hasta el momento viene de estudios transversales, ya que ningún estudio se ha llevado a cabo con repetidas mediciones en una población concreta de hombres y mujeres durante su vida.

El estudio de la DAG es de gran interés hoy en día por sus importantes implicaciones clínicas y, además, es una medida antropométrica fácilmente accesible y no invasiva.

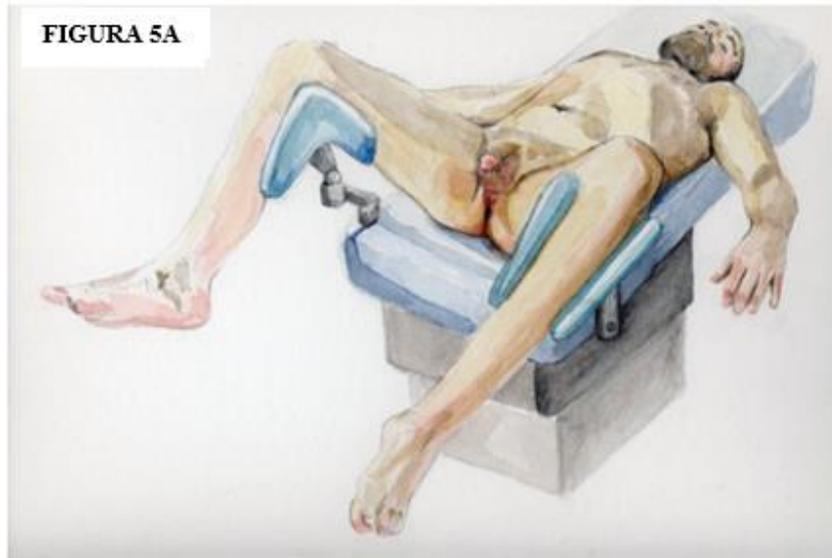
Es importante destacar que se le aplican diferentes nomenclaturas y clasificaciones dependiendo de los grupos de trabajo que la emplean: epidemiólogos, ginecólogos, urólogos, cirujanos pediátricos, cirujanos estéticos, etc.

Se han descrito dos métodos para tomar las mediciones clínicamente: litotomía o posición de ancas de rana (Figura 5). En la posición de **litotomía** (5,8) (Figura 5A), el sujeto se encuentra acostado boca arriba con los muslos formando un ángulo de 45° con la mesa de examen, las piernas están apoyados sobre los soportes de la mesa de exploración diseñados para este fin, por encima o al mismo nivel que las caderas y el perineo, que se encuentra posicionado en el borde de la mesa de exploración. En la posición de **ancas de rana** (8,62) (Figura 5B), el sujeto está en posición supina con las piernas abducidas y las rodillas flexionadas, permitiendo que las plantas de los pies se encuentren entre sí. Las plantas de los pies, en esta posición, están a entre 30 y 45 cm de distancia de las nalgas en todas las mediciones.

Se ha comprobado que ambos métodos son consistentes y adecuados para los estudios epidemiológicos, y se pueden usar dependiendo de los recursos médicos disponibles, el entorno clínico y la población (8).

No hay una definición única de la distancia anogenital (DAG). Estudios previos en humanos han aplicado variedad de mediciones cuando se referían a la DAG (figura 3A): en los hombres, se ha descrito como la distancia desde el ano hasta el punto más posterior de la línea media del escroto (DAG<sub>AS</sub>) (9) y la distancia desde el ano hasta el punto más superior de la línea central de la unión pene-púbica (DAG<sub>AP</sub>) (10). Asimismo, en las mujeres se registró la distancia desde el ano hasta el margen superior del clítoris (DAG<sub>AC</sub>), la distancia desde el ano hasta la horquilla vulvar (DAG<sub>AH</sub> o DAG<sub>AF</sub>, por sus siglas en inglés), como la distancia entre la convergencia posterior de la horquilla vulvar y el centro del ano. En mujeres se observó cierta variación en las referencias de la DAG

al llevar a cabo las mediciones de esta forma y, aunque inicialmente se tomó como referencia la mitad del ano, posteriormente se tomó el margen superior anal ya que es una referencia más rigurosa (8,11) (Figura 6).

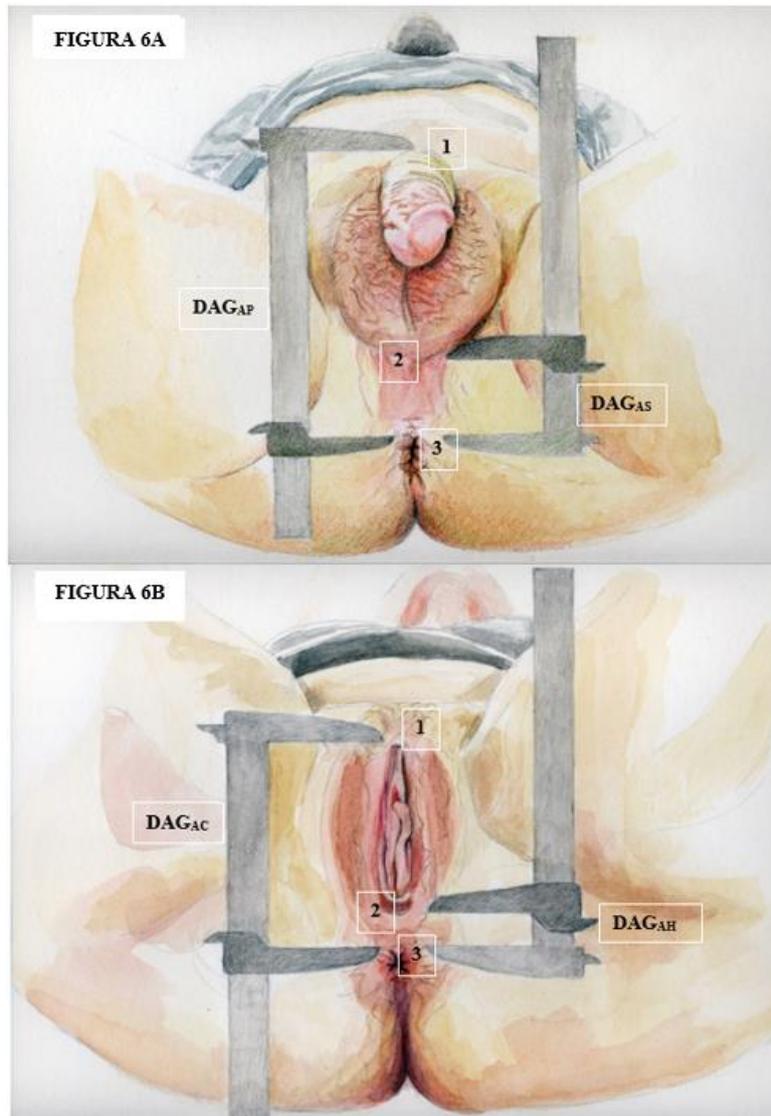


**Figura 5.** Posiciones descritas para tomar las medidas de la DAG.

**A:** posición de litotomía.

**B:** posición de piernas en rana.

Fuente: elaboración propia del grupo de investigación (Universidad de Murcia).



**Figura 6.** Medidas de las distancias anogenitales. **4A.** Sexo masculino. **4B.** Sexo femenino.

**A:** en varones. DAG<sub>AP</sub>: distancia ano-pene; DAG<sub>AS</sub>: distancia ano-escroto.

1. Punto más superior de la línea central de la unión pene-púbica.
2. Punto más inferior de la línea media de la unión pene-escrotal.
3. Margen superior anal.

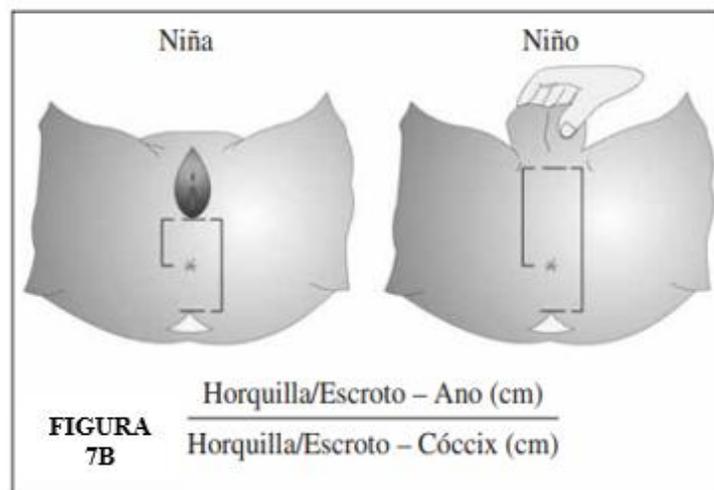
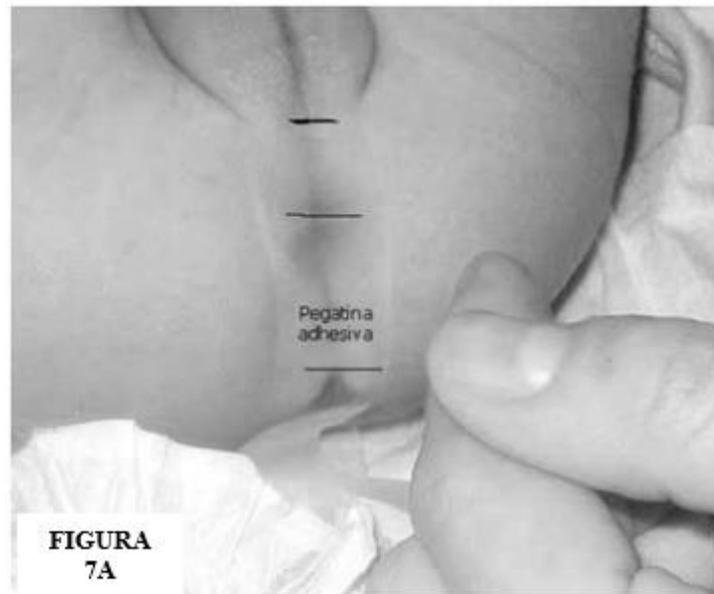
**B:** en mujeres. DAG<sub>AH</sub>: distancia ano-horquilla; DAG<sub>AC</sub>: distancia ano-clítoris.

1. Límite anterior del capuchón del clítoris.
2. Punto de convergencia posterior de la horquilla vulvar.
3. Margen superior anal.

Fuente: elaboración propia del grupo de investigación (Universidad de Murcia).

La DAG es una medida antropométrica muy relacionada con el peso corporal (74,106). Los estudios sobre mediciones durante la infancia sugieren que la DAG ajustada al peso corporal es un rasgo fenotípico bastante estable (107,108). En este contexto, se han propuesto otros parámetros antropométricos relacionados, como son el índice de la DAG ( $DAG_i$ ) calculada dividiendo la DAG por la raíz cúbica del peso al nacer (55), y el IAG (índice ano-genital), descrito en 1984 por *Reisner et al.*(12), que han elaborado un método objetivo para determinar la posición normal del ano o índice anogenital (IAG) en recién nacidos. El IAG se obtiene dividiendo las distancias (cm): horquilla vulvar-ano/horquilla-coxis en niñas y escroto-ano/escroto-coxis en niños (Figura 7). Observaron que la situación del ano en la niña es más próxima a los genitales y es anterior al punto medio entre la horquilla y el coxis. Los valores normales del IAG en recién nacidos es de  $0,58 \pm 0,06$  en niños y de  $0,44 \pm 0,05$  en niñas y permanece invariable con el crecimiento (12).

Otra definición propuesta para el índice ano-genital (IAG) por *Lee et al.* (74) se utilizó para controlar las dos variables de peso y altura, se calcula dividiendo la DAG (en este caso, la que se ha descrito anteriormente como  $DAG_{AS}$  o  $DAG_{AC}$ ) por el índice de masa corporal (IMC) (Figura 8).

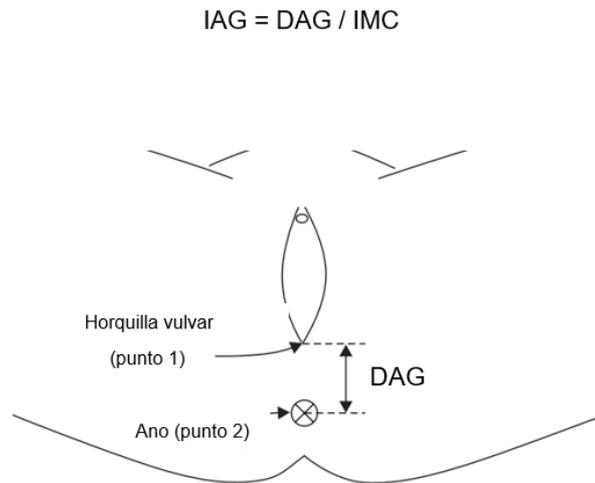


**Figura 7.** Medidas de las distancias anogenitales en recién nacidos y en niños.

**A.** Con el recién nacido en posición de litotomía se le adhiere una pegatina adhesiva y transparente desde escroto u horquilla vulvar hasta sobrepasar el coxis. Se aprecia la pegatina adhesiva en la que se marcan los puntos para la medición del IAG.

**B.** Esquema con las medidas para el IAG de la niña y del niño.

Fuente: Núñez-Ramos R, González-Velasco M, Núñez Núñez R, Enriquez Zarabozo E, Vargas Muñoz I, Blesa Sánchez E. Valoración de la posición del ano en recién nacidos y en niños con estreñimiento crónico. Incidencia del ano anterior ectópico. *Cir pediátr [Internet]*. 2011;24(2):84–9. Available from: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/ibc-107303>. (288)



**Figura 8. Definición de índice anogenital.** La DAG se define por la distancia entre la comisura posterior de los labios y el ano. La DAG se midió en posición de litotomía. DAG: distancia anogenital, IAG: índice anogenital, IMC: índice de masa corporal.

Traducida de *Lee D, Kim T-H, Lee H-H, Kim J-M, Jeon D-S, Kim Y-S. A Pilot Study of the Impacts of Menopause on the Anogenital Distance. J Menopausal Med. 2015;21(1):41 (74).*

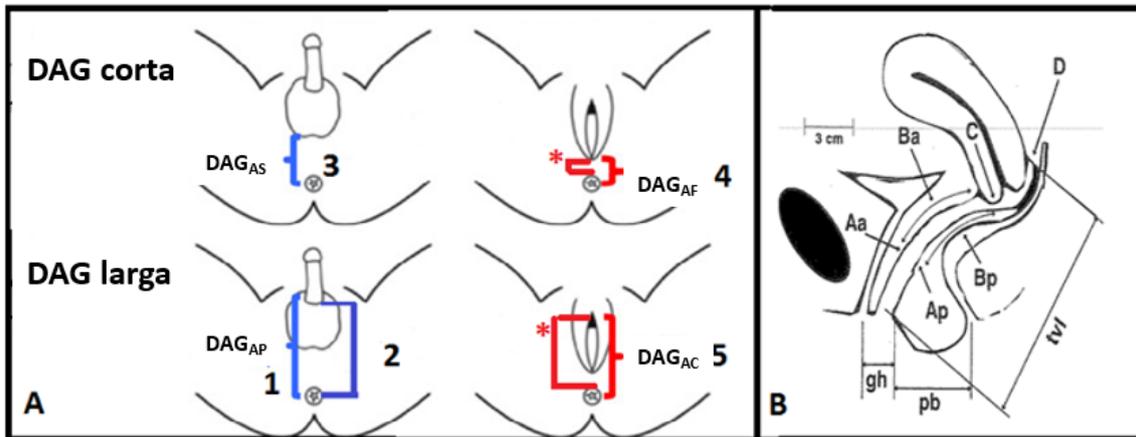
Por otro lado, la  $DAG_{AH}$  está relacionada con el sistema de cuantificación del prolapso de los órganos del suelo pélvico (POP-Q) (Figura 9) y con los conceptos “cuerpo perineal” e “hiato urogenital”. La medida estandarizada del cuerpo perineal (*pb*, por sus siglas en inglés) según el ICS (Sociedad de Continencia Internacional) es la medida tomada desde el margen posterior del hiato urogenital o, en su defecto, desde el nudo central del periné hasta el centro del ano (13,14). El “hiato urogenital” (*gh*, por sus siglas en inglés) (13), comprendido desde el centro del meato uretral hasta la línea media posterior del himen o en su defecto el borde anterior del núcleo del periné (se identifica por palpación del elevador del ano y no por el repliegue cutáneo de la horquilla). También es llamativo que la medida del *gh* no se corresponde exactamente con la  $DAG_{AC}$  (aunque

sería su análoga). Nuestro grupo ha realizado trabajos preliminares comparando el *pb* y la DAG<sub>AH</sub>, y encontramos peor reproducibilidad en la medida del *pb* que en la DAG<sub>AH</sub> (13,14).

Recientemente, se ha propuesto también realizar las medidas de la DAG mediante imágenes de resonancia magnética (109), como este estudio realizado para demostrar la relación entre la medida de la DAG (en este caso, medida por resonancia magnética) y la presencia de enfermedad endometriósica.

Observar esta diversidad en cuanto a nomenclatura y forma de medir la DAG nos hizo plantearnos algunas cuestiones: ¿cuál es la mejor forma de medirla y determinar los rangos normales? ¿Son realmente útiles todos los subtipos de DAG? ¿Se modifica esta distancia después del nacimiento?

Algunos estudios en **animales** (110) indican que la DAG es un punto de referencia anatómico estable que refleja la acción androgénica dentro del útero materno, aunque también puede ser ligeramente sensible a cambios en el entorno androgénico tras la exposición hormonal en la pubertad. Por este motivo, ¿podría la influencia hormonal (p.ej. tratamientos hormonales) cambiar esta distancia? Algunos autores sugieren un cierto grado de plasticidad en las ratas adultas en ambas direcciones, mediado por acción estrogénica o androgénica de algunos fármacos (111). Por el contrario otros autores argumentan que en la edad adulta no se aprecian cambios relevantes durante el ciclo menstrual en las mujeres (112).



Autores	Salazar-Martínez	Swan	Longnecker	Mendiola	Bump
Sexo					
Masculino	3=AGD	1=AGD 3=ASD	1=AGD1 2=AGD2 3=ASD		
Femenino	4=AGD	4=AFD 5=ACD		*	Pb ≈ 4 Gh ≈ 5

**Figura 9.** Esquema y tabla comparativa entre las distintas formas descritas de medir la DAG en humanos.

**Figura 9A:**

**Esquema masculino (medidas azules):**

- (1) Distancia desde el ano hasta el punto más superior de la línea media de la unión pene-pubis (10).
- (2) Distancia desde el ano hasta el punto más inferior de la línea media de la unión pene-escroto (289).
- (3) Distancia descrita por *Salazar-Martínez et al.* (2004) desde el ano hasta el punto más posterior de la línea media del escroto (9).

**Figura 9.** Esquema y tabla comparativa entre las distintas formas descritas de medir la DAG en humanos.

**Figura 9A:**

**Esquema femenino (medidas rojas):**

- **(5) DAG<sub>AC</sub>** distancia ano-clítoris, distancia entre el clítoris y el centro del ano.
- **(4) DAG<sub>AF</sub>** distancia ano-horquilla vulvar, distancia medida desde la convergencia posterior de la horquilla hasta el centro del ano.
- **(\*)** En mujeres se observa un cambio en las referencias de DAG tomando estas medidas e, inicialmente, se tomó como referencia inferior el centro del ano pero, después, se adoptó como referencia el margen superior anal por ser más preciso y más reproducible (6,75).

**Figura 9B. Puntos de referencia de la clasificación POP-Q en relación con la DAG (14).**

- **Hiato genitourinario (*gh*)** según POP-Q: desde el centro del meato uretral hasta la línea media posterior del himen o, en su defecto, el borde de ataque del núcleo del perineo (identificado por la palpación del elevador del ano).
- **Cuerpo perineal (*pb*)** según POP-Q: desde el margen posterior del hiato urogenital o, en su defecto, desde el nódulo central del perineo hasta la mitad del ano.

Extraída de *Bump RC, Mattiasson A, Bo K, Brubaker LP, DeLancey JOL, Klarskov P, et al. The standardization of terminology of female pelvic organ prolapse and pelvic floor dysfunction. Am J Obstet Gynecol. 1996;175(1):10–7 (14).*

## 5. IMPLICACIONES Y APLICACIONES CLÍNICAS DE LA DAG, DESDE DIFERENTES PUNTOS DE VISTA.

Para abordar este apartado tan complejo y extenso, vamos a dividirlo en tres subapartados:

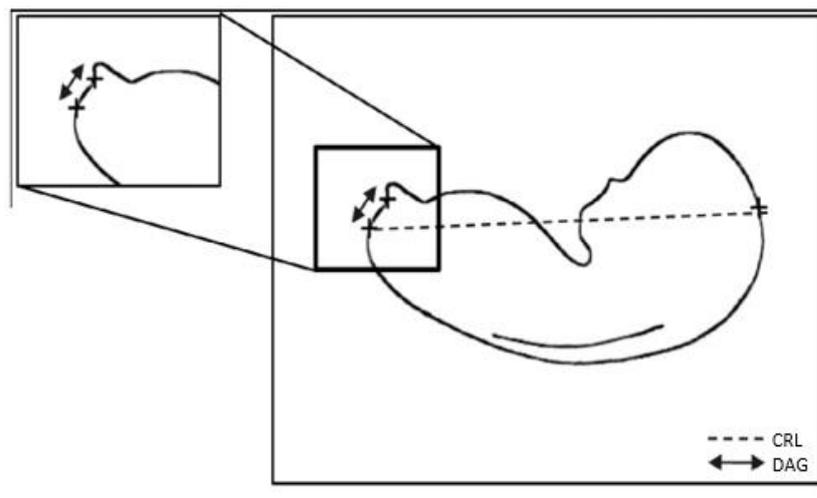
- 1) En primer lugar, hablaremos de la utilidad de medir la DAG durante el periodo fetal y los factores que pueden alterar el **desarrollo intrauterino** de la DAG.
- 2) En segundo lugar, describiremos la normalidad de la DAG durante la **infancia** y cuáles son las patologías que podemos encontrar con más frecuencia relacionadas con esta medida antropométrica.
- 3) Por último, nos centraremos en las implicaciones clínicas y relaciones más relevantes de la DAG con la patología del aparato reproductor en hombres y mujeres **adultos**.

### 5.1. Desarrollo intrauterino de la DAG.

La medición de la DAG en el útero es factible y, además, es una forma de evaluar la normalidad de la región perineal del feto y puede ayudar a detectar anomalías genitales (20). Por ello, entre las utilidades de la medición de la DAG prenatal se encuentra el diagnóstico de anomalías congénitas. En este sentido, la DAG es más corta en los fetos que sufren de hipospadias (113), por ejemplo.

Otra utilidad de la medición de la DAG fetal es la de diagnosticar el sexo del feto de forma más precoz, ya que éste se podría detectar con gran exactitud durante la gestación entre las 11 semanas y las 13 semanas y 6 días utilizando la DAG (21). Esto podría tener interés clínico, particularmente en el contexto de las enfermedades ligadas al cromosoma X. En un estudio publicado por *Arfi et al.*, se evaluó mediante ecografía el

sexo fetal en 310 embarazos únicos entre las 11 y las 14 semanas de gestación. La DAG se evaluó en el plano sagital medio con el feto en una posición natural (ni hiperflexionada, ni hiperextendida), que es la imagen utilizada para la medición de la longitud cráneo rabadilla (CRL). Se colocó un calibrador caudal en el punto de mayor proyección, como para una medición de CRL, y un calibrador genital colocado en la base inferior del tubérculo genital. Tras analizar los datos obtenidos, se determinó un límite de 4,8 mm para predecir fetos masculinos ( $> 4,8$  mm) o femeninos ( $< 4,8$  mm). El sexo se diagnosticó correctamente para el 87% de los varones y el 89% de las mujeres. La variabilidad interobservador fue excelente (21) (Figura 10).



**Figura 10.** Diagrama de medida de la DAG durante la ecografía del primer trimestre o ecografía nual. CRL (longitud cráneo rabadilla).

Extraída de Arfi A, Cohen J, Canlorbe G, Bendifallah S, Thomassin-Naggara I, Darai E, et al. *First-trimester determination of fetal gender by ultrasound: Measurement of the ano-genital distance.* *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol [Internet].* 2016;203:177–81. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejogrb.2016.06.001> (21).

Más recientemente, se ha publicado otro estudio que apoya los resultados del anterior. Teniendo en cuenta el límite de 4.8 mm establecido por Arfi y su equipo, el sexo fetal se pudo determinar con precisión para los hombres en un 76,7 % y para las mujeres en un 97,1 %, en gestaciones de entre 11 y 13 semanas + 6 días. El valor medio de DAG fue de 3,6 mm para las mujeres y de 5,1 mm para los hombres. No se encontraron relaciones entre el sexo fetal y la frecuencia cardíaca fetal ni entre el sexo y la medida de la translucencia nuchal (114).

En conclusión, el sexo fetal se puede conocer con gran precisión entre las 11 y las 13 semanas y 6 días de gestación mediante la medición de la DAG fetal.

#### **5.1.1. La DAG como marcador de estrés intrauterino.**

Ha sido demostrado por algunos autores que la exposición prenatal a sucesos estresantes estaba relacionada con la virilización de la DAG en las niñas. En un estudio de cohorte prospectivo, las mujeres embarazadas y sus parejas informaron de la exposición a eventos estresantes de la vida durante el embarazo. Los embarazos en los que la pareja informó más de 4 eventos de acontecimientos estresantes se consideraron altamente estresados. Después del nacimiento (promedio de 16,5 meses de vida), examinadores capacitados midieron la DAG en los bebés (137 varones, 136 mujeres). Tras ajustar por edad, tamaño corporal y otras covariables, las mujeres nacidas de parejas que reportaron mucho estrés tuvieron DAG significativamente más larga (es decir, más virilizada) que las mujeres nacidas de parejas que reportaron poco estrés ( $p = 0,015$ ). Entre los hombres, el estrés alto se asoció débilmente, pero no significativamente, con

una DAG más corta. Estos resultados sugieren que el estrés prenatal puede masculinizar algunos aspectos del desarrollo reproductivo femenino en humanos (23).

Los mecanismos subyacentes a la relación entre la DAG y el estrés son desconocidos. Sin embargo, la explicación posible más obvia es que los altos niveles de estrés están asociados con diferencias en la producción o actividad de los andrógenos, posiblemente a través de la vía de los corticoesteroides (23). El estrés materno durante la gestación puede aumentar la exposición fetal al cortisol al elevar el cortisol materno (que atraviesa la placenta) y/o afectar la regulación de las enzimas placentarias implicadas en el metabolismo de los glucocorticoides, como la 11 $\beta$ -hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 2 (115,116). La exposición fetal al cortisol, a su vez, puede afectar la exposición fetal a la testosterona. Los niveles de testosterona y cortisol en el líquido amniótico se correlacionan positivamente, con asociaciones más fuertes en las mujeres ( $r = 0,46$ ) que en los varones ( $r = 0,30$ ) (117).

Hace algunos años, se llevó a cabo un **ensayo experimental con ratones** para evaluar los efectos del estrés por calor prenatal en la DAG y en la fertilidad; además, se evaluó la eficacia de un suplemento mitigador del estrés por calor: *Artemisia absinthium* (AB). Esta planta está relacionada con la *Artemisia afra* (AA), que los pueblos indígenas de África utilizan para aliviar los efectos del calor durante los viajes cuando el clima es extremo (118). El tratamiento con suplementos de *Artemisia absinthium* demostró tener un efecto protector moderado ( $P < 0,01$ ) de la DAG de los varones al nacimiento (los varones sometidos a estrés por calor prenatal y sin AB tenían una DAG más corta al nacimiento). En la madurez, los machos que habían sufrido estrés por calor con acceso a agua también tenían los testículos más pequeños ( $P < 0,02$ ). Sin embargo, no se pudo observar diferencias en la fertilidad ( $P > 0,10$ ). Estos datos indican que, en los modelos

animales, el estrés por calor en el útero reduce la DAG masculina en el nacimiento y el tamaño de los testículos en adultos, aunque estos efectos son mitigados por el consumo de *Artemisia absinthium* por parte de la madre (118).

### **5.1.2. La DAG como marcador de exposición tóxica.**

Entre ellos, hablaremos de:

- Disruptores endocrinos.
- Fármacos.
- Tabaco.
- Alcohol.
- Alimentos ultraprocesados.

#### **5.1.2.1. Disruptores endocrinos: efectos sobre la DAG.**

Los disruptores endocrinos (DEs) son sustancias químicas, que interfieren con la función hormonal normal. Se han identificado un gran número de estas sustancias a las que los seres humanos se encuentran expuestos frecuentemente, a través de actividades profesionales, la alimentación y la exposición ambiental (119).

El catálogo de DEs es muy amplio y crece día a día, entre los que se incluyen (119):

- Compuestos industriales usados en la industria pesada:
  - Bifenilos policlorados (PCBs, por sus siglas en inglés), dioxinas.
  - Sustancias perfluoroalquiladas (entre ellas, ácido perfluorooctanoico (PFOA, por sus siglas en inglés) y el sulfonato de perfluorooctano (PFOS, por sus siglas en inglés)).

- Ésteres de difenilo polibromados (PBDE, por sus siglas en inglés).
- Compuestos industriales usados en industria agroalimentaria:
  - Pesticidas organoclorados (clorpiritos, metoxicloro, 2,2-bis-(p-clorofenil)-1,1,1-tricloroetano (DDT) y sus metabolitos).
  - Herbicidas a base de glifosato
  - Fungicidas (vinclozolina).
- Plásticos y plastificantes (bisfenol-A (BPA) y ftalatos).
- Productos farmacéuticos (dietilestilbestrol (DES) e incluido más recientemente, el paracetamol).
- Metales (cadmio, plomo, mercurio, uranio y un metaloide, el arsénico).
- Compuestos naturales:
  - Fitoestrógenos, tales como la soja, la alfalfa y el trébol.
  - Micotoxinas, como la zearalenona.

A continuación, vamos a hablar sobre algunos de ellos y su relevancia en el tema que nos ocupa, la DAG, ya que podemos utilizar esta medida antropométrica como un marcador de exposición tóxica.

Recientemente, la DAG ha sido identificada como uno de los parámetros clave para los estudios de toxicidad reproductiva en humanos por la *US Environmental Protection Agency* (Agencia de protección del medio ambiente de Estados Unidos) (22).

#### **5.1.2.1.1. Bifenilos policlorados (BCPs).**

Los bifenilos policlorados (PCBs) son una serie de compuestos organoclorados (209 congéneres). En principio, estos compuestos fueron bienvenidos debido a su alta estabilidad térmica y a su resistencia a la inflamabilidad, por lo cual su uso se fue extendiendo a mediados del siglo XX, pero, posteriormente, al descubrirse sus perniciosos efectos sobre la salud, como su poder cancerígeno y otros efectos tóxicos, fue prohibido a partir de 1986. Por sus buenas propiedades térmicas, se han utilizado como aceites lubricantes, dieléctricos, fluidos hidráulicos, resinas aislantes, pinturas, ceras, selladores de juntas de hormigón, etc. Por ello, todavía se pueden encontrar en determinados equipos y materiales construidos con anterioridad a su prohibición, especialmente en los sectores generadores y consumidores de energía eléctrica (120).

En un estudio realizado recientemente se marcó como objetivo examinar la asociación entre la exposición prenatal a los PCBs y la DAG en los recién nacidos. Se midieron las concentraciones séricas de los congéneres de PCB -118, -138, -153 y -180 en 175 mujeres embarazadas que acudieron a la sala de partos de un hospital. Se midió la DAG en sus recién nacidos. Se utilizaron modelos de regresión para estimar las asociaciones entre la exposición materna a PCBs y las mediciones anogenitales infantiles, controlando las posibles variables de confusión. Las concentraciones séricas maternas medias fueron  $2,95 \pm 2,18$  ng/g,  $4,62 \pm 3,54$  ng/g,  $7,67 \pm 6,42$  ng/g y  $5,10 \pm 3,91$  ng/g para los congéneres -118, -138, -153 y -180, respectivamente. Las concentraciones maternas más altas de PCBs se asociaron con medidas reducidas de DAG en bebés varones. Las concentraciones maternas más altas de PCB-138 y PCB-153 se asociaron con DAG<sub>AS</sub> reducidas y las concentraciones maternas más altas de los cuatro congéneres

de PCB se asociaron con DAG<sub>AP</sub> reducidas. No se encontraron asociaciones significativas entre ningún congénere de PCB y ninguna medida de DAG en recién nacidos femeninos. Este estudio demuestra que la exposición intrauterina a los PCB puede estar asociada con una DAG reducida en recién nacidos varones (24).

#### **5.1.2.1.2. Sustancias perfluoroalquiladas (PFAS).**

Las sustancias perfluoroalquiladas y polifluoroalquiladas (PFAS, por sus siglas en inglés) son un grupo de agentes químicos que incluye, entre otros, al ácido perfluorooctanoico (PFOA) y el ácido perfluorooctano sulfónico (PFOS), conocidos por ser disruptores endocrinos persistentes (tienen la capacidad de acumularse en el cuerpo humano)(119).

Las PFAS son un grupo de sustancias químicas producidas por el hombre que se fabrican y usan en gran variedad de industrias en todo el mundo: textiles, productos domésticos, lucha contra incendios, industria automotriz, procesado de alimentos, construcción, electrónica, etc. Las personas pueden exponerse a los PFAS en diferentes maneras. Incluso en los alimentos, donde suelen encontrarse con más frecuencia en agua potable, pescados, frutas, huevos y productos derivados del huevo. Recientemente se han publicado estudios en humanos que han encontrado que los niveles elevados de PFAS en plasma y líquido seminal se correlacionan positivamente con la testosterona circulante (T) y con una reducción de la calidad del semen, volumen testicular, longitud del pene y DAG. La evidencia experimental apunta hacia una acción antagónica del ácido perfluorooctanoico (**PFOA**) sobre la unión de T al receptor de andrógenos (30).

En un estudio realizado en 2017, se midieron la DAG y la anchura del pene, en los varones, a los 3 meses de vida en 511 niños. Los ácidos PFOS, PFHxS (ácido perfluorohexano sulfónico), PFNA (ácido perfluorooctanoico) y PFDA (ácido perfluorodecanoico) se relacionaron con una reducción en la DAG en las niñas ( $p < 0,05$ ) tras ajustarlo a la edad y la desviación estándar de peso por edad. PFOS en el cuartil más alto de concentración se relacionó con una reducción de la DAG de 2,8 mm (intervalo de confianza 95 % de -4,5 a -1,1) en las chicas, mientras que en los chicos no se observaron estas tendencias. Sin embargo, una tendencia hacia el incremento de peso al nacer en las chicas y a la reducción de peso al nacer en chicos sugiere efectos de dimorfismo sexual que podrían deberse a los efectos alteradores endocrinos de estas sustancias (31).

Posteriormente, en 2022, *Li et al.* publicaron un estudio en el que se encontró que las altas concentraciones maternas de PFAS se asociaron con un aumento de la DAG en las mujeres recién nacidas, lo que indica que las PFAS también pueden afectar el desarrollo reproductivo en las mujeres en las primeras etapas de la vida (32) y habría que distinguir cuáles de ellos podrían interferir en el desarrollo humano y en qué medida.

Por otro lado, en 2020 se publicó un estudio que pretendía aclarar la relación entre las concentraciones en sangre materna de estos disruptores endocrinos con la DAG de los recién nacidos. Este estudio no encontró evidencia clara de que las concentraciones plasmáticas maternas de PFOS, PFOA o PFHxS estuvieran asociadas con una distancia anogenital infantil más corta en los hombres o cualquier cambio en la DAG en las mujeres (121).

Un año más tarde, en 2021, se publicó un estudio realizado en una población de las Islas Feroe, una población con alta exposición a PFAS. Entre los niños, las

concentraciones séricas maternas más altas de PFOA, PFOS, PFNA y PFDA se asociaron significativamente con una DAG más larga. No se encontró una asociación significativa entre la DAG en los niños y la concentración sérica materna de PFHxS. No se halló asociación para las niñas (122).

#### **5.1.2.1.3. Ésteres de difenilo polibromados (PBDEs).**

Los ésteres de difenilo polibromados (PBDEs) son sustancias químicas que se agregaron a plásticos y productos de espuma para hacer más difícil que ardan. Estas sustancias no son compuestos individuales sino mezclas de varias sustancias bromadas.

Los podemos encontrar en rellenos de espuma para muebles, aislamiento de cables, alfombras, cortinas y tapicería, ordenadores personales y electrodomésticos pequeños. Estos productos químicos pueden pasar al aire, el agua y el suelo durante su producción y filtrarse de los productos que contienen estos compuestos o escapar cuando los productos que los contienen se deterioran. No se disuelven fácilmente en agua, se adhieren a partículas y se depositan en el fondo de ríos o lagos. Las personas se exponen a ellos al consumir alimentos contaminados con un alto contenido de grasa, especialmente pescado azul (123).

Los estudios en humanos sobre las asociaciones entre la exposición prenatal a PBDEs y DAG son limitados. En un estudio publicado recientemente, se observaron las asociaciones entre la exposición prenatal a PBDEs y DAG en niñas de 0 a 4 años de edad en el Estudio de Cohorte de Nacimiento de Shanghai-Minhang. Se midió PBDE en plasma de cordón recogido de 148 niñas al nacer. De ellos, se tomaron dos medidas de DAG (DAG<sub>AC</sub> y DAG<sub>AH</sub>) en las niñas al nacer, a los 6, 12 y 48 meses de edad. Se encontraron asociaciones positivas de exposición a PBDE con DAG<sub>AH</sub> y DAG<sub>AC</sub> en

modelos de regresión lineal, aunque algunas asociaciones solo alcanzaron significación a los 6 y 48 meses de edad (124).

#### **5.1.2.1.4. Bisfenol A (BPA).**

El bisfenol A (BPA) y los ésteres de ftalato (PAE) son dos de los plastificantes más utilizados en productos poliméricos y los seres humanos están cada vez más expuestos a ellos. Se han clasificado como disruptores endocrinos no persistentes.

En 2011, un equipo chino (25) informó de que la exposición ocupacional parental al BPA durante el embarazo está asociada a una DAG más corta en los recién nacidos varones. La asociación era más fuerte en la exposición materna ( $p < 0,001$ ) que en la paterna. También hubo una relación dosis-respuesta con mayores niveles de exposición a BPA en el embarazo asociados con un mayor acortamiento de DAG en la descendencia masculina ( $p = 0,008$ ).

En cuanto a la descendencia femenina, el BPA también puede tener efectos tóxicos en el sistema reproductivo. Una exposición más alta al BPA durante el primer trimestre del embarazo está asociada con una DAG más corta en las niñas, sugiriendo que el BPA puede alterar el entorno hormonal en el feto femenino (26).

En un estudio publicado recientemente, se estudiaron, no solo los niveles de BPA y otros disruptores endocrinos en sangre materna durante la gestación y los resultados neonatales, sino también en los niños hasta los 24 meses de edad. Se recogió sangre materna entre las semanas 10 y 17 de gestación y se midieron los niveles séricos de 16 metabolitos de ftalato, 9 fenoles (incluido BPA) y 6 parabenos. Entre los resultados, podemos encontrar que la concentración de BPA en suero materno a las 10-17 semanas

de gestación se asoció positivamente con criptorquidia congénita o posnatal, y la concentración de n-propilparabeno (n-PrP) se asoció con una DAG más corta desde el nacimiento hasta los 24 meses de edad (125).

Recientemente se ha publicado otro estudio muy interesante sobre BPA y otros fenoles, en el que se evaluó si existía una asociación entre la exposición fetal a fenoles y benzofenonas seleccionados y marcadores de función testicular en hombres adultos. En total, se incluyeron 101 hombres de 18 a 20 años, a cuyas madres durante el embarazo se les extrajo una muestra de suero y se analizó para bisfenol A (BPA) y otros siete fenoles simples, así como seis benzofenonas. En los descendientes se estudiaron la DAG<sub>AS</sub>, DAG<sub>AP</sub>, niveles hormonales en sangre, entre ellas, LH (hormona luteinizante) y T (testosterona) y marcadores de calidad seminal (volumen total de eyaculado, motilidad espermática, morfología espermática, etc.). En análisis ajustados, los hombres expuestos prenatalmente a los niveles más altos de BPA y BP-3 tenían niveles más altos de LH en la edad adulta y una relación T/LH más baja, aunque sólo significativa para BPA ( $p = 0,01$ ), lo que indica una función reducida compensada de las células de Leydig. Sin embargo, no se observaron asociaciones con la DAG como marcador de la acción de los andrógenos prenatales o con marcadores de la calidad del semen. La producción de testosterona en los hombres se caracteriza por una capacidad amortiguadora, de modo que los niveles de testosterona pueden mantenerse hasta cierto punto mediante un aumento compensatorio en la estimulación de la LH (126).

Como curiosidad, comentar que el bisfenol S (BPS) se ha introducido en la industria al presentarse como una alternativa más segura al BPA. Sin embargo, los estudios recientes han informado una posible asociación entre el BPS y la homeostasis alterada de la glucosa, lo que indica que puede ser un factor de riesgo para la diabetes mellitus tipo 1 y tipo 2, la obesidad y la diabetes mellitus gestacional. En un estudio

realizado recientemente en un **modelo animal (ratones)** se ha observado que los animales tratados con BPS presentaron una disminución significativa en la DAG y el peso, en comparación con los animales control, aunque no se observaron alteraciones en los niveles de testosterona. Además, el grupo tratado con BPS a menor dosis presentó una disminución significativa en el peso corporal desde el día 21 de vida hasta la etapa adulta (127).

#### **5.1.2.1.5. Ftalatos o ésteres de ftalato (PAE).**

Como comentábamos en el apartado anterior, los ftalatos están presentes en muchos objetos que son utilizados en la vida diaria; entre otras funciones, se añaden a los plásticos para hacerlos blandos y flexibles y a los cosméticos para vehiculizar fragancias (28).

Como hemos dicho anteriormente, es un grupo de disruptores endocrinos no persistentes que ha sido ampliamente estudiado en humanos, como podemos ver reflejado en la bibliografía.

Una revisión publicada recientemente (128) encontró una asociación consistente entre la exposición a PAE (especialmente DEHP y sus metabolitos) y una disminución en la calidad del espermatozoides en hombres y la disminución del volumen testicular, entre otras alteraciones en la salud humana (129). Otros autores, sin embargo, no han conseguido confirmar esta relación entre la exposición a PAE y los marcadores de función testicular en hombres adultos jóvenes en sus estudios más recientes (130).

*Swan et al.* (10,27) informaron sobre una relación inversa entre la exposición prenatal a los ftalatos anti-androgénicos y una DAG más corta en los bebés humanos. Con

respecto a los resultados de la DAG (28), en un estudio sobre la asociación entre la exposición prenatal a los ftalatos y la salud de los recién nacidos, se descubrió una correlación negativa entre los niveles de ftalato de monobutilo (MBP) en el líquido amniótico y el índice anogenital (IAG) ajustado al peso al nacer en las niñas ( $r = -0,32$ ,  $p < 0,005$ ).

En 2015 se publicó un estudio en el que se midió la DAG en 196 niños a la edad de 21 meses y se analizó la orina materna recogida en el primer trimestre del embarazo, para buscar 10 metabolitos del ftalato, entre ellos: de DEP (dietil ftalato), DBP (ftalato de dibutilo), DEHP (ftalato de di-2-etilhexilo), BBzP (butil benzil ftalato), el DiNP (ftalato de diisononilo) y la creatinina. Encontraron relaciones importantes entre las medidas de DAG más cortas (distancia ano-escrotal; DAG<sub>AS</sub>) y los metabolitos de DiNP y un aumento de oh-MMeOP [mono-(4-metilo-7-hidroxil octil) ftalato] y de oxo-MMeOP [mono-(2-etiol-5-oxohexilo) ftalato]. Sin embargo, la reducción de las DAG fue pequeña (4%) en relación con el aumento de más de un rango intercuartílico en la exposición de DiNP (131).

También se recoge en la literatura que la exposición a DEHP (ftalato de di-2-etilhexilo) está relacionada de manera inversa con la DAG y la anchura del pene, estando ésta última asociada principalmente con la exposición durante el segundo trimestre, mientras que la asociación con la DAG sólo se puede apreciar durante la exposición en el primer trimestre. Sin embargo, no se encontraron asociaciones entre el tercer trimestre y los metabolitos de DEHP y ninguna de las variables de la DAG (29).

Otro estudio más reciente analizó 100 muestras de sangre de cordón umbilical para determinar los niveles de BPA, ftalato de di-2-etilhexilo (DEHP), ftalato de mono-2-etilhexilo (MEHP) y hormonas sexuales. Después del nacimiento, los recién nacidos varones se sometieron a un examen físico que incluyó mediciones de la DAG, la longitud

del pene estirado (SPL) y el ancho del pene. Los niveles de BPA, DEHP y MEHP fueron detectables en el 99% de las muestras de sangre del cordón umbilical. En modelos ajustados por covariables, los niveles de BPA en la sangre del cordón umbilical se asociaron inversamente con el SPL de los recién nacidos y se asociaron positivamente con los niveles de estradiol en la sangre del cordón umbilical. Además, hubo una relación inversa significativa entre los niveles de DEHP en la sangre del cordón umbilical y el índice de distancia anogenital ( $DAG_i$ , recordemos, calculada dividiendo la DAG por la raíz cúbica del peso al nacer) de los varones recién nacidos. Estos resultados sugieren que la exposición intrauterina a BPA y DEHP ejerció efectos adversos sobre el desarrollo reproductivo fetal masculino y los niveles de estradiol en la sangre del cordón umbilical (132).

En 2018 se realizó otro estudio donde se evaluaron las relaciones entre la exposición prenatal de ftalatos y la DAG en una población de recién nacidos racialmente diversa. De manera prospectiva, se recopilaron muestras de orina durante el segundo trimestre de embarazo de 187 madres africanas y de 193 madres blancas, y se utilizó cromatografía líquida acoplada a una espectrometría de masas en tándem (LC-MS/MS) para medir ocho metabolitos del ftalato y calcular las sumas molares. Se midió la  $DAG_{AP}$  y la  $DAG_{AS}$  de 171 varones y la  $DAG_{AC}$  y la  $DAG_{AH}$  de 128 niñas al nacer. Como resultado, se identificó una asociación inversa relevante estadísticamente para el ftalato mono-2-etilhexilo (MEHP) y la  $DAG_{AP}$  en varones ( $B = -1,57$  mm,  $P = 0,02$ ), la cual era más notable para los afroamericanos ( $B = -2,07$  mm,  $P = 0,04$ ) que para los blancos ( $B = -1,23$  mm,  $P = 0,22$ ). Encontraron una  $DAG_{AS}$  más larga relacionada con unas sumas molares más altas del ftalato de dibutilo ( $\Sigma DBP$ ;  $B = 0,99$  mm,  $P = 0,44$ ), con relaciones más altas para los blancos ( $B = 1,30$  mm,  $P = 0,04$ ) que para los afroamericanos ( $B = 0,39$  mm,  $P = 0,59$ ) (133).

Otros autores, en una nueva revisión de la literatura encontraron evidencia de moderada a sólida de una asociación inversa entre la DAG en niños y exposición prenatal a DEHP y DBP, (MBP, MEP, MiBP con la DAG<sub>AS</sub>) con evidencia leve o falta de evidencia de otros ftalatos/metabolitos (134). En cuanto a las niñas, hubo alguna evidencia de exposición prenatal a MBzP (ftalato de monobencilo) y menor DAG<sub>AC</sub> (135).

Por último, comentar una revisión recientemente publicada por *Qian et al.* (2020) en la que se estableció la relación entre la exposición a ftalatos y diversos resultados adversos (maternos y perinatales), como preeclampsia y alteraciones del metabolismo glucídico en la madre o acortamiento de la DAG en recién nacidos varones, criptorquidia (4,10,136,137), y retrasos del crecimiento en la niñez y adolescencia temprana (138).

En resumen, la evidencia científica nos orienta a pensar que sí existe un motivo para reducir la exposición a los ftalatos y el BPA en nuestra vida diaria y, sobre todo durante la gestación ya que tiene efectos medibles en la DAG y en la salud perinatal y reproductiva.

#### 5.1.2.1.6. Otros disruptores endocrinos.

Hemos podido encontrar referencias interesantes, aunque breves, sobre otros disruptores endocrinos, entre los que destacamos algunos:

- **Atrazina.** Algunos estudios realizados sobre la exposición a atrazina (un herbicida ampliamente usado) indican que la exposición prenatal a la atrazina puede inducir hipospadias en **ratones**, probablemente a través de la interrupción de la producción de testosterona, la disminución de la acción de los andrógenos genómicos y luego la alteración de la expresión de genes de desarrollo durante la

diferenciación sexual. También sugieren que la exposición prenatal a la atrazina puede inducir criptorquidia en ratones, posiblemente a través de la regulación negativa del gen similar a la insulina 3 (139).

- **Contaminantes orgánicos persistentes (COP).** También considerados químicos disruptores endocrinos, estos compuestos pueden atravesar la barrera hemato-placentaria. La exposición prenatal a COP está relacionada con la alteración del desarrollo del aparato genital y reproductivo del feto. Concretamente, la exposición materna a una mezcla de COP se asocia negativamente con la DAG en niños varones y positivamente con la DAG en niñas, lo que proporciona evidencia de los efectos adversos de los COP en el desarrollo genital (140,141).
- **Hidrocarburos aromáticos policíclicos (PAHs, por sus siglas en inglés):** se producen por combustión completa de materiales orgánicos y son altamente volátiles, lo que facilita la acumulación en el suelo, las plantas, las partículas, los sedimentos y el agua; por este motivo, los seres humanos están expuestos a ellos a través de la inhalación, el contacto con la piel y la ingesta. Estudios recientes sugieren que la exposición a PAHs durante el embarazo favorecería una DAG más larga en los recién nacidos y unos niveles de HAM (hormona antimülleriana) más altos (142). Establecer relación entre la exposición a los PAHs y la salud es importante para empezar a proteger la salud de las madres y los niños que viven en áreas de reciclaje de desechos electrónicos.

- **Micotoxinas: zearalenona.** Las micotoxinas son compuestos tóxicos producidos de forma natural por algunos tipos de mohos. La zearalenona (ZEA) es una micotoxina omnipresente en los alimentos para humanos y animales y, a menudo, coexiste con otras micotoxinas. Se ha informado que ZEA altera la función de las células de Leydig e incluso provoca la apoptosis de las células de Leydig. En un **modelo animal** estudiado recientemente, la zearalenona disminuyó significativamente en los fetos masculinos la DAG, los niveles séricos de testosterona, las proteínas de las células de Leydig y el número de células de Leydig fetal. En conclusión, la exposición gestacional a altas dosis de zearalenona (10 y 20 mg/kg) bloquea el desarrollo de las células de Leydig fetales, lo que posiblemente provoque las anomalías del aparato reproductor masculino (143).
- **Partículas finas.** Se ha prestado una atención considerable a la toxicidad reproductiva de las partículas finas (PM2.5). Son partículas muy pequeñas presentes en el aire que tienen un diámetro de 2.5 micrómetros (aproximadamente 1 diezmilésimo de pulgada) o menos de diámetro. Sin embargo, la relación entre la exposición prenatal a PM2.5 y la DAG no ha sido bien estudiada., aunque se ha observado una asociación significativa entre la exposición materna a PM2.5 durante el embarazo y una DAG acortada en los recién nacidos, con lo que existe sospecha sobre la posible toxicidad reproductiva de la exposición prenatal a PM2.5 (144).
- **Metales.** Los humanos están ampliamente expuestos a múltiples metales, algunos de los cuales se sospecha que son tóxicos para la reproducción, pero pocos

investigadores han ahondado en los efectos que la exposición prenatal a metales puede tener en el desarrollo. Un estudio reciente prospectivo utilizó datos de 564 parejas madre-hijo reclutadas en el sur de China para este fin. Los resultados de la investigación sugieren que la exposición prenatal al plomo, cromo, antimonio y estroncio puede afectar al volumen testicular y la DAG en bebés varones, siendo ésta más corta. Los mecanismos potenciales para los complejos efectos interactivos de los metales durante los períodos vulnerables merecen una investigación más profunda (145).

- **Herbicidas a base de glifosato (GBH).** Los herbicidas a base de glifosato (GBH) son herbicidas de amplio espectro que actúan sobre la vía metabólica del ácido shikímico en bacterias, hongos y plantas (146). Un estudio piloto reciente, realizado en **ratas**, examinó si la exposición a los GBH en la dosis de glifosato que se considera segura (la Ingesta Diaria Admisible de EE. UU. - IDA - de 1,75 mg/kg/día), a partir de la vida intrauterina, pudiera afectar al desarrollo y al sistema endocrino en diferentes etapas de la vida. Los resultados del estudio concluyeron que la exposición a GBH, desde el período prenatal hasta la edad adulta, indujo efectos endocrinos y alteró los parámetros de desarrollo reproductivo en ratas macho y hembra. En particular, se asoció con efectos similares a los andrógenos, incluido un aumento estadísticamente significativo de DAG tanto en machos como en hembras, retraso de la edad de celo y aumento de testosterona en las hembras (146).

### **5.1.2.2.Fármacos y DAG.**

#### **5.1.2.2.1. DAG y paracetamol.**

El paracetamol o acetaminofeno es el analgésico y antipirético más utilizado mundialmente y se recomienda como primera línea de tratamiento para el dolor de leve a moderado según la Organización Mundial de la Salud (OMS) (147). Tradicionalmente, se ha considerado un fármaco seguro durante la gestación. Sin embargo, un estudio publicado en 2016 concluyó que la exposición intrauterina al paracetamol durante las semanas 8-14 de gestación está asociada con una DAG más corta desde el nacimiento hasta los 24 meses en los varones. La mediana de la dosis total consumida durante el embarazo fue de 3,0 g (rango 0,5-360,0 g) (33). Se ha sugerido que estos hallazgos pudieran deberse a una alteración del sistema de regulación hormonal por parte del paracetamol (148), relacionada con potenciales efectos antiandrogénicos (149–151).

Además, se ha publicado que el uso materno de analgésicos de baja potencia (especialmente el uso simultáneo de paracetamol y medicamentos antiinflamatorios no esteroideos, por ejemplo, ibuprofeno y ácido acetilsalicílico) durante el embarazo se ha visto asociado con una DAG más corta en los varones mientras que no se ha observado efecto ninguno en las mujeres (152). En cuanto a las dosis farmacológicas, se ha realizado únicamente un estudio cualitativo, por lo que se refieren en todo momento a consumo de analgésicos a dosis dentro del rango terapéutico, pero no tenemos datos sobre dosis exactas en humanos por el momento.

Sin embargo, estos datos son controvertidos, como muestra un pequeño estudio español más reciente en el que participó nuestro equipo donde no pudieron replicar estos hallazgos. El objetivo de este estudio fue evaluar las asociaciones entre el uso materno de paracetamol durante el embarazo y la DAG en recién nacidos varones de una cohorte de

nacimiento española. El estudio incluyó 277 parejas madre-hijo varón con un uso de paracetamol informado por parte de las mujeres gestantes durante cada trimestre del embarazo. Las medidas de la DAG de los recién nacidos se tomaron empleando métodos estandarizados. En general, el 61,7% de las mujeres embarazadas consumieron paracetamol en cualquier momento del embarazo, con una media de 9,43 (DE = 15,33) días en total. No se encontraron asociaciones entre el uso materno de paracetamol o su frecuencia y las medidas de la DAG en los recién nacidos (34).

#### 5.1.2.2.2. DAG y corticoides.

Las investigaciones en el modelo animal de roedores, concretamente **ratas**, sugieren otros fármacos que podrían modificar la DAG: los corticoides. Nos resulta especialmente interesante centrarnos en dos fármacos de este grupo que tienen la capacidad de atravesar la placenta y, por este motivo, se utilizan frecuentemente en Obstetricia para estimular la maduración pulmonar fetal en casos de amenaza de parto prematuro.

El uso de **dexametasona** en ratas durante una amenaza de parto prematuro mostró un aumento importante ( $P < 0,05$ ) en la edad de pubertad, los niveles en suero de corticosterona y de hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH) en los hijos varones y una reducción importante ( $P < 0,05$ ) en los niveles séricos de testosterona, de hormona luteinizante (LH), del peso al nacimiento y de la DAG al nacimiento de los varones tratados con dexametasona (35).

Por otro lado, tenemos la **betametasona**, un glucocorticoide sintético que también se utiliza en casos de riesgo de parto prematuro, con el fin de promover la maduración pulmonar fetal y disminuir la mortalidad y morbilidad neonatal. Un estudio reciente tuvo

como objetivo evaluar el impacto de la betametasona en el desarrollo reproductivo posnatal, durante la prepubertad, de crías masculinas de **rata** expuestas en el útero a este glucocorticoide. El tratamiento se asoció en la descendencia masculina prepuberal expuesta a reducción de la DAG y alteraciones en los parámetros histomorfométricos y patrón de inmunotinción de los receptores de andrógenos y estrógenos en testículos y epidídimos (36).

Actualmente, no disponemos de evidencia sobre los efectos de estos fármacos en la DAG de los humanos, aunque estos datos nos plantean preocupaciones sobre el uso de betametasona como terapia prenatal humana.

#### **5.1.2.2.3. DAG y progestágenos.**

Recientemente se ha publicado una revisión sobre la evidencia disponible en relación a la exposición prenatal a progestágenos. Esto resulta interesante, ya que los progestágenos se administran a mujeres en edad reproductiva por una gran variedad de razones, que incluyen anticoncepción, amenaza de aborto espontáneo (o su prevención) y parto prematuro (o su prevención), que conllevan la posibilidad de exposición fetal a estos fármacos. El objetivo de los autores fue, entre otros, identificar la posible asociación entre la exposición a progestágenos (progesterona bioidéntica o progestágenos sintéticos) durante el embarazo y los efectos sobre la DAG, como marcador de esta exposición, para ello analizaron los estudios disponibles en humanos y en animales mamíferos. Entre los resultados, destacamos que la 17OHPC (17-hidroxi-progesterona) no pareció inducir malformaciones congénitas en humanos (de acuerdo a cinco de cinco estudios) ni en animales mamíferos no humanos (de acuerdo a cinco de cinco estudios) expuestos durante la organogénesis (37).

La DAG en estudios con **animales** siguió un patrón similar con la exposición prenatal a progestágenos sintéticos androgénicos (p. ej., acetato de medroxiprogesterona), generalmente asociada con una DAG más prolongada en las hembras (es decir, virilización), mientras que la exposición prenatal a progestágenos sintéticos antiandrogénicos (p. ej., acetato de ciproterona) se asoció con una DAG más corta en los varones (es decir, feminización) (37).

#### 5.1.2.2.4. DAG y antifúngicos.

Los fármacos antimicóticos también son ampliamente utilizados por las mujeres embarazadas para tratar infecciones por hongos durante la gestación, entre los más usados se encuentran el ketoconazol y el clotrimazol. Son fármacos de venta sin receta que se utilizan para tratar diferentes infecciones fúngicas, desde la candidiasis oral hasta el pie de atleta o la candidiasis vaginal. Su mecanismo de acción consiste en inhibir enzimas del citocromo P450 de la vía de la esteroidogénesis (39), por lo que interfieren con la síntesis de andrógenos y estrógenos (153).

El **ketoconazol**, además de para tratar infecciones fúngicas, también se ha utilizado para reducir la tasa de foliculogénesis en mujeres durante los tratamientos de fertilidad (154). Es, por lo tanto, un disruptor endocrino humano conocido. Sin embargo, los mecanismos por los cuales causa estos efectos reproductivos adversos todavía se desconocen. Además, no hay evidencia sobre la influencia que pueda tener el ketoconazol sobre la DAG en humanos. Aunque en un modelo animal reciente (**ratas**), se observó que la administración de ketoconazol en madres gestantes acortó la distancia anogenital en recién nacidos machos (38).

Por otro lado, tenemos el **clotrimazol**. El nivel de exposición al clotrimazol es incierto, ya que no está claro el uso exacto entre los pacientes que se automedican. Estudios recientes han planteado una posible preocupación sobre el uso no supervisado de clotrimazol durante el embarazo, especialmente por su mecanismo de acción relacionado con la citocromo P450 (39).

Para abordar algunas de estas preocupaciones, se han diseñado estudios en **modelos animales** con la intención de evaluar los efectos de la exposición intrauterina al clotrimazol en fetos de ratas en desarrollo, con dosis equivalentes a las utilizadas habitualmente en humanos. A las dosis habituales, no se han observado cambios morfológicos evidentes en el sistema reproductivo, ni DAG masculina más corta. Sin embargo, los perfiles de hormonas esteroideas se vieron significativamente afectados en el plasma materno y fetal, en particular, se observó una supresión pronunciada de los estrógenos. En los testículos fetales de las ratas macho, se evidenció un importante aumento de la concentración de hidroxiprogesterona, lo que indicaría una acción específica sobre la esteroidogénesis (39).

Dado que el clotrimazol sistémico se metaboliza rápidamente en humanos, es posible que los niveles de exposición habituales no provoquen cambios adversos en el sistema reproductivo. Sin embargo, su capacidad para alterar significativamente las concentraciones de hormonas esteroideas sugiere que el clotrimazol debe usarse con precaución durante el embarazo (39), al menos hasta que tengamos una evidencia clara sobre su capacidad de alterar el desarrollo en humanos.

### 5.1.2.3. Tabaco y DAG.

Algunos estudios publicados en los últimos años han encontrado un aumento de la DAG en fetos varones medida durante el segundo trimestre de gestación, en hijos de madres fumadoras. Este aumento de la DAG podría ser transitorio (la diferencia relativa es máxima entre los fetos control y los expuestos al humo entre las 14 y las 16 semanas de gestación, normalizándose posteriormente) y se produce en ausencia de cambios en los niveles de testosterona materna circulante (41,42). Este hallazgo sorprendente sugiere una desregulación de la masculinización en el período posterior al pico de testosterona en el feto masculino (155), con la regulación corregida al final del segundo trimestre. La corrección posterior de los efectos del tabaquismo sobre la DAG en el varón puede deberse a la plasticidad tisular que se ha demostrado en roedores (111,156) para permitir la recuperación de la DAG de los efectos adversos. De cualquier modo, los resultados sugieren que el crecimiento dependiente de andrógenos del área anogenital está alterado en estos fetos expuestos al tabaco (42).

Recientemente se publicó un estudio de casos y controles en el que se midió la DAG de recién nacidos de madres que fumaron durante el embarazo (64 varones y 54 mujeres) y se compararon con los controles correspondientes, hijos de madres no expuestas al tabaco de forma activa o pasiva durante el embarazo. Encontraron que, en los bebés de sexo femenino, la exposición prenatal al humo se asociaba con un aumento significativo de la DAG ajustada al peso ( $p=0,03$ ). También hubo una correlación significativa entre las tasas diarias de tabaquismo de las madres y la DAG ajustada por peso de las recién nacidas ( $r=0,27/p=0,03$ ). En los bebés varones, la exposición fetal al humo no se asoció con ninguna medición de DAG, longitud del pene y circunferencia del pene (40).

Sin embargo, otro estudio piloto realizado en recién nacidas de madres fumadoras y no fumadoras no encontró diferencias significativas en la DAG de las recién nacidas en relación con la exposición materna al tabaco (157).

Hemos hallado otro estudio realizado en España en el que se midió la DAG a los hijos de madres fumadoras, fumadoras pasivas y no fumadoras. Se estudió la asociación entre el tabaquismo materno o la exposición al tabaquismo pasivo durante el embarazo y la DAG en niños varones a los 4 años de edad y se encontró que el tabaquismo materno durante el tercer trimestre del embarazo se asociaba con una DAG más larga en los niños (158).

#### **5.1.2.4. Alcohol y DAG.**

Aunque el efecto sobre la salud del consumo parental de alcohol en el desarrollo de los órganos reproductivos fetales en humanos son en gran parte desconocidos, se han informado efectos sobre otros resultados del nacimiento y el crecimiento y desarrollo infantil (159).

En 2018 se publicó un estudio que observó que el consumo de alcohol de padres y madres en los 3 meses previos a la concepción también puede estar asociado con una DAG más corta de los hijos, lo cual indica que el consumo de alcohol puede tener un efecto adverso en su desarrollo reproductivo (43). Se incluyeron en este estudio un total de 980 bebés al nacer, de entre ellos, los progenitores de 264 (26,9% de los bebés) estuvieron expuestos al alcohol en los 3 meses anteriores a la concepción. Durante las visitas de seguimiento, se midieron las DAG de 592 (60,4 %) lactantes de 6 meses y de 543 (55,4 %) lactantes de 12 meses. Finalmente, se observó que la DAG era más corta en los niños cuyos progenitores tenían un mayor consumo de alcohol, concretamente los que consumían más de 81 g de alcohol a la semana. La relación alcanzó la significación

estadística para DAG<sub>AS</sub> a los 6 meses de vida y para DAG<sub>AP</sub> al nacimiento y a los 12 meses de vida. Sin embargo, la relación dosis-respuesta entre las DAG de los niños y la mayor cantidad de consumo de alcohol paterno no está clara todavía (43). Este estudio se realizó en China y solo el 1.21 % de las mujeres de la cohorte bebieron durante el embarazo. Por lo tanto, la asociación observada no puede explicarse por los hábitos maternos de beber y fumar durante la gestación.

#### **5.1.2.5.DAG y su relación con la dieta materna.**

Los alimentos ultraprocesados (UPF, por sus siglas en inglés), tal como los define el sistema de clasificación NOVA (la clasificación NOVA es un sistema que ordena los alimentos según la intensidad de la transformación a la que han sido sometidos), son formulaciones de ingredientes derivados de muy pocos o ningún alimento integral, combinados con sustancias como potenciadores del sabor, colorantes y otros aditivos alimentarios, destinados a mejorar el sabor, propiedades cosméticas o vida útil del producto (160).

Muy recientemente se publicó un estudio que se diseñó con el objetivo de describir la ingesta de nutrientes de las mujeres embarazadas basándose en la proporción de UPF de la dieta e identificar asociaciones entre la ingesta de UPF y los resultados maternos y neonatales. Se compararon mujeres con alta ingesta de UPF con aquellas con baja ingesta y se organizaron por cuartiles en función de la proporción de su dieta que proviniese de UPF. Entre las 206 mujeres embarazadas, la ingesta dietética de UPF osciló entre el 15,6% y el 43,4% de la energía total en el primer y cuarto cuartil del consumo de UPF, respectivamente. Las mujeres en el cuarto cuartil de energía procedente de UPF tenían una ingesta más baja de vitamina C, betacarotenos, vitamina B6 y potasio, lo que se

considera indicativo de una dieta de calidad inferior. Un alto porcentaje de energía procedente de UPF se asoció con la obesidad materna ( $IMC \geq 30$ ) ( $OR = 1,06$ , IC del 95 %: 1,06, 1,10,  $p = 0,008$ ) y una DAG del lactante masculino más corta ( $B = -1,9$ , 95 % IC: -3,5, -0,24,  $p = 0,02$ ). Entre las conclusiones del estudio, se reflejó que la ingesta de UPF durante el embarazo se asocia con resultados maternos y neonatales indeseables, aunque se necesita más investigación para confirmar estos hallazgos (44).

En relación con el tema de la dieta materna, *Papadopoulo et al.* (2013) encontraron una relación dosis-respuesta inversa entre la puntuación de “dieta rica en grasas” de las madres durante la gestación y la  $DAG_{AS}$  en varones recién nacidos. El tercil más alto de la puntuación materna se asoció con una reducción de -4,2 mm (IC del 95%: -6,6 a -1,8) en la  $DAG_{AS}$  de los recién nacidos varones, en comparación con el tercil más bajo. Se encontró también una leve asociación positiva entre la dieta alta en grasa durante el embarazo y la longitud de la  $DAG_{AH}$  de las niñas recién nacidas. En conclusión, según este autor, la dieta materna alta en grasas puede estar relacionada con la alta exposición prenatal a contaminantes orgánicos persistentes y a efectos alteradores endocrinos, resultando en alteraciones fenotípicas del sistema reproductivo (45). Sin embargo, no podemos determinar que las dietas altas en grasas sean, en sí mismas dietas de baja calidad, ya que estas grasas pueden tener su origen en UPF o en alimentos primarios de alta calidad (pescados, aguacate, aceite de oliva virgen extra, etc.).

## **5.2. La DAG en la infancia.**

*Sathyannarayana et al.* informó en 2010 del valor medio de la DAG para los recién nacidos. Según los autores, las medias  $\pm SD$  de la  $DAG_{AS}$  (en varones) y la  $DAG_{AH}$  (en mujeres) eran de  $23,0 \pm 3,8$  mm y  $15,1 \pm 2,9$  mm, respectivamente (18). Se confirmaron

los descubrimientos previos que concluían que la DAG es una medida dimórfica sexual. El peso, la talla, la circunferencia fronto-occipital y la edad gestacional se asociaron a la DAG de manera estadísticamente significativa ( $p < 0,05$ ) (18,53,161). El peso y la talla fueron las correlaciones más importantes para la DAG (18).

Otros estudios, han concluido, de acuerdo a los hallazgos anteriores, que la DAG es un dimorfismo sexual; con una media  $\pm$ SD para DAG<sub>AS</sub> y DAG<sub>AH</sub> de  $25,5 \pm 5,1$  mm y  $13,6 \pm 2,7$  mm, respectivamente (161)

También *Sathyanarayana et al.*, unos años más tarde, proporcionaron de nuevo medidas medias de la DAG en recién nacidos, para lo que midieron a 371 bebés. La media  $\pm$  SD de DAG<sub>AS</sub>, DAG<sub>AP</sub> y anchura del pene fueron de  $24,7 \pm 4,5$  mm,  $49,6 \pm 5,9$  mm y  $10,8 \pm 1,3$  mm, respectivamente (162). Por otro lado, midieron la DAG de 387 niñas, la media  $\pm$  SD de la DAG<sub>AH</sub> y de la DAG<sub>AC</sub> fue de  $16,0 \pm 3,2$  mm y  $36,7 \pm 3,8$  mm, respectivamente. Los cálculos del coeficiente de correlación inter e intraclase, tuvieron un promedio de 0,89-0,92 y 0,69-0,84 respectivamente (162).

La DAG podría considerarse un marcador no invasivo de la acción androgénica durante VPM y más fiable que la longitud del pene para predecir los resultados reproductivos en humanos (55). Aunque, como hemos comentado anteriormente, la DAG está relacionada con el tamaño del pene al nacer, con una correlación positiva (49). En relación también con la medida del pene como marcador de la acción androgénica, *Romano-Riquer et al.* (2007) compara la DAG con la longitud del pene. El peso al nacer y la talla gestacional están relacionadas con la DAG, mientras que la DAG no está relacionada con la longitud del pene ( $r = 0,03$ ), según estos autores (56). Este amplio estudio muestra claramente que la DAG puede medirse apropiadamente en recién nacidos varones, y que, según el autor, la fiabilidad de las medidas de la DAG es más alta que la

longitud del pene y su ancho, resaltando su utilidad como medida de la acción androgénica en los estudios epidemiológicos (56).

En esta línea otros autores han investigado sobre marcadores físicos mínimamente invasivos que se cree que reflejan la exposición prenatal a los andrógenos (entre ellos se encuentran la DAG ( $DAG_{AC}$  y  $DAG_{AH}$  en niñas;  $DAG_{AP}$  y  $DAG_{AS}$  en varones). Los resultados del estudio MIREC-ID (n=173 niñas; 162 niños) concluye que la  $DAG_{AP}$  se asociaba con la pigmentación del escroto ( $\beta=0,290$ ,  $P=0,048$ ), así como con la circunferencia del brazo derecho ( $\beta=0,462$ ,  $P<0,0001$ ), lo que respalda la idea que estos índices pueden usarse juntos como marcadores de exposición a andrógenos en niños (163)

Por otro lado, algunos autores han intentado identificar algunas **características maternas** que se relacionen con la DAG al nacimiento. Un estudio publicado recientemente identificó que la edad materna estaba positivamente asociada con la  $DAG_{AP}$  en los niños ( $\beta = 0,50$ ,  $P = 0,002$ ;  $DAG_{AS}$ :  $\beta = 0,29$ ,  $P = 0,02$ ) aunque no en las niñas. Según los resultados de este estudio, el número de veces que la madre había parido estaba inversamente relacionado con la  $DAG_{AS}$  ( $\beta = -1,68$ ,  $P = 0,03$ ) en los niños (164). Además, según se refleja en la literatura, los valores de DAG ajustados por el peso corporal en varones y mujeres también están asociados con la duración de la gestación ( $p = 0,0008$  y  $p = 0,0148$  respectivamente). También se ha observado que, la DAG ajustada por el peso corporal en las niñas recién nacidas, pero no en los niños, está asociada significativamente con el historial de abortos materno (165).

Además, se ha demostrado que existe también una correlación positiva entre la DAG de los niños y la **duración de la lactancia materna**. Independientemente de que la temprana introducción del bebé a la fórmula pueda llevar a la reducción de la DAG en

chicos, la duración de la lactancia materna exclusiva (LME) ( $p < 0,05$ ), aunque también la lactancia mixta (leche materna + leche de fórmula en proporciones variables) se relaciona directamente con la longitud de la DAG en varones. Por tanto, la DAG<sub>AS</sub> y la DAG<sub>AP</sub> están relacionada positivamente con la duración de la LME ( $\beta = 0,004$ , 95% CI: 0,001 - 0,007 y  $\beta = 0,003$ , 95% CI: 0,000 - 0,007 respectivamente) (54).

También en relación a la DAG y el ambiente hormonal fetal, hemos encontrado en la bibliografía la publicación de un estudio realizado en una población de recién nacidos (100 varones y 100 mujeres) que refleja que la media de concentración de **testosterona en la sangre del cordón umbilical** de esta población era de  $2,78 \pm 0,30$ ng/ml en los niños y  $2,09 \pm 0,22$ ng/ml en las niñas y que no tenía una correlación relevante con la DAG. Se concluye, por tanto, que no hubo correlación entre la concentración de testosterona en la sangre del cordón umbilical y la DAG en este estudio. La testosterona del cordón umbilical en el recién nacido puede no ser un fiel reflejo de la exposición androgénica intrauterina durante los períodos críticos de desarrollo fetal (166).

Otro estudio publicado recientemente, buscó la relación entre la DAG de los recién nacidos y la concentración de **testosterona sérica**, para valorar si la DAG podría usarse para estimar los niveles séricos totales de testosterona en recién nacidos a término (57). Se estudiaron un total de 240 recién nacidos a término, 124 varones (51,7%) y 116 mujeres (48,3%). La DAG media fue  $26,5 \pm 3,7$  mm para los hombres y de  $12,4 \pm 2,3$  mm para las mujeres ( $t = 35,3$ ,  $p < 0,001$ , intervalo de confianza [IC] del 95 %, 13- 14). La media de la DAG en varones resultó ser mayor que el doble de la DAG media en las mujeres. El nivel medio de testosterona sérica fue de 357,4 (241,7) ng/dL en los varones y de 170,6 (80,7) ng/dL para las mujeres ( $t = 7,9$ ,  $p < 0,001$ , IC del 95 %, 144-221); de nuevo, con un ratio varón:mujer mayor de 2. Hubo una correlación positiva entre la

testosterona sérica total y la DAG ( $r = 0,425$ ,  $p < 0,001$ ). La correlación fue más fuerte en los varones que en las mujeres. Como conclusión, el valor conocido de la DAG podría usarse para estimar los niveles séricos totales de testosterona en recién nacidos a término, aunque son necesarios más estudios al respecto (57).

### 5.2.1. Estados intersexuales.

Otro tema que es importante tratar es el de los **estados intersexuales** y las malformaciones genitales congénitas, de éstas últimas hablaremos más adelante. Los estados intersexuales o intersexos son el conjunto de trastornos que dan lugar a una discrepancia entre los determinantes de la diferenciación sexual, es decir: el sexo cromosómico, las gónadas, los genitales internos, los genitales externos y la identidad sexual del individuo; son estados en los que las características biológicas no se ajustan típicamente a las categorías binarias de sexo masculino o femenino También se pueden clasificar como trastornos de la diferenciación sexual (167). Entre ellos, encontramos a los conocidos como genitales ambiguos, término que se refiere específicamente a una característica observable en el momento del nacimiento cuando los genitales externos no son claramente masculinos ni femeninos según las convenciones típicas.

Se consideran **genitales ambiguos** aquellos que no se encuentran bien diferenciados, es decir, alteraciones de los genitales externos que hacen imposible asignar inequívocamente el sexo a un paciente, pudiendo corresponder a una niña virilizada, un varón con virilización incompleta u otras alteraciones del desarrollo sexual (168) (Figura 2). Se incluyen fusiones parciales del rafe perineoescrotal, criptorquidia bilateral sin testículos palpables, hipospadias que se acompañan de criptorquidia uni o bilateral, hipospadias asociada a micropene (en el recién nacido a término, pene menor de 2,5 cm,

en el pretérmino de 34 semanas, menor de 2 cm y en el pretérmino de 30 semanas, menor de 1,5 cm) o microfalo (menos de 1 cm de largo) (168,169), entre otras.

Sería interesante disponer de una descripción estandarizada de los genitales externos en la evaluación de niños con genitales ambiguos y podría ser de utilidad clínica la medición de la DAG en estos individuos. De acuerdo con esto, recientemente se publicó un estudio multicéntrico realizado en Europa y diseñado con la intención de validar el Score de Genitales Externos (EGS, por sus siglas en inglés), presentar valores de referencia para bebés prematuros y nacidos a término de hasta 24 meses de edad y correlacionar las puntuaciones obtenidas con la DAG (170).

La EGS se basa en la puntuación de masculinización externa, utilizando una escala gradual de femenino a masculino (rango de 0 a 12) y una terminología apropiada para ambos sexos. La fiabilidad de EGS y DAG fue determinada por el coeficiente de correlación interclase (CCI). Se obtuvieron datos transversales de 867 bebés de entre 0 y 24 meses de edad, 686 nacidos a término y 181 prematuros; entre ellos, se encontraban 111 bebés con genitales atípicos. El CCI de EGS en genitales típicos y atípicos resultó ser excelente y bueno, respectivamente. La mediana de EGS (percentil 10 a 90) en varones de < 28 semanas de gestación fue de 10 (8.6-11.5); en varones de 28-32 semanas fue de 11,5 (9,2-12); en varones de 33-36 semanas fue de 11,5 (10,5-12) y en varones a término fue de 12 (10,5-12). En todos los bebés femeninos, el EGS resultó ser 0 (0-0). Tomaron como referencia las siguientes medidas: DAG inferior o DAG<sub>i</sub>, desde el centro del ano hasta la base del escroto/labios mayores y DAG superior o DAG<sub>s</sub> desde el centro del ano hasta el límite anterior del tubérculo genital (pene/clítoris). La media  $\pm$  DE de DAG inferior/superior (DAG<sub>i</sub>/s) fue de  $0,45 \pm 0,1$ , con diferencia significativa entre la DAG<sub>i</sub>/s en varones  $0,49 \pm 0,1$  y mujeres  $0,39 \pm 0,1$ . El valor DAG<sub>i</sub>/s se correlaciona con EGS en varones con genitales típicos y con genitales ambiguos. Los autores han

concluido que el EGS es una herramienta válida para describir los genitales externos en bebés prematuros y a término hasta los 24 meses de edad, se correlaciona con DAGi/s en varones y facilita la evaluación estandarizada, la toma de decisiones clínicas y la investigación multicéntrica (170).

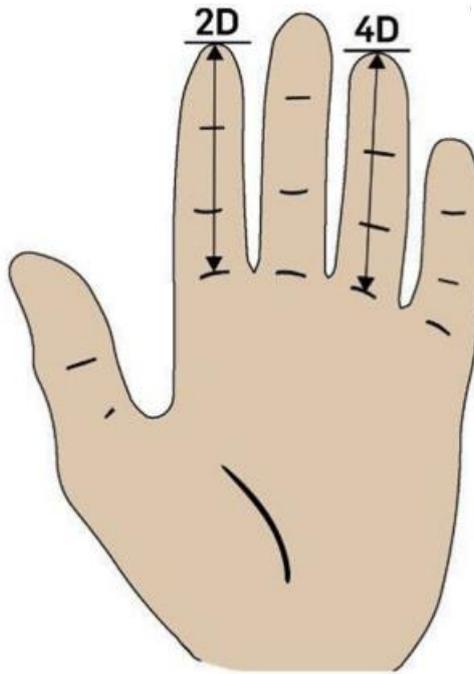
En este apartado de estados intersexuales, cabe hablar del síndrome de **disgenesia testicular (SDT)**. Es una anomalía del desarrollo sexual poco frecuente que se caracteriza por un desarrollo gonadal atípico en varones, que da lugar a una ambigüedad genital de grado variable, desde un fenotipo casi femenino hasta un fenotipo prácticamente masculino en un paciente con un cariotipo 46XY. Incluye criptorquidia, hipospadias, oligo/azoospermia, el tumor testicular de células germinales y, según algunos autores, el acortamiento de la distancia anogenital (18).

En referencia a las **hipospadias** y la **criptorquidia** (ambas consideradas manifestaciones tempranas del síndrome de disgenesia testicular), en un estudio recientemente publicado se incluyeron pacientes con hipospadias (n=61, edad  $17,4 \pm 6,3$  meses) o criptorquidia (n=51, edad  $11,4 \pm 4,8$  meses) y se midieron la distancia de la base del escroto a la base del pene (SBD, por sus siglas en inglés), la DAG<sub>AS</sub> y longitud del pene; y se comparó con una cohorte de 102 niños sanos nacidos a término, midiendo las puntuaciones de desviación estándar específicas de la edad. Los resultados mostraron que los pacientes que tenían hipospadias dieron puntuaciones medias más bajas de SBD, DAG<sub>AS</sub> y desviación estándar de la longitud del pene que el grupo control ( $p < 0,01$ ). Estos valores fueron más largos en pacientes con criptorquidia que en niños con hipospadias ( $p < 0,01$ ) y más cortos que los valores medios en el grupo de control (171).

Por tanto, se ha demostrado que la DAG es significativamente más corta en la población de recién nacidos varones con **criptorquidia** que en la población general. Como hemos comentado anteriormente, numerosos estudios refuerzan la hipótesis de la existencia de la ventana de programación masculina (VPM) en humanos. Pues bien, una DAG más corta en niños con criptorquidia podría reflejar los efectos de la perturbación androgénica o su deficiencia durante VPM (48,55).

Además, las **hipospadias** conllevan una reducción en la DAG (50,51) y se sugiere en la literatura que los varones con hipospadias más severas tienen más probabilidades de presentar una DAG y DAG<sub>AS</sub> más corta que los varones con hipospadias leves. Esto podría indicar que hay una deficiencia más profunda de la acción androgénica intraútero en varones con hipospadias severas (172). También se ha demostrado que existe una correlación entre un ratio 2D:4D aumentado con hipospadias proximal (51) (Figura 11).

Por otro lado, un estudio reciente realizado en un **modelo animal (ratas)** reafirmó la utilidad de la DAG como un marcador de la exposición androgénica dentro de la ventana de programación fetal y como indicador del riesgo de SDT y de **disgenesia testicular focal** (173). Se observó que la exposición a ftalato de dibutilo (DBP) (el cual suprime la producción de testosterona en los testículos fetales) durante la WPM estaba relacionada con una DAG más corta, disgenesia testicular focal, criptorquidia, hipospadias y tamaño reducido de los testículos en adultos, entre otros.



**Figura 11. Proporción 2D:4D.** La razón entre el segundo y el cuarto dedos de la mano es considerado un indicador de la exposición a los andrógenos durante el desarrollo fetal (96–98). Generalmente, las mujeres tienen una relación 2D:4D mayor en comparación con los hombres. Una relación 2D:4D disminuida reflejaría un posible entorno androgénico prenatal (219).

Extraída de *Peters HE, Laeven CHC, Trimpos CJMA, van de Ven PM, Verhoeven MO, Schats R, et al. Anthropometric biomarkers for abnormal prenatal reproductive hormone exposure in women with Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser syndrome, polycystic ovary syndrome, and endometriosis. Fertil Steril [Internet]. 2020;114(6):1297–305. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2020.06.029> (46).*

En lo referente a las mujeres, la causa más frecuente de ambigüedad genital es la **hiperplasia suprarrenal congénita (HSC)**, que produce virilización (174). La HSC comprende un conjunto de anomalías con herencia autosómica recesiva por el déficit de una de las enzimas necesarias para la síntesis de hormonas adrenales, en especial el cortisol. La causa más frecuente es el déficit de 21-hidroxilasa, que explica más del 95%

de los casos. La presentación clínica es variable y depende del grado de afectación de la función enzimática.

En un estudio publicado en 1987, se determinó que la DAG podría utilizarse para detectar casos de virilización en mujeres (como consecuencia de la hiperplasia suprarrenal congénita o por otras causas) en las que no sea visible la hipertrofia del clítoris, de manera que se evidenció que, para las niñas recién nacidas en condiciones normales, su  $DAG_{AH}$  es aproximadamente  $\frac{1}{3}$  de la distancia total de la  $DAG_{AC}$ . Si la  $DAG_{AH}$  aumenta a  $\frac{2}{3}$  sugiere que hay una fusión labio-escroto, por lo que habría que valorar si requiere una cirugía correctiva (47). Por tanto, podría considerarse a la DAG una herramienta útil de cribado neonatal en este sentido.

#### **5.2.1.1. Disforia de género.**

Entendemos como disforia de género la sensación de incomodidad o angustia que pueden sentir las personas cuya identidad de género difiere del sexo asignado al nacer o de las características físicas relacionadas con los caracteres sexuales.

Sería interesante determinar también la DAG en los pacientes con disforia de género, ya que es una condición que se adquiere prenatalmente. De hecho, es sabido que las niñas nacidas con hiperplasia adrenal congénita, con una clara exposición androgénica intrauterina, mostraron una mayor preferencia hacia los juguetes y actividades consideradas clásicamente como de niños durante la infancia, tienen una tasa de orientación heterosexual más baja y son menos femeninas en su identidad de género (175–179). Esto modifica la idea clásica de asignar el sexo femenino al nacer, retrasando la reconstrucción quirúrgica para cuando el sujeto haya definido su identidad de género.

Siguiendo este razonamiento, se ha estudiado que la maduración del cerebro del feto está fuertemente influenciada por el ambiente hormonal intrauterino hiperandrogénico lo que, según algunos autores, podría determinar que una gran proporción de los pacientes con disforia de género tenga inclinaciones bisexuales u homosexuales en el 37% (88), incluso si fueran educadas como niñas, aunque sean genéticamente femeninos y sus genitales externos sean claramente femeninos. Quizá la medida de la DAG podría ser útil en la detección de estos sujetos, al ser una medida del ambiente hormonal intrauterino al que ha estado expuesto el individuo, lo que supondría otra línea de investigación sobre la DAG para establecer dicha utilidad clínica.

### **5.2.2. Malformaciones congénitas.**

En relación con el estudio de las malformaciones congénitas del aparato reproductor, podría resultar útil la medición de la DAG en los fetos mediante la ecografía, como ya hemos comentado, teniendo en cuenta que es factible realizar esta medición mediante una técnica estandarizada y reproducible. Como se ha podido demostrar, existen diferencias entre los fetos masculinos y femeninos (21,114,180), aunque sería beneficioso contar con tablas que recojan las medidas específicas para las distintas poblaciones, ya que se han advertido diferencias significativas entre los rangos de normalidad de diferentes poblaciones, aunque hay autores que defienden que la DAG es constante entre razas, a pesar de que difiere entre sexos (ya que es un dimorfismo sexual) (181).

Entre las malformaciones congénitas del aparato reproductor en la mujer, cabe destacar el **síndrome de Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser (MRKH)**, que se caracteriza por una aplasia congénita del útero y la parte superior de la vagina, como resultado del subdesarrollo embrionario del conducto de Müller. La etiología del síndrome MRKH no está clara. Generalmente se presenta como amenorrea primaria en mujeres adolescentes, con genitales externos y crecimiento normales. Puede asociar otras alteraciones, especialmente a nivel genitourinario (182).

Recientemente se ha publicado un estudio que se diseñó para comprobar si los marcadores de exposición prenatal a hormonas reproductivas están relacionados con el síndrome MRKH. Se encontró que las medidas de DAG<sub>AH</sub>, pero no de DAG<sub>AC</sub>, eran significativamente mayores en el grupo MRKH, con una diferencia media en comparación con los controles de 2,6 mm (intervalo de confianza del 95 %: 0,1 a 5,2). En este estudio encontramos evidencia limitada de alta exposición a andrógenos durante el desarrollo de MRKH. Esto es compatible con la hipótesis de que la agenesia uterovaginal puede haber sido el resultado de una exposición prenatal temporal a concentraciones alteradas de hormonas gonadales (46).

Otra malformación relacionada con la DAG y que puede tener gran repercusión clínica en la infancia es el conocido como ano anterior, cuerpo perineal corto o **ano ectópico anterior** (PEA, por sus siglas en inglés); constituye una causa común de estreñimiento en recién nacidos y en niños (12).

Tradicionalmente, se considera que el ano está localizado en el punto medio en el perineo, entre el escroto y el coxis en los hombres, y entre la horquilla y el coxis en las mujeres (183,184). En la mayoría de los casos el diagnóstico de PEA se realiza mediante

una valoración subjetiva durante la inspección anal del paciente. En 1984, se desarrolló un método objetivo para determinar la posición normal del ano en recién nacidos: la medición del índice anogenital (IAG). El IAG se obtiene mediante la división de las distancias (cm) *horquilla vulvar-ano / horquilla vulvar-coxis* en las chicas y *escroto-ano / escroto-coxis* en los varones. Observaron que en las mujeres la situación del ano está más cerca de los genitales y por encima del punto medio entre la horquilla y el coxis, es decir, la posición del ano en el perineo es más anterior en las niñas, con diferencias importantes ( $p < 0,0001$ ). Comparando el IAG entre varones y mujeres recién nacidos, la media fue de  $0,58 \pm 0,06$  en varones y  $0,44 \pm 0,05$  en niñas. Según los resultados obtenidos en su estudio, el IAG se mantiene estable con el crecimiento (12). Para *Reinser et al.* el desplazamiento anterior del ano se considera con el IAG  $<0,46$  en varones y  $<0,34$  en niñas, y se corresponde con 2 desviaciones estándar por debajo de la media (en niños  $0.58-2DE$  y en niñas  $0.44-2DE$ ).

El PEA es más frecuente en niñas que en niños. El 33,3% de las niñas recién nacidas con PEA padecen estreñimiento durante los primeros meses de vida. Las dificultades en la evacuación fecal podrían estar relacionadas con la dirección excesivamente diagonal del canal anal, por tanto, las deposiciones se producen con grandes esfuerzos y un dolor intenso en la zona anal. El protocolo de evaluación debería incluir determinar el IAG en todos los recién nacidos para poder diagnosticar el PEA y prevenir sus posibles consecuencias (12).

En relación con el desarrollo genital anómalo y la posible **influencia genética**, se ha postulado que una DAG acortada o alargada también podría tener relación con la expresión de determinados genes (185,186), lo cual se ha experimentado en **modelos animales**.

Se ha observado que la expresión de los genes Gli2 y Gli3 se combina en la formación de los genitales y su equilibrio es fundamental en la modulación de las diferentes malformaciones genitales (185). En un estudio publicado recientemente se utilizó una población de ratones mutantes, portadores de la mutación Gli2<sup>+/-</sup>;Gli3<sup>Δ699/+</sup>, que mostraban el espectro de malformaciones genitales, tanto en machos como en hembras al nacimiento, y que se mantenía en la edad adulta. Los análisis revelaron en los ratones macho una DAG acortada, fusión incompleta del saco escrotal, tamaño y estructura anormales del pene y un descenso testicular incompleto con hipoplasia testicular, entre otras malformaciones. A la vez, en los ratones mutantes hembra se mostró una DAG reducida, incontinencia urinaria y ciertas anomalías de los genitales, como la duplicación de la vagina (185).

También se ha descrito una nueva molécula de ARN no codificante larga que tiene relación con el desarrollo genital: Leat1 (ARN no codificante largo, transcripción 1 asociada a EphrinB2). Este ARN no codificante largo es sinténico con EfnB2 (que codifica EphrinB2) y se expresa durante el desarrollo embrionario del tubérculo genital. Se ha demostrado que una pérdida de Leat1 conduce a una expresión reducida de EfnB2 en el tubérculo genital femenino en desarrollo, una DAG más corta y una fertilidad reducida (186).

Estos resultados revelan, por tanto, una influencia genética también en las malformaciones y la necesidad de seguir investigando en este campo.

En cuanto a la **influencia ambiental**, hemos comentado extensamente en este trabajo que muchos autores apoyan la idea de que puede condicionar algunas malformaciones congénitas, alteraciones de la DAG y en el aparato reproductor. Sin

embargo esta asociación es controvertida para otros autores, como *Foster et al.* que, en una revisión reciente, concluyeron que la literatura disponible no es adecuada para apoyar la hipótesis de que la exposición a contaminantes ambientales está o no asociada con el riesgo aumentado de anomalías congénitas en la población general (187) (incluyendo hipospadias, criptorquidia, alteraciones en la DAG, defectos de corazón congénitos y hendiduras bucales raramente descritas como defectos del tubo neural, defectos en las extremidades y gastrosquisis).

### **5.3. La DAG y sus implicaciones en la vida adulta.**

#### **5.3.1. Varones adultos.**

Algunos autores sugieren, como hemos comentado con anterioridad, que la DAG es una medida estable a lo largo de la edad adulta. Un estudio transversal realizado por *Eisenberg et al.* (58) mostró que la DAG<sub>AS</sub>, recordemos, definida como la distancia desde la base del escroto hasta el límite anterior del ano, era similar en los hombres de diferentes edades. El análisis se llevó a cabo en un grupo con una media de edad de  $43 \pm 13$  años. La DAG<sub>AS</sub> media para el grupo fue de  $39 \pm 13$  mm. Por tanto, la DAG<sub>AS</sub> podría proporcionar una medida del desarrollo y funcionalidad genital durante toda la edad adulta.

##### **5.3.1.1. DAG y potencial reproductivo en varones.**

Según hemos podido ver reflejado en la literatura, la DAG persiste durante toda la edad adulta y proporciona, por tanto, una lectura fiable de los niveles de exposición

hormonal prenatales. Además, la DAG predice también funciones reproductivas deficientes en la vida adulta, ya que la programación fetal de los trastornos masculinos más comunes tiene su base en la hipótesis del SDT (síndrome de disgenesia testicular), debido a una leve deficiencia androgénica (16,188).

Basándose en observaciones en animales que determinan que la longitud de la DAG podría señalar qué animales son más fértiles, se han llevado a cabo estudios en **humanos** que han demostrado la relación clínica entre la DAG y el potencial reproductivo (50,59,60). *Mendiola et al.* encontraron una relación entre la calidad del semen y la DAG<sub>AS</sub> en hombres infértiles (una DAG<sub>AS</sub> más corta se ha relacionado con menor concentración espermática, peor morfología y motilidad espermáticas, menor recuento total de espermatozoides y menor recuento de espermatozoides móviles) (5,61,63). Por otro lado, *Eisenberg et al.* declararon que una DAG<sub>AS</sub> más larga se correlaciona con la fertilidad y que podría predecir un potencial reproductivo normal (2,62), ya que se ha relacionado con una mejor calidad seminal (concentración espermática, recuento total de espermatozoides, motilidad progresiva y morfología normal) (189). Además, ha sido publicado por el mismo autor que una DAG<sub>AS</sub> más larga podría servir para evaluar la función testicular intrínseca y predecir mejores tasas de éxito en la reparación quirúrgica del varicocele (3), lo que tiene relación con la calidad del desarrollo testicular.

En otro estudio diferente, *López-Espin et al.* analizaron si la DAG está asociada con la variabilidad individual de los parámetros de semen. Los hombres con una DAG<sub>AP</sub> más corta tendrían a tener una variabilidad individual más alta en la concentración de esperma, en el recuento total de espermatozoides y en la morfología normal de los mismos y menor variabilidad individual de la movilidad total de los espermatozoides (progresiva y no progresiva). También se observó mayor movilidad total del esperma en hombres con

una DAG<sub>AS</sub> más larga (64). Los propios autores afirman que los resultados no son congruentes y que podrían deberse a hallazgos fortuitos, por lo que son necesarios más estudios al respecto.

Por otro lado, se han descrito alteraciones de la metilación del ADN en gametos de hombres infértiles y con DAG acortada, lo que sugiere un origen común de estas alteraciones en la exposición prenatal (190).

Por tanto, según estos autores, la DAG podría constituir una medida antropométrica novedosa para evaluar el potencial reproductivo en hombres (62). Aunque, mientras que la DAG está asociada con la producción de esperma a nivel poblacional, a nivel individual no podría estimarse con exactitud la eficiencia de la espermatogénesis con un estudio basado únicamente en la DAG (191).

Otros autores, sin embargo, no han mostrado estar de acuerdo con estas afirmaciones. Curiosamente, en otro estudio en el que participaron hombres jóvenes caucásicos del sur de España, las medidas de la DAG no estaban relacionadas con ningún parámetro del semen o nivel de hormona reproductiva, lo cual contrasta con los resultados de los estudios realizados en hombres infértiles en Estados Unidos (65).

Por otro lado, *Zhou et al.* realizaron un estudio en una cohorte de varones y concluyeron que ni la DAG<sub>AS</sub> ni la DAG<sub>AP</sub> están relacionadas con los parámetros de calidad del semen (el volumen del semen, la concentración de espermatozoides ni el número total de espermatozoides). En los análisis de correlación paramétricos, la DAG<sub>AP</sub> se relacionó únicamente con la movilidad progresiva del esperma. Sin embargo, tras ajustar por IMC y otros factores de confusión (encontraron que el IMC se asociaba

positivamente con la testosterona sérica y los niveles de SHBG (globulina transportadora de hormonas sexuales)) concluyeron que la DAG<sub>AP</sub> se asociaba negativamente con los niveles de estrógenos en suero y positivamente con el ratio de T/E (testosterona/estrógenos). Sus resultados, por tanto, no respaldan los estudios previos en los que la DAG se asocia con la calidad del semen y defienden que la utilidad de la DAG para predecir los resultados reproductivos en los varones adultos debería interpretarse de manera prudente (66).

Muy recientemente, en 2022 se publicó un estudio de *Madvig et al.* realizado en Dinamarca, en el que se estudió la relación entre la DAG de 388 hombres y la tasa de fertilidad o el tiempo hasta conseguir embarazo; no consiguieron encontrar asociaciones significativas (67).

Se requiere, por tanto, más investigación en esta línea para poder confirmar estos hallazgos.

### **5.3.1.2. DAG y su relación con tumores del aparato reproductor.**

Podemos observar en la literatura que hay evidencia que relaciona la DAG con la incidencia y pronóstico de algunos tumores hormonodependientes, entre ellos el cáncer testicular y el cáncer de próstata. Entre los cánceres de testículo, hablaremos de los tumores de células germinales, que constituyen, aproximadamente, el 90% de los casos de carcinoma testicular.

Sobre el **tumor de células germinales testicular**, en un estudio de casos y controles realizado recientemente se observaron DAG significativamente más cortas en el grupo de pacientes con tumor respecto a los controles ( $p < 0,001$ ). Los sujetos con

DAG<sub>AP</sub> y DAG<sub>AS</sub> por debajo del umbral mostraron un riesgo significativamente mayor de presentar un tumor testicular de células germinales (OR = 4,97, IC del 95 % = 2,01-12,33, P = 0,001 y OR = 4,11, IC del 95 % = 1,89-8,92, P ≤ 0.001, respectivamente) (192).

En 2021 se publicó otro estudio de casos y controles que se había diseñado con el objetivo de evaluar la DAG en hombres con antecedentes de **cáncer testicular** y, además, examinar la DAG durante la terapia de reemplazo de testosterona en la edad adulta (52). Los participantes del estudio eran 69 hombres supervivientes de cáncer testicular con una insuficiencia leve de células de Leydig que participaron en un estudio aleatorio doble ciego de terapia de reemplazo de testosterona versus placebo durante 52 semanas; también se incluyeron 67 controles. Se observó que los pacientes supervivientes de cáncer de testículo tenían una DAG<sub>AS</sub> más corta (-0,84 cm, IC del 95 %: -1,31; -0,37) que los hombres de la población general (controles), y la DAG<sub>AS</sub> no difirió entre el grupo tratado con testosterona y el de placebo durante el seguimiento (0,11 cm, IC 95%: -0,22; 0,44). Por el contrario, la DAG<sub>AP</sub> no fue más corta en los supervivientes de cáncer testicular que en la población general (0,05 cm, IC del 95 %: -0,30; 0,39) y resultó ser 0,48 cm más larga (IC del 95 %: 0,13; 0,82) en el seguimiento posterior de los pacientes tratados con testosterona en comparación con el grupo tratado con placebo. Esto indicaría que DAG<sub>AP</sub> podría ser ligeramente sensible al tratamiento con testosterona en adultos y, por lo tanto, inferior a DAG<sub>AS</sub> como marcador posnatal constante del entorno androgénico fetal (52).

Por otro lado, se ha registrado en la literatura que los hombres con **cáncer de próstata** tienen una DAG más corta. Tras realizar un estudio de casos y controles en el que se comparó la DAG de pacientes con cáncer de próstata y controles sanos, los autores concluyeron que los pacientes afectados de cáncer de próstata tenían una DAG<sub>AP</sub> 5 mm más corta, aproximadamente, que los estándares (controles), mientras que en la DAG<sub>AS</sub> no se

observó ninguna diferencia. Según estos autores, una DAG<sub>AP</sub> más larga se asocia con un menor riesgo de cáncer de próstata ( $p = 0,03$ ) (68). Estos hallazgos han sido discutidos posteriormente, ya que algunos autores han encontrado resultados diferentes en otros estudios: la DAG<sub>AS</sub> fue estadísticamente más larga en pacientes con cáncer de próstata que en controles sin cáncer (pacientes diagnosticados de hiperplasia benigna de próstata) ( $p = 0,000$ ) y no hubo diferencias significativas en las medidas de DAG<sub>AP</sub> ( $p = 0,823$ ;  $p > 0,05$ ) (193).

Posteriormente, se publicó un estudio de mayor tamaño muestral realizado en Murcia que tenía como objetivo evaluar la relación entre la DAG y el riesgo de padecer cáncer de próstata. Fue un estudio de casos y controles realizado en 260 pacientes en el que los casos mostraron unas DAG<sub>AP</sub> y DAG<sub>AS</sub> significativamente más cortas que los controles. Los pacientes con DAG<sub>AP</sub> y DAG<sub>AS</sub> en el tercil inferior, comparado con los pacientes del tercil superior mostraron un riesgo 2,6 veces (IC 95% 1,2-5,6) y 3,2 veces (IC 95% 1,5-6,9) mayor, respectivamente, de padecer cáncer de próstata (69).

Recientemente también se ha estudiado la relación entre la DAG y la **gravedad del cáncer de próstata**, se evaluaron para ello la DAG<sub>AS</sub> y la DAG<sub>AP</sub> y se compararon las diferencias entre grupos para evaluar la relación entre las medidas de la DAG y la gravedad de la biopsia preoperatoria y los resultados clínicos. Una DAG<sub>AS</sub> más larga se relacionó de manera relevante con un resultado más alto en la escala Gleason ( $P = 0,015$ ) y de los grupos de riesgo de d'Amico ( $P = 0,048$ ), es decir, con una mayor gravedad de la enfermedad. En contraste con estos resultados, no se hallaron diferencias estadísticas entre la DAG<sub>AP</sub> y la gravedad de la biopsia preoperatoria. Estos descubrimientos son congruentes con la hipótesis de que a una exposición androgénica prenatal más alta, mayor gravedad de cáncer de próstata (70).

Estudios posteriores determinaron que una DAG<sub>AS</sub> más larga en hombres con cáncer de próstata se asoció significativamente con recurrencia bioquímica y márgenes afectos de la pieza quirúrgica (OR: 2,5; IC 95%: 1,2-5,5 y 2,8; IC 95%: 1,1-7,5, respectivamente). Estos hallazgos sugieren que una mayor exposición prenatal a andrógenos, lo que resulta en una DAG más larga, se asocia con un peor pronóstico de cáncer de próstata (71), en congruencia con los datos anteriores.

### 5.3.1.3. DAG y desarrollo del síndrome metabólico.

La deficiencia de andrógenos está emergiendo como un factor de riesgo primario para una serie de trastornos que incluyen obesidad, síndrome metabólico, dislipemia, disfunción de las células endoteliales, enfermedad vascular, resistencia a la insulina y diabetes (194). Se ha propuesto que existe la posibilidad de que una exposición androgénica alterada durante la VPM fetal pudiera predisponer al desarrollo del síndrome metabólico. Este es un tema que merece ser estudiado, con intención de mejorar la esperanza y calidad de vida de la población.

Por su relevancia y su clara relación, los resultados adversos de la programación fetal por exceso de testosterona durante la gestación se han propuesto para estudio por haber mostrado en los experimentos realizados en **animales** (ovejas hembra) una clara relación entre la exposición elevada a testosterona intraútero y un aumento de la resistencia a la insulina en los tejidos, hiperinsulinemia e hipertensión, que son factores de riesgo para el desarrollo de hipertrofia ventricular izquierda (194,195). Los receptores de andrógenos y estrógenos están presentes en el tejido cardíaco, tanto en el citosol celular como en el núcleo de los cardiomiocitos (195), por lo que resulta ser un tejido especialmente sensible a los cambios hormonales.

### **5.3.2. DAG en mujeres adultas.**

#### **5.3.2.1. DAG y potencial reproductivo en mujeres.**

*Barret et al.* determinaron en 2015 que la DAG y las medidas 2D:4D no varían significativamente a través de las diferentes fases del ciclo. Esta última, 2D:4D, recordemos, se refiere a la relación entre las medidas del segundo y cuarto dedos de la mano, que se ha propuesto también, como hemos comentado, como marcador de la exposición hormonal intrauterina (46). Para calcularla se midieron los dedos segundo y cuarto de cada mano desde la base de la falange proximal hasta el final de la falange distal. Después, se calculó la relación entre la media de las medidas del segundo dedo y la media de las medidas del cuarto dedo (Figura 11). Pues bien, estos autores defienden que la DAG y las 2D:4D se mantienen estables durante el ciclo menstrual (112).

Estudios previos han mostrado asociaciones positivas y relevantes entre las medidas de la DAG y la presencia de un alto número de folículos ováricos (6) y los niveles de testosterona presentes en las mujeres (196). De manera similar, *Mira-Escolano et al.* (2014) informaron que una DAG más larga en mujeres está relacionada con la presencia de irregularidades en el ciclo menstrual materno antes del embarazo, sugiriendo un potencial entorno hiperandrogénico durante el desarrollo intrauterino que podría modificar el tracto reproductivo de las mujeres (197).

También se ha postulado, en relación con el potencial reproductivo, que la DAG pudiera constituir un biomarcador de reserva ovárica y respuesta a la estimulación ovárica controlada. En un estudio realizado en 437 mujeres sometidas a FIV (fecundación *in vitro*), se encontró que una DAG más corta se asociaba con una peor respuesta ovárica (72). Todas las mujeres se sometieron a su primera estimulación ovárica controlada para FIV/ICSI (inyección intracitoplasmática) y alcanzaron los criterios para la recuperación

de ovocitos. En función del número de ovocitos obtenidos, las pacientes se dividieron en tres grupos: respondedoras pobres ( $\leq 3$  ovocitos) ( $n = 50$ ), normorrespondedoras (4-15 ovocitos) ( $n = 332$ ) y respondedoras altas ( $>15$  ovocitos) ( $n = 55$ ). Antes de la recuperación de los ovocitos, se registraron los siguientes datos de la paciente: edad, índice de masa corporal (IMC), marcadores de reserva ovárica (hormona antimülleriana [AMH], recuento de folículos antrales [AFC] y hormona foliculoestimulante [FSH]), causa de infertilidad, dosis totales de gonadotropinas utilizadas e índice de sensibilidad ovárica (OSI). Los biomarcadores antropométricos de  $DAG_{AC}$  y  $DAG_{AH}$  se midieron bajo sedación el día de la extracción. La FSH, AMH, AFC y la edad basales fueron significativamente diferentes entre los tres grupos de respuesta ovárica, al igual que las unidades de gonadotropina utilizadas y el índice de sensibilidad ovárica (OSI) ( $P < 0,001$ ). Tanto las mediciones de  $DAG_{AC}$  como las de  $DAG_{AH}$  se correlacionaron positivamente con los niveles de AMH ( $r = 0,38$  y  $r = 0,21$ ;  $P < 0,05$ ), AFC ( $r = 0,41$  y  $r = 0,20$ ;  $P < 0,05$ ), el OSI ( $r = 0,24$  y  $r = 0,19$ ;  $P < 0,05$ ) y el número de ovocitos recuperados ( $r = 0,29$  y  $r = 0,28$ , respectivamente;  $P < 0,05$ ). El área bajo la curva (AUC) para la predicción de una respuesta deficiente tras medir  $DAG_{AC}$  fue de 0,70 (IC del 95 %: 0,66 a 0,75), que fue comparable a los marcadores clásicos de reserva ovárica, como AFC y AMH. Los hallazgos de este estudio sugieren que la exposición en el útero a ciertos entornos hormonales podría afectar al conjunto de la reserva ovárica prenatalmente (72).

En la misma línea, otros autores han hallado relación estadísticamente significativa entre la DAG más corta y el fallo ovárico precoz (FOP) idiopático, consistente con los hallazgos descritos anteriormente. En un estudio al respecto, se analizaron dos grupos similares en cuanto a edad, IMC y antecedentes reproductivos. Los casos (mujeres de entre 15 y 30 años de edad, que desarrollaron FOP después de la menarquia sin ninguna causa genética o iatrogénica identificada), mostraron una  $DAG_{AC}$

significativamente más corta ( $71.8 \pm 7.2$  mm frente a  $77.1 \pm 7.9$  mm;  $P < 0,001$ ) y una  $DAG_{AH}$  también más corta que los controles ( $20,6 \pm 3,5$  mm frente a  $23,3 \pm 4,1$  mm;  $P = 0,002$ ). Se encontró que las mediciones más cortas de  $DAG_{AC}$  y  $DAG_{AH}$  estaban asociadas con el FOP idiopático (73). Quizá podríamos utilizar la medida de la DAG como herramienta de valoración habitual en salud reproductiva, para optimizar el consejo reproductivo en la mujer.

También hemos encontrado otros estudios descriptivos que resultan interesantes. Por ejemplo, *Wainstock et al.* (2017) midieron a 300 mujeres embarazadas y averiguaron que la DAG presentaba una distribución normal (media  $40,3 \pm 10,7$  mm) y que estaba asociada positivamente a la edad de la madre (beta = 0,032; 95% CI 0,007-0,05;  $p = 0,01$ ) y negativamente a los tratamientos de fertilidad (beta = -1,06; 95% CI -1,99 a -0,12;  $p = 0,03$ ). Estos hallazgos sugieren que la DAG femenina podría mostrar cierta plasticidad y podría aumentar con la edad. También describió que la DAG no se asocia al número de veces que se ha dado a luz, al grupo étnico al que se pertenece, a la altura u otras características (198).

En relación con estos hallazgos, *Lee et al.* también demostraron que la DAG podría presentar cierta plasticidad a lo largo de la vida de la mujer y que es más corta entre las mujeres posmenopáusicas en comparación con las mujeres premenopáusicas (74). Sobre esto profundizaremos más adelante, en el apartado correspondiente.

### 5.3.2.2. Patología ginecológica hormonodependiente.

#### 5.3.2.2.1. DAG y endometriosis.

La endometriosis es una enfermedad de origen desconocido que se caracteriza por presentar tejido endometrial ectópico, localizado en diferentes lugares de la anatomía. Es bien conocido que está íntimamente relacionada con los estrógenos; es, por tanto, una patología hormonodependiente. Las exposiciones hormonales intrauterinas y la patogénesis e incidencia de la endometriosis han sido investigadas en numerosas ocasiones por la comunidad científica (76,199–202).

Si bien se ha establecido la asociación positiva entre la endometriosis y los estrógenos, un conjunto de estudios recientes ha demostrado una asociación inversa entre la presencia de lesiones de endometriosis y los niveles de testosterona, tanto antes como después del nacimiento (203). Como se ha descrito ampliamente, una DAG relativamente corta es indicativa de niveles más bajos de testosterona durante el desarrollo fetal. Una DAG más corta se ha correlacionado recientemente con un mayor riesgo de desarrollar endometriosis en la vida adulta. Durante la vida adulta, los niveles más bajos de testosterona se asocian positivamente con comorbilidades clave de la endometriosis, incluidos días al mes de dolor pélvico y aumento de la sensibilidad al dolor. Bioquímicamente, los niveles más bajos de testosterona se asocian con niveles más altos de IL-1 $\beta$  proinflamatoria y con niveles más bajos de endorfina  $\beta$  (203). Esto se ha podido comprobar en **roedores**, en los que la administración prenatal de testosterona a las hembras reduce su sensibilidad al dolor en la edad adulta. Las relaciones establecidas de la endometriosis con niveles bajos de testosterona prenatal y posnatal proporcionan evidencia de un efecto mediado centralmente que comienza en el desarrollo prenatal temprano y persiste durante la vida adulta, con efectos notables sobre la sensibilidad al

dolor. Generan un marco conceptual novedoso para comprender, estudiar y tratar este trastorno, que se encuentra mediado por una combinación de niveles altos de estrógeno en el tejido endometrial con niveles bajos de testosterona sistémica y ovárica (203).

En lo que a la DAG se refiere, muestra una relación entre sus medidas y la endometriosis, pues los datos sugieren que la DAG<sub>AH</sub> está fuerte y negativamente asociada con la presencia y la gravedad de la endometriosis, apoyando el potencial uso de la DAG como biomarcador de la exposición a antiandrógenos y estrógenos durante el desarrollo fetal. Las mujeres en el tercil más bajo de la distribución de la DAG<sub>AH</sub> (comparado con el tercil más alto) tenían una probabilidad 7,6 veces mayor de padecer endometriosis (95% CI 2,8-21,0; p-trend < 0,001). En lo referente a la endometriosis profunda, las mujeres con una DAG<sub>AH</sub> por debajo de la media (comparadas con las que está por encima de la media) tenían una probabilidad 41,6 veces mayor de padecer endometriosis (95% CI 3,9-438; p-value = 0,002) (75).

Nuestro grupo de investigación analizó las curvas ROC calculadas al ajustar las mediciones de la DAG de las participantes al IMC. Según los datos recogidos, la DAG<sub>AH</sub>, aunque no la DAG<sub>AC</sub>, se puede asociar a la presencia y gravedad de la endometriosis (valores p <0,001 - 0,02). La AUC más alta (0,91; 95% CI: 0,84-0,97) se obtuvo del grupo de endometriosis profunda y los controles de medidas de la DAG<sub>AH</sub>, con una medida de corte óptima de 20,9 mm. La sensibilidad de este modelo fue del 84% y su especificidad del 91%, por lo tanto, se postula que podría discriminar de manera efectiva la presencia de endometriosis profunda y podría ser una herramienta clínica útil (7,75).

En 2019, nuestro equipo se propuso evaluar la capacidad predictiva de una combinación de la DAG y la HAM (hormona antimülleriana) sérica para diagnosticar la presencia de endometriosis sin cirugía. Encontraron que las mujeres en el grupo de endometriosis (n=57) tenían una DAG<sub>AH</sub> significativamente más corta ( $22,8 \pm 4,6$  mm

frente a  $27,2 \pm 5,7$  mm;  $P < 0,001$ ) y menor nivel sérico de HAM ( $2,2 \pm 2,5$  ng/mL frente a  $3,3 \pm 1,9$  ng/mL;  $P < 0,003$ ) en comparación con el grupo control ( $n=93$ ). Las mujeres con HAM sérica por debajo del límite clínico (1 ng/ml) tenían 17,40 veces más probabilidades de tener endometriosis (intervalo de confianza [IC] del 95 %: 5,64-53,82). El área bajo la curva ROC de HAM y DAG<sub>AH</sub> combinados fue de 0,77 (IC del 95 %: 0,70-0,85). En conclusión, la precisión diagnóstica del modelo predictivo combinado fue mejor que el de HAM o DAG<sub>AH</sub> solos, lo que podría resultar útil para clínicos y epidemiólogos, ya que podría mejorar el diagnóstico y pronóstico de la endometriosis (204).

Algunos autores sugieren que el origen de la endometriosis es intrauterino y establecen una relación entre el bisfenol A, los ftalatos y la endometriosis (205,206). *Kim et al.* también sugieren que el ftalato tiene un papel importante en la patogénesis de la endometriosis, tanto *in vitro*, como en animales y en humanos (207).

Sin embargo, en 2022, *Buggio L. et al* publicaron un estudio de casos controles que no logró encontrar una asociación entre la DAG y la presencia de endometriosis (76).

#### **5.3.2.2.2. DAG y síndrome del ovario poliquístico (SOP).**

El SOP es la enfermedad anovulatoria más común en las mujeres. Uno de los criterios diagnósticos es la elevación de andrógenos en sangre. Se han encontrado evidencias de fundamentos genéticos para el hiperandrogenismo en el SOP (208–210).

Se sugiere también una relación entre determinados factores ambientales (211,212) y el SOP, especialmente relacionada con el ambiente intrauterino (213–220), aunque este concepto sigue actualmente en debate (221,222). Estos últimos autores han explorado si el marcador antropométrico de mayor exposición prenatal a los andrógenos,

la ratio digital (2D:4D) de las mujeres con SOP difiere, pero sus resultados no mostraron diferencias significativas.

Sin embargo, la literatura refleja con claridad que la DAG de las mujeres con SOP es más larga que en las mujeres sin SOP (77,78). *Wu et al.* demostraron que la presencia de SOP está asociada con unas medidas más largas de la DAG en las mujeres en China (79). Nuestro equipo ha podido confirmar este hallazgo en las mujeres mediterráneas también; en un estudio de casos y controles publicado en 2017 se analizaron 126 mujeres con SOP y 159 controles. Los casos mostraron una DAG<sub>AC</sub> significativamente más larga en comparación con los controles (valores  $P < 0,05$ ). (80,81). Además, una revisión muy reciente sugiere que un entorno intrauterino hiperandrogénico puede programar los genes relacionados con la esteroidogénesis ovárica, el metabolismo de la insulina, la secreción de gonadotrofinas y el desarrollo del folículo ovárico, lo que resulta en un mayor riesgo de SOP en la vida adulta (214).

Recientemente, *Simsir et al.* (2019) presentaron el primer estudio para evaluar la proporción de DAG<sub>AC</sub>/DAG<sub>AH</sub> en pacientes con SOP. En este estudio, las mediciones de DAG<sub>AC</sub> y DAG<sub>AH</sub> fueron más largas en pacientes con SOP que en los controles. Sin embargo, parece que el predictor más fuerte de PCOS es la proporción DAG<sub>AC</sub>/DAG<sub>AH</sub> (82).

Por otro lado, también queda reflejado en la literatura que las hijas recién nacidas de mujeres que padecen SOP tenían una DAG más larga (83) y que los fetos de madres diagnosticadas de SOP era significativamente más larga que la de los fetos de madres sin SOP (84), lo que apoya la teoría de que el ambiente hormonal intrauterino influye en el desarrollo genital de los fetos y, concretamente, en la DAG. Sin embargo, algunos autores

no han llegado a los mismos resultados durante sus estudios, posiblemente porque se ha incluido una población no representativa de la población general, como ellos mismos reconocen en su artículo (223).

#### **5.3.2.2.3. DAG y menopausia.**

Las mujeres adultas experimentan un cambio hormonal dramático tras la menopausia, un descenso de los estrógenos que tiene un efecto sistémico. El descenso en estrógenos tras la menopausia también reduce la producción de colágeno, lo que conlleva atrofia dérmica, xerodermia y una falta de elasticidad en la piel. También afecta a los genitales, haciendo que la capa mucosa de la vagina y el perineo sea más delgada, adelgazando el epitelio y reduciendo las arrugas. Por tanto, la longitud total de la vagina (desde el cérvix hasta el introito) es más corta y la elasticidad se reduce (224–226). Sin embargo, se han llevado a cabo pocos estudios sobre el cambio estructural en el perineo.

Bajo esta hipótesis, se realizó un estudio (74) para identificar si hay una relación entre los cambios externos de los genitales y el cambio de la DAG a consecuencia de la menor secreción de estrógenos tras la menopausia. Se encontró que la DAG era considerablemente más larga en las mujeres premenopáusicas comparada con aquellas postmenopáusicas ( $34,8 \pm 6,4$  vs.  $30,3 \pm 6,6$ ,  $p = 0,019$ ). El índice anogenital (IAG, definido como la DAG dividido por el IMC, Figura 8) también era considerablemente más alto en las mujeres premenopáusicas que en las postmenopáusicas ( $1,7 \pm 0,4$  vs.  $1,3 \pm 0,3$ ,  $P \leq 0,000$ ). Los cambios en la DAG y en el IAG en las mujeres postmenopáusicas demostró ser de utilidad como escala para pronosticar los cambios físicos que pueden ocurrir tras la menopausia. Este estudio se podría utilizar como piedra angular para estudios a mayor escala en el futuro.

### **5.3.2.3. Patología ginecológica no hormonodependiente.**

#### **5.3.2.3.1. DAG y su relación con el prolapso de órganos pélvicos.**

El diagnóstico de prolapso de órganos pélvicos (POP) o descenso de genitales a través de la vagina y del hiato urogenital, es estrictamente clínico, aunque en la práctica clínica se está introduciendo la ecografía como herramienta de imagen complementaria, por su accesibilidad.

Durante muchos años, los ginecólogos utilizaron distintos tipos de clasificaciones para referirse a los tipos de prolapso (227). En el año 1996 la Sociedad Internacional de Continencia (ICS) publicó una estandarización en la terminología del POP, la cual es conocida como POP-Q (14). El objetivo de ésta, era que fuera una clasificación reproducible y fácil de aprender.

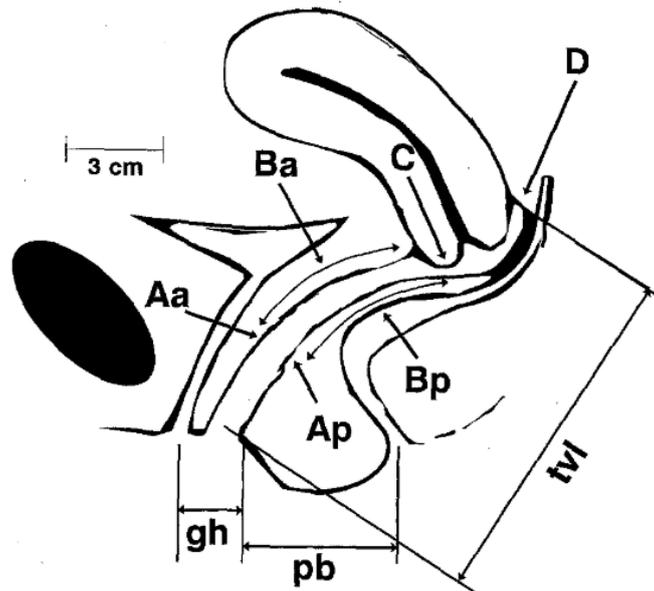
La clasificación POP-Q asigna 2 puntos de referencia en la pared vaginal anterior (Aa y Ba), 2 puntos en la pared vaginal posterior (Ap y Bp), un punto relacionado al cérvix (C), un punto en relación al fórnix posterior (D) y asigna la medición de la longitud vaginal total (tv1), medición del hiato genital (*gh*) y la medición del cuerpo perineal (*pb*).

Es llamativo que estas 2 últimas distancias incluidas en el POP-Q son análogas a la DAG. El punto de referencia utilizado para objetivar el descenso de los distintos puntos antes descritos es el himen, de forma que si la estructura prolapsada sale por fuera del himen, la medida tendrá un número positivo en centímetros (por ejemplo "+2"), mientras que si queda proximal al himen tendrá signo negativo (por ejemplo "-2") (228) (Figura 12). Todos estos valores se llevan a una cuadrícula para un registro adecuado (Figura 13).

Para contextualizar, el músculo elevador del ano juega un papel importante en el soporte de los órganos pélvicos. La parte del elevador del ano que forma el hiato elevador, el músculo puborrectal, es de particular importancia ya que define un posible portal herniario y constituye un mecanismo de esfínter alrededor de la uretra, la vagina y el ano (85). No obstante, sabemos que las lesiones del elevador y, en consecuencia, su implicación en el POP, son particularmente relevantes tras los traumas obstétricos y no suelen ser primarias. Algunos autores han encontrado interés en este campo de estudio y han realizado un esfuerzo por esclarecer la relación del POP con la DAG.

La ICS describió que una longitud del *pb* de <30 mm (fuera del estado de gestación) es una señal de la debilidad de soporte anatómico de los órganos pélvicos (14). También se ha resaltado con posterioridad la relación entre la longitud corta del perineo y el prolapso de órganos pélvicos y la disfunción del suelo pélvico (229–232). Además, un *pb* se ha relacionado con el fallo del pesario como tratamiento de prolapso (233) y con el trauma obstétrico.

Se ha establecido la relación entre las medidas del *gh*, *pb* o  $DAG_{AH}$  como factor de riesgo para el POP y el POP recurrente tras cirugía correctiva. La medida clínica del *gh* y del *pb* ( $gh + pb$ ) puede estar relacionada con la avulsión del músculo elevador del ano en el prolapso de los órganos pélvicos, incluso puede ayudar a identificar a las mujeres con avulsión del elevador que tienen mayor riesgo de recurrencia del prolapso tras la corrección quirúrgica (85).



**Figura 12.** Puntos de referencia en la clasificación POP-Q.

Extraída de Bump RC, Mattiasson A, Bo K, Brubaker LP, DeLancey JOL, Klarskov P, et al. *The standardization of terminology of female pelvic organ prolapse and pelvic floor dysfunction.* *Am J Obstet Gynecol.* 1996;175(1):10–7. (14).

Pared anterior Aa	Pared anterior Ba	Cuello uterino o cúpula vaginal C
Hiato genital gh	Cuerpo perineal pb	Largo vaginal total tvL
Pared posterior Ap	Pared posterior Bp	Fórmix posterior D

**Figura 13.** Tabla de registro de puntaje POP-Q

Extraída de Bump RC, Mattiasson A, Bo K, Brubaker LP, DeLancey JOL, Klarskov P, et al. *The standardization of terminology of female pelvic organ prolapse and pelvic floor dysfunction.* *Am J Obstet Gynecol.* 1996;175(1):10–7. (14).

Como detalle relevante en la clínica, hemos encontrado que otros autores (234,235) han publicado una evaluación cuantitativa de la perineorrafia (Pe-QA) utilizando indicadores anatómicos clave para medir los defectos de manera intraoperatoria, con intención de planificar una reparación posterior. Entre estas medidas se describe la “longitud perineal” como la distancia desde el “espacio perineal” y el borde anterior del ano. El “espacio perineal” se describe como la zona media limitada entre dos pinzas de agarre dispuestas bilateralmente, en cuya línea media el límite interlabial se encuentra con el perineo. Estos autores consideran que la longitud del *pb* es corta si su longitud es  $<30$  mm (236), mientras que la longitud normal estaría entre 30 mm y 60 mm. La longitud perineal media también se estableció en otros estudios en  $3,7 \pm 0,9$  cm (237) y  $3,9 \pm 0,6$  cm (238), ambas sin variaciones de origen étnico. En un estudio anterior, la media de la longitud perineal se estableció en  $3,1 \pm 0,8$  cm (239).

En un estudio de observación con una pequeña muestra, nuestro equipo encontró una distancia notablemente más corta de  $DAG_{AH}$  en pacientes con prolapso sintomático de órganos pélvicos ( $p = 0,01$ ), siendo considerablemente más larga en pacientes sin prolapso ( $p = 0,001$ ). De igual manera se encontró una longitud del *gh* más grande, comparado con el de las pacientes control ( $p = 0,02$ ). No pudimos, sin embargo, determinar si esta diferencia en las distancias estaba causada o era resultado de esta enfermedad. Puesto que la DAG parece estar determinada prenatalmente, nos preguntamos si los cambios en esta distancia podrían ser un factor de riesgo que conlleva el desarrollo de la disfunción el suelo pélvico (13,86,87).

#### **5.3.2.4. DAG en relación con la cirugía estética genital.**

Las mujeres que buscan realizarse una cirugía estética genital o genitoplastia, por regla general, se dividen en dos categorías principales.

En primer lugar, las mujeres con condiciones congénitas como la intersexualidad, en las que se tiende a realizar una genitoplastia con el objetivo de reducir el tamaño del clítoris y abrir el introito vaginal (240,241), es decir, feminizar los genitales externos. Sin embargo, trabajos recientes han demostrado que el resultado estético suele resultar pobre y hasta el 80% de los casos requieren una cirugía reconstructiva adicional (94).

En segundo lugar, algunas mujeres, de forma electiva, sin una justificación patológica ni funcional, buscan una cirugía que modifique la apariencia de sus genitales, por ejemplo, la reducción del clítoris o los labios menores (93,94). Implícito en el deseo de una mujer de alterar la apariencia de sus genitales puede intuirse la creencia de que sus genitales no son normales, de que existe un estándar de genitales normales, de que el cirujano los conocerá y de que, además, será capaz de lograr el objetivo con la cirugía, de manera que esto, de alguna forma, mejore su bienestar o relaciones interpersonales.

Hay pocos informes en la literatura con respecto a la apariencia genital femenina "normal" o dimensiones "normales" y posicionamiento exacto de la vagina, clítoris, labios menores y mayores y uretra (89–92). Sin embargo, esta información es de suma importancia para los cirujanos y pacientes en la planificación y evaluación del resultado estético de la cirugía genital, ya sea la que se realiza en el primer grupo de personas o en el segundo.

En un estudio realizado con intención de observar y describir la normalidad de los genitales externos femeninos, se estudiaron a 50 mujeres. Todas eran premenopáusicas y tenían entre 18 y 50 años, con una media de edad de  $35,6 \pm 8,7$  años. La mayoría de las

mujeres eran blancas ( $n = 37$ ), 5 mujeres eran asiáticas, 6 mujeres eran negras, una mujer era latinoamericana y una mujer era mestiza. 3 de las mujeres nunca habían sido sexualmente activas. 29 mujeres eran nulíparas y 18 multíparas. La paridad osciló entre 1 y 8, con una media de  $2,5 \pm 1,5$  partos. 11 mujeres tomaban hormonas sistémicas, como progestágenos orales o la píldora anticonceptiva oral combinada. Durante el estudio, se tomaron medidas de la longitud del clítoris, distancia del clítoris a la uretra, anchura y longitud de los labios menores, longitud de la vagina y longitud del perineo, entre otras. La longitud del perineo sería la medida equivalente a la  $DAG_{AH}$ ; la media fue de  $31.3 \pm 8.5$  mm, con un rango de entre 15 y 55 mm (239).

En cuanto a los demás parámetros evaluados, el estudio mostró amplias variaciones en todos ellos. Por ejemplo, la longitud vaginal media fue de  $9,6 \pm 1,5$  cm con un amplio rango que varió de 6,5 a 12,5 cm. Esto es algo más corto de lo que se había descrito anteriormente (91). También sugiere que la función sexual puede no estar absolutamente determinada por la longitud vaginal, ya que estas medidas no tienen en cuenta los marcados cambios en las dimensiones que pueden ocurrir durante excitación y relaciones sexuales con penetración. Tal información puede ser importante para las mujeres con agenesia o hipoplasia vaginal que se someten a un tratamiento para aumentar el tamaño de la vagina. No se observaron diferencias en la longitud vaginal al comparar mujeres nulíparas y multíparas (239).

Es importante hablar del tamaño de los labios menores, ya que la reducción de labios menores es una de las cirugías genitales que más se realizan en la actualidad con fines estéticos y/o funcionales (muchas mujeres refieren que unos labios menores grandes interfieren en sus relaciones sexuales y les producen molestias al roce con la ropa interior). Trabajos previos han definido los labios menores como hipertróficos y, por lo tanto, susceptibles de cirugía correctiva si la distancia máxima desde la base hasta el borde

era mayor de 4 cm (242). Sin embargo, encontramos que las dimensiones de los labios menores eran mayores en algunos casos de este estudio (media de anchura de labios menores de  $21.8 \pm 9.4$  mm, con un rango entre 7 y 50 mm) y ninguna de las mujeres había manifestado alguna de estas molestias o buscado corrección quirúrgica (239).

No hubo asociación estadísticamente significativa entre ninguna de las diferentes medidas genitales y la edad, paridad, etnia, uso hormonal o historial de actividad sexual (239).

Por tanto, los estudios realizados en mujeres han mostrado que existe una gran diversidad en relación con el tamaño, el color y la rugosidad de los labios y el clítoris, la longitud vaginal y la posición de la uretra (89–92,239). En el futuro, sería útil realizar más estudios para aclarar si una variación tan amplia se presenta en grupos étnicos más homogéneos. Esta información debe ser considerada en la decisión y planificación de cualquier cirugía genital reconstructiva o con fines puramente estéticos. Siempre antes de realizar una cirugía estética genital hay que tener en cuenta que existen muchas opciones en el abordaje de los problemas de insatisfacción física, como el apoyo psicológico (bien en grupos de apoyo, bien por profesionales psicólogos o psiquiatras) que orienten la conveniencia de realizar o no la cirugía en cada paciente.

## 6. BIBLIOGRAFÍA.

1. Valero Cabello E. Antropometría. Cent Nac Nuevas Tecnol Inst Nac Segur e Hig en el Trab. 2008;1–21.
2. Eisenberg ML, Shy M, Chanc Walters R, Lipshultz LI. The relationship between anogenital distance and azoospermia in adult men. *Int J Androl*. 2012;35(5):726–30.
3. Eisenberg ML, Shy M, Herder D, Walters RC, Lipshultz LI. The relationship between anogenital distance and the efficacy of varicocele repair. *BJU Int*. 2012;110(11 C):927–30.
4. Hsieh MH, Breyer BN, Eisenberg ML, Baskin LS. Associations among hypospadias, cryptorchidism, anogenital distance, and endocrine disruption. *Curr Urol Rep*. 2008;9(2):137–42.
5. 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(7):958–63.
6. Mendiola J, Roca M, Mínguez-Alarcón L, Mira-Escolano MP, López-Espín JJ, Barrett ES, et al. Anogenital distance is related to ovarian follicular number in young Spanish women: a cross-sectional study. *Environ Health*. 2012;11:7–14.
7. Sánchez-Ferrer ML, Mendiola J, Jiménez-Velázquez R, Cánovas-López L, Corbalán-Biyang S, Hernández-Peñalver AI, et al. Investigation of anogenital distance as a diagnostic tool in endometriosis. *Reprod Biomed Online* [Internet]. 2017;34(4):375–82. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rbmo.2017.01.002>

8. Mendiola J, Oñate-Celdrán J, Samper-Mateo P, Arenal-Gonzalo JJ, Torres-Roca M, Sánchez-Rodríguez C, et al. Comparability and reproducibility of adult male anogenital distance measurements for two different methods. *Andrology*. 2016;4(4):626–31.
9. Salazar-Martinez E, Romano-Riquer P, Yanez-Marquez E, Longnecker MP, Hernandez-Avila M. Anogenital distance in human male and female newborns: A descriptive, cross-sectional study. *Environ Heal A Glob Access Sci Source*. 2004;3:1–6.
10. Swan SH, Main KM, Liu F, Stewart SL, Kruse RL, Calafat AM, et al. Decrease in anogenital distance among male infants with prenatal phthalate exposure. *Environ Health Perspect*. 2005;113(8):1056–61.
11. Sánchez-Ferrer ML, Prieto-Sánchez MT, Moya-Jiménez LC, Adoamnei E, Mendiola J, Torres-Cantero AM. Comparability between adult female anogenital distance and perineal measurements standardized by POP-Q system (GH and PB). *Neurourol Urodyn*. 2018;37(8):2847–53.
12. Reisner SH, Sivan Y, Nitzan M, Merlob P. Determination of anterior displacement of the anus in newborn infants and children. *Pediatrics*. 1984;73(2):216–7.
13. Sánchez-Ferrer ML, Moya-Jiménez LC, Mendiola J. Comparación de la distancia anogenital y antropometría del periné en pacientes con y sin prolapso de órganos pélvicos. *Actas Urol Esp [Internet]*. 2016;40(10):628–34. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.acuro.2016.04.004>
14. Bump RC, Mattiasson A, Bo K, Brubaker LP, DeLancey JOL, Klarskov P, et al. The standardization of terminology of female pelvic organ prolapse and pelvic floor dysfunction. *Am J Obstet Gynecol*. 1996;175(1):10–7.

15. Dean A, Smith LB, Macpherson S, Sharpe RM. The effect of dihydrotestosterone exposure during or prior to the masculinization programming window on reproductive development in male and female rats. *Int J Androl*. 2012;35(3):330–9.
16. Dean A, Sharpe RM. Anogenital distance or digit length ratio as measures of fetal androgen exposure: Relationship to male reproductive development and its disorders. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(6):2230–8.
17. Welsh M, Saunders PTK, Fiskens M, Scott HM, Hutchison GR, Smith LB, et al. Identification in rats of a programming window for reproductive tract masculinization, disruption of which leads to hypospadias and cryptorchidism. *J Clin Invest*. 2008;118(4):1479–90.
18. Sathyanarayana S, Beard L, Zhou C, Grady R. Measurement and correlates of anogenital distance in healthy, newborn infants. *Int J Androl*. 2010;33(2):317–23.
19. Domenici L, Musella A, Bracchi C, Lecce F, Schiavi MC, Colagiovanni V, et al. Comparison of Anogenital Distance and Correlation with Vulvo-vaginal Atrophy: A Pilot Study on Premenopausal and Postmenopausal Women. *J Menopausal Med*. 2018;24(2):108.
20. Gilboa Y, Kivilevitch Z, Oren M, Cohen YP, Katorza E, Achiron R. Anogenital distance in male and female fetuses at 20 to 35 weeks of gestation: Centile charts and reference ranges. *Prenat Diagn*. 2014;34(10):946–51.
21. Arfi A, Cohen J, Canlorbe G, Bendifallah S, Thomassin-Naggara I, Darai E, et al. First-trimester determination of fetal gender by ultrasound: Measurement of the ano-genital distance. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* [Internet]. 2016;203:177–81. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejogrb.2016.06.001>

22. Liu C, Xu X, Huo X. Anogenital distance and its application in environmental health research. *Environ Sci Pollut Res*. 2014;21(8):5457–64.
23. Barrett ES, Parlett LE, Sathyanarayana S, Liu F, Redmon JB, Wang C, et al. Prenatal exposure to stressful life events is associated with masculinized anogenital distance (AGD) in female infants. *Physiol Behav* [Internet]. 2013;114–115(2013):14–20. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.physbeh.2013.03.004>
24. Sheinberg R, Siegel E, Keidar R, Mandel D, Lubetzky R, Kohn E, et al. Associations between intrauterine exposure to polychlorinated biphenyls on neonatal ano-genital distance. *Reprod Toxicol*. 2020;96:67–75.
25. Miao M, Yuan W, He Y, Zhou Z, Wang J, Gao E, et al. In utero exposure to bisphenol-A and anogenital distance of male offspring. *Birth Defects Res Part A - Clin Mol Teratol*. 2011;91(10):867–72.
26. Barrett ES, Sathyanarayana S, Mbowe O, Thurston SW, Redmon JB, Nguyen RHN, et al. First-trimester urinary bisphenol a concentration in relation to anogenital distance, an androgen-sensitive measure of reproductive development, in infant girls. *Environ Health Perspect*. 2017;125(7):1–8.
27. Swan SH, Sathyanarayana S, Barrett ES, Janssen S, Liu F, Nguyen RHN, et al. First trimester phthalate exposure and anogenital distance in newborns. *Hum Reprod*. 2015;30(4):963–72.
28. Huang PC, Kuo PL, Chou YY, Lin SJ, Lee CC. Association between prenatal exposure to phthalates and the health of newborns. *Environ Int* [Internet]. 2009;35(1):14–20. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.envint.2008.05.012>

29. Martino-Andrade AJ, Liu F, Sathyanarayana S, Barrett ES, Redmon JB, Nguyen RHN, et al. Timing of prenatal phthalate exposure in relation to genital endpoints in male newborns. *Andrology*. 2016;4(4):585–93.
30. Di Nisio A, Sabovic I, Valente U, Tescari S, Rocca MS, Guidolin D, et al. Endocrine disruption of androgenic activity by perfluoroalkyl substances: Clinical and experimental evidence. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019;104(4):1259–71.
31. Lind DV, Priskorn L, Lassen TH, Nielsen F, Kyhl HB, Kristensen DM, et al. Prenatal exposure to perfluoroalkyl substances and anogenital distance at 3 months of age in a Danish mother-child cohort. *Reprod Toxicol [Internet]*. 2017;68:200–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.reprotox.2016.08.019>
32. Li J, Yang L, He G, Wang B, Miao M, Ji H, et al. Association between prenatal exposure to perfluoroalkyl substances and anogenital distance in female neonates. *Ecotoxicol Environ Saf [Internet]*. 2022;245(April):114130. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2022.114130>
33. Fisher BG, Thankamony A, Hughes IA, Ong KK, Dunger DB, Acerini CL. Prenatal paracetamol exposure is associated with shorter anogenital distance in male infants. *Hum Reprod*. 2016;31(11):2642–50.
34. Navarro-Lafuente F, Areense-Gonzalo JJ, Adoamnei E, Prieto-Sánchez MT, Sánchez-Ferrer ML, García-Marcos L, et al. Is maternal use of paracetamol during pregnancy associated with anogenital distance in male newborns? The results from the nela birth cohort. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(12):1–11.
35. Jeje SO, Raji Y. Maternal treatment with dexamethasone during gestation alters sexual development markers in the F1 and F2 male offspring of Wistar rats. *J Dev Orig Health Dis*. 2017;8(1):101–12.

36. de Barros JWF, Borges C dos S, Missassi G, Pacheco TL, De Grava Kempinas W. Impact of intrauterine exposure to betamethasone on the testes and epididymides of prepubertal rats. *Chem Biol Interact* [Internet]. 2018;291(February):202–11. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2018.06.030>
37. National Toxicology Program. NTP Research Report on the Scoping Review of Prenatal Exposure to Progestogens and Adverse Health Outcomes: Research Report 17. North Carolina, USA: National Toxicology Program.; 2020.
38. Johansson HKL, Christiansen S, Draskau MK, Svingen T, Boberg J. Classical toxicity endpoints in female rats are insensitive to the human endocrine disruptors diethylstilbestrol and ketoconazole. *Reprod Toxicol* [Internet]. 2021;101:9–17. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2021.01.003>
39. Draskau MK, Rosenmai AK, Scholze M, Pedersen M, Boberg J, Christiansen S, et al. Human-relevant concentrations of the antifungal drug clotrimazole disrupt maternal and fetal steroid hormone profiles in rats. *Toxicol Appl Pharmacol* [Internet]. 2021;422(March):115554. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.taap.2021.115554>
40. Kizilay D, Aydin C, Aygün A, Tuhan H, Olukman Ö. Prenatal smoke exposure is associated with increased anogenital distance in female infants: a prospective case-control study. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2021;34(1):79–88.
41. Fowler PA, Bhattacharya S, Flannigan S, Drake AJ, O’Shaughnessy PJ. Maternal cigarette smoking and effects on androgen action in male offspring: Unexpected effects on second-trimester anogenital distance. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(9):1502–6.
42. Fowler PA, Filis P, Bhattacharya S, Le Bizec B, Antignac JP, Morvan ML, et al.

- Human anogenital distance: An update on fetal smoke-exposure and integration of the perinatal literature on sex differences. *Hum Reprod.* 2016;31(2):463–72.
43. Xia R, Jin L, Li D, Liang H, Yang F, Chen J, et al. Association Between Paternal Alcohol Consumption Before Conception and Anogenital Distance of Offspring. *Alcohol Clin Exp Res.* 2018;
44. Ben-Avraham S, Kohn E, Tepper S, Lubetzky R, Mandel D, Berkovitch M, et al. Ultra-processed food (UPF) intake in pregnancy and maternal and neonatal outcomes. *Eur J Nutr [Internet].* 2023;62(3):1403–13. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00394-022-03072-x>
45. Papadopoulou E, Vafeiadi M, Agramunt S, Mathianaki K, Karakosta P, Spanaki A, et al. Maternal diet, prenatal exposure to dioxins and other persistent organic pollutants and anogenital distance in children. *Sci Total Environ [Internet].* 2013;461–462:222–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.scitotenv.2013.05.005>
46. Peters HE, Laeven CHC, Trimbos CJMA, van de Ven PM, Verhoeven MO, Schats R, et al. Anthropometric biomarkers for abnormal prenatal reproductive hormone exposure in women with Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser syndrome, polycystic ovary syndrome, and endometriosis. *Fertil Steril [Internet].* 2020;114(6):1297–305. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2020.06.029>
47. Callegari C, Everett S, Ross M, Brasel JA. Anogenital ratio: Measure of fetal virilization in premature and full-term newborn infants. *J Pediatr.* 1987;111(2):240–3.
48. Jiang D, Geng H, Lin H, Xi-na Y, Zhang X, Yang S, et al. [Relationship between anogenital distance and cryptorchidism in human newborns]. *Zhonghua Nan Ke*

- Xue. 2015;5(21):432–5.
49. Alaei E, Gharib MJ, Fouladinejad M. Penile length and anogenital distance in male newborns from different Iranian ethnicities in Golestan Province. *Iran Red Crescent Med J.* 2014;16(12):12–5.
  50. Hsieh MH, Eisenberg ML, Hittelman AB, Wilson JM, Tasian GE, Baskin LS. Caucasian male infants and boys with hypospadias exhibit reduced anogenital distance. *Hum Reprod.* 2012;27(6):1577–80.
  51. O’Kelly F, DeCotiis K, Zu’bi F, Farhat WA, Koyle MA. Increased hand digit length ratio (2D:4D) is associated with increased severity of hypospadias in pre-pubertal boys. *Pediatr Surg Int* [Internet]. 2020;36(2):247–53. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00383-019-04600-3>
  52. Priskorn L, Kreiberg M, Bandak M, Lauritsen J, Daugaard G, Petersen JH, et al. Testicular cancer survivors have shorter anogenital distance that is not increased by 1 year of testosterone replacement therapy. *Hum Reprod.* 2021;36(9):2443–51.
  53. Kim TH, Lee HH, Kim JM, Yang YJ, Kim SY, Hong YP. The routine value of anogenital distance as an anthropometric measurement in newborns. *Clin Exp Obstet Gynecol.* 2014;41(3):283–7.
  54. Ortega-García JA, Olano-Soler HA, Martínez-Álvarez A, Campillo-López F, Gomariz-Peñalver V, Mendiola-Olivares J, et al. Breastfeeding duration and anogenital distance in 2-year-old infants. *Breastfeed Med.* 2016;11(7):350–5.
  55. Jain VG, Singal AK. Shorter anogenital distance correlates with undescended testis: A detailed genital anthropometric analysis in human newborns. *Hum Reprod.* 2013;28(9):2343–9.

56. Romano-Riquer SP, Hernández-Ávila M, Gladen BC, Cupul-Uicab LA, Longnecker MP. Reliability and determinants of anogenital distance and penis dimensions in male newborns from Chiapas, Mexico. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2007;21(3):219–28.
57. Kareem AJ, Owa JA, Elusiyan JBE. Estimations of total serum testosterone levels in Nigerian term neonates at birth using anogenital distance measurements. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2020;33(5):631–8.
58. Eisenberg ML, Hsieh TC, Lipshultz LI. The relationship between anogenital distance and age. *Andrology.* 2013;1(1):90–3.
59. Greenham LW, Greenham V. Sexing mouse pups. *Lab Anim.* 1977;11(3):181–4.
60. Marois G. [Action of progesterone, testosterone and estradiol on the anogenital distance and somatic sexual differentiation in rats]. *Biol Med (Paris).* 1968;57(1):44–90.
61. Mendiola J, Melgarejo M, Moñino-García M, Cutillas-Tolín A, Noguera-Velasco JA, Torres-Cantero AM. Is anogenital distance associated with semen quality in male partners of subfertile couples? *Andrology.* 2015;3(4):672–6.
62. 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(5):1–7.
63. Priskorn L, Bang AK, Nordkap L, Krause M, Mendiola J, Jensen TK, et al. Anogenital distance is associated with semen quality but not reproductive hormones in 1106 young men from the general population. *Hum Reprod.* 2019;34(1):12–24.

64. López-Espín JJ, Pérez-Palazón C, Maldonado-Cárceles AB, Román-Arias JD, Mendiola J, Torres-Cantero AM. Anogenital distance and variability in semen parameters. *Syst Biol Reprod Med* [Internet]. 2018;64(1):71–9. Available from: <https://doi.org/10.1080/19396368.2017.1401682>
65. Parra MD, Mendiola J, Jørgensen N, Swan SH, Torres-Cantero AM. Anogenital distance and reproductive parameters in young men. *Andrologia*. 2016;48(1):3–10.
66. Zhou N, Sun L, Yang H, Chen Q, Wang X, Yang H, et al. Anogenital distance is associated with serum reproductive hormones, but not with semen quality in young men. *Hum Reprod*. 2016;31(5):958–67.
67. Madvig F, Pedersen MK, Urhoj SK, Bräuner EV, Jørgensen N, Priskorn L. Anogenital distance, male factor infertility and time to pregnancy. *Andrology*. 2022;10(4):686–93.
68. Castaño-Vinyals G, Carrasco E, Lorente JA, Sabaté Y, Cirac-Claveras J, Pollán M, et al. Anogenital distance and the risk of prostate cancer. *BJU Int*. 2012;110(11 B):7–10.
69. Oñate-Celdrán J, Areense-Gonzalo JJ, Mendiola-Olivares J, Samper-Mateo P, Sánchez-Rodríguez C, García-Escudero D, et al. EL CÁNCER DE PRÓSTATA ESTÁ ASOCIADO CON LA DISTANCIA ANOGENITAL, UN BIOMARCADOR DEL AMBIENTE ANDROGÉNICO PRENATAL. *Arch Españoles Urol*. 2019;72(1):9–15.
70. Maldonado-Cárceles AB, Sánchez-Rodríguez C, Vera-Porras EM, Áreense-Gonzalo JJ, Oñate-Celdrán J, Samper-Mateo P, et al. Anogenital Distance, a Biomarker of Prenatal Androgen Exposure Is Associated With Prostate Cancer

- Severity. *Prostate*. 2017;77(4):406–11.
71. Sánchez-rodríguez C, Oñate-celdrán J, García-escudero D, Samper- P, Sánchez-rodríguez C. RELACIÓN ENTRE DISTANCIA ANOGENITAL Y PRONÓSTICO DEL CÁNCER DE PRÓSTATA. *Urol Oncológica*. 2018;71(7):575–82.
  72. Fabregues F, Gonzalez-Foruria I, Peñarrubia J, Carmona F. Ovarian response is associated with anogenital distance in patients undergoing controlled ovarian stimulation for IVF. *Hum Reprod*. 2018;33(9):1696–704.
  73. Dural O, Kurbanova T, Yasa C, Ugurlucan FG, Selvi E, Ozdemir PK, et al. Idiopathic primary ovarian insufficiency is associated with anogenital distance, a marker for prenatal environment. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* [Internet]. 2021;258:304–8. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2021.01.017>
  74. Lee D, Kim T-H, Lee H-H, Kim J-M, Jeon D-S, Kim Y-S. A Pilot Study of the Impacts of Menopause on the Anogenital Distance. *J Menopausal Med*. 2015;21(1):41.
  75. Mendiola J, Sánchez-Ferrer ML, JimCrossed Dénez-Velázquez R, Cánovas-López L, Hernández-Peñalver AI, Corbalán-Biyang S, et al. Endometriomas and deep infiltrating endometriosis in adulthood are strongly associated with anogenital distance, a biomarker for prenatal hormonal environment. *Hum Reprod*. 2016;31(10):2377–83.
  76. Buggio L, Somigliana E, Sergenti G, Ottolini F, Dridi D, Vercellini P. Anogenital Distance and Endometriosis: Results of a Case–Control Study. *Reprod Sci* [Internet]. 2022;29(12):3508–15. Available from: <https://doi.org/10.1007/s43032-022-01009-7>

77. Hernández-Peñalver AI, Sánchez-Ferrer ML, Mendiola J, Adoamnei E, Prieto-Sánchez MT, Corbalán-Biyang S, et al. Assessment of anogenital distance as a diagnostic tool in polycystic ovary syndrome. *Reprod Biomed Online*. 2018;37(6):741–9.
78. Pan Z, Zhu F, Zhou K. A Systematic Review of Anogenital Distance and Gynecological Disorders: Endometriosis and Polycystic Ovary Syndrome. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;12(July):1–8.
79. Wu Y, Zhong G, Chen S, Zheng C, Liao D, Xie M. Polycystic ovary syndrome is associated with anogenital distance, a marker of prenatal androgen exposure. *Hum Reprod*. 2017;32(4):937–43.
80. Sánchez-Ferrer ML, Mendiola J, Hernández-Peñalver AI, Corbalán-Biyang S, Carmona-Barnosi A, Prieto-Sánchez MT, et al. Presence of polycystic ovary syndrome is associated with longer anogenital distance in adult Mediterranean women. *Hum Reprod*. 2017;32(11):2315–23.
81. Prieto-Sánchez MT, Hernández-Peñalver AI, Sánchez-Ferrer ML, Mendiola J, Torres-Cantero AM. Anogenital distance and anti-Müllerian hormone combined improves the diagnosis of polycystic ovary syndrome. *Hum Fertil [Internet]*. 2022;25(2):274–82. Available from: <https://doi.org/10.1080/14647273.2020.1795574>
82. Simsir C, Pekcan MK, Aksoy RT, Ecemis T, Coskun B, Kilic SH, et al. The ratio of anterior anogenital distance to posterior anogenital distance: A novel-biomarker for polycystic ovary syndrome. *J Chinese Med Assoc*. 2019;82(10):782–6.
83. Barrett ES, Hoeger KM, Sathyanarayana S, Abbott DH, Redmon JB, Nguyen RHN, et al. Anogenital distance in newborn daughters of women with polycystic

- ovary syndrome indicates fetal testosterone exposure. *J Dev Orig Health Dis.* 2018;9(3):307–14.
84. Perlman S, Toledano Y, Kivilevitch Z, Halevy N, Rubin E, Gilboa Y. Foetal sonographic anogenital distance is longer in polycystic ovary syndrome mothers. *J Clin Med.* 2020;9(9):1–8.
85. Volloyhaug I, Wong V, Shek KL, Dietz HP. Does levator avulsion cause distension of the genital hiatus and perineal body? *Int Urogynecol J.* 2013;24(7):1161–5.
86. Lince SL, Van Kempen LC, Vierhout ME, Kluivers KB. A systematic review of clinical studies on hereditary factors in pelvic organ prolapse. *Int Urogynecol J.* 2012;23(10):1327–36.
87. Sánchez-Ferrer ML, Prieto-Sánchez MT, Moya-Jiménez C, Mendiola J, García-Hernández CM, Carmona-Barnosi A, et al. Anogenital distance and perineal measurements of the pelvic organ prolapse (POP) quantification system. *J Vis Exp.* 2018;2018(139):1–7.
88. Hurtig AL, Rosenthal IM. Psychological findings in early treated cases of female pseudohermaphroditism caused by virilizing congenital adrenal hyperplasia. *Arch Sex Behav.* 1987;16(3):209–23.
89. Oberfield SE, Mondok A, Shahrivar F, Klein JF, Levine LS. Clitoral Size in Full-Term Infants. *Am J Perinatol.* 1989;6(4):453–4.
90. Verkauf B, Von Thron J, O'Brien W. Clitoral size in normal women. *Obs Gynecol.* 1992;80(1):41–4.
91. M. Weber A, D. Walters M, R. Schover L, Mitchinson A. Vaginal anatomy and sexual function. *Obstet Gynecol.* 1995;86(6):946–9.

92. O'Connell H, Hutson J, Anderson C, Plenter R. Anatomical relationship between the clitoris and urethra. *J Urol*. 1998;159(6):1892–7.
93. Choi H, Kim K. A new method for aesthetic reduction of labia minora (the deepithelialized reduction of labioplasty). *Plast Reconstr Surg*. 2000;105(1):419–22.
94. Creighton SM, Minto CL, Steele SJ, Garrett E, Hospital A, All UK. Objective cosmetic and anatomical outcomes at adolescence of feminising surgery for ambiguous genitalia done in childhood Cold feet and prolonged sleep-onset latency in vasospastic syndrome. *Lancet*. 2001;358:124–5.
95. Sharpe RM. Androgens and the masculinization programming window: human–rodent differences. *Biochem Soc Trans*. 2020;48(4):1725–35.
96. Manning JT, Scutt D, Wilson J, Lewis-Jones DI. The ratio of 2nd to 4th digit length: A predictor of sperm numbers and concentrations of testosterone, luteinizing hormone and oestrogen. *Hum Reprod*. 1998;13(11):3000–4.
97. McIntyre MH. The use of digit ratios as markers for perinatal androgen action. *Reprod Biol Endocrinol*. 2006;4:1–9.
98. Zheng Z, Cohn M. Developmental basis of sexually dimorphic digit ratios. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011;108(39):16289–94.
99. Welsh M, Suzuki H, Yamada G. The masculinization programming window. *Endocr Dev*. 2014;27(Md):17–27.
100. Nieto Díaz A, Quiñonero Rubio JM, Cascales Campos PA. *Obstetricia y Ginecología*. 1st ed. Murcia (España): Elsevier; 2022. 342–346 p.
101. Taylor HS, Pal L, Seli E. *Endocrinología ginecológica clínica y esterilidad*. 9th ed.

- Philadelphia: Wolters Kluwer; 2020.
102. Taylor H, Pal L, Sell E, Speroff. *Endocrinología ginecológica clínica y esterilidad*. 9th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer Health; 2020. 253–263 p.
  103. MacLeod DJ, Sharpe RM, Welsh M, Fiskens M, Scott HM, Hutchison GR, et al. Androgen action in the masculinization programming window and development of male reproductive organs. *Int J Androl*. 2010;33(2):279–87.
  104. Veiga-Lopez A, Steckler TL, Abbott DH, Welch KB, MohanKumar PS, Phillips DJ, et al. Developmental programming: Impact of excess prenatal testosterone on intrauterine fetal endocrine milieu and growth in sheep. *Biol Reprod*. 2011;84(1):87–96.
  105. Buser MC, Abadin HG, Irwin JL, Pohl HR. Windows of sensitivity to toxic chemicals in the development of reproductive effects: an analysis of ATSDR's toxicological profile database. *Int J Environ Health Res*. 2018;28(5):553–78.
  106. Singal AK, Jain VG. Maternal and infant characteristics influencing the anogenital distance and penile length in newborns. *Andrologia*. 2016;48(6):708–13.
  107. Papadopoulou E, Vafeiadi M, Agramunt S, Basagaña X, Mathianaki K, Karakosta P, et al. Anogenital distances in newborns and children from Spain and Greece: Predictors, tracking and reliability. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2013;27(1):89–99.
  108. Priskorn L, Petersen JH, Jørgensen N, Kyhl HB, Andersen MS, Main KM, et al. Anogenital distance as a phenotypic signature through infancy. *Pediatr Res* [Internet]. 2018;83(3):573–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/pr.2017.287>
  109. Crestani A, Abdel Wahab C, Arfi A, Ploteau S, Kolanska K, Breban M, et al. A

- short anogenital distance on MRI is a marker of endometriosis. *Hum Reprod Open*. 2021;2021(1):1–9.
110. Kita DH, Meyer KB, Venturelli AC, Adams R, Machado DLB, Morais RN, et al. Manipulation of pre and postnatal androgen environments and anogenital distance in rats. *Toxicology* [Internet]. 2016;368–369:152–61. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.tox.2016.08.021>
  111. Mitchell RT, Mungall W, McKinnell C, Sharpe RM, Cruickshanks L, Milne L, et al. Anogenital distance plasticity in adulthood: Implications for its use as a biomarker of fetal androgen action. *Endocrinology*. 2015;156(1):24–31.
  112. Barrett ES, Parlett LE, Swan SH. Stability of proposed biomarkers of prenatal androgen exposure over the menstrual cycle. *J Dev Orig Health Dis*. 2015;6(2):149–57.
  113. Gilboa Y, Perlman S, Kivilevitch Z, Messing B, Achiron R. Prenatal anogenital distance is shorter in fetuses with hypospadias. *J Ultrasound Med*. 2017;36(1):175–82.
  114. Sipahi M, Tokgöz VY, Alanya Tosun Ş. An appropriate way to predict fetal gender at first trimester: anogenital distance. *J Matern Neonatal Med* [Internet]. 2019;32(12):2012–6. Available from: <https://doi.org/10.1080/14767058.2018.1424131>
  115. O'Donnell KJ, Bugge Jensen A, Freeman L, Khalife N, O'Connor TG, Glover V. Maternal prenatal anxiety and downregulation of placental 11 $\beta$ -HSD2. *Psychoneuroendocrinology* [Internet]. 2012;37(6):818–26. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.psyneuen.2011.09.014>

116. Mairesse J, Lesage J, Breton C, Bréant B, Hahn T, Darnaudéry M, et al. Maternal stress alters endocrine function of the feto-placental unit in rats. *Am J Physiol - Endocrinol Metab.* 2007;292(6):1526–33.
117. Bergman K, Glover V, Sarkar P, Abbott DH, O'Connor TG. In utero cortisol and testosterone exposure and fear reactivity in infancy. *Horm Behav* [Internet]. 2010;57(3):306–12. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.yhbeh.2009.12.012>
118. Desaulniers AT, Lamberson WR, Safranski TJ. Prenatal heat stress reduces male anogenital distance at birth and adult testis size, which are rescued by concurrent maternal *Artemisia absinthium* consumption. *J Therm Biol* [Internet]. 2016;57:84–91. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jtherbio.2016.01.011>
119. Arias MP, Castro-Feijóo L, Conde JB, Rodríguez PC. Una revisión sobre los disruptores endocrinos y su posible impacto sobre la salud de los humanos A review on endocrine disruptors and their possible impact on human health. *Rev Esp Endocrinol Pediatr.* 2020;11(2):33–53.
120. Ministerio para la transición ecológica y el reto demográfico. <https://www.miteco.gob.es/es/calidad-y-evaluacion-ambiental/temas/prevencion-y-gestion-residuos/flujos/pcbs/Default.aspx>.
121. Arbuckle TE, MacPherson S, Foster WG, Sathyanarayana S, Fisher M, Monnier P, et al. Prenatal perfluoroalkyl substances and newborn anogenital distance in a Canadian cohort. *Reprod Toxicol* [Internet]. 2020;94(March):31–9. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2020.03.011>
122. Christensen JVR, Bangash KK, Weihe P, Grandjean P, Nielsen F, Jensen TK, et al. Maternal exposure to perfluoroalkyl chemicals and anogenital distance in the

- offspring: A Faroese cohort study. *Reprod Toxicol.* 2021;104:52–7.
123. Darnerud PO, Eriksen GS, Jóhannesson T, Larsen PB, Viluksela M. Polybrominated diphenyl ethers: Occurrence, dietary exposure, and toxicology. *Environ Health Perspect.* 2001;109(SUPPL. 1):49–68.
124. Luan M, Ji H, Miao M, Liang H, Wang Z, Chen Y, et al. Association between prenatal exposure to polybrominated diphenyl ethers and anogenital distance in girls at ages 0–4 years. *Int J Hyg Environ Health* [Internet]. 2021;233(February):113706. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ijheh.2021.113706>
125. Fisher BG, Thankamony A, Mendiola J, Petry CJ, Frederiksen H, Andersson AM, et al. Maternal serum concentrations of bisphenol A and propyl paraben in early pregnancy are associated with male infant genital development. *Hum Reprod.* 2021;35(4):913–28.
126. Holmboe SA, Scheutz Henriksen L, Frederiksen H, Andersson AM, Priskorn L, Jørgensen N, et al. Prenatal exposure to phenols and benzophenones in relation to markers of male reproductive function in adulthood. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022;13(December):1–13.
127. Morimoto S, Solís-Lemus E, Jiménez-Vivanco J, Castellanos-Ruiz D, Díaz-Díaz E, Mendoza-Rodríguez CA. Maternal perinatal exposure to bisphenol S induces an estrogenic like effect in glucose homeostasis in male offspring. *Environ Toxicol.* 2022;37(9):2189–200.
128. Chang WH, Herianto S, Lee CC, Hung H, Chen HL. The effects of phthalate ester exposure on human health: A review. *Sci Total Environ* [Internet]. 2021;786:147371. Available from:

<https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2021.147371>

129. Hart RJ, Frederiksen H, Doherty DA, Keelan JA, Skakkebaek NE, Minaee NS, et al. The possible impact of antenatal exposure to ubiquitous phthalates upon male reproductive function at 20 years of age. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2018;9(JUN):1–11.
130. Henriksen LS, Frederiksen H, Jørgensen N, Juul A, Skakkebæk NE, Toppari J, et al. Maternal phthalate exposure during pregnancy and testis function of young adult sons. *Sci Total Environ*. 2023;871(November 2022).
131. Bornehag CG, Carlstedt F, Jönsson BA, Lindh CH, Jensen TK, Bodin A, et al. Prenatal phthalate exposures and anogenital distance in swedish boys. *Environ Health Perspect*. 2015;123(1):101–7.
132. Sunman B, Yurdakök K, Kocer-Gumusel B, Özyüncü Ö, Akbıyık F, Balcı A, et al. Prenatal bisphenol a and phthalate exposure are risk factors for male reproductive system development and cord blood sex hormone levels. *Reprod Toxicol*. 2019;87(July 2018):146–55.
133. Wenzel AG, Bloom MS, Butts CD, Wineland RJ, Brock JW, Cruze L, et al. Influence of race on prenatal phthalate exposure and anogenital measurements among boys and girls. *Environ Int [Internet]*. 2018;110(June):61–70. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.envint.2017.10.007>
134. Eales J, Bethel A, Galloway T, Hopkinson P, Morrissey K, Short RE, et al. Human health impacts of exposure to phthalate plasticizers: An overview of reviews. *Environ Int [Internet]*. 2022;158(June 2021):106903. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.envint.2021.106903>

135. Arbuckle TE, Agarwal A, MacPherson SH, Fraser WD, Sathyanarayana S, Ramsay T, et al. Prenatal exposure to phthalates and phenols and infant endocrine-sensitive outcomes: The MIREC study. *Environ Int* [Internet]. 2018;120(May):572–83. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.envint.2018.08.034>
136. Thankamony A, Ong KK, Dunger DB, Acerini CL, Hughes IA. Anogenital distance from birth to 2 years: A population study. *Environ Health Perspect*. 2009;117(11):1786–90.
137. Thankamony A, Lek N, Carroll D, Williams M, Dunger DB, Acerini CL, et al. Anogenital distance and penile length in infants with hypospadias or cryptorchidism: Comparison with normative data. *Environ Health Perspect*. 2014;122(2):207–11.
138. Qian Y, Shao H, Ying X, Huang W, Hua Y. The Endocrine Disruption of Prenatal Phthalate Exposure in Mother and Offspring. *Front Public Heal*. 2020;8(August).
139. Tan H, Wu G, Wang S, Lawless J, Sinn A, Chen D, et al. Prenatal exposure to atrazine induces cryptorchidism and hypospadias in F1 male mouse offspring. *Birth Defects Res*. 2021;113(6):469–84.
140. García-Villarino M, Riaño-Galán I, Rodríguez-Dehli AC, Freire C, Vizcaíno E, Grimalt JO, et al. Association between pre/perinatal exposure to POPs and children's anogenital distance at age 4 years: A study from the INMA-Asturias cohort. *Int J Hyg Environ Health* [Internet]. 2020;229(October 2019):113563. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ijheh.2020.113563>
141. García-Villarino M, Signes-Pastor AJ, Riaño-Galán I, Rodríguez-Dehli AC, Vizcaíno E, Grimalt JO, et al. Serum concentrations of persistent organic pollutants

- mixture during pregnancy and anogenital distance in 8-year-old children from the INMA-Asturias cohort. *Environ Res.* 2022;213(June).
142. Huang X, Xu X, Dai Y, Cheng Z, Zheng X, Huo X. Association of prenatal exposure to PAHs with anti-Müllerian hormone (AMH) levels and birth outcomes of newborns. *Sci Total Environ* [Internet]. 2020;723:138009. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2020.138009>
143. Pan P, Ma F, Wu K, Yu Y, Li Y, Li Z, et al. Maternal exposure to zearalenone in masculinization window affects the fetal Leydig cell development in rat male fetus. *Environ Pollut* [Internet]. 2020;263:114357. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2020.114357>
144. Shen X, Meng X, Wang C, Chen X, Chen Q, Cai J, et al. Prenatal exposure to fine particulate matter and newborn anogenital distance: a prospective cohort study. *Environ Heal A Glob Access Sci Source* [Internet]. 2023;22(1):1–10. Available from: <https://doi.org/10.1186/s12940-023-00969-w>
145. Huang L, Huang S, Luo X, Li L, Chen X, Zan G, et al. Associations of prenatal exposure to multiple metals with testicular volume and anogenital distance in infant boys: A longitudinal cohort study. *Environ Int* [Internet]. 2020;143(March):105900. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.envint.2020.105900>
146. Manservigi F, Lesseur C, Panzacchi S, Mandrioli D, Falcioni L, Bua L, et al. The Ramazzini Institute 13-week pilot study glyphosate-based herbicides administered at human-equivalent dose to Sprague Dawley rats: Effects on development and endocrine system. *Environ Heal A Glob Access Sci Source.* 2019;18(1):1–16.
147. PubChem Compound Summary for CID 1983, Acetaminophen. [Internet].

- National Center for Biotechnology Information. 2023 [cited 2023 Mar 7]. Available from: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Acetaminophen>.
148. Liew Z, Ernst A. Intrauterine Exposure to Acetaminophen and Adverse Developmental Outcomes: Epidemiological Findings and Methodological Issues. *Curr Environ Heal Reports*. 2021;8(1):23–33.
  149. van den Driesche S, Macdonald J, Anderson RA, Johnston ZC, Chetty T, Smith LB, et al. Prolonged exposure to acetaminophen reduces testosterone production by the human fetal testis in a xenograft model. *Sci Transl Med*. 2015;7(288).
  150. Hurtado-Gonzalez P, Anderson RA, Macdonald J, van den Driesche S, Kilcoyne K, Jørgensen A, et al. Effects of exposure to Acetaminophen and Ibuprofen on fetal germ cell development in both sexes in rodent and human using multiple experimental systems. *Environ Health Perspect*. 2018;126(4):1–17.
  151. Holm JB, Chalmey C, Modick H, Jensen LS, Dierkes G, Weiss T, et al. Aniline is rapidly converted into paracetamol impairing male reproductive development. *Toxicol Sci*. 2015;148(1):288–98.
  152. Lind DV, Main KM, Kyhl HB, Kristensen DM, Toppari J, Andersen HR, et al. Maternal use of mild analgesics during pregnancy associated with reduced anogenital distance in sons: A cohort study of 1027 mother-child pairs. *Hum Reprod*. 2017;32(1):223–31.
  153. Munkboel CH, Rasmussen TB, Elgaard C, Olesen MLK, Kretschmann AC, Styrihave B. The classic azole antifungal drugs are highly potent endocrine disruptors in vitro inhibiting steroidogenic CYP enzymes at concentrations lower than therapeutic Cmax. *Toxicology [Internet]*. 2019;425(July):152247. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.tox.2019.152247>

154. Parsanezhad ME, Alborzi S, Pakniat M, Schmidt EH. A double-blind, randomized, placebo-controlled study to assess the efficacy of ketoconazole for reducing the risk of ovarian hyperstimulation syndrome. *Fertil Steril*. 2003;80(5):1151–5.
155. O’Shaughnessy PJ, Baker PJ, Monteiro A, Cassie S, Bhattacharya S, Fowler PA. Developmental changes in human fetal testicular cell numbers and messenger ribonucleic acid levels during the second trimester. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92(12):4792–801.
156. Gyekis J, Anthony K, Foreman JE, Klein LC, Vandenberg DJ. Perinatal nicotine exposure delays genital development in mice. *Reprod Toxicol* [Internet]. 2010;29(3):378–80. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.reprotox.2010.01.002>
157. Gordon SS, Dhanraj DN, Ganga Devaiah C, Lambers DS. A Pilot Study of Exposure to Nicotine in Human Pregnancy and Maternal and Fetal Testosterone Levels at Birth. *Reprod Sci* [Internet]. 2022;29(11):3254–9. Available from: <https://doi.org/10.1007/s43032-022-00967-2>
158. García-villarino M, Fernández-iglesias R, Riaño-galán I, Rodríguez-dehli C, Babarro I, Fernández-somoano A, et al. Prenatal exposure to cigarette smoke and anogenital distance at 4 years in the inma-asturias cohort. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(9).
159. Abbasi J. The Paternal Epigenome Makes Its Mark. *JAMA*. 2017;317(20):2049–51.
160. Fiolet T, Srour B, Sellem L, Kesse-Guyot E, Allès B, Méjean C, et al. Consumption of ultra-processed foods and cancer risk: Results from NutriNet-Santé prospective cohort. *BMJ*. 2018;360.

161. Asafo-Agyei SB, Ameyaw E, Chanoine JP, Zacharin M, Nguah SB, Jarrett OO. Anogenital Distance in Term Newborns in Kumasi, Ghana. *Horm Res Paediatr*. 2017;88(6):396–400.
162. Sathyanarayana S, Grady R, Redmon JB, Ivicsek K, Barrett E, Janssen S, et al. Anogenital distance and penile width measurements in the Infant Development and the Environment Study (TIDES): Methods and predictors. *J Pediatr Urol* [Internet]. 2015;11(2):76.e1-76.e6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpuro.2014.11.018>
163. Nguyen T V., Monnier P, Muckle G, Sathyanarayana S, Ouellet E, Velez MP, et al. Androgenic and estrogenic indices in human newborns and infants: The MIREC-ID study. *J Dev Orig Health Dis*. 2019;10(5):578–86.
164. Barrett ES, Parlett LE, Redmon JB, Swan SH. Evidence for sexually dimorphic associations between maternal characteristics and Anogenital distance, a marker of reproductive development. *Am J Epidemiol*. 2014;179(1):57–66.
165. Kim TH, Lee HH. Anogenital distance in newborns. *Reprod Biomed Online* [Internet]. 2014;29(6):771. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rbmo.2014.09.009>
166. Avidime OM, Avidime S, Olorunshola KV, Dikko AAU. Anogenital distance and umbilical cord testosterone level in. *Niger J Physiol Sci*. 2011;26(June):23–8.
167. Lee PA, Houk CP, Ahmed SF, Hughes IA. Consensus statement on management of intersex disorders. International Consensus Conference on Intersex. *Soc Eur Soc Paediatr Endocrinol*. 2006;118(2):e488–500.
168. Ugarte P. F, Sepúlveda R. C. Estudio del recién nacido con ambigüedad genital y

- gónadas palpables. *Rev Chil Pediatr*. 2007;78(6):578–83.
169. Lee PA, Mazur T, Danish R, Amrhein J, Blizzard RM, Money J, et al. Micropenis. I. Criteria, etiologies and classification. *Johns Hopkins Med J*. 1980;146(4):156–163.
170. van der Straaten S, Springer A, Zecic A, Hebenstreit D, Tonnhofer U. The External Genitalia Score (EGS): A European Multicenter Validation Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020;105(3).
- e 171. Abbas TO, Ali M. Scrotal base distance: A new key genital measurement in males with hypospadias and cryptorchidism. *Curr Urol*. 2021;15(4):214–8.
172. Cox K, Kyriakou A, Amjad B, O’Toole S, Flett ME, Welsh M, et al. Shorter anogenital and anoscrotal distances correlate with the severity of hypospadias: A prospective study. *J Pediatr Urol [Internet]*. 2017;13(1):57.e1-57.e5. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpuro.2016.08.006>
173. van den Driesche S, Kilcoyne KR, Wagner I, Rebourcet D, Boyle A, Mitchell R, et al. Experimentally induced testicular dysgenesis syndrome originates in the masculinization programming window. *JCI Insight*. 2017;2(6):1–20.
174. Latorre S, Garzón C, Manosalva G, Merchán S, Jacomussi L, Maldonado S. Hiperplasia adrenal congénita por déficit de 21 hidroxilasa: un reto diagnóstico y terapéutico. *Repert Med y Cir [Internet]*. 2016;25(2):79–88. Available from: <https://www.elsevier.es/es-revista-repertorio-medicina-cirurgia-263-pdf-S0121737216300826>
175. Berenbaum SA, Hines M. Early Androgens Are Related to Childhood Sex-Typed Toy Preferences. *Psychol Sci*. 1992;3(3):203–6.

176. Hines M, Brook C, Conway GS. Androgen and psychosexual development: Cor gender identity, sexual orientation, and recalled childhood gender role behavior in women and men with congenital adrenal hyperplasia (CAH). *J Sex Res.* 2004;41(1):75–81.
177. Pasterski V, Geffner ME, Hindmarsh P, Brook C, Brain C, Hines M. Prenatal hormones and postnatal socialization by parents as determinants of male-typical toy play in girls with congenital adrenal hyperplasia. *Child Dev.* 2005;76(1):264–78.
178. Pasterski V, Hindmarsh P, Geffner M, Brook C, Brain C, Hines M. Increased aggression and activity level in 3- to 11-year-old girls with congenital adrenal hyperplasia (CAH). *Horm Behav.* 2007;52(3):368–74.
179. Pasterski V, Geffner ME, Hindmarsh P, Brook C, Hines M. Prenatal hormones and childhood sex-segregation: Playmate and play style preferences in girls with congenital adrenal hyperplasia. *Horm Behav.* 2011;59(4):549–55.
180. Aydin E, Holt R, Chaplin D, Hawkes R, Allison C, Hackett G, et al. Fetal anogenital distance using ultrasound. *Prenat Diagn.* 2019;39(7):527–35.
181. Shah R, Alshaikh B, Schall JI, Kelly A, Ford E, Zemel BS, et al. Endocrine-Sensitive Physical Endpoints in Newborns: Ranges and Predictors. *Pediatr Res.* 2021;89(3):660–6.
182. Arce, L. Rodríguez, E. Díaz, E. García, V. Calle Y. CARTA CLÍNICA Síndrome de Mayer-Rokitansky- Küster-Hauser : a propósito de un caso Mayer-Rokitansky- Küster-Hauser syndrome : A case report Discusión. *Semergen* [Internet]. 2016;42(5):50–2. Available from: <https://www.elsevier.es/es-revista-medicina-familia-semergen-40-pdf-S1138359315003329>

183. Leape LL, Ramenofsky ML. Anterior ectopic anus: A common cause of constipation in children. *J Pediatr Surg.* 1978;13(6 SUPPL.):627–30.
184. Skandalakis J, Kingsnorth A, Colborn G, Weidman T. Large intestine and anorectum. In: Skandalakis J, Colborn G, Weidman T, editors. *Skandalakis`s surgical anatomy: The embryology and anatomy basis of modern surgery.* Athens: Paschalidis Medical Publications; 2004. p. 899–914.
185. He F, Akbari P, Mo R, Zhang JJ, Hui CC, Kim PC, et al. Adult *Gli2*<sup>+/-</sup>;*Gli3* $\Delta$ 699/+ male and female mice display a spectrum of genital malformation. *PLoS One.* 2016;11(11):1–13.
186. Mattiske D, Behringer RR, Overbeek PA, Pask AJ. A novel long non-coding RNA, *Leat1*, causes reduced anogenital distance and fertility in female mice. *Differentiation.* 2020;112:1–6.
187. Foster WG, Evans JA, Little J, Arbour L, Moore A, Sauve R, et al. Human exposure to environmental contaminants and congenital anomalies: a critical review. *Crit Rev Toxicol.* 2017;47(1):59–84.
188. Thankamony A, Pasterski V, Ong KK, Acerini CL, Hughes IA. Anogenital distance as a marker of androgen exposure in humans. *Andrology.* 2016;4(4):616–25.
189. Foresta C, Valente U, Di Nisio A, Cacco N, Magagna S, Cosci I, et al. Anogenital distance is associated with genital measures and seminal parameters but not anthropometrics in a large cohort of young adult men. *Hum Reprod.* 2018;33(9):1628–35.
190. Stenz L, Beyens M, Gill ME, Paoloni-Giacobino A, De Geyter C. Altered DNA

- methylation in estrogen-responsive repetitive sequences of spermatozoa of infertile men with shortened anogenital distance. *Clin Epigenetics* [Internet]. 2022;14(1):1–18. Available from: <https://doi.org/10.1186/s13148-022-01409-1>
191. Eisenberg ML, Lipshultz LI. Anogenital distance as a measure of human male fertility. *J Assist Reprod Genet.* 2015;32(3):479–84.
  192. Moreno-Mendoza D, Casamonti E, Riera-Escamilla A, Pietroforte S, Corona G, Ruiz-Castañe E, et al. Short anogenital distance is associated with testicular germ cell tumour development. *Andrology.* 2020;8(6):1770–8.
  193. Sahin A, Kutluhan MA, Toprak T, Vural Y, Ürkmez A, Akan S, et al. Assessment of anogenital distance as a marker in diagnosis of prostate cancer. *Arch Ital di Urol e Androl.* 2019;91(3):163–6.
  194. Traish AM, Kypreos KE. Testosterone and cardiovascular disease: An old idea with modern clinical implications. *Atherosclerosis* [Internet]. 2011;214(2):244–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2010.08.078>
  195. Vyas AK, Hoang V, Padmanabhan V, Gilbreath E, Mietelka KA. Prenatal programming: Adverse cardiac programming by gestational testosterone excess. *Sci Rep* [Internet]. 2016;6(June):1–11. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/srep28335>
  196. Mira-Escolano MP, Mendiola J, Mínguez-Alarcón L, Roca M, Cutillas-Tolín A, López-Espín JJ, et al. Anogenital distance of women in relation to their mother's gynaecological characteristics before or during pregnancy. *Reprod Biomed Online.* 2014;28(2):209–15.
  197. Mira-Escolano MP, Mendiola J, Mínguez-Alarcón L, Melgarejo M, Cutillas-Tolín

- A, Roca M, et al. Longer anogenital distance is associated with higher testosterone levels in women: A cross-sectional study. Vol. 121, *BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 2014. p. 1359–64.
198. Wainstock T, Shoham-Vardi I, Sheiner E, Walfisch A. Fertility and anogenital distance in women. *Reprod Toxicol* [Internet]. 2017;73:345–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.reprotox.2017.07.009>
199. García-Peñarrubia P, Ruiz-Alcaraz AJ, Martínez-Esparza M, Marín P, Machado-Linde F. Hypothetical roadmap towards endometriosis: Prenatal endocrine-disrupting chemical pollutant exposure, anogenital distance, gut-genital microbiota and subclinical infections. *Hum Reprod Update*. 2020;26(2):214–46.
200. Missmer SA, Hankinson SE, Spiegelman D, Barbieri RL, Michels KB, Hunter DJ. In utero exposures and the incidence of endometriosis. *Fertil Steril*. 2004;82(6):1501–8.
201. Signorile PG, Baldi F, Bussani R, D'Armiento M, De Falco M, Boccellino M, et al. New evidence of the presence of endometriosis in the human fetus. *Reprod Biomed Online* [Internet]. 2010;21(1):142–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rbmo.2010.04.002>
202. Somigliana E, Vigano P, Abbiati A, Paffoni A, Benaglia L, Vercellini P, et al. Perinatal environment and endometriosis. *Gynecol Obstet Invest*. 2011;72(2):135–40.
203. Crespi BJ, Evans SF. Prenatal Origins of Endometriosis Pathology and Pain: Reviewing the Evidence of a Role for Low Testosterone. *J Pain Res*. 2023;16(February):307–16.

204. Sánchez-Ferrer ML, Jiménez-Velázquez R, Mendiola J, Prieto-Sánchez MT, Cánovas-López L, Carmona-Barnosi A, et al. Accuracy of anogenital distance and anti-Müllerian hormone in the diagnosis of endometriosis without surgery. Vol. 144, *International Journal of Gynecology and Obstetrics*. 2019. p. 90–6.
205. Buck Louis GM, Peterson CM, Chen Z, Croughan M, Sundaram R, Stanford J, et al. Bisphenol A and phthalates and endometriosis: The Endometriosis: Natural History, Diagnosis and Outcomes Study. *Fertil Steril* [Internet]. 2013;100(1):162-169.e2. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2013.03.026>
206. Buck Louis GM, Hediger ML, Peña JB. Intrauterine exposures and risk of endometriosis. *Hum Reprod*. 2007;22(12):3232–6.
207. Kim SH, Cho SH, Ihm HJ, Oh YS, Heo SH, Chun S, et al. Possible role of phthalate in the pathogenesis of endometriosis: In vitro, animal, and human data. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(12):E1502–11.
208. Legro RS, Driscoll D, Strauss JF, Fox J, Dunaif A. Evidence for a genetic basis for hyperandrogenemia in polycystic ovary syndrome. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1998;95(25):14956–60.
209. Vink JM, Sadrzadeh S, Lambalk CB, Boomsma DI. Heritability of polycystic ovary syndrome in a Dutch twin-family study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91(6):2100–4.
210. Kahsar-Miller MD, Nixon C, Boots LR, Go RC, Azziz R. Prevalence of polycystic ovary syndrome (PCOS) in first-degree relatives of patients with PCOS. *Fertil Steril*. 2001;75(1):53–8.
211. Merkin SS, Phy JL, Sites CK, Yang D. Environmental determinants of polycystic

- ovary syndrome. *Fertil Steril* [Internet]. 2016;106(1):16–24. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2016.05.011>
212. Rutkowska AZ, Diamanti-Kandarakis E. Polycystic ovary syndrome and environmental toxins. *Fertil Steril*. 2016;106(4):948–58.
213. Dumesic DA, Goodarzi MO, Chazenbalk GD, Abbott DH. Intrauterine environment and polycystic ovary syndrome. *Semin Reprod Med*. 2014;32(3):159–65.
214. Filippou P, Homburg R. Is foetal hyperexposure to androgens a cause of PCOS? *Hum Reprod Update*. 2017;23(4):421–32.
215. Barry JA, Kay AR, Navaratnarajah R, Iqbal S, Bamfo JEAK, David AL, et al. Umbilical vein testosterone in female infants born to mothers with polycystic ovary syndrome is elevated to male levels. *J Obstet Gynaecol (Lahore)*. 2010;30(5):444–6.
216. Caanen MR, Kuijper EA, Hompes PG, Kushnir MM, Rockwood AL, Meikle WA, et al. Mass spectrometry methods measured androgen and estrogen concentrations during pregnancy and in newborns of mothers with polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol*. 2016;174(1):25–32.
217. Dumesic DA, Schramm RD, Abbott DH. Early origins of polycystic ovary syndrome. *Reprod Fertil Dev*. 2005;17(3):349–60.
218. Ramaswamy S, Grace C, Mattei AA, Siemienowicz K, Brownlee W, MacCallum J, et al. Developmental programming of polycystic ovary syndrome (PCOS): Prenatal androgens establish pancreatic islet  $\alpha/\beta$  cell ratio and subsequent insulin secretion. *Sci Rep* [Internet]. 2016;6(June):1–10. Available from:

<http://dx.doi.org/10.1038/srep27408>

219. Cattrall FR, Vollenhoven BJ, Weston GC. Anatomical evidence for in utero androgen exposure in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 2005;84(6):1689–92.
220. Abbott, DH.; Bruns, CM.; Barnett, DK.; Tarantal, AF.; Hoffmann, SM.; Zhou, R.; Levine, JE.;Dumesic D. Fetal origins of PCOS. In: Dunaif A, Chang R, Franks S, Legro R, editors. *Polycystic ovary syndrome: Current controversies from the ovary to the pancreas.* 2nd ed. Totowa: Humana Press Inc; 2008. p. 87–106.
221. Lutchmaya S, Baron-Cohen S, Raggatt P, Knickmeyer R, Manning JT. 2nd to 4th Digit Ratios, Fetal Testosterone and Estradiol. *Early Hum Dev.* 2004;77(1–2):23–8.
222. Lujan ME, Bloski TG, Chizen DR, Lehotay DC, Pierson RA. Digit ratios do not serve as anatomical evidence of prenatal androgen exposure in clinical phenotypes of polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod.* 2010;25(1):204–11.
223. Glintborg D, Jensen RC, Schmedes AV, Brandslund I, Kyhl HB, Nielsen TK, et al. Anogenital distance in children born of mothers with polycystic ovary syndrome: The Odense Child Cohort. *Hum Reprod.* 2019;34(10):2061–70.
224. Brincat M, Kabalan S, Studd JWW, Moniz CF, de Trafford J, Montgomery J. A study of the decrease of skin collagen content, skin thickness, and bone mass in the postmenopausal woman. Vol. 70, *Obstetrics and Gynecology.* 1987. p. 840–5.
225. Hall G, Phillips TJ. Estrogen and skin: The effects of estrogen, menopause, and hormone replacement therapy on the skin. *J Am Acad Dermatol.* 2005;53(4):555–68.

226. Basaran M, Kosif R, Bayar U, Civelek B. Characteristics of external genitalia in pre- and postmenopausal women. *Climacteric*. 2008;11(5):416–21.
227. Theofrastous JP, Swift SE. The clinical evaluation of pelvic floor dysfunction. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 1998;25(4):783–804.
228. David Cohen S. Female pelvic organ prolapse: what you should know. *Rev Medica Clin Las Condes*. 2013;24(2):202–9.
229. Khunda A, Shek KL, Dietz HP. Can ballooning of the levator hiatus be determined clinically? *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 2012;206(3):246.e1-246.e4. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2011.10.876>
230. Ashton-Miller JA, DeLancey JOL. On the biomechanics of vaginal birth and common sequelae. *Annu Rev Biomed Eng*. 2009;11:163–76.
231. Ghafar MA, Chesson RR, Velasco C, Slocum P, Winters JC. Size of urogenital hiatus as a potential risk factor for emptying disorders after pelvic prolapse repair. *J Urol* [Internet]. 2013;190(2):603–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.juro.2013.02.020>
232. Vakili B, Zheng YT, Loesch H, Echols KT, Franco N, Chesson RR. Levator contraction strength and genital hiatus as risk factors for recurrent pelvic organ prolapse. *Am J Obstet Gynecol*. 2005;192(5 SPEC. ISS.):1592–8.
233. Geoffrion R, Zhang T, Lee T, Cundiff GW. Clinical characteristics associated with unsuccessful pessary fitting outcomes. *Female Pelvic Med Reconstr Surg*. 2013;19(6):339–45.
234. Haylen BT, Younis M, Naidoo S, Birrell W. Perineorrhaphy quantitative assessment (Pe-QA). *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct*. 2015;26(4):539–44.

235. Haylen BT, Naidoo S, Kerr SJ, Yong CH, Birrell W. Posterior vaginal compartment repairs: Where are the main anatomical defects? *Int Urogynecol J*. 2016;27(5):741–5.
236. Kalis V, Chaloupka P, Turek J, Rokyta Z. [The perineal body length and injury at delivery]. *Ces Gynekol*. 2005;70(5):355–61.
237. Dua A, Whitworth M, Dugdale A, Hill S. Perineal length: norms in gravid women in the first stage of labour. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct*. 2009;20(11):1361–4.
238. Tsai P-JS, Oyama IA, Hiraoka M, Minaglia S, Thomas J, Kaneshiro B. Perineal Body Length Among Different Racial Groups in the First Stage of Labor. *Female Pelvic Med Reconstr Surg*. 2012;18(3):165–7.
239. Lloyd J, Crouch NS, Minto CL, Liao LM, Creighton SM. Female genital appearance: “Normality” unfolds. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol*. 2005;112(5):643–6.
240. Rink RC, Adams MC. Feminizing genitoplasty: State of the art. *World J Urol*. 1998;16(3):212–8.
241. de Jong TPVM, Boemers TML. Neonatal Management of Female Intersex by Clitorovaginoplasty. *J Urol*. 1995;154(2):830–2.
242. Rouzier R, Louis-Sylvestre C, Paniel BJ, Haddad B. Hypertrophy of labia minora: Experience with 163 reductions. *Am J Obstet Gynecol*. 2000;182(1 I):35–40.
243. Eisenberg ML, Jensen TK, Walters RC, Skakkebaek NE, Lipshultz LI. The relationship between anogenital distance and reproductive hormone levels in adult men. *J Urol* [Internet]. 2012;187(2):594–8. Available from:

<http://dx.doi.org/10.1016/j.juro.2011.10.041>

244. Morotti E, Battaglia B, Persico N, Zampieri M, Busacchi P, Venturoli S, et al. Clitoral changes, sexuality, and body image during the menstrual cycle: A pilot study. *J Sex Med.* 2013;10(5):1320–7.
245. van den Driesche S, Scott HM, MacLeod DJ, Fiskens M, Walker M, Sharpe RM. Relative importance of prenatal and postnatal androgen action in determining growth of the penis and anogenital distance in the rat before, during and after puberty. *Int J Androl.* 2011;34(6 PART 2).
246. Hand DJ, Taylor CC. Multivariate analysis of variance and repeated measures: A practical approach for behavioural scientists. *Multivariate analysis of variance and repeated measures: A practical approach for behavioural scientists.* Boca Raton, FL: Chapman & Hall/CRC; 1987. 262, xiii, 262–xiii p.
247. Goldstein H. *Multilevel Statistical Models.* 3rd ed. London; 2003.
248. Hinkle, W. Wiersma SJ. *Applied statistics for the behavioral sciences.* Houghton Mifflin, editor. 2003.
249. Moya-Jiménez LC, Sánchez-Ferrer ML, Adoamnei E, Mendiola J. New approach to the evaluation of perineal measurements to predict the likelihood of the need for an episiotomy. *Int Urogynecol J.* 2018;30(5):815–21.
250. Rogers RG, Ninivaggio C, Gallagher K, Borders AN, Qualls C, Leeman LM. Pelvic floor symptoms and quality of life changes during first pregnancy: a prospective cohort study. *Int Urogynecol J.* 2017;28(11):1701–7.
251. Reimers C, Staer-Jensen J, Siafarikas F, Saltyte-Benth J, Bø K, Ellström Engh M. Change in pelvic organ support during pregnancy and the first year postpartum: a

- longitudinal study. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol.* 2016 Apr;123(5):821–9.
252. Elenskaia K, Thakar R, Sultan AH, Scheer I, Onwude J. Pelvic organ support, symptoms and quality of life during pregnancy: A prospective study. *Int Urogynecol J.* 2013;24(7):1085–90.
253. Stær-Jensen J, Siafarikas F, Hilde G, Bø K, Engh ME. Ultrasonographic evaluation of pelvic organ support during pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2013;122(2 Pt 1):329–36.
254. Schock H, Zeleniuch-Jacquotte A, Lundin E, Grankvist K, Lakso HÅ, Idahl A, et al. Hormone concentrations throughout uncomplicated pregnancies: A longitudinal study. *BMC Pregnancy Childbirth* [Internet]. 2016;16(1):1–11. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s12884-016-0937-5>
255. Fenner DE, Genberg B, Brahma P, Marek L, DeLancey JOL, Rogers R. Fecal and urinary incontinence after vaginal delivery with anal sphincter disruption in an obstetrics unit in the United States. *Am J Obstet Gynecol.* 2003;189(6):1543–9.
256. Cichowski S, Rogers R. ACOG Practice Bulletin No. 198: Prevention and Management of Obstetric Lacerations at Vaginal Delivery. *Obstet Gynecol.* 2018;132(3):E87–102.
257. Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia SEGO. Guía de Asistencia Práctica. Lesión obstétrica del esfínter anal. Otros desgarros perineales. *Progresos Obs y Ginecol.* 2020;63(1):48–53.
258. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. The Management of Third- and Fourth-Degree Perineal Tears. Vol. 29. 2015. p. 6–19.
259. Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia. Lesión obstétrica del esfínter

- anal. 2010. p. 1–20.
260. Handa VL, Danielsen BH, Gilbert WM. Obstetric anal sphincter lacerations. *Obstet Gynecol.* 2001;98(2):225–30.
261. Verghese TS, Champaneria R, Kapoor DS, Lathe PM. Obstetric anal sphincter injuries after episiotomy: systematic review and meta-analysis. *Int Urogynecol J.* 2016;27(10):1459–67.
262. Kapoor DS, Thakar R, Sultan AH. Obstetric anal sphincter injuries: review of anatomical factors and modifiable second stage interventions. *Int Urogynecol J.* 2015;26(12):1725–34.
263. Everist R, Burrell M, Mallitt KA, Parkin K, Patton V, Karantanis E. Postpartum anal incontinence in women with and without obstetric anal sphincter injuries. *Int Urogynecol J.* 2020;31(11):2269–75.
264. Divakova O, Khunda A, Ballard PA. Episcissors-60™ and obstetrics anal sphincter injury: a systematic review and meta-analysis. *Int Urogynecol J.* 2020;31(3):605–12.
265. Hsieh WC, Liang CC, Wu D, Chang SD, Chueh HY, Chao AS. Prevalence and contributing factors of severe perineal damage following episiotomy-assisted vaginal delivery. *Taiwan J Obstet Gynecol* [Internet]. 2014;53(4):481–5. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.tjog.2013.07.002>
266. Cleary-Goldman J, Robinson JN. The role of episiotomy in current obstetric practice. *Semin Perinatol.* 2003;27(1):3–12.
267. Richter HE, Brumfield CG, Cliver SP, Burgio KL, Neely CL, Varner RE. Risk factors associated with anal sphincter tear: A comparison of primiparous patients,

- vaginal births after cesarean deliveries, and patients with previous vaginal delivery. *Am J Obstet Gynecol.* 2002;187(5):1194–8.
268. Gonzalez-Díaz E, Moreno Cea L, Fernández Corona A. Trigonometric characteristics of episiotomy and risks for obstetric anal sphincter injuries in operative vaginal delivery. *Int Urogynecol J.* 2015;26(2):235–42.
269. Okeahialam NA, Wong KW, Jha S, Sultan AH, Thakar R. Mediolateral/lateral episiotomy with operative vaginal delivery and the risk reduction of obstetric anal sphincter injury (OASI): A systematic review and meta-analysis. *Int Urogynecol J* [Internet]. 2022;33(6):1393–405. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00192-022-05145-1>
270. van Bavel J, Hukkelhoven CWPM, de Vries C, Papatsonis DNM, de Vogel J, Roovers JPWR, et al. The effectiveness of mediolateral episiotomy in preventing obstetric anal sphincter injuries during operative vaginal delivery: a ten-year analysis of a national registry. *Int Urogynecol J.* 2018;29(3):407–13.
271. Choudhari RG, Tayade SA, Venurkar S V, Deshpande VP. A Review of Episiotomy and Modalities for Relief of Episiotomy Pain. *Cureus.* 2022;14(11):11–7.
272. Garner DK, Patel AB, Hung J, Castro M, Segev TG, Plochocki JH, et al. Midline and mediolateral episiotomy: Risk assessment based on clinical anatomy. *Diagnostics.* 2021;11(2):1–12.
273. Jiang H, Qian X, Carroli G, Garner P. Selective versus routine use of episiotomy for vaginal birth. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;2017(2).
274. Gachon B, Fritel X, Rivière O, Pereira B, Vendittelli F. French guidelines for

- restrictive episiotomy during instrumental delivery were not followed by an increase in obstetric anal sphincter injury. *Sci Rep* [Internet]. 2022;12(1):1–10. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41598-022-10379-6>
275. Murphy DJ, Macleod M, Bahl R, Goyder K, Howarth L, Strachan B. A randomised controlled trial of routine versus restrictive use of episiotomy at operative vaginal delivery: A multicentre pilot study. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol*. 2008;115(13):1695–703.
276. Hartmann K, Viswanathan M, Palmieri R, Gartlehner G, Thorp J, Lohr KN. Outcomes of Routine Episiotomy. *Jama*. 2005;293(17):2141–8.
277. Carroli G, Mignini L. Episiotomy for vaginal birth. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;(1).
278. Subdirección General de Información Sanitaria. Ministerio de Sanidad. Atención perinatal en España: Análisis de los recursos físicos, humanos, actividad y calidad de los servicios hospitalarios, 2010-2018 [Internet]. 2020. p. 1–47. Available from: [https://www.sanidad.gob.es/estadEstudios/estadisticas/docs/Informe\\_Atencion\\_Perinatal\\_2010-2018.pdf](https://www.sanidad.gob.es/estadEstudios/estadisticas/docs/Informe_Atencion_Perinatal_2010-2018.pdf)
279. Sánchez-Ferrer M. L. , Arenal-Gonzalo, J. J. Prieto-sánchez MT, Alfosemarhuenda E, Gómez-Carrascosa I, Iniesta MA, Mendiola J, Sánchez-Ferrer ML, et al. Does the anogenital distance change across pregnancy? *Reprod Biomed Online* [Internet]. 2020 Sep;41(3):527–33. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2020.05.009>
280. Rizk DEE, Thomas L. Length of the Perineum and Position of the Anus and Vaginal Delivery in Primigravidae. *Int Urogynecol*. 2000;11:79–83.

281. Departamento de Investigación y Salud Reproductiva. Organización Mundial de la Salud. Cuidados en el parto normal: una guía clínica [Internet]. Vol. 18. Ginebra; 1996. p. 104. Available from: <http://www.index-f.com/lascasas/documentos/lc0063.pdf><http://www.index-f.com/lascasas/documentos/lc0063.pdf><http://www.saludpublicaenlinea.com/WS/GetPublicFile.ashx?key=79fba6d3-5912-493a-b2c4-01e1ea241221&usr=71751878>
282. Eid SM. Is Perineal Body Length measurement Reinforcing the Decision About Performance or Avoidance of Episiotomy? *Aamj* [Internet]. 2011;9(3):209–28. Available from: <http://www.aamj.eg.net/journals/pdf/2158.pdf>
283. Radnia N, Khansari S, Jiriaei N, Hosseini SA, Salemi L, Hamoon M. The relationship between perineal size and episiotomy during delivery. *J Med Life*. 2022;15(11):1379–83.
284. Rizk DE, Abadir MN, Thomas LB, Abu-Zidan F. Determinants of the length of episiotomy or spontaneous posterior perineal lacerations during vaginal birth. *Int Urogynecol J*. 2005;16(5):395–400.
285. Ghandali NY, Iravani M, Habibi A, Cheraghian B. The effectiveness of a Pilates exercise program during pregnancy on childbirth outcomes: a randomised controlled clinical trial. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2021;21(1):1–11.
286. Wang Y, Wu L, Wu X, Zhou C. The Association between Physical Exercise during Pregnancy and Maternal and Neonatal Health Outcomes: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Comput Math Methods Med*. 2022;2022.
287. Zhang D, Ruchat S-M, Silva-Jose C, Gil-Ares J, Barakat R, Sánchez-Polán M.

- Influence of Physical Activity during Pregnancy on Type and Duration of Delivery, and Epidural Use: Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Med.* 2023;12(5139).
288. Núñez-Ramos R, González-Velasco M, Núñez Núñez R, Enriquez Zarabozo E, Vargas Muñoz I, Blesa Sánchez E. Valoración de la posición del ano en recién nacidos y en niños con estreñimiento crónico. Incidencia del ano anterior ectópico. *Cir pediátr* [Internet]. 2011;24(2):84–9. Available from: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/ibc-107303>
289. Longnecker MP, Gladen BC, Cupul-Uicab LA, Romano-Riquer SP, Weber JP, Chapin RE, et al. In utero exposure to the antiandrogen 1,1-dichloro-2,2-bis(p-chlorophenyl) ethylene (DDE) in relation to anogenital distance in male newborns from Chiapas, México. *Am J Epidemiol.* 2007;165(9):1015–22.

## CAPÍTULO 2.

### ¿SUFRE CAMBIOS LA DISTANCIA ANOGENITAL DURANTE EL EMBARAZO?

<b>1.</b>	<b>RESUMEN</b> .....	<b>168</b>
	1.1 <i>Abstract</i> .....	170
<b>2.</b>	<b>INTRODUCCIÓN</b> .....	<b>172</b>
<b>3.</b>	<b>HIPÓTESIS Y OBJETIVOS</b> .....	<b>174</b>
<b>4.</b>	<b>MATERIAL Y MÉTODO</b> .....	<b>175</b>
	4.1 Población de estudio .....	175
	4.2 Examen físico y procedimiento para la medición perineal ....	175
	4.3. Análisis estadístico .....	177
<b>5.</b>	<b>RESULTADOS</b> .....	<b>179</b>
<b>6.</b>	<b>DISCUSIÓN</b> .....	<b>185</b>
<b>7.</b>	<b>CONCLUSIONES</b> .....	<b>189</b>
<b>8.</b>	<b>MATERIALES SUPLEMENTARIOS</b> .....	<b>190</b>
<b>9.</b>	<b>BIBLIOGRAFÍA</b> .....	<b>195</b>

## 1. RESUMEN.

**Cuestión investigada:** ¿sufrir cambios la distancia anogenital (DAG), un biomarcador antropométrico de la exposición androgénica fetal, durante el embarazo? Se ha estipulado que la DAG se mantiene estable durante la edad adulta, sin cambios a lo largo del ciclo menstrual. Sin embargo, hasta la fecha no se ha llevado a cabo ningún estudio al respecto en embarazadas, periodo durante el cual las mujeres están expuestas a variaciones hormonales y antropométricas muy significativas.

**Diseño:** se realizó un estudio de cohortes en 186 mujeres con gestaciones únicas captadas durante el primer trimestre del embarazo. En el mismo, se obtuvieron mediciones desde la superficie anterior del clítoris hasta el borde superior del ano ( $DAG_{AC}$ ), desde la horquilla vulvar posterior hasta el borde superior del ano ( $DAG_{AH}$ ) y del índice de masa corporal (IMC) en cada trimestre. Se desarrollaron modelos lineales generales para medidas repetidas con el fin de evaluar las diferencias entre la DAG y el IMC a lo largo de los tres trimestres del embarazo.

**Resultados:** en el análisis en crudo de los datos, la  $DAG_{AC}$  se fue alargando de forma progresiva y notable durante el desarrollo del embarazo (primer trimestre:  $87,69 \pm 13,14$  mm; segundo trimestre:  $89,69 \pm 13,47$  mm; tercer trimestre:  $91,95 \pm 13,25$  mm;  $p < 0,001$ ), mientras que la  $DAG_{AF}$  no sufrió cambios significativos (primer trimestre:  $28,37 \pm 6,94$  mm; segundo trimestre:  $28,09 \pm 7,66$  mm; tercer trimestre:  $28,94 \pm 6,7$  mm). Posteriormente, utilizando modelos multivariantes de efectos mixtos para efectos fijos (trimestre) y covariables temporales (IMC), ninguna de las dos DAG mostró una

asociación estadísticamente significativa con los trimestres gestacionales si se consideraba el IMC.

**Conclusiones:** estos resultados sugieren que tanto la  $DAG_{AF}$  como la  $DAG_{AC}$ , si se ajustan por IMC, no cambian durante el embarazo a pesar de las variaciones antropométricas maternas. La  $DAG_{AH}$ , además, permitiría obtener una medida significativa en cualquier momento de la gestación sin necesidad de tener en cuenta el IMC. Por tanto, la  $DAG_{AH}$  materna podría ser utilizada como biomarcador prenatal de la exposición hormonal fetal intraútero.

**Palabras clave:** distancia anogenital, aplicaciones clínicas, embarazo.

**Abstract.**

**Research question:** Does the length of the anogenital distance (AGD), an anthropometric biomarker of fetal androgen exposure, change across pregnancy? It has been suggested that AGD remains stable during adulthood with no changes across the menstrual cycle. No studies, however, have been carried out during pregnancy, during which women are exposed to important hormonal and anthropometric variations.

**Design:** A cohort study of 186 singleton pregnant women recruited in the first trimester of pregnancy. Measurements from the anterior clitoral surface to the upper verge of the anus (AGD<sub>AC</sub>), and from the posterior fourchette to the upper verge of the anus (AGD<sub>AF</sub>) and body mass index (BMI) were obtained in each trimester. A generalized linear model for repeated measures was carried out to assess differences in AGDs and BMI across the three trimesters of the pregnancy.

**Results:** In crude analyses, AGD<sub>AC</sub> was progressively and significantly longer as the pregnancy developed (first trimester:  $87.69 \pm 13.14$ mm; second trimester:  $89.69 \pm 13.47$ mm; third trimester:  $91.95 \pm 13.25$  mm;  $P < 0.001$ ), whereas AGD<sub>AF</sub> did not significantly change throughout pregnancy (first trimester:  $28.37 \pm 6.94$  mm; second trimester:  $28.09 \pm 7.66$  mm; third trimester:  $28.94 \pm 6.7$  mm). In the multivariable mixed-effect models for fixed effect (trimester) and time-covariate (BMI), AGDs did not show significant associations with trimesters of pregnancy when BMI was included in the model.

**Conclusions:** Our results suggest that AGD<sub>AF</sub> and AGD<sub>AC</sub>, when adjusted by BMI, do not change throughout gestation despite maternal anthropometric variations during pregnancy. AGD<sub>AF</sub> may be a meaningful measurement at any time during

pregnancy without considering BMI. Therefore, maternal  $AGD_{AF}$  may be used as a prenatal biomarker of the mother's in-uterus hormonal exposure even during pregnancy.

**Keywords:** anogenital distance, clinical applications, pregnancy.

## 2. INTRODUCCIÓN.

La distancia anogenital (DAG) es una medida del dimorfismo sexual en el desarrollo genital determinada por la influencia hormonal intrauterina, especialmente por la acción androgénica durante la “ventana de masculinización” (entre las 11 y las 13 semanas de gestación) (15,16). Cada vez se evidencia de forma más notoria que las variaciones de la DAG se correlacionan con problemas reproductivos durante la vida adulta en el varón (2,6,243) y con ciertas patologías hormonales en la mujer (6,75,80).

En la especie humana, las diferencias de la DAG según el sexo se evidencian ya a las 13-14 semanas de gestación, alcanzando su disparidad habitual (aproximadamente el doble en hombres que en mujeres) a las 17-20 semanas de gestación. Dicha diferencia ha sido establecida también de forma clara en recién nacidos (9,18,19). La DAG, así mismo, es una medida antropométrica relacionada con el peso corporal (74,106). Los estudios que se han llevado a cabo acerca de las mediciones de la DAG durante la infancia sugieren que ésta ajustada al peso corporal es un rasgo fenotípico bastante estable (107,108). Por el contrario, la información sobre estas mediciones en la vida adulta es limitada: *Eisenberg et al.* (2013) establecieron que, en hombres de diferentes edades, las medidas de la DAG (distancia ano-escroto) también se mantienen estables (58). Toda esta información disponible proviene de estudios transversales, ya que ninguna investigación se ha realizado tomando medidas de forma repetida en una población concreta de hombres y mujeres a lo largo de su vida.

En lo que respecta a las mujeres, la información sobre la reproducibilidad de las medidas de DAG es, asimismo, limitada, especialmente si la distancia se modifica por cambios hormonales (por ejemplo, tratamientos hormonales o cambios fisiológicos tales como el embarazo o la menopausia). Hay estudios en los que la anatomía genital muestra

variaciones con el ciclo menstrual (244), y en los que se describe que las hormonas utilizadas en la vida adulta como anticoncepción podrían estar asociadas con una DAG más corta (6). No obstante, en otra cohorte de mujeres adultas fértiles, no se observaron cambios significativos de la DAG durante el ciclo menstrual (112). En estudios en animales, *Mitchell et al.* (2015), sugirieron que existía un cierto grado de plasticidad en ratas adultas (111). Por otro lado, hay en la literatura estudios en animales que indican que la DAG es un punto de referencia anatómico estable, a pesar de que pueda ser alterado por el ambiente androgénico tras la exposición pubescente en algunos casos (110,245).

Una posible limitación del uso de la DAG como biomarcador de la exposición hormonal prenatal y del resultado reproductivo en las mujeres, es el potencial cambio sufrido durante el embarazo debido a las variaciones de las hormonas reproductivas. Esta medida se considera estable durante la edad adulta, e incluso durante las diferentes etapas del ciclo menstrual. Sin embargo, no ha sido analizada durante el período de mayor variación hormonal de las mujeres, es decir, durante el embarazo. No nos consta que se hayan publicado estudios sobre la fiabilidad de las medidas de la DAG a lo largo del embarazo.

Por tanto, nuestro objetivo fue comparar las medidas de la DAG en los tres trimestres de gestación en una cohorte de mujeres embarazadas.

### 3. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.

Nuestra **hipótesis** fue que la DAG se mantiene estable también durante el embarazo.

El **objetivo general** de nuestro trabajo fue analizar la DAG a lo largo del embarazo y valorar si existía una modificación estadísticamente significativa. Para ello, hemos estudiado la DAG<sub>AC</sub> y la DAG<sub>AH</sub> en los tres trimestres de la gestación y hemos observado si las medidas eran estables al ajustarlas por peso o IMC.

Los **objetivos específicos** de nuestro trabajo:

1. Analizar las variaciones entre la DAG del primer y el tercer trimestre de la gestación.
2. Evaluar la posible influencia del sexo del feto, así como la existencia o no de partos previos en la DAG a lo largo del embarazo.

## **4. MATERIAL Y MÉTODO.**

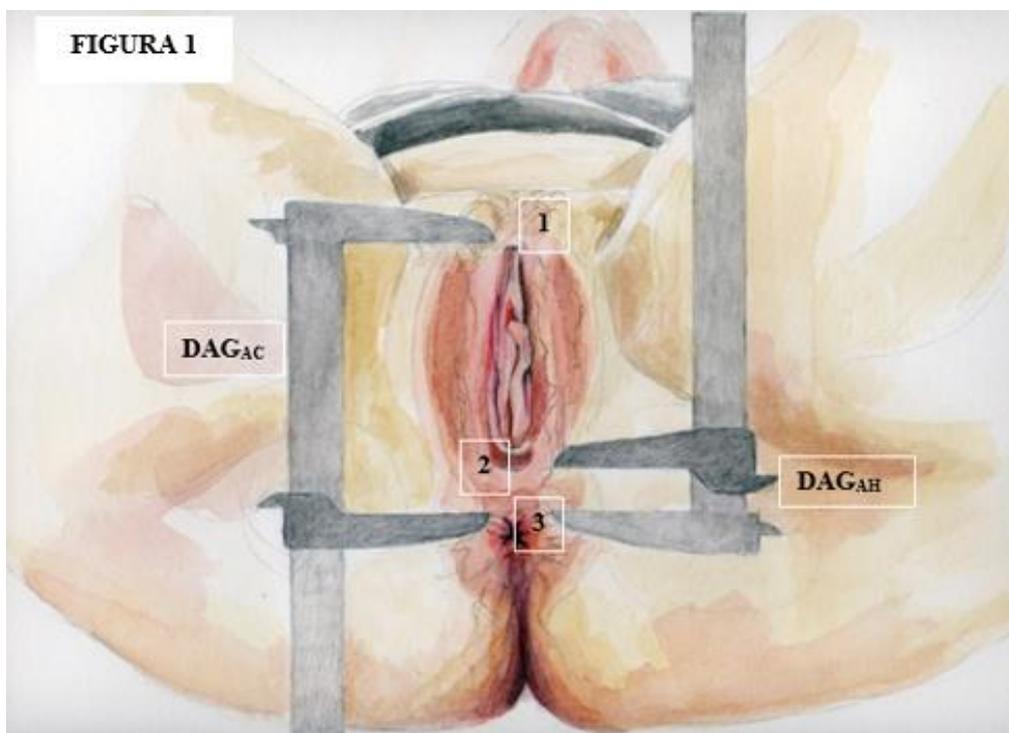
### **4.1. Población del estudio.**

La recogida de datos de esta cohorte fue llevada a cabo entre marzo de 2016 y febrero de 2019 en el Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca en Murcia, España. Las participantes fueron mujeres españolas, embarazadas de un único feto, reclutadas durante el primer trimestre de la gestación (entre las semanas 11+0 y 13+6). Ciento ochenta y seis mujeres acordaron participar y fueron incluidas en el estudio. No se consideraron aptas aquellas pacientes que presentaran alguna limitación durante el examen físico, incluyendo flexibilidad limitada, cirugía perineal o hemorroides externas. También fueron excluidas las mujeres que sufrían patologías tales como deficiencia de 21-hidroxilasa y el síndrome de Cushing. Las mujeres que presentaban gestaciones gemelares fueron excluidas, así como los embarazos conseguidos a través de fecundación in vitro o inseminación artificial, para evitar los posibles cambios en la DAG causados por la medicación hormonal. Las mujeres participantes firmaron el consentimiento informado pertinente para la inclusión en el estudio y este fue aprobado por el Comité de Ética de investigaciones clínicas el 24 de abril de 2017 (Nº 04/17).

### **4.2. Examen físico y procedimiento para la medición perineal.**

El índice de masa corporal (IMC) se determinó tras medir la altura y el peso corporal de las pacientes utilizando una balanza digital (Tanita SC-330S, Ámsterdam, Países Bajos). En cada mujer se midieron dos tipos de DAG tres veces cada una: DAG<sub>AC</sub> desde la superficie del clítoris hasta el borde superior del ano (¡Error! No se encuentra el origen de la referencia., punto 1 a punto 3) y DAG<sub>AF</sub> desde la horquilla posterior al borde

superior del ano (¡Error! No se encuentra el origen de la referencia., punto 2 a punto 3) tal como se ha descrito previamente (11). Se utilizaron los valores medios de las tres medidas para los análisis estadísticos. Estas tres mediciones fueron llevadas a cabo por dos investigadores en las semanas 12, 20 y 33 de gestación. Previamente, se midieron variaciones intra e inter observador y no se encontraron diferencias en los coeficientes de variación.



**Figura 1.** Puntos de referencia de las medidas de la distancia anogenital en el sexo femenino.

DAG<sub>AH</sub>: distancia ano-horquilla; DAG<sub>AC</sub>: distancia ano-clítoris.

1. Límite anterior del capuchón del clítoris.
2. Punto de convergencia posterior de la horquilla vulvar.
3. Margen superior anal.

Fuente: elaboración propia del grupo de investigación (Universidad de Murcia).

### 4.3. Análisis estadístico.

Las estadísticas descriptivas se presentan utilizando los datos sin procesar. Las características de las mujeres embarazadas se muestran como desviaciones estándar medias y como percentiles del 5° al 95° o en números porcentuales cuando son necesarios.

El modelo lineal general (MLG) para medidas repetidas se utilizó para evaluar las diferencias entre DAGs y el IMC entre los tres trimestres de gestación. El procedimiento del MLG incluyó la prueba de esfericidad de Mauchly y el estadístico Lambda de Wilks (el rastro de Pillai, el rastro de Hotelling y la raíz máxima de Roy mostraron resultados idénticos) para evaluar las diferencias a través del tiempo (246). Se utilizaron también comparaciones directas por pares de la DAG y el IMC entre el primer y el segundo trimestre, el primero y el tercero y el segundo y el tercero, respectivamente.

Para evaluar la influencia del IMC tanto en la DAG<sub>AF</sub> como en la DAG<sub>AC</sub> a lo largo de los tres trimestres gestacionales, se aplicó un modelo mixto lineal (247) con una covariable temporal (el IMC) que incluía una única intersección, para así poder cuantificar cualquier mínima correlación entre las medidas de la DAG (particularmente la DAG<sub>AC</sub>) y el IMC (248) (Hinkle et al., 2003) en cada trimestre. En cada modelo, la DAG era la variable dependiente. La estructura de covarianza (diagonal) más adecuada se escogió de acuerdo con el criterio de información de Akaike, ya que valores bajos indican un modelo más apropiado. Los resultados del modelo multivariable se presentaron como coeficientes de regresión ( $\beta$ ) e intervalos de confianza al 95% (IC 95%).

Finalmente, para comprobar la concordancia entre los investigadores, se llevó a cabo un análisis de fiabilidad. Las variaciones inter-observador fueron calculadas con el coeficiente de variación y el coeficiente de correlación intraclase con su IC 95%, basado

en una valoración media ( $k = 3$ ), con lo que se llegó a un acuerdo absoluto en los modelos bidireccionales de efectos mixtos.

Todas las pruebas fueron bidireccionales, considerando  $P < 0,05$  como estadísticamente significativa. Se utilizó el paquete estadístico SPSS v.22 (IBM Corporation, Armonk. New York, USA) para el análisis estadístico.

## 5. RESULTADOS.

La edad media (desviación estándar, DE) de las mujeres embarazadas ( $n = 186$ ) era de 31,93 (4,66) años. La mayoría eran multíparas (uno o más partos vaginales previos) (61,8%). Solo el 2,7% había fumado alguna vez durante la gestación y el 14,0% había consumido alguna bebida alcohólica en el último mes (**Tabla 1**).

**Tabla 1.** Características generales de las mujeres gestantes.

VARIABLES.	Media (DE)	N (%)
Edad (años)	<b>31.93 (4.66)</b>	
PARIDAD		
Nulíparas		71 (38.2)
Multíparas		115 (61.8)
Consumo alcohol <sup>a</sup>		26 (14)
Consumo tabaco <sup>b</sup>		5 (2.7)

\*N = 186. DE: Desviación estándar

<sup>a</sup> ¿Tomó usted bebidas alcohólicas con una frecuencia de al menos una en el último mes?

<sup>b</sup> ¿Ha fumado usted alguna vez durante el embarazo?

En cada uno de los tres trimestres de la gestación, el IMC tuvo una correlación moderada con la DAG<sub>AC</sub> (primer trimestre:  $r = 0,428$ ,  $P < 0,001$ ; segundo trimestre:  $r = 0,412$ ;  $P < 0,001$ ; tercer trimestre:  $r = 0,395$ ,  $P < 0,001$ ) y una correlación baja o inexistente con la DAG<sub>AH</sub> (primer trimestre:  $r = 0,230$ ,  $P = 0,002$ ; segundo trimestre:  $r = 0,251$ ,  $P = 0,001$ ; tercer trimestre:  $r = 0,145$ ,  $P = 0,061$ ).

No se encontró correlación alguna entre la DAG y la edad de las pacientes en el primer trimestre (DAG<sub>AC</sub>:  $r = 0,009$ ,  $P = 0,907$ ; DAG<sub>AH</sub>:  $r = 0,116$ ,  $P = 0,129$ ). Igualmente, no se encontraron diferencias en el primer trimestre entre las pacientes que habían consumido alcohol ni en la DAG<sub>AC</sub> (sí: 82,09 [15,57] mm; no: 87,89 [13,03] mm,  $P = 0,330$ ) ni en la DAG<sub>AH</sub> (sí: 26,98 [3,61] mm; no: 28,35 [7,05],  $P = 0,667$ ). Se obtuvieron los mismos resultados con respecto al consumo de tabaco: DAG<sub>AC</sub> (sí: 88,46 [10,85] mm; no: 87,70 [13,44] mm,  $P = 0,788$ ), DAG<sub>AH</sub> (sí: 28,66 [7,63] mm; no: 28,28 [6,88] mm,  $P = 0,803$ ). En cuanto a la paridad, se encontró una correlación significativa entre la DAG<sub>AC</sub> en el primer trimestre y la cantidad de veces que se había dado a luz (nulíparas: 84,90 [12,10] mm; multíparas: 89,67 [13,56] mm,  $P = 0,017$ ), mientras que no fue significativa para la DAG<sub>AH</sub> (nulíparas: 27,31 [6,56] mm; multíparas: 28,84 [7,17] mm,  $P = 0,150$ ).

Se encontró una asociación moderada entre el IMC del primer trimestre y la DAG<sub>AC</sub> a lo largo del embarazo (primer trimestre:  $r = 0,428$ ,  $P < 0,001$ ; segundo trimestre:  $r = 0,39$ ,  $P < 0,001$ ; tercer trimestre:  $r = 0,389$ ,  $P < 0,001$ ) y la DAG<sub>AH</sub> a través del embarazo (primer trimestre:  $r = 0,230$ ,  $P = 0,002$ ; segundo trimestre:  $r = 0,003$ ,  $P = 0,003$ ; tercer trimestre:  $r = 0,170$ ,  $P = 0,029$ ).

En el análisis bivalente (**Tabla 2**) el modelo lineal generalizado (MLG) para mediciones repetidas durante los tres trimestres de seguimiento mostró que los valores de la DAG<sub>AH</sub> no cambiaban de manera significativa a lo largo del embarazo (primer trimestre: 28,37 [6,94] mm; segundo trimestre: 28,09 [7,66] mm; tercer trimestre: 28,94 [6,70] mm). Los valores de la DAG<sub>AC</sub> sin embargo, fueron incrementándose a lo largo del embarazo de manera progresiva (primer trimestre: 87,69 [13,14] mm; segundo trimestre: 89,69 [13,47] mm; tercer trimestre: 91,95 [13,25] mm,  $P < 0,001$  (**Tabla 2**)). El índice de masa corporal aumentó de manera significativa durante los trimestres del embarazo

(primer trimestre: 29,94 [4,71] kg/m<sup>2</sup>; segundo trimestre: 25,58 [4,56] kg/m<sup>2</sup>; tercer trimestre: 27,52 [4,68]kg/m<sup>2</sup>, P < 0,001).

**Tabla 2.** Diferencias en DAG<sub>AC</sub>, DAG<sub>AH</sub> e índice de masa corporal en los tres trimestres del embarazo.

Trimestre	Media	DE	Percentil 5 - 95	Valor P <sup>a</sup>
<b>DAG<sub>AC</sub>, mm</b>				<0.001 <sup>b</sup>
Primero	87.69	13.14	68.20-114.09	
Segundo	89.69	13.47	70.96-115.66	
Tercero	91.95	13.25	69.34-115.99	
<b>DAG<sub>AH</sub>, mm</b>				0.257
Primero	28.37	6.94	16.43-39.34	
Segundo	28.09	7.66	16.44-42.16	
Tercero	28.94	6.70	18.58-41.76	
<b>IMC, kg/m<sup>2</sup></b>				<0.001 <sup>b</sup>
Primero	24.94	4.71	18.92-34.81	
Segundo	25.58	4.56	19.64-35.18	
Tercero	27.52	4.68	21.53-36.38	

<sup>a</sup>Lambda de Wilks

<sup>b</sup>Análisis post-hoc: diferencias significativas entre todos los trimestres

DE: Desviación estándar

En el modelo mixto multivariable para efectos fijos (trimestre) y covariable temporal (IMC), los resultados fueron similares para la DAG<sub>AC</sub> y para la DAG<sub>AH</sub> (**Tabla**

3). En todos los modelos, las diferentes DAG no mostraron ninguna asociación importante con el trimestre si se incluía el IMC en los mismos (**Tabla 3**). El valor más bajo del criterio de información de Akaike se obtuvo incluyendo el IMC y el trimestre como covariables, comparando los modelos, incluyendo el trimestre como única covariable e indicando así una solución mejor para el primer modelo.

**Tabla 3.** Modelos de regresión lineal mixtos para predecir dos posibles biomarcadores de la exposición androgénica prenatal (DAG<sub>AC</sub> y DAG<sub>AH</sub>) medidos en los tres trimestres de gestación.

	DAG <sub>AC</sub>				DAG <sub>AH</sub>			
	Beta	IC 95%		Valor P	Beta	IC 95%		Valor P
Primer trimestre <sup>a</sup>	-1.287	-3.047	0.473	0.151	0.345	-0.793	1.404	0.528
Segundo trimestre <sup>a</sup>	-0.702	-2.356	0.952	0.404	-0.315	-1.402	0.780	0.575
IMC, kg/m <sup>2</sup>	1.129	0.821	1.438	0.000	0.365	0.192	0.537	<0.001

<sup>a</sup>Usando el tercer trimestre como referencia

Finalmente, la **Tabla suplementaria 1** presenta medias y desviaciones típicas de coeficientes de variación entre los investigadores y la correlación de coeficiente intraclase (con el IC 95%) entre las medidas de ambas DAG de cada investigador en todos los trimestres. La variación entre los investigadores era similar a lo largo de los trimestres para ambas DAG (coeficiente de variación  $\leq 4,5\%$ ). Los coeficientes de variación disminuyeron con el tiempo y eran más altos para la DAG<sub>AH</sub>, para la cual los valores oscilaban de 3,8 a 4,5%, mientras que para la DAG<sub>AC</sub> los valores oscilaban de 1,4 a 1,8%. La concordancia entre los investigadores fue similar durante todos los trimestres. La

correlación de coeficientes intraclase estimada fue mayor del 0,90 en cada trimestre para ambas medidas y tenía un límite inferior de 0,953, lo que sugiere una concordancia excelente entre los examinadores.

Se evaluó la posible influencia del sexo del feto, así como la existencia o no de partos previos (**Tabla suplementaria 2, Tabla suplementaria 3, Tabla suplementaria 4, Tabla suplementaria 5**). Para determinar las diferencias entre las DAGs y el IMC durante los tres trimestres de embarazo para cada sexo, se llevó a cabo un MLG para mediciones repetidas (**Tabla suplementaria 2**). De manera similar, para cada sexo por separado, se llevó a cabo un modelo lineal mixto con una covariable temporal (IMC) para valorar la influencia del IMC tanto en la  $DAG_{AH}$  como en la  $DAG_{AC}$  a lo largo de los tres trimestres de gestación (**Tabla suplementaria 3**). En el análisis de fetos masculinos y femeninos por separado se obtuvieron resultados similares a los obtenidos en el análisis global: la  $DAG_{AF}$  no cambió de forma significativa durante la gestación ( $P$  [hombres] = 0,642,  $P$  [mujeres] = 0,242) y los valores de la  $DAG_{AC}$  se incrementaron significativamente durante los trimestres de gestación ( $P$  [hombres] = 0,008,  $P$  [mujeres] = 0,02) (**Tabla suplementaria 2**). Si se incluía el IMC en los modelos, las DAG no mostraban asociaciones significativas con el trimestre (**Tabla suplementaria 3**).

También se evaluó en nuestros resultados la influencia de las veces que la paciente había dado a luz (**Tabla suplementaria 4, Tabla suplementaria 5**). En los tres trimestres de gestación, se llevó a cabo un MLG para mediciones repetidas para valorar las diferencias entre los dos tipos de DAG y el IMC (**Tabla suplementaria 4**). A continuación, se ejecutó un modelo lineal mixto con una covariable temporal (IMC) para evaluar la influencia del IMC en tanto la  $DAG_{AH}$  como en la  $DAG_{AC}$  a lo largo de los tres trimestres de embarazo, en mujeres nulíparas y multíparas por separado (**Tabla suplementaria 5**). La  $DAG_{AH}$  no cambió durante los tres trimestres tras ajustar el IMC

en cada trimestre, tanto en las mujeres nulíparas como en las multíparas. Estos resultados fueron los mismos que los resultados del grupo global de mujeres.

## 6. DISCUSIÓN.

Nuestros resultados sugieren que tras tener en cuenta el IMC, las medidas de la DAG se mantienen estables durante los diferentes trimestres de gestión. Hasta donde sabemos, se trata del primer estudio sobre esta materia y amplía la escasa investigación de las potenciales variaciones en las medidas de la DAG en ciertos periodos de la edad adulta.

Algunos investigadores han estudiado la DAG en el embarazo, pero solo durante el tercer trimestre o durante la primera etapa del parto (198,249). Además, los estándares acerca de las mediciones y los diferentes protocolos para medir la DAG son insuficientes. Los puntos de referencia anatómicos utilizados en el protocolo de *Wainstock et al.* (2017) (198) son comparables con los desarrollados por *Salazar-Martinez et al.* (2004) (9). Sin embargo, éste no fue el protocolo que utilizamos, puesto que el punto de referencia inferior se cambió al margen superior del ano (8,87). Este hecho podría explicar las diferencias con nuestra media de la DAG<sub>AH</sub> en el tercer trimestre, siendo esta  $28,94 \pm 6,7$  mm. Otros investigadores (249) también obtuvieron en su estudio una media en la DAG<sub>AH</sub> en mujeres embarazadas durante la primera etapa del parto con valor de  $35,9 \pm 6,8$  mm. Las diferentes etapas del parto en las cuales se tomaron estas medidas podrían explicar las variaciones en la media de los valores de DAG<sub>AH</sub> en estos estudios.

Nuestros resultados primarios también muestran que la DAG<sub>AC</sub> aumenta de manera progresiva durante los tres trimestres de gestación, mientras que la DAG<sub>AH</sub> se mantiene estable, sin cambios notables. Este hecho se puede explicar mediante criterios anatómicos del suelo pélvico femenino. La DAG<sub>AC</sub> se corresponde con el hiato genital, el cual está determinado por la apertura entre ambos músculos puborrectales. Teniendo en cuenta el aumento progresivo del peso materno y fetal, y la presión de la presentación

fetal en el suelo pélvico, este hiato podría aumentar durante el embarazo, lo cual provocaría un aumento de la DAG<sub>AC</sub>. Además, la DAG<sub>AC</sub> incluye la grasa púbica que puede aumentar durante el embarazo. Por el contrario, la DAG<sub>AH</sub> se corresponde con el cuerpo perineal o el tendón central del perineo, el cual es una pirámide de masa fibromuscular que se halla en la línea central del perineo, en la intersección de los triángulos urogenital y anal. El cuerpo perineal es esencial para la integridad del suelo pélvico, sobre todo para las mujeres, ya que muchos músculos convergen en la línea central y están unidos a él. Por tanto, el cuerpo perineal no es distensible y, consecuentemente, la DAG<sub>AF</sub> se mantiene estable. La potencial influencia del sexo y los partos previos se evaluó, no obstante, no se encontró una influencia clara de estas variables en el resultado. Tampoco encontramos correlación entre la DAG y el consumo de tabaco, contrario a las conclusiones de *Fowler et al.* (2016) (42).

Las modificaciones en esta área de la anatomía durante el embarazo ya han sido descritas anteriormente en la literatura científica. Por ejemplo, *Rogers et al.* (2017) (250) informó sobre un aumento significativo en las medidas del hiato genital y del cuerpo perineal durante los tres trimestres de gestación. Para ello, se utilizaron medidas antropométricas análogas que incluían el sistema de cuantificación del prolapso de los órganos pélvicos (POP-Q) (14), aunque en nuestro protocolo de DAG se utilizaron diferentes puntos de referencia (11). Es más, según *Reimers et al.* (2016) (251) y *Elenskaia et al.* (2013) (252), el cuerpo perineal y el hiato genital pasarían a ser más largos desde la mitad hasta el final de la gestación. El alargamiento del hiato genital durante el embarazo concuerda con los resultados de las ecografías transperineales de dichas pacientes, las cuales mostraban un aumento de más de un 20% en el hiato puborrectal (253). Nuestros datos concuerdan con la variación primaria de la distancia larga (DAG<sub>AC</sub>), la cual sería análoga pero no exactamente la misma que el hiato genital.

Nuestros descubrimientos, por el contrario, no concuerdan con los de *Elenskaia et al.* (2013) (252), puesto que no encontramos variaciones significativas en la distancia corta ( $DAG_{AH}$ ), la cual podría ser análoga al cuerpo perineal (en este estudio también se encontró un aumento en el cuerpo perineal durante el embarazo. Este hecho se podría explicar debido a que los puntos de referencia del cuerpo perineal son desde la horquilla hasta el centro del ano, mientras que la  $DAG_{AF}$  incluye desde la horquilla hasta margen superior del ano. Además, nuestros hallazgos están estrechamente relacionados con el soporte anatómico de la pelvis humana, ya que el cuerpo perineal es una estructura fuerte y por tanto varía menos su forma que el hiato genital. Es importante tener en cuenta que estas mediciones descritas de acuerdo con el sistema POP-Q no están ajustadas por IMC, por lo que sería todo un desafío interpretarlas en el contexto del entorno hormonal intrauterino. Es por ello por lo que no podemos comparar nuestros resultados ajustados por IMC con las medidas perineales del sistema POP-Q. Se ha de mencionar que previamente se había informado en la literatura de cambios en las medidas del cuerpo perineal en el tercer trimestre de acuerdo con el sistema POP-Q. Las diferencias étnicas y las diferentes etapas del parto en el cual se tomaron estas medidas podrían explicar las variaciones en los valores del cuerpo perineal (251).

Como la DAG es una medida antropométrica, depende del IMC de las participantes. La mayoría de los estudios sobre la DAG reportan estas medidas ajustadas por el IMC. Como el IMC aumenta de forma constante y progresiva durante la gestación, consideramos que es apropiado conducir el análisis de la DAG ajustado al IMC. En este análisis ajustado, no se encontraron variaciones relevantes de la DAG (ni en la  $DAG_{AH}$  ni en la  $DAG_{AC}$ ). Las conclusiones respaldan la estabilidad de la distancia ano-genital durante el embarazo (ajustada al IMC, el cual aumenta durante el mismo) a pesar de la gran fluctuación hormonal en las mujeres durante este periodo. Este hecho es relevante

ya que refuerza el concepto de que la DAG se determina durante la etapa embrionaria y no cambia per se durante la edad adulta, ni siquiera durante el embarazo a pesar de la importante variación hormonal (254) y puede ser calculada en cualquier trimestre ajustada según el IMC de la mujer en ese momento.

## 7. CONCLUSIONES.

Nuestros resultados sugieren que la  $DAG_{AC}$  aumenta durante el embarazo, y sólo la  $DAG_{AH}$  sin ajustar según el IMC se mantiene estable durante los tres trimestres. Cuando las medidas de la  $DAG_{AH}$  y la  $DAG_{AC}$  se ajustan por IMC, éstas no cambian de forma significativa, a pesar de la variación hormonal a la que se exponen las mujeres.

Hasta donde sabemos, esta es la primera vez que la DAG, un biomarcador de la exposición androgénica fetal de las mujeres adultas, demuestra ser una medida fiable durante el embarazo. Por tanto, los investigadores y médicos clínicos podrían medir la DAG en cualquier momento del embarazo y ajustar esta medida según el IMC para tener un indicador representativo del entorno hormonal de la madre durante el desarrollo del feto. Estos resultados, sin embargo, deben ser interpretados con cautela ya que esta es la primera vez que se explora la DAG durante el embarazo en humanos.

Se necesitan más estudios para corroborar nuestros hallazgos, para establecer una relación entre los niveles hormonales durante el embarazo y para explorar las implicaciones clínicas y epidemiológicas de estos descubrimientos.

## 8. MATERIALES SUPLEMENTARIOS.

**Tabla suplementaria 1.** Fiabilidad y concordancia de las medidas de la DAG en los tres trimestres de embarazo.

	DAG <sub>AC</sub>				DAG <sub>AH</sub>			
	CV	ICC	95% CI		CV	ICC	95% CI	
<b>1º Trimestre</b>	1,8% (1,7%)	0,98	0,98	0,99	4,5% (3,6%)	0,97	0,95	0,98
<b>2º Trimestre</b>	1,4% (1,1%)	0,99	0,98	0,99	4,3% (4,0%)	0,98	0,97	0,99
<b>3º Trimestre</b>	1,4% (1,3%)	0,99	0,98	0,99	3,8% (3,3%)	0,97	0,96	0,98

\*CV: coeficiente de variación. Expresado en media (desviación típica). ICC: coeficiente de correlación intraclase. CI: intervalo de confianza.

**Tabla suplementaria 2.** Diferencias en DAG<sub>AC</sub>, DAG<sub>AH</sub> e IMC en los tres trimestres de embarazo. Sexo fetal.

SEXO FETAL								
TRIMESTRE	Varones				Mujeres			
	Media	SD	P5-P95	Valor <i>p</i> <sup>a</sup>	Media	SD	P5-P95	Valor <i>p</i> <sup>a</sup>
DAG <sub>AC</sub> (mm)								
1°	85,86	12,98	82,54-89,19	0,008 <sup>c</sup>	88,44	13,81	85,45-91,44	0,020 <sup>c</sup>
2°	88,28	12,42	85,10-91,46		89,65q	14,852	86,43-92,86	
3°	90,44	12,77	87,17-93,71		92,10	13,99	89,07-95,14	
DAG <sub>AH</sub> (mm)								
1°	29,52	6,34	27,89-31,14	0,642	28,32	6,34	26,94-29,71	0,242
2°	28,77	6,92	27,00-30,54		28,34	8,10	26,57-30,11	
3°	28,95	6,59	27,26-30,64		29,28	6,34	27,90-30,66	
IMC (Kg/m <sup>2</sup> )								
1°	24,52	4,45	23,39-25,65	0,000 <sup>b</sup>	24,95	4,76	23,89-26,01	0,000 <sup>b</sup>
2°	25,28	4,48	24,14-26,41		25,66	4,66	24,62-26,70	
3°	27,32	4,52	26,17-28,46		27,59	4,98	26,48-28,70	

<sup>a</sup> Lambda de Wilks.

<sup>b</sup> Contrastes post-hoc. Diferencias significativas entre todos los trimestres.

<sup>c</sup> Contrastes post-hoc. Diferencias significativas entre el 3° y el 1° y el 2°.

P5-P95: percentil 5-95.

DAG<sub>AC</sub>: Distancia anogenital desde el borde superior del ano hasta la superficie anterior del clítoris.

DAG<sub>AH</sub>: Distancia anogenital desde el borde superior del ano hasta la horquilla posterior.

**Tabla suplementaria 3.** Diferencias en DAG<sub>AC</sub>, DAG<sub>AH</sub> e IMC en los tres trimestres de embarazo. Paridad.

Trimestre	Nulíparas				Multíparas			
	Media	SD	P5-P95	Valor p <sup>a</sup>	Media	SD	P5-P95	Valor p <sup>a</sup>
<b>DAG<sub>AC</sub> (mm)</b>								
1°	84.27	12.18	81.23-87.31	0.023 <sup>c</sup>	89.44	13.85	86.62-92.26	<b>0.001<sup>c</sup></b>
2°	85.88	11.71	82.95-88.81		90.97	14.47	88.02-93.91	
3°	88.17	12.86	84.96-91.38		93.80	13.12	91.12-96.47	
<b>DAG<sub>AH</sub> (mm)</b>								
1°	26.65	5.82	25.20-28.11	0.262	28.78	7.29	27.28-30.27	0.514
2°	26.40	6.84	24.69-28.11		28.74	8.22	27.06-30.43	
3°	27.73	6.51	26.10-29.36		29.43	6.55	28.09-30.77	
<b>IMC (Kg/m<sup>2</sup>)</b>								
1°	23.99	4.47	22.87-25.12	<b>0.000<sup>b</sup></b>	25.36	4.80	24.37-26.36	<b>0.000<sup>b</sup></b>
2°	24.85	4.35	23.75-25.94		25.96	4.79	24.97-26.96	
3°	26.79	4.31	25.70-27.88		27.96	5.01	26.93-29.00	

<sup>a</sup> Lambda de Wilks.

<sup>b</sup> Contrastes post-hoc. Diferencias significativas entre todos los trimestres.

<sup>c</sup> Contrastes post-hoc. Diferencias significativas entre el 3° y el 1° y el 2°

P5-P95: percentil 5-95.

DAG<sub>AH</sub>: Distancia anogenital desde el borde superior del ano hasta la horquilla posterior.

DAG<sub>AC</sub>: Distancia anogenital desde el borde superior del ano hasta la superficie anterior del clítoris.

**Tabla suplementaria 4.** Modelos de regresión lineal mixtos que predicen dos biomarcadores propuestos de exposición prenatal a andrógenos DAG<sub>AC</sub> y DAG<sub>AH</sub> medida en los tres trimestres del embarazo. Sexo fetal.

	DAG <sub>AC</sub>				DAG <sub>AH</sub>				
	beta	IC 95%		Valor p <sup>a</sup>	beta	IC 95%		Valor p <sup>a</sup>	
<b>Varón</b>									
<b>1° Trimestre</b>	-1,086	-4,21	2,03	0,492	1,560	-0,39	3,51	0,115	
<b>2° Trimestre</b>	0,292	-1,78	2,36	0,780	0,433	-1,47	2,34	0,652	
<b>IMC (Kg/m<sup>2</sup>)</b>	1,259	0,72	1,79	0,000	0,434	0,16	0,71	0,003	
<b>Mujer</b>									
<b>1° Trimestre</b>	-1,065	-3,85	1,72	0,451	-0,115	-1,51	1,28	0,870	
<b>2° Trimestre</b>	-0,696	-3,29	1,90	0,596	-0,370	-1,87	1,14	0,627	
<b>IMC (Kg/m<sup>2</sup>)</b>	0,966	0,49	1,45	0,000	0,268	0,03	0,51	0,027	

IC: intervalo de confianza.

<sup>a</sup>3er trimestre como referencia.

DAG<sub>AF</sub>: Distancia anogenital desde el borde superior del ano hasta la horquilla posterior.

DAG<sub>AC</sub>: Distancia anogenital desde el borde superior del ano hasta la superficie anterior del clítoris.

**Tabla suplementaria 5.** Modelos de regresión lineal mixtos que predicen dos biomarcadores propuestos de exposición prenatal a andrógenos DAG<sub>AC</sub> y DAG<sub>AH</sub> medida en los tres trimestres del embarazo. Paridad.

	<b>DAG<sub>AC</sub></b>				<b>DAG<sub>AH</sub></b>				
	<i>beta</i>	IC 95%		Valor <i>p</i> <sup>a</sup>	<i>beta</i>	IC 95%		Valor <i>p</i> <sup>a</sup>	
<b>Nulíparas</b>									
<b>1º Trimestre</b>	0.369	-2.35	3.09	0.789	1.245	-0.29	2.78	0.112	
<b>2º Trimestre</b>	0.725	-1.75	3.20	0.561	0.162	-1.56	1.88	0.852	
<b>IMC (Kg/m<sup>2</sup>)</b>	1.526	1.07	1.98	0.000	0.781	0.52	1.04	0.000	
<b>Múltiparas</b>									
<b>1º Trimestre</b>	-0.303	-1.78	1.17	0.685	-1.938	-4.41	0.53	0.123	
<b>2º Trimestre</b>	-0.350	-1.78	1.08	0.637	-0.905	-3.03	1.22	0.402	
<b>IMC (Kg/m<sup>2</sup>)</b>	0.170	-0.06	0.40	0.142	0.891	0.47	1.31	0.000	

## 9. BIBLIOGRAFÍA

1. Valero Cabello E. Antropometría. Cent Nac Nuevas Tecnol Inst Nac Segur e Hig en el Trab. 2008;1–21.
2. Eisenberg ML, Shy M, Chanc Walters R, Lipshultz LI. The relationship between anogenital distance and azoospermia in adult men. *Int J Androl*. 2012;35(5):726–30.
3. Eisenberg ML, Shy M, Herder D, Walters RC, Lipshultz LI. The relationship between anogenital distance and the efficacy of varicocele repair. *BJU Int*. 2012;110(11 C):927–30.
4. Hsieh MH, Breyer BN, Eisenberg ML, Baskin LS. Associations among hypospadias, cryptorchidism, anogenital distance, and endocrine disruption. *Curr Urol Rep*. 2008;9(2):137–42.
5. 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(7):958–63.
6. Mendiola J, Roca M, Mínguez-Alarcón L, Mira-Escolano MP, López-Espín JJ, Barrett ES, et al. Anogenital distance is related to ovarian follicular number in young Spanish women: a cross-sectional study. *Environ Health*. 2012;11:7–14.
7. Sánchez-Ferrer ML, Mendiola J, Jiménez-Velázquez R, Cánovas-López L, Corbalán-Biyang S, Hernández-Peñalver AI, et al. Investigation of anogenital distance as a diagnostic tool in endometriosis. *Reprod Biomed Online* [Internet]. 2017;34(4):375–82. Available from:

<http://dx.doi.org/10.1016/j.rbmo.2017.01.002>

8. Mendiola J, Oñate-Celdrán J, Samper-Mateo P, Arense-Gonzalo JJ, Torres-Roca M, Sánchez-Rodríguez C, et al. Comparability and reproducibility of adult male anogenital distance measurements for two different methods. *Andrology*. 2016;4(4):626–31.
9. Salazar-Martinez E, Romano-Riquer P, Yanez-Marquez E, Longnecker MP, Hernandez-Avila M. Anogenital distance in human male and female newborns: A descriptive, cross-sectional study. *Environ Heal A Glob Access Sci Source*. 2004;3:1–6.
10. Swan SH, Main KM, Liu F, Stewart SL, Kruse RL, Calafat AM, et al. Decrease in anogenital distance among male infants with prenatal phthalate exposure. *Environ Health Perspect*. 2005;113(8):1056–61.
11. Sánchez-Ferrer ML, Prieto-Sánchez MT, Moya-Jiménez LC, Adoamnei E, Mendiola J, Torres-Cantero AM. Comparability between adult female anogenital distance and perineal measurements standardized by POP-Q system (GH and PB). *Neurourol Urodyn*. 2018;37(8):2847–53.
12. Reisner SH, Sivan Y, Nitzan M, Merlob P. Determination of anterior displacement of the anus in newborn infants and children. *Pediatrics*. 1984;73(2):216–7.
13. Sánchez-Ferrer ML, Moya-Jiménez LC, Mendiola J. Comparación de la distancia anogenital y antropometría del periné en pacientes con y sin prolapso de órganos pélvicos. *Actas Urol Esp [Internet]*. 2016;40(10):628–34. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.acuro.2016.04.004>

14. Bump RC, Mattiasson A, Bo K, Brubaker LP, DeLancey JOL, Klarskov P, et al. The standardization of terminology of female pelvic organ prolapse and pelvic floor dysfunction. *Am J Obstet Gynecol.* 1996;175(1):10–7.
15. Dean A, Smith LB, Macpherson S, Sharpe RM. The effect of dihydrotestosterone exposure during or prior to the masculinization programming window on reproductive development in male and female rats. *Int J Androl.* 2012;35(3):330–9.
16. Dean A, Sharpe RM. Anogenital distance or digit length ratio as measures of fetal androgen exposure: Relationship to male reproductive development and its disorders. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(6):2230–8.
17. Welsh M, Saunders PTK, Fisker M, Scott HM, Hutchison GR, Smith LB, et al. Identification in rats of a programming window for reproductive tract masculinization, disruption of which leads to hypospadias and cryptorchidism. *J Clin Invest.* 2008;118(4):1479–90.
18. Sathyanarayana S, Beard L, Zhou C, Grady R. Measurement and correlates of anogenital distance in healthy, newborn infants. *Int J Androl.* 2010;33(2):317–23.
19. Domenici L, Musella A, Bracchi C, Lecce F, Schiavi MC, Colagiovanni V, et al. Comparison of Anogenital Distance and Correlation with Vulvo-vaginal Atrophy: A Pilot Study on Premenopausal and Postmenopausal Women. *J Menopausal Med.* 2018;24(2):108.
20. Gilboa Y, Kivilevitch Z, Oren M, Cohen YP, Katorza E, Achiron R. Anogenital distance in male and female fetuses at 20 to 35 weeks of gestation: Centile charts and reference ranges. *Prenat Diagn.* 2014;34(10):946–51.

21. Arfi A, Cohen J, Canlorbe G, Bendifallah S, Thomassin-Naggara I, Darai E, et al. First-trimester determination of fetal gender by ultrasound: Measurement of the ano-genital distance. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* [Internet]. 2016;203:177–81. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejogrb.2016.06.001>
22. Liu C, Xu X, Huo X. Anogenital distance and its application in environmental health research. *Environ Sci Pollut Res*. 2014;21(8):5457–64.
23. Barrett ES, Parlett LE, Sathyanarayana S, Liu F, Redmon JB, Wang C, et al. Prenatal exposure to stressful life events is associated with masculinized anogenital distance (AGD) in female infants. *Physiol Behav* [Internet]. 2013;114–115(2013):14–20. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.physbeh.2013.03.004>
24. Sheinberg R, Siegel E, Keidar R, Mandel D, Lubetzky R, Kohn E, et al. Associations between intrauterine exposure to polychlorinated biphenyls on neonatal ano-genital distance. *Reprod Toxicol*. 2020;96:67–75.
25. Miao M, Yuan W, He Y, Zhou Z, Wang J, Gao E, et al. In utero exposure to bisphenol-A and anogenital distance of male offspring. *Birth Defects Res Part A - Clin Mol Teratol*. 2011;91(10):867–72.
26. Barrett ES, Sathyanarayana S, Mbowe O, Thurston SW, Redmon JB, Nguyen RHN, et al. First-trimester urinary bisphenol a concentration in relation to anogenital distance, an androgen-sensitive measure of reproductive development, in infant girls. *Environ Health Perspect*. 2017;125(7):1–8.
27. Swan SH, Sathyanarayana S, Barrett ES, Janssen S, Liu F, Nguyen RHN, et al. First trimester phthalate exposure and anogenital distance in newborns. *Hum*

- Reprod. 2015;30(4):963–72.
28. Huang PC, Kuo PL, Chou YY, Lin SJ, Lee CC. Association between prenatal exposure to phthalates and the health of newborns. *Environ Int* [Internet]. 2009;35(1):14–20. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.envint.2008.05.012>
  29. Martino-Andrade AJ, Liu F, Sathyanarayana S, Barrett ES, Redmon JB, Nguyen RHN, et al. Timing of prenatal phthalate exposure in relation to genital endpoints in male newborns. *Andrology*. 2016;4(4):585–93.
  30. Di Nisio A, Sabovic I, Valente U, Tescari S, Rocca MS, Guidolin D, et al. Endocrine disruption of androgenic activity by perfluoroalkyl substances: Clinical and experimental evidence. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019;104(4):1259–71.
  31. Lind DV, Priskorn L, Lassen TH, Nielsen F, Kyhl HB, Kristensen DM, et al. Prenatal exposure to perfluoroalkyl substances and anogenital distance at 3 months of age in a Danish mother-child cohort. *Reprod Toxicol* [Internet]. 2017;68:200–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.reprotox.2016.08.019>
  32. Li J, Yang L, He G, Wang B, Miao M, Ji H, et al. Association between prenatal exposure to perfluoroalkyl substances and anogenital distance in female neonates. *Ecotoxicol Environ Saf* [Internet]. 2022;245(April):114130. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2022.114130>
  33. Fisher BG, Thankamony A, Hughes IA, Ong KK, Dunger DB, Acerini CL. Prenatal paracetamol exposure is associated with shorter anogenital distance in male infants. *Hum Reprod*. 2016;31(11):2642–50.
  34. Navarro-Lafuente F, Arenal-Gonzalo JJ, Adoamnei E, Prieto-Sánchez MT,

- Sánchez-Ferrer ML, García-Marcos L, et al. Is maternal use of paracetamol during pregnancy associated with anogenital distance in male newborns? The results from the nela birth cohort. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(12):1–11.
35. Jeje SO, Raji Y. Maternal treatment with dexamethasone during gestation alters sexual development markers in the F1 and F2 male offspring of Wistar rats. *J Dev Orig Health Dis*. 2017;8(1):101–12.
  36. de Barros JWF, Borges C dos S, Missassi G, Pacheco TL, De Grava Kempinas W. Impact of intrauterine exposure to betamethasone on the testes and epididymides of prepubertal rats. *Chem Biol Interact* [Internet]. 2018;291(February):202–11. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2018.06.030>
  37. National Toxicology Program. NTP Research Report on the Scoping Review of Prenatal Exposure to Progestogens and Adverse Health Outcomes: Research Report 17. North Carolina, USA: National Toxicology Program.; 2020.
  38. Johansson HKL, Christiansen S, Draskau MK, Svingen T, Boberg J. Classical toxicity endpoints in female rats are insensitive to the human endocrine disruptors diethylstilbestrol and ketoconazole. *Reprod Toxicol* [Internet]. 2021;101:9–17. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2021.01.003>
  39. Draskau MK, Rosenmai AK, Scholze M, Pedersen M, Boberg J, Christiansen S, et al. Human-relevant concentrations of the antifungal drug clotrimazole disrupt maternal and fetal steroid hormone profiles in rats. *Toxicol Appl Pharmacol* [Internet]. 2021;422(March):115554. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.taap.2021.115554>
  40. Kizilay D, Aydin C, Aygün A, Tuhan H, Olukman Ö. Prenatal smoke exposure is

- associated with increased anogenital distance in female infants: a prospective case-control study. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2021;34(1):79–88.
41. Fowler PA, Bhattacharya S, Flannigan S, Drake AJ, O’Shaughnessy PJ. Maternal cigarette smoking and effects on androgen action in male offspring: Unexpected effects on second-trimester anogenital distance. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(9):1502–6.
  42. Fowler PA, Filis P, Bhattacharya S, Le Bizec B, Antignac JP, Morvan ML, et al. Human anogenital distance: An update on fetal smoke-exposure and integration of the perinatal literature on sex differences. *Hum Reprod.* 2016;31(2):463–72.
  43. Xia R, Jin L, Li D, Liang H, Yang F, Chen J, et al. Association Between Paternal Alcohol Consumption Before Conception and Anogenital Distance of Offspring. *Alcohol Clin Exp Res.* 2018;
  44. Ben-Avraham S, Kohn E, Tepper S, Lubetzky R, Mandel D, Berkovitch M, et al. Ultra-processed food (UPF) intake in pregnancy and maternal and neonatal outcomes. *Eur J Nutr [Internet].* 2023;62(3):1403–13. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00394-022-03072-x>
  45. Papadopoulou E, Vafeiadi M, Agramunt S, Mathianaki K, Karakosta P, Spanaki A, et al. Maternal diet, prenatal exposure to dioxins and other persistent organic pollutants and anogenital distance in children. *Sci Total Environ [Internet].* 2013;461–462:222–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.scitotenv.2013.05.005>
  46. Peters HE, Laeven CHC, Trimbos CJMA, van de Ven PM, Verhoeven MO, Schats R, et al. Anthropometric biomarkers for abnormal prenatal reproductive hormone

- exposure in women with Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser syndrome, polycystic ovary syndrome, and endometriosis. *Fertil Steril* [Internet]. 2020;114(6):1297–305. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2020.06.029>
47. Callegari C, Everett S, Ross M, Brasel JA. Anogenital ratio: Measure of fetal virilization in premature and full-term newborn infants. *J Pediatr*. 1987;111(2):240–3.
  48. Jiang D, Geng H, Lin H, Xi-na Y, Zhang X, Yang S, et al. [Relationship between anogenital distance and cryptorchidism in human newborns]. *Zhonghua Nan Ke Xue*. 2015;5(21):432–5.
  49. Alaei E, Gharib MJ, Fouladinejad M. Penile length and anogenital distance in male newborns from different Iranian ethnicities in Golestan Province. *Iran Red Crescent Med J*. 2014;16(12):12–5.
  50. Hsieh MH, Eisenberg ML, Hittelman AB, Wilson JM, Tasian GE, Baskin LS. Caucasian male infants and boys with hypospadias exhibit reduced anogenital distance. *Hum Reprod*. 2012;27(6):1577–80.
  51. O’Kelly F, DeCotiis K, Zu’bi F, Farhat WA, Koyle MA. Increased hand digit length ratio (2D:4D) is associated with increased severity of hypospadias in pre-pubertal boys. *Pediatr Surg Int* [Internet]. 2020;36(2):247–53. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00383-019-04600-3>
  52. Priskorn L, Kreiberg M, Bandak M, Lauritsen J, Daugaard G, Petersen JH, et al. Testicular cancer survivors have shorter anogenital distance that is not increased by 1 year of testosterone replacement therapy. *Hum Reprod*. 2021;36(9):2443–51.

53. Kim TH, Lee HH, Kim JM, Yang YJ, Kim SY, Hong YP. The routine value of anogenital distance as an anthropometric measurement in newborns. *Clin Exp Obstet Gynecol.* 2014;41(3):283–7.
54. Ortega-García JA, Olano-Soler HA, Martínez-Álvarez A, Campillo-López F, Gomariz-Peñalver V, Mendiola-Olivares J, et al. Breastfeeding duration and anogenital distance in 2-year-old infants. *Breastfeed Med.* 2016;11(7):350–5.
55. Jain VG, Singal AK. Shorter anogenital distance correlates with undescended testis: A detailed genital anthropometric analysis in human newborns. *Hum Reprod.* 2013;28(9):2343–9.
56. Romano-Riquer SP, Hernández-Ávila M, Gladen BC, Cupul-Uicab LA, Longnecker MP. Reliability and determinants of anogenital distance and penis dimensions in male newborns from Chiapas, Mexico. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2007;21(3):219–28.
57. Kareem AJ, Owa JA, Elusiyan JBE. Estimations of total serum testosterone levels in Nigerian term neonates at birth using anogenital distance measurements. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2020;33(5):631–8.
58. Eisenberg ML, Hsieh TC, Lipshultz LI. The relationship between anogenital distance and age. *Andrology.* 2013;1(1):90–3.
59. Greenham LW, Greenham V. Sexing mouse pups. *Lab Anim.* 1977;11(3):181–4.
60. Marois G. [Action of progesterone, testosterone and estradiol on the anogenital distance and somatic sexual differentiation in rats]. *Biol Med (Paris).* 1968;57(1):44–90.

61. Mendiola J, Melgarejo M, Moñino-García M, Cutillas-Tolín A, Noguera-Velasco JA, Torres-Cantero AM. Is anogenital distance associated with semen quality in male partners of subfertile couples? *Andrology*. 2015;3(4):672–6.
62. 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(5):1–7.
63. Priskorn L, Bang AK, Nordkap L, Krause M, Mendiola J, Jensen TK, et al. Anogenital distance is associated with semen quality but not reproductive hormones in 1106 young men from the general population. *Hum Reprod*. 2019;34(1):12–24.
64. López-Espín JJ, Pérez-Palazón C, Maldonado-Cárceles AB, Román-Arias JD, Mendiola J, Torres-Cantero AM. Anogenital distance and variability in semen parameters. *Syst Biol Reprod Med* [Internet]. 2018;64(1):71–9. Available from: <https://doi.org/10.1080/19396368.2017.1401682>
65. Parra MD, Mendiola J, Jørgensen N, Swan SH, Torres-Cantero AM. Anogenital distance and reproductive parameters in young men. *Andrologia*. 2016;48(1):3–10.
66. Zhou N, Sun L, Yang H, Chen Q, Wang X, Yang H, et al. Anogenital distance is associated with serum reproductive hormones, but not with semen quality in young men. *Hum Reprod*. 2016;31(5):958–67.
67. Madvig F, Pedersen MK, Urhoj SK, Bräuner EV, Jørgensen N, Priskorn L. Anogenital distance, male factor infertility and time to pregnancy. *Andrology*. 2022;10(4):686–93.

68. Castaño-Vinyals G, Carrasco E, Lorente JA, Sabaté Y, Cirac-Claveras J, Pollán M, et al. Anogenital distance and the risk of prostate cancer. *BJU Int.* 2012;110(11 B):7–10.
69. Oñate-Celdrán J, Areñse-Gonzalo JJ, Mendiola-Olivares J, Samper-Mateo P, Sánchez-Rodríguez C, García-Escudero D, et al. EL CÁNCER DE PRÓSTATA ESTÁ ASOCIADO CON LA DISTANCIA ANOGENITAL, UN BIOMARCADOR DEL AMBIENTE ANDROGÉNICO PRENATAL. *Arch Españoles Urol.* 2019;72(1):9–15.
70. Maldonado-Cárceles AB, Sánchez-Rodríguez C, Vera-Porras EM, Areñse-Gonzalo JJ, Oñate-Celdrán J, Samper-Mateo P, et al. Anogenital Distance, a Biomarker of Prenatal Androgen Exposure Is Associated With Prostate Cancer Severity. *Prostate.* 2017;77(4):406–11.
71. Sánchez-rodríguez C, Oñate-celdrán J, García-escudero D, Samper- P, Sánchez-rodríguez C. RELACIÓN ENTRE DISTANCIA ANOGENITAL Y PRONÓSTICO DEL CÁNCER DE PRÓSTATA. *Urol Oncológica.* 2018;71(7):575–82.
72. Fabregues F, Gonzalez-Foruria I, Peñarrubia J, Carmona F. Ovarian response is associated with anogenital distance in patients undergoing controlled ovarian stimulation for IVF. *Hum Reprod.* 2018;33(9):1696–704.
73. Dural O, Kurbanova T, Yasa C, Ugurlucan FG, Selvi E, Ozdemir PK, et al. Idiopathic primary ovarian insufficiency is associated with anogenital distance, a marker for prenatal environment. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol [Internet].* 2021;258:304–8. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2021.01.017>

74. Lee D, Kim T-H, Lee H-H, Kim J-M, Jeon D-S, Kim Y-S. A Pilot Study of the Impacts of Menopause on the Anogenital Distance. *J Menopausal Med.* 2015;21(1):41.
75. Mendiola J, Sánchez-Ferrer ML, JimCrossed Dénez-Velázquez R, Cánovas-López L, Hernández-Peñalver AI, Corbalán-Biyang S, et al. Endometriomas and deep infiltrating endometriosis in adulthood are strongly associated with anogenital distance, a biomarker for prenatal hormonal environment. *Hum Reprod.* 2016;31(10):2377–83.
76. Buggio L, Somigliana E, Sergenti G, Ottolini F, Dridi D, Vercellini P. Anogenital Distance and Endometriosis: Results of a Case–Control Study. *Reprod Sci [Internet].* 2022;29(12):3508–15. Available from: <https://doi.org/10.1007/s43032-022-01009-7>
77. Hernández-Peñalver AI, Sánchez-Ferrer ML, Mendiola J, Adoamnei E, Prieto-Sánchez MT, Corbalán-Biyang S, et al. Assessment of anogenital distance as a diagnostic tool in polycystic ovary syndrome. *Reprod Biomed Online.* 2018;37(6):741–9.
78. Pan Z, Zhu F, Zhou K. A Systematic Review of Anogenital Distance and Gynecological Disorders: Endometriosis and Polycystic Ovary Syndrome. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021;12(July):1–8.
79. Wu Y, Zhong G, Chen S, Zheng C, Liao D, Xie M. Polycystic ovary syndrome is associated with anogenital distance, a marker of prenatal androgen exposure. *Hum Reprod.* 2017;32(4):937–43.
80. Sánchez-Ferrer ML, Mendiola J, Hernández-Peñalver AI, Corbalán-Biyang S,

- Carmona-Barnosi A, Prieto-Sánchez MT, et al. Presence of polycystic ovary syndrome is associated with longer anogenital distance in adult Mediterranean women. *Hum Reprod.* 2017;32(11):2315–23.
81. Prieto-Sánchez MT, Hernández-Peñalver AI, Sánchez-Ferrer ML, Mendiola J, Torres-Cantero AM. Anogenital distance and anti-Müllerian hormone combined improves the diagnosis of polycystic ovary syndrome. *Hum Fertil [Internet]*. 2022;25(2):274–82. Available from: <https://doi.org/10.1080/14647273.2020.1795574>
82. Simsir C, Pekcan MK, Aksoy RT, Ecemis T, Coskun B, Kilic SH, et al. The ratio of anterior anogenital distance to posterior anogenital distance: A novel-biomarker for polycystic ovary syndrome. *J Chinese Med Assoc.* 2019;82(10):782–6.
83. Barrett ES, Hoeger KM, Sathyanarayana S, Abbott DH, Redmon JB, Nguyen RHN, et al. Anogenital distance in newborn daughters of women with polycystic ovary syndrome indicates fetal testosterone exposure. *J Dev Orig Health Dis.* 2018;9(3):307–14.
84. Perlman S, Toledano Y, Kivilevitch Z, Halevy N, Rubin E, Gilboa Y. Foetal sonographic anogenital distance is longer in polycystic ovary syndrome mothers. *J Clin Med.* 2020;9(9):1–8.
85. Volloyhaug I, Wong V, Shek KL, Dietz HP. Does levator avulsion cause distension of the genital hiatus and perineal body? *Int Urogynecol J.* 2013;24(7):1161–5.
86. Lince SL, Van Kempen LC, Vierhout ME, Kluivers KB. A systematic review of clinical studies on hereditary factors in pelvic organ prolapse. *Int Urogynecol J.* 2012;23(10):1327–36.

87. Sánchez-Ferrer ML, Prieto-Sánchez MT, Moya-Jiménez C, Mendiola J, García-Hernández CM, Carmona-Barnosi A, et al. Anogenital distance and perineal measurements of the pelvic organ prolapse (POP) quantification system. *J Vis Exp*. 2018;2018(139):1–7.
88. Hurtig AL, Rosenthal IM. Psychological findings in early treated cases of female pseudohermaphroditism caused by virilizing congenital adrenal hyperplasia. *Arch Sex Behav*. 1987;16(3):209–23.
89. Oberfield SE, Mondok A, Shahrivar F, Klein JF, Levine LS. Clitoral Size in Full-Term Infants. *Am J Perinatol*. 1989;6(4):453–4.
90. Verkauf B, Von Thron J, O'Brien W. Clitoral size in normal women. *Obs Gynecol*. 1992;80(1):41–4.
91. M. Weber A, D. Walters M, R. Schover L, Mitchinson A. Vaginal anatomy and sexual function. *Obstet Gynecol*. 1995;86(6):946–9.
92. O'Connell H, Hutson J, Anderson C, Plenter R. Anatomical relationship between the clitoris and urethra. *J Urol*. 1998;159(6):1892–7.
93. Choi H, Kim K. A new method for aesthetic reduction of labia minora (the deepithelialized reduction of labioplasty). *Plast Reconstr Surg*. 2000;105(1):419–22.
94. Creighton SM, Minto CL, Steele SJ, Garrett E, Hospital A, All UK. Objective cosmetic and anatomical outcomes at adolescence of feminising surgery for ambiguous genitalia done in childhood Cold feet and prolonged sleep-onset latency in vasospastic syndrome. *Lancet*. 2001;358:124–5.

95. Sharpe RM. Androgens and the masculinization programming window: human–rodent differences. *Biochem Soc Trans.* 2020;48(4):1725–35.
96. Manning JT, Scutt D, Wilson J, Lewis-Jones DI. The ratio of 2nd to 4th digit length: A predictor of sperm numbers and concentrations of testosterone, luteinizing hormone and oestrogen. *Hum Reprod.* 1998;13(11):3000–4.
97. McIntyre MH. The use of digit ratios as markers for perinatal androgen action. *Reprod Biol Endocrinol.* 2006;4:1–9.
98. Zheng Z, Cohn M. Developmental basis of sexually dimorphic digit ratios. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2011;108(39):16289–94.
99. Welsh M, Suzuki H, Yamada G. The masculinization programming window. *Endocr Dev.* 2014;27(Md):17–27.
100. Nieto Díaz A, Quiñonero Rubio JM, Cascales Campos PA. *Obstetricia y Ginecología.* 1st ed. Murcia (España): Elsevier; 2022. 342–346 p.
101. Taylor HS, Pal L, Seli E. *Endocrinología ginecológica clínica y esterilidad.* 9th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2020.
102. Taylor H, Pal L, Sell E. Speroff. *Endocrinología ginecológica clínica y esterilidad.* 9th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer Health; 2020. 253–263 p.
103. MacLeod DJ, Sharpe RM, Welsh M, Fiskén M, Scott HM, Hutchison GR, et al. Androgen action in the masculinization programming window and development of male reproductive organs. *Int J Androl.* 2010;33(2):279–87.
104. Veiga-Lopez A, Steckler TL, Abbott DH, Welch KB, MohanKumar PS, Phillips

- DJ, et al. Developmental programming: Impact of excess prenatal testosterone on intrauterine fetal endocrine milieu and growth in sheep. *Biol Reprod.* 2011;84(1):87–96.
105. Buser MC, Abadin HG, Irwin JL, Pohl HR. Windows of sensitivity to toxic chemicals in the development of reproductive effects: an analysis of ATSDR's toxicological profile database. *Int J Environ Health Res.* 2018;28(5):553–78.
106. Singal AK, Jain VG. Maternal and infant characteristics influencing the anogenital distance and penile length in newborns. *Andrologia.* 2016;48(6):708–13.
107. Papadopoulou E, Vafeiadi M, Agramunt S, Basagaña X, Mathianaki K, Karakosta P, et al. Anogenital distances in newborns and children from Spain and Greece: Predictors, tracking and reliability. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2013;27(1):89–99.
108. Priskorn L, Petersen JH, Jørgensen N, Kyhl HB, Andersen MS, Main KM, et al. Anogenital distance as a phenotypic signature through infancy. *Pediatr Res* [Internet]. 2018;83(3):573–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/pr.2017.287>
109. Crestani A, Abdel Wahab C, Arfi A, Ploteau S, Kolanska K, Breban M, et al. A short anogenital distance on MRI is a marker of endometriosis. *Hum Reprod Open.* 2021;2021(1):1–9.
110. Kita DH, Meyer KB, Venturelli AC, Adams R, Machado DLB, Morais RN, et al. Manipulation of pre and postnatal androgen environments and anogenital distance in rats. *Toxicology* [Internet]. 2016;368–369:152–61. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.tox.2016.08.021>

111. Mitchell RT, Mungall W, McKinnell C, Sharpe RM, Cruickshanks L, Milne L, et al. Anogenital distance plasticity in adulthood: Implications for its use as a biomarker of fetal androgen action. *Endocrinology*. 2015;156(1):24–31.
112. Barrett ES, Parlett LE, Swan SH. Stability of proposed biomarkers of prenatal androgen exposure over the menstrual cycle. *J Dev Orig Health Dis*. 2015;6(2):149–57.
113. Gilboa Y, Perlman S, Kivilevitch Z, Messing B, Achiron R. Prenatal anogenital distance is shorter in fetuses with hypospadias. *J Ultrasound Med*. 2017;36(1):175–82.
114. Sipahi M, Tokgöz VY, Alanya Tosun Ş. An appropriate way to predict fetal gender at first trimester: anogenital distance. *J Matern Neonatal Med* [Internet]. 2019;32(12):2012–6. Available from: <https://doi.org/10.1080/14767058.2018.1424131>
115. O’Donnell KJ, Bugge Jensen A, Freeman L, Khalife N, O’Connor TG, Glover V. Maternal prenatal anxiety and downregulation of placental 11 $\beta$ -HSD2. *Psychoneuroendocrinology* [Internet]. 2012;37(6):818–26. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.psyneuen.2011.09.014>
116. Mairesse J, Lesage J, Breton C, Bréant B, Hahn T, Darnaudéry M, et al. Maternal stress alters endocrine function of the fetoplacental unit in rats. *Am J Physiol - Endocrinol Metab*. 2007;292(6):1526–33.
117. Bergman K, Glover V, Sarkar P, Abbott DH, O’Connor TG. In utero cortisol and testosterone exposure and fear reactivity in infancy. *Horm Behav* [Internet]. 2010;57(3):306–12. Available from:

<http://dx.doi.org/10.1016/j.yhbeh.2009.12.012>

118. Desaulniers AT, Lamberson WR, Safranski TJ. Prenatal heat stress reduces male anogenital distance at birth and adult testis size, which are rescued by concurrent maternal *Artemisia absinthium* consumption. *J Therm Biol* [Internet]. 2016;57:84–91. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jtherbio.2016.01.011>
119. Arias MP, Castro-Feijóo L, Conde JB, Rodríguez PC. Una revisión sobre los disruptores endocrinos y su posible impacto sobre la salud de los humanos A review on endocrine disruptors and their possible impact on human health. *Rev Esp Endocrinol Pediatr*. 2020;11(2):33–53.
120. Ministerio para la transición ecológica y el reto demográfico. <https://www.miteco.gob.es/es/calidad-y-evaluacion-ambiental/temas/prevencion-y-gestion-residuos/flujos/pcbs/Default.aspx>.
121. Arbuckle TE, MacPherson S, Foster WG, Sathyanarayana S, Fisher M, Monnier P, et al. Prenatal perfluoroalkyl substances and newborn anogenital distance in a Canadian cohort. *Reprod Toxicol* [Internet]. 2020;94(March):31–9. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2020.03.011>
122. Christensen JVR, Bangash KK, Weihe P, Grandjean P, Nielsen F, Jensen TK, et al. Maternal exposure to perfluoroalkyl chemicals and anogenital distance in the offspring: A Faroese cohort study. *Reprod Toxicol*. 2021;104:52–7.
123. Darnerud PO, Eriksen GS, Jóhannesson T, Larsen PB, Viluksela M. Polybrominated diphenyl ethers: Occurrence, dietary exposure, and toxicology. *Environ Health Perspect*. 2001;109(SUPPL. 1):49–68.

124. Luan M, Ji H, Miao M, Liang H, Wang Z, Chen Y, et al. Association between prenatal exposure to polybrominated diphenyl ethers and anogenital distance in girls at ages 0–4 years. *Int J Hyg Environ Health* [Internet]. 2021;233(February):113706. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ijheh.2021.113706>
125. Fisher BG, Thankamony A, Mendiola J, Petry CJ, Frederiksen H, Andersson AM, et al. Maternal serum concentrations of bisphenol A and propyl paraben in early pregnancy are associated with male infant genital development. *Hum Reprod*. 2021;35(4):913–28.
126. Holmboe SA, Scheutz Henriksen L, Frederiksen H, Andersson AM, Priskorn L, Jørgensen N, et al. Prenatal exposure to phenols and benzophenones in relation to markers of male reproductive function in adulthood. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;13(December):1–13.
127. Morimoto S, Solís-Lemus E, Jiménez-Vivanco J, Castellanos-Ruiz D, Díaz-Díaz E, Mendoza-Rodríguez CA. Maternal perinatal exposure to bisphenol S induces an estrogenic like effect in glucose homeostasis in male offspring. *Environ Toxicol*. 2022;37(9):2189–200.
128. Chang WH, Herianto S, Lee CC, Hung H, Chen HL. The effects of phthalate ester exposure on human health: A review. *Sci Total Environ* [Internet]. 2021;786:147371. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2021.147371>
129. Hart RJ, Frederiksen H, Doherty DA, Keelan JA, Skakkebaek NE, Minaee NS, et al. The possible impact of antenatal exposure to ubiquitous phthalates upon male

- reproductive function at 20 years of age. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2018;9(JUN):1–11.
130. Henriksen LS, Frederiksen H, Jørgensen N, Juul A, Skakkebak NE, Toppari J, et al. Maternal phthalate exposure during pregnancy and testis function of young adult sons. *Sci Total Environ*. 2023;871(November 2022).
131. Bornehag CG, Carlstedt F, Jönsson BA, Lindh CH, Jensen TK, Bodin A, et al. Prenatal phthalate exposures and anogenital distance in Swedish boys. *Environ Health Perspect*. 2015;123(1):101–7.
132. Sunman B, Yurdakök K, Kocer-Gumusel B, Özyüncü Ö, Akbıyık F, Balcı A, et al. Prenatal bisphenol a and phthalate exposure are risk factors for male reproductive system development and cord blood sex hormone levels. *Reprod Toxicol*. 2019;87(July 2018):146–55.
133. Wenzel AG, Bloom MS, Butts CD, Wineland RJ, Brock JW, Cruze L, et al. Influence of race on prenatal phthalate exposure and anogenital measurements among boys and girls. *Environ Int [Internet]*. 2018;110(June):61–70. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.envint.2017.10.007>
134. Eales J, Bethel A, Galloway T, Hopkinson P, Morrissey K, Short RE, et al. Human health impacts of exposure to phthalate plasticizers: An overview of reviews. *Environ Int [Internet]*. 2022;158(June 2021):106903. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.envint.2021.106903>
135. Arbuckle TE, Agarwal A, MacPherson SH, Fraser WD, Sathyanarayana S, Ramsay T, et al. Prenatal exposure to phthalates and phenols and infant endocrine-sensitive outcomes: The MIREC study. *Environ Int [Internet]*.

2018;120(May):572–83. Available from:  
<https://doi.org/10.1016/j.envint.2018.08.034>

136. Thankamony A, Ong KK, Dunger DB, Acerini CL, Hughes IA. Anogenital distance from birth to 2 years: A population study. *Environ Health Perspect*. 2009;117(11):1786–90.
137. Thankamony A, Lek N, Carroll D, Williams M, Dunger DB, Acerini CL, et al. Anogenital distance and penile length in infants with hypospadias or cryptorchidism: Comparison with normative data. *Environ Health Perspect*. 2014;122(2):207–11.
138. Qian Y, Shao H, Ying X, Huang W, Hua Y. The Endocrine Disruption of Prenatal Phthalate Exposure in Mother and Offspring. *Front Public Heal*. 2020;8(August).
139. Tan H, Wu G, Wang S, Lawless J, Sinn A, Chen D, et al. Prenatal exposure to atrazine induces cryptorchidism and hypospadias in F1 male mouse offspring. *Birth Defects Res*. 2021;113(6):469–84.
140. García-Villarino M, Riaño-Galán I, Rodríguez-Dehli AC, Freire C, Vizcaíno E, Grimalt JO, et al. Association between pre/perinatal exposure to POPs and children’s anogenital distance at age 4 years: A study from the INMA-Asturias cohort. *Int J Hyg Environ Health* [Internet]. 2020;229(October 2019):113563. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ijheh.2020.113563>
141. García-Villarino M, Signes-Pastor AJ, Riaño-Galán I, Rodríguez-Dehli AC, Vizcaíno E, Grimalt JO, et al. Serum concentrations of persistent organic pollutants mixture during pregnancy and anogenital distance in 8-year-old children from the INMA-Asturias cohort. *Environ Res*. 2022;213(June).

142. Huang X, Xu X, Dai Y, Cheng Z, Zheng X, Huo X. Association of prenatal exposure to PAHs with anti-Müllerian hormone (AMH) levels and birth outcomes of newborns. *Sci Total Environ* [Internet]. 2020;723:138009. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2020.138009>
143. Pan P, Ma F, Wu K, Yu Y, Li Y, Li Z, et al. Maternal exposure to zearalenone in masculinization window affects the fetal Leydig cell development in rat male fetus. *Environ Pollut* [Internet]. 2020;263:114357. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2020.114357>
144. Shen X, Meng X, Wang C, Chen X, Chen Q, Cai J, et al. Prenatal exposure to fine particulate matter and newborn anogenital distance: a prospective cohort study. *Environ Heal A Glob Access Sci Source* [Internet]. 2023;22(1):1–10. Available from: <https://doi.org/10.1186/s12940-023-00969-w>
145. Huang L, Huang S, Luo X, Li L, Chen X, Zan G, et al. Associations of prenatal exposure to multiple metals with testicular volume and anogenital distance in infant boys: A longitudinal cohort study. *Environ Int* [Internet]. 2020;143(March):105900. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.envint.2020.105900>
146. Manservigi F, Lesseur C, Panzacchi S, Mandrioli D, Falcioni L, Bua L, et al. The Ramazzini Institute 13-week pilot study glyphosate-based herbicides administered at human-equivalent dose to Sprague Dawley rats: Effects on development and endocrine system. *Environ Heal A Glob Access Sci Source*. 2019;18(1):1–16.
147. PubChem Compound Summary for CID 1983, Acetaminophen. [Internet]. National Center for Biotechnology Information. 2023 [cited 2023 Mar 7].

Available from: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Acetaminophen>.

148. Liew Z, Ernst A. Intrauterine Exposure to Acetaminophen and Adverse Developmental Outcomes: Epidemiological Findings and Methodological Issues. *Curr Environ Heal Reports*. 2021;8(1):23–33.
149. van den Driesche S, Macdonald J, Anderson RA, Johnston ZC, Chetty T, Smith LB, et al. Prolonged exposure to acetaminophen reduces testosterone production by the human fetal testis in a xenograft model. *Sci Transl Med*. 2015;7(288).
150. Hurtado-Gonzalez P, Anderson RA, Macdonald J, van den Driesche S, Kilcoyne K, Jørgensen A, et al. Effects of exposure to Acetaminophen and Ibuprofen on fetal germ cell development in both sexes in rodent and human using multiple experimental systems. *Environ Health Perspect*. 2018;126(4):1–17.
151. Holm JB, Chalmey C, Modick H, Jensen LS, Dierkes G, Weiss T, et al. Aniline is rapidly converted into paracetamol impairing male reproductive development. *Toxicol Sci*. 2015;148(1):288–98.
152. Lind DV, Main KM, Kyhl HB, Kristensen DM, Toppari J, Andersen HR, et al. Maternal use of mild analgesics during pregnancy associated with reduced anogenital distance in sons: A cohort study of 1027 mother-child pairs. *Hum Reprod*. 2017;32(1):223–31.
153. Munkboel CH, Rasmussen TB, Elgaard C, Olesen MLK, Kretschmann AC, Styrihave B. The classic azole antifungal drugs are highly potent endocrine disruptors in vitro inhibiting steroidogenic CYP enzymes at concentrations lower than therapeutic Cmax. *Toxicology [Internet]*. 2019;425(July):152247. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.tox.2019.152247>

154. Parsanezhad ME, Alborzi S, Pakniat M, Schmidt EH. A double-blind, randomized, placebo-controlled study to assess the efficacy of ketoconazole for reducing the risk of ovarian hyperstimulation syndrome. *Fertil Steril*. 2003;80(5):1151–5.
155. O’Shaughnessy PJ, Baker PJ, Monteiro A, Cassie S, Bhattacharya S, Fowler PA. Developmental changes in human fetal testicular cell numbers and messenger ribonucleic acid levels during the second trimester. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92(12):4792–801.
156. Gyekis J, Anthony K, Foreman JE, Klein LC, Vandenberg DJ. Perinatal nicotine exposure delays genital development in mice. *Reprod Toxicol* [Internet]. 2010;29(3):378–80. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.reprotox.2010.01.002>
157. Gordon SS, Dhanraj DN, Ganga Devaiah C, Lambers DS. A Pilot Study of Exposure to Nicotine in Human Pregnancy and Maternal and Fetal Testosterone Levels at Birth. *Reprod Sci* [Internet]. 2022;29(11):3254–9. Available from: <https://doi.org/10.1007/s43032-022-00967-2>
158. García-villarino M, Fernández-iglesias R, Riaño-galán I, Rodríguez-dehli C, Babarro I, Fernández-somoano A, et al. Prenatal exposure to cigarette smoke and anogenital distance at 4 years in the inma-asturias cohort. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(9).
159. Abbasi J. The Paternal Epigenome Makes Its Mark. *JAMA*. 2017;317(20):2049–51.
160. Fiolet T, Srour B, Sellem L, Kesse-Guyot E, Allès B, Méjean C, et al. Consumption of ultra-processed foods and cancer risk: Results from NutriNet-Santé prospective

- cohort. *BMJ*. 2018;360.
161. Asafo-Agyei SB, Ameyaw E, Chanoine JP, Zacharin M, Nguah SB, Jarrett OO. Anogenital Distance in Term Newborns in Kumasi, Ghana. *Horm Res Paediatr*. 2017;88(6):396–400.
  162. Sathyanarayana S, Grady R, Redmon JB, Ivicsek K, Barrett E, Janssen S, et al. Anogenital distance and penile width measurements in the Infant Development and the Environment Study (TIDES): Methods and predictors. *J Pediatr Urol* [Internet]. 2015;11(2):76.e1-76.e6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpuro.2014.11.018>
  163. Nguyen T V., Monnier P, Muckle G, Sathyanarayana S, Ouellet E, Velez MP, et al. Androgenic and estrogenic indices in human newborns and infants: The MIREC-ID study. *J Dev Orig Health Dis*. 2019;10(5):578–86.
  164. Barrett ES, Parlett LE, Redmon JB, Swan SH. Evidence for sexually dimorphic associations between maternal characteristics and Anogenital distance, a marker of reproductive development. *Am J Epidemiol*. 2014;179(1):57–66.
  165. Kim TH, Lee HH. Anogenital distance in newborns. *Reprod Biomed Online* [Internet]. 2014;29(6):771. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rbmo.2014.09.009>
  166. Avidime OM, Avidime S, Olorunshola KV, Dikko AAU. Anogenital distance and umbilical cord testosterone level in. *Niger J Physiol Sci*. 2011;26(June):23–8.
  167. Lee PA, Houk CP, Ahmed SF, Hughes IA. Consensus statement on management of intersex disorders. International Consensus Conference on Intersex. *Soc Eur Soc*

- Paediatr Endocrinol. 2006;118(2):e488–500.
168. Ugarte P. F, Sepúlveda R. C. Estudio del recién nacido con ambigüedad genital y gónadas palpables. *Rev Chil Pediatr.* 2007;78(6):578–83.
  169. Lee PA, Mazur T, Danish R, Amrhein J, Blizzard RM, Money J, et al. Micropenis. I. Criteria, etiologies and classification. *Johns Hopkins Med J.* 1980;146(4):156–163.
  170. van der Straaten S, Springer A, Zecic A, Hebenstreit D, Tonnhofer U. The External Genitalia Score (EGS): A European Multicenter Validation Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020;105(3).
  171. Abbas TO, Ali M. Scrotal base distance: A new key genital measurement in males with hypospadias and cryptorchidism. *Curr Urol.* 2021;15(4):214–8.
  172. Cox K, Kyriakou A, Amjad B, O’Toole S, Flett ME, Welsh M, et al. Shorter anogenital and anoscrotal distances correlate with the severity of hypospadias: A prospective study. *J Pediatr Urol [Internet].* 2017;13(1):57.e1-57.e5. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpuro.2016.08.006>
  173. van den Driesche S, Kilcoyne KR, Wagner I, Rebourcet D, Boyle A, Mitchell R, et al. Experimentally induced testicular dysgenesis syndrome originates in the masculinization programming window. *JCI Insight.* 2017;2(6):1–20.
  174. Latorre S, Garzón C, Manosalva G, Merchán S, Jacomussi L, Maldonado S. Hiperplasia adrenal congénita por déficit de 21 hidroxilasa: un reto diagnóstico y terapéutico. *Repert Med y Cir [Internet].* 2016;25(2):79–88. Available from: <https://www.elsevier.es/es-revista-repertorio-medicina-cirugia-263-pdf->

175. Berenbaum SA, Hines M. Early Androgens Are Related to Childhood Sex-Typed Toy Preferences. *Psychol Sci.* 1992;3(3):203–6.
176. Hines M, Brook C, Conway GS. Androgen and psychosexual development: Core gender identity, sexual orientation, and recalled childhood gender role behavior in women and men with congenital adrenal hyperplasia (CAH). *J Sex Res.* 2004;41(1):75–81.
177. Pasterski V, Geffner ME, Hindmarsh P, Brook C, Brain C, Hines M. Prenatal hormones and postnatal socialization by parents as determinants of male-typical toy play in girls with congenital adrenal hyperplasia. *Child Dev.* 2005;76(1):264–78.
178. Pasterski V, Hindmarsh P, Geffner M, Brook C, Brain C, Hines M. Increased aggression and activity level in 3- to 11-year-old girls with congenital adrenal hyperplasia (CAH). *Horm Behav.* 2007;52(3):368–74.
179. Pasterski V, Geffner ME, Hindmarsh P, Brook C, Hines M. Prenatal hormones and childhood sex-segregation: Playmate and play style preferences in girls with congenital adrenal hyperplasia. *Horm Behav.* 2011;59(4):549–55.
180. Aydin E, Holt R, Chaplin D, Hawkes R, Allison C, Hackett G, et al. Fetal anogenital distance using ultrasound. *Prenat Diagn.* 2019;39(7):527–35.
181. Shah R, Alshaikh B, Schall JI, Kelly A, Ford E, Zemel BS, et al. Endocrine-Sensitive Physical Endpoints in Newborns: Ranges and Predictors. *Pediatr Res.* 2021;89(3):660–6.

182. Arce, L. Rodríguez, E. Díaz, E. García, V. Calle Y. CARTA CLÍNICA Síndrome de Mayer-Rokitansky- Küster-Hauser : a propósito de un caso Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser syndrome : A case report Discusión. *Semergen* [Internet]. 2016;42(5):50–2. Available from: <https://www.elsevier.es/es-revista-medicina-familia-semergen-40-pdf-S1138359315003329>
183. Leape LL, Ramenofsky ML. Anterior ectopic anus: A common cause of constipation in children. *J Pediatr Surg*. 1978;13(6 SUPPL.):627–30.
184. Skandalakis J, Kingsnorth A, Colborn G, Weidman T. Large intestine and anorectum. In: Skandalakis J, Colborn G, Weidman T, editors. *Skandalakis`s surgical anatomy: The embryology and anatomy basis of modern surgery*. Athens: Paschalidis Medical Publications; 2004. p. 899–914.
185. He F, Akbari P, Mo R, Zhang JJ, Hui CC, Kim PC, et al. Adult *Gli2*<sup>+/-</sup>;*Gli3* $\Delta$ <sup>699/+</sup> male and female mice display a spectrum of genital malformation. *PLoS One*. 2016;11(11):1–13.
186. Mattiske D, Behringer RR, Overbeek PA, Pask AJ. A novel long non-coding RNA, *Leat1*, causes reduced anogenital distance and fertility in female mice. *Differentiation*. 2020;112:1–6.
187. Foster WG, Evans JA, Little J, Arbour L, Moore A, Sauve R, et al. Human exposure to environmental contaminants and congenital anomalies: a critical review. *Crit Rev Toxicol*. 2017;47(1):59–84.
188. Thankamony A, Pasterski V, Ong KK, Acerini CL, Hughes IA. Anogenital distance as a marker of androgen exposure in humans. *Andrology*. 2016;4(4):616–25.

189. Foresta C, Valente U, Di Nisio A, Cacco N, Magagna S, Cosci I, et al. Anogenital distance is associated with genital measures and seminal parameters but not anthropometrics in a large cohort of young adult men. *Hum Reprod*. 2018;33(9):1628–35.
190. Stenz L, Beyens M, Gill ME, Paoloni-Giacobino A, De Geyter C. Altered DNA methylation in estrogen-responsive repetitive sequences of spermatozoa of infertile men with shortened anogenital distance. *Clin Epigenetics* [Internet]. 2022;14(1):1–18. Available from: <https://doi.org/10.1186/s13148-022-01409-1>
191. Eisenberg ML, Lipshultz LI. Anogenital distance as a measure of human male fertility. *J Assist Reprod Genet*. 2015;32(3):479–84.
192. Moreno-Mendoza D, Casamonti E, Riera-Escamilla A, Pietroforte S, Corona G, Ruiz-Castañe E, et al. Short anogenital distance is associated with testicular germ cell tumour development. *Andrology*. 2020;8(6):1770–8.
193. Sahin A, Kutluhan MA, Toprak T, Vural Y, Ürkmez A, Akan S, et al. Assessment of anogenital distance as a marker in diagnosis of prostate cancer. *Arch Ital di Urol e Androl*. 2019;91(3):163–6.
194. Traish AM, Kypreos KE. Testosterone and cardiovascular disease: An old idea with modern clinical implications. *Atherosclerosis* [Internet]. 2011;214(2):244–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2010.08.078>
195. Vyas AK, Hoang V, Padmanabhan V, Gilbreath E, Mietelka KA. Prenatal programming: Adverse cardiac programming by gestational testosterone excess. *Sci Rep* [Internet]. 2016;6(June):1–11. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/srep28335>

196. Mira-Escolano MP, Mendiola J, Mínguez-Alarcón L, Roca M, Cutillas-Tolín A, López-Espín JJ, et al. Anogenital distance of women in relation to their mother's gynaecological characteristics before or during pregnancy. *Reprod Biomed Online*. 2014;28(2):209–15.
197. Mira-Escolano MP, Mendiola J, Mínguez-Alarcón L, Melgarejo M, Cutillas-Tolín A, Roca M, et al. Longer anogenital distance is associated with higher testosterone levels in women: A cross-sectional study. Vol. 121, *BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 2014. p. 1359–64.
198. Wainstock T, Shoham-Vardi I, Sheiner E, Walfisch A. Fertility and anogenital distance in women. *Reprod Toxicol [Internet]*. 2017;73:345–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.reprotox.2017.07.009>
199. García-Peñarrubia P, Ruiz-Alcaraz AJ, Martínez-Esparza M, Marín P, Machado-Linde F. Hypothetical roadmap towards endometriosis: Prenatal endocrine-disrupting chemical pollutant exposure, anogenital distance, gut-genital microbiota and subclinical infections. *Hum Reprod Update*. 2020;26(2):214–46.
200. Missmer SA, Hankinson SE, Spiegelman D, Barbieri RL, Michels KB, Hunter DJ. In utero exposures and the incidence of endometriosis. *Fertil Steril*. 2004;82(6):1501–8.
201. Signorile PG, Baldi F, Bussani R, D'Armiento M, De Falco M, Boccellino M, et al. New evidence of the presence of endometriosis in the human fetus. *Reprod Biomed Online [Internet]*. 2010;21(1):142–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rbmo.2010.04.002>
202. Somigliana E, Vigano P, Abbiati A, Paffoni A, Benaglia L, Vercellini P, et al.

- Perinatal environment and endometriosis. *Gynecol Obstet Invest.* 2011;72(2):135–40.
203. Crespi BJ, Evans SF. Prenatal Origins of Endometriosis Pathology and Pain: Reviewing the Evidence of a Role for Low Testosterone. *J Pain Res.* 2023;16(February):307–16.
204. Sánchez-Ferrer ML, Jiménez-Velázquez R, Mendiola J, Prieto-Sánchez MT, Cánovas-López L, Carmona-Barnosi A, et al. Accuracy of anogenital distance and anti-Müllerian hormone in the diagnosis of endometriosis without surgery. Vol. 144, *International Journal of Gynecology and Obstetrics.* 2019. p. 90–6.
205. Buck Louis GM, Peterson CM, Chen Z, Croughan M, Sundaram R, Stanford J, et al. Bisphenol A and phthalates and endometriosis: The Endometriosis: Natural History, Diagnosis and Outcomes Study. *Fertil Steril [Internet].* 2013;100(1):162-169.e2. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2013.03.026>
206. Buck Louis GM, Hediger ML, Peña JB. Intrauterine exposures and risk of endometriosis. *Hum Reprod.* 2007;22(12):3232–6.
207. Kim SH, Cho SH, Ihm HJ, Oh YS, Heo SH, Chun S, et al. Possible role of phthalate in the pathogenesis of endometriosis: In vitro, animal, and human data. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100(12):E1502–11.
208. Legro RS, Driscoll D, Strauss JF, Fox J, Dunaif A. Evidence for a genetic basis for hyperandrogenemia in polycystic ovary syndrome. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1998;95(25):14956–60.
209. Vink JM, Sadrzadeh S, Lambalk CB, Boomsma DI. Heritability of polycystic

- ovary syndrome in a Dutch twin-family study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(6):2100–4.
210. Kahsar-Miller MD, Nixon C, Boots LR, Go RC, Azziz R. Prevalence of polycystic ovary syndrome (PCOS) in first-degree relatives of patients with PCOS. *Fertil Steril.* 2001;75(1):53–8.
211. Merkin SS, Phy JL, Sites CK, Yang D. Environmental determinants of polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* [Internet]. 2016;106(1):16–24. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2016.05.011>
212. Rutkowska AZ, Diamanti-Kandarakis E. Polycystic ovary syndrome and environmental toxins. *Fertil Steril.* 2016;106(4):948–58.
213. Dumesic DA, Goodarzi MO, Chazenbalk GD, Abbott DH. Intrauterine environment and polycystic ovary syndrome. *Semin Reprod Med.* 2014;32(3):159–65.
214. Filippou P, Homburg R. Is foetal hyperexposure to androgens a cause of PCOS? *Hum Reprod Update.* 2017;23(4):421–32.
215. Barry JA, Kay AR, Navaratnarajah R, Iqbal S, Bamfo JEAK, David AL, et al. Umbilical vein testosterone in female infants born to mothers with polycystic ovary syndrome is elevated to male levels. *J Obstet Gynaecol (Lahore).* 2010;30(5):444–6.
216. Caanen MR, Kuijper EA, Hompes PG, Kushnir MM, Rockwood AL, Meikle WA, et al. Mass spectrometry methods measured androgen and estrogen concentrations during pregnancy and in newborns of mothers with polycystic ovary syndrome.

- Eur J Endocrinol. 2016;174(1):25–32.
217. Dumesic DA, Schramm RD, Abbott DH. Early origins of polycystic ovary syndrome. *Reprod Fertil Dev.* 2005;17(3):349–60.
218. Ramaswamy S, Grace C, Mattei AA, Siemienowicz K, Brownlee W, MacCallum J, et al. Developmental programming of polycystic ovary syndrome (PCOS): Prenatal androgens establish pancreatic islet  $\alpha/\beta$  cell ratio and subsequent insulin secretion. *Sci Rep* [Internet]. 2016;6(June):1–10. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/srep27408>
219. Cattrall FR, Vollenhoven BJ, Weston GC. Anatomical evidence for in utero androgen exposure in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 2005;84(6):1689–92.
220. Abbott, DH.; Bruns, CM.; Barnett, DK.; Tarantal, AF.; Hoffmann, SM.; Zhou, R.; Levine, JE.;Dumesic D. Fetal origins of PCOS. In: Dunaif A, Chang R, Franks S, Legro R, editors. *Polycystic ovary syndrome: Current controversies from the ovary to the pancreas.* 2nd ed. Totowa: Humana Press Inc; 2008. p. 87–106.
221. Lutchmaya S, Baron-Cohen S, Raggatt P, Knickmeyer R, Manning JT. 2nd to 4th Digit Ratios, Fetal Testosterone and Estradiol. *Early Hum Dev.* 2004;77(1–2):23–8.
222. Lujan ME, Bloski TG, Chizen DR, Lehotay DC, Pierson RA. Digit ratios do not serve as anatomical evidence of prenatal androgen exposure in clinical phenotypes of polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod.* 2010;25(1):204–11.
223. Glintborg D, Jensen RC, Schmedes AV, Brandslund I, Kyhl HB, Nielsen TK, et

- al. Anogenital distance in children born of mothers with polycystic ovary syndrome: The Odense Child Cohort. *Hum Reprod.* 2019;34(10):2061–70.
224. Brincat M, Kabalan S, Studd JWW, Moniz CF, de Trafford J, Montgomery J. A study of the decrease of skin collagen content, skin thickness, and bone mass in the postmenopausal woman. Vol. 70, *Obstetrics and Gynecology*. 1987. p. 840–5.
225. Hall G, Phillips TJ. Estrogen and skin: The effects of estrogen, menopause, and hormone replacement therapy on the skin. *J Am Acad Dermatol.* 2005;53(4):555–68.
226. Basaran M, Kosif R, Bayar U, Civelek B. Characteristics of external genitalia in pre- and postmenopausal women. *Climacteric.* 2008;11(5):416–21.
227. Theofrastous JP, Swift SE. The clinical evaluation of pelvic floor dysfunction. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 1998;25(4):783–804.
228. David Cohen S. Female pelvic organ prolapse: what you should know. *Rev Medica Clin Las Condes.* 2013;24(2):202–9.
229. Khunda A, Shek KL, Dietz HP. Can ballooning of the levator hiatus be determined clinically? *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 2012;206(3):246.e1-246.e4. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2011.10.876>
230. Ashton-Miller JA, DeLancey JOL. On the biomechanics of vaginal birth and common sequelae. *Annu Rev Biomed Eng.* 2009;11:163–76.
231. Ghafar MA, Chesson RR, Velasco C, Slocum P, Winters JC. Size of urogenital hiatus as a potential risk factor for emptying disorders after pelvic prolapse repair. *J Urol* [Internet]. 2013;190(2):603–7. Available from:

<http://dx.doi.org/10.1016/j.juro.2013.02.020>

232. Vakili B, Zheng YT, Loesch H, Echols KT, Franco N, Chesson RR. Levator contraction strength and genital hiatus as risk factors for recurrent pelvic organ prolapse. *Am J Obstet Gynecol*. 2005;192(5 SPEC. ISS.):1592–8.
233. Geoffrion R, Zhang T, Lee T, Cundiff GW. Clinical characteristics associated with unsuccessful pessary fitting outcomes. *Female Pelvic Med Reconstr Surg*. 2013;19(6):339–45.
234. Haylen BT, Younis M, Naidoo S, Birrell W. Perineorrhaphy quantitative assessment (Pe-QA). *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct*. 2015;26(4):539–44.
235. Haylen BT, Naidoo S, Kerr SJ, Yong CH, Birrell W. Posterior vaginal compartment repairs: Where are the main anatomical defects? *Int Urogynecol J*. 2016;27(5):741–5.
236. Kalis V, Chaloupka P, Turek J, Rokyta Z. [The perineal body length and injury at delivery]. *Ces Gynekol*. 2005;70(5):355–61.
237. Dua A, Whitworth M, Dugdale A, Hill S. Perineal length: norms in gravid women in the first stage of labour. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct*. 2009;20(11):1361–4.
238. Tsai P-JS, Oyama IA, Hiraoka M, Minaglia S, Thomas J, Kaneshiro B. Perineal Body Length Among Different Racial Groups in the First Stage of Labor. *Female Pelvic Med Reconstr Surg*. 2012;18(3):165–7.
239. Lloyd J, Crouch NS, Minto CL, Liao LM, Creighton SM. Female genital appearance: “Normality” unfolds. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol*.

- 2005;112(5):643–6.
240. Rink RC, Adams MC. Feminizing genitoplasty: State of the art. *World J Urol.* 1998;16(3):212–8.
241. de Jong TPVM, Boemers TML. Neonatal Management of Female Intersex by Clitorovaginoplasty. *J Urol.* 1995;154(2):830–2.
242. Rouzier R, Louis-Sylvestre C, Paniel BJ, Haddad B. Hypertrophy of labia minora: Experience with 163 reductions. *Am J Obstet Gynecol.* 2000;182(1 I):35–40.
243. Eisenberg ML, Jensen TK, Walters RC, Skakkebaek NE, Lipshultz LI. The relationship between anogenital distance and reproductive hormone levels in adult men. *J Urol* [Internet]. 2012;187(2):594–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.juro.2011.10.041>
244. Morotti E, Battaglia B, Persico N, Zampieri M, Busacchi P, Venturoli S, et al. Clitoral changes, sexuality, and body image during the menstrual cycle: A pilot study. *J Sex Med.* 2013;10(5):1320–7.
245. van den Driesche S, Scott HM, MacLeod DJ, Fiskens M, Walker M, Sharpe RM. Relative importance of prenatal and postnatal androgen action in determining growth of the penis and anogenital distance in the rat before, during and after puberty. *Int J Androl.* 2011;34(6 PART 2).
246. Hand DJ, Taylor CC. Multivariate analysis of variance and repeated measures: A practical approach for behavioural scientists. *Multivariate analysis of variance and repeated measures: A practical approach for behavioural scientists.* Boca Raton, FL: Chapman & Hall/CRC; 1987. 262, xiii, 262–xiii p.

247. Goldstein H. *Multilevel Statistical Models*. 3rd ed. London; 2003.
248. Hinkle, W. Wiersma SJ. *Applied statistics for the behavioral sciences*. Houghton Mifflin, editor. 2003.
249. Moya-Jiménez LC, Sánchez-Ferrer ML, Adoamnei E, Mendiola J. New approach to the evaluation of perineal measurements to predict the likelihood of the need for an episiotomy. *Int Urogynecol J*. 2018;30(5):815–21.
250. Rogers RG, Ninivaggio C, Gallagher K, Borders AN, Qualls C, Leeman LM. Pelvic floor symptoms and quality of life changes during first pregnancy: a prospective cohort study. *Int Urogynecol J*. 2017;28(11):1701–7.
251. Reimers C, Staer-Jensen J, Siafarikas F, Saltyte-Benth J, Bø K, Ellström Engh M. Change in pelvic organ support during pregnancy and the first year postpartum: a longitudinal study. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol*. 2016 Apr;123(5):821–9.
252. Elenskaia K, Thakar R, Sultan AH, Scheer I, Onwude J. Pelvic organ support, symptoms and quality of life during pregnancy: A prospective study. *Int Urogynecol J*. 2013;24(7):1085–90.
253. Stær-Jensen J, Siafarikas F, Hilde G, Bø K, Engh ME. Ultrasonographic evaluation of pelvic organ support during pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2013;122(2 Pt 1):329–36.
254. Schock H, Zeleniuch-Jacquotte A, Lundin E, Grankvist K, Lakso HÅ, Idahl A, et al. Hormone concentrations throughout uncomplicated pregnancies: A longitudinal study. *BMC Pregnancy Childbirth* [Internet]. 2016;16(1):1–11. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s12884-016-0937-5>

255. Fenner DE, Genberg B, Brahma P, Marek L, DeLancey JOL, Rogers R. Fecal and urinary incontinence after vaginal delivery with anal sphincter disruption in an obstetrics unit in the United States. *Am J Obstet Gynecol.* 2003;189(6):1543–9.
256. Cichowski S, Rogers R. ACOG Practice Bulletin No. 198: Prevention and Management of Obstetric Lacerations at Vaginal Delivery. *Obstet Gynecol.* 2018;132(3):E87–102.
257. Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia SEGO. Guía de Asistencia Práctica. Lesión obstétrica del esfínter anal. Otros desgarros perineales. *Progresos Obs y Ginecol.* 2020;63(1):48–53.
258. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. The Management of Third- and Fourth-Degree Perineal Tears. Vol. 29. 2015. p. 6–19.
259. Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia. Lesión obstétrica del esfínter anal. 2010. p. 1–20.
260. Handa VL, Danielsen BH, Gilbert WM. Obstetric anal sphincter lacerations. *Obstet Gynecol.* 2001;98(2):225–30.
261. Verghese TS, Champaneria R, Kapoor DS, Lathe PM. Obstetric anal sphincter injuries after episiotomy: systematic review and meta-analysis. *Int Urogynecol J.* 2016;27(10):1459–67.
262. Kapoor DS, Thakar R, Sultan AH. Obstetric anal sphincter injuries: review of anatomical factors and modifiable second stage interventions. *Int Urogynecol J.* 2015;26(12):1725–34.
263. Everist R, Burrell M, Mallitt KA, Parkin K, Patton V, Karantanis E. Postpartum

- anal incontinence in women with and without obstetric anal sphincter injuries. *Int Urogynecol J.* 2020;31(11):2269–75.
264. Divakova O, Khunda A, Ballard PA. Episcissors-60<sup>TM</sup> and obstetric anal sphincter injury: a systematic review and meta-analysis. *Int Urogynecol J.* 2020;31(3):605–12.
265. Hsieh WC, Liang CC, Wu D, Chang SD, Chueh HY, Chao AS. Prevalence and contributing factors of severe perineal damage following episiotomy-assisted vaginal delivery. *Taiwan J Obstet Gynecol* [Internet]. 2014;53(4):481–5. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.tjog.2013.07.002>
266. Cleary-Goldman J, Robinson JN. The role of episiotomy in current obstetric practice. *Semin Perinatol.* 2003;27(1):3–12.
267. Richter HE, Brumfield CG, Cliver SP, Burgio KL, Neely CL, Varner RE. Risk factors associated with anal sphincter tear: A comparison of primiparous patients, vaginal births after cesarean deliveries, and patients with previous vaginal delivery. *Am J Obstet Gynecol.* 2002;187(5):1194–8.
268. Gonzalez-Díaz E, Moreno Cea L, Fernández Corona A. Trigonometric characteristics of episiotomy and risks for obstetric anal sphincter injuries in operative vaginal delivery. *Int Urogynecol J.* 2015;26(2):235–42.
269. Okeahialam NA, Wong KW, Jha S, Sultan AH, Thakar R. Mediolateral/lateral episiotomy with operative vaginal delivery and the risk reduction of obstetric anal sphincter injury (OASI): A systematic review and meta-analysis. *Int Urogynecol J* [Internet]. 2022;33(6):1393–405. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00192-022-05145-1>

270. van Bavel J, Hukkelhoven CWPM, de Vries C, Papatsonis DNM, de Vogel J, Roovers JPWR, et al. The effectiveness of mediolateral episiotomy in preventing obstetric anal sphincter injuries during operative vaginal delivery: a ten-year analysis of a national registry. *Int Urogynecol J*. 2018;29(3):407–13.
271. Choudhari RG, Tayade SA, Venurkar S V, Deshpande VP. A Review of Episiotomy and Modalities for Relief of Episiotomy Pain. *Cureus*. 2022;14(11):11–7.
272. Garner DK, Patel AB, Hung J, Castro M, Segev TG, Plochocki JH, et al. Midline and mediolateral episiotomy: Risk assessment based on clinical anatomy. *Diagnostics*. 2021;11(2):1–12.
273. Jiang H, Qian X, Carroli G, Garner P. Selective versus routine use of episiotomy for vaginal birth. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;2017(2).
274. Gachon B, Fritel X, Rivière O, Pereira B, Vendittelli F. French guidelines for restrictive episiotomy during instrumental delivery were not followed by an increase in obstetric anal sphincter injury. *Sci Rep [Internet]*. 2022;12(1):1–10. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41598-022-10379-6>
275. Murphy DJ, Macleod M, Bahl R, Goyder K, Howarth L, Strachan B. A randomised controlled trial of routine versus restrictive use of episiotomy at operative vaginal delivery: A multicentre pilot study. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol*. 2008;115(13):1695–703.
276. Hartmann K, Viswanathan M, Palmieri R, Gartlehner G, Thorp J, Lohr KN. Outcomes of Routine Episiotomy. *Jama*. 2005;293(17):2141–8.

277. Carroli G, Mignini L. Episiotomy for vaginal birth. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;(1).
278. Subdirección General de Información Sanitaria. Ministerio de Sanidad. Atención perinatal en España: Análisis de los recursos físicos, humanos, actividad y calidad de los servicios hospitalarios, 2010-2018 [Internet]. 2020. p. 1–47. Available from: [https://www.sanidad.gob.es/estadEstudios/estadisticas/docs/Informe\\_Atencion\\_Perinatal\\_2010-2018.pdf](https://www.sanidad.gob.es/estadEstudios/estadisticas/docs/Informe_Atencion_Perinatal_2010-2018.pdf)
279. Sánchez-Ferrer M. L. , Areñe-Gonzalo, J. J. Prieto-sánchez MT, Alfoseamarhuenda E, Gómez-Carrascosa I, Iniesta MA, Mendiola J, Sánchez-Ferrer ML, et al. Does the anogenital distance change across pregnancy? *Reprod Biomed Online* [Internet]. 2020 Sep;41(3):527–33. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2020.05.009>
280. Rizk DEE, Thomas L. Length of the Perineum and Position of the Anus and Vaginal Delivery in Primigravidae. *Int Urogynecol*. 2000;11:79–83.
281. Departamento de Investigación y Salud Reproductiva. Organización Mundial de la Salud. Cuidados en el parto normal: una guía clínica [Internet]. Vol. 18. Ginebra; 1996. p. 104. Available from: <http://www.index-f.com/lascasas/documentos/lc0063.pdf><http://www.index-f.com/lascasas/documentos/lc0063.pdf><http://www.saludpublicaenlinea.com/WS/GetPublicFile.ashx?key=79fba6d3-5912-493a-b2c4-01e1ea241221&usr=71751878>
282. Eid SM. Is Perineal Body Length measurement Reinforcing the Decision About Performance or Avoidance of Episiotomy? *Aamj* [Internet]. 2011;9(3):209–28.

Available from: <http://www.aamj.eg.net/journals/pdf/2158.pdf>

283. Radnia N, Khansari S, Jiriaei N, Hosseini SA, Salemi L, Hamoon M. The relationship between perineal size and episiotomy during delivery. *J Med Life*. 2022;15(11):1379–83.
284. Rizk DE, Abadir MN, Thomas LB, Abu-Zidan F. Determinants of the length of episiotomy or spontaneous posterior perineal lacerations during vaginal birth. *Int Urogynecol J*. 2005;16(5):395–400.
285. Ghandali NY, Iravani M, Habibi A, Cheraghian B. The effectiveness of a Pilates exercise program during pregnancy on childbirth outcomes: a randomised controlled clinical trial. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2021;21(1):1–11.
286. Wang Y, Wu L, Wu X, Zhou C. The Association between Physical Exercise during Pregnancy and Maternal and Neonatal Health Outcomes: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Comput Math Methods Med*. 2022;2022.
287. Zhang D, Ruchat S-M, Silva-Jose C, Gil-Ares J, Barakat R, Sánchez-Polán M. Influence of Physical Activity during Pregnancy on Type and Duration of Delivery, and Epidural Use: Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Med*. 2023;12(5139).
288. Núñez-Ramos R, González-Velasco M, Núñez Núñez R, Enriquez Zarabozo E, Vargas Muñoz I, Blesa Sánchez E. Valoración de la posición del ano en recién nacidos y en niños con estreñimiento crónico. Incidencia del ano anterior ectópico. *Cir pediátr* [Internet]. 2011;24(2):84–9. Available from: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/ibc-107303>

289. Longnecker MP, Gladen BC, Cupul-Uicab LA, Romano-Riquer SP, Weber JP, Chapin RE, et al. In utero exposure to the antiandrogen 1,1-dichloro-2,2-bis(p-chlorophenyl) ethylene (DDE) in relation to anogenital distance in male newborns from Chiapas, México. *Am J Epidemiol.* 2007;165(9):1015–22.



## CAPÍTULO 3.

### DISTANCIA ANOGENITAL EN LA MUJER GESTANTE COMO PREDICTOR DE EPISIOTOMÍA Y PARTO INSTRUMENTADO.

<b>1.</b>	<b>RESUMEN</b> .....	<b>241</b>
	1.1 <i>Abstract</i> .....	244
<b>2.</b>	<b>INTRODUCCIÓN</b> .....	<b>246</b>
<b>3.</b>	<b>HIPÓTESIS Y OBJETIVOS</b> .....	<b>256</b>
<b>4.</b>	<b>MATERIAL Y MÉTODO</b> .....	<b>257</b>
	4.1 Población de estudio .....	257
	4.2 Examen físico y procedimiento para la medición perineal ....	257
	4.3. Análisis estadístico .....	259
<b>5.</b>	<b>RESULTADOS</b> .....	<b>260</b>
	5.1 Descriptivos .....	260
	5.1.1. Características maternas y del recién nacido .....	260
	5.1.2. Relaciones entre variables de interés .....	263
	5.2 Relación entre DAG y episiotomía intraparto .....	266
	5.2.1. Modelo predictivo para DAGAH en T1 y episiotomía .....	269
	5.2.2. Modelo predictivo para DAGAC en T3 y episiotomía .....	270
	5.3 Relación entre DAG y tipo de parto .....	273
	5.4 Relación entre tipo de parto y episiotomía .....	278
	5.5. Relación entre el nivel de actividad física materna y tipo de parto .....	279
	5.6. Relación entre el nivel de actividad física materna y episiotomía intraparto .....	281

<b>6.</b>	<b>DISCUSIÓN</b>	.....	<b>282</b>
<b>7.</b>	<b>CONCLUSIONES</b>	.....	<b>287</b>
<b>8.</b>	<b>BIBLIOGRAFÍA</b>	.....	<b>288</b>

## 1. RESUMEN.

**Cuestión investigada:** ¿podría la distancia anogenital (DAG) ser un factor predictor de episiotomía o de parto instrumentado?, ¿podría, la medición de la DAG, aportar información al respecto y ayudar a plantear nuevas guías o protocolos clínicos que disminuyan la influencia de la subjetividad en las decisiones? Se ha estipulado que la DAG se mantiene estable durante la edad adulta, sin cambios a lo largo del ciclo menstrual, y nuestro equipo concluyó que la DAG se mantiene estable también durante la gestación.

**Diseño:** se realizó un estudio de cohortes en 214 mujeres gestantes captadas durante el primer trimestre del embarazo. En el mismo, se obtuvieron mediciones desde la superficie anterior del clítoris hasta el borde superior del ano ( $DAG_{AC}$ ), desde la horquilla vulvar posterior hasta el borde superior del ano ( $DAG_{AH}$ ) y del índice de masa corporal (IMC) en cada trimestre (T1, T2 y T3). Se realizaron análisis para estudiar la relación entre la DAG y la episiotomía y la DAG y el parto instrumentado y determinar su valor predictivo como herramienta clínica.

**Resultados:** en el análisis en crudo de los datos, la  $DAG_{AC}$  en T1,  $DAG_{AH}$  en T1 y  $DAG_{AC}$  en T3 fueron significativamente más cortas en el grupo “**episiotomía**” que en el grupo “no episiotomía” ( $DAG_{AC}$  en T1:  $89,4 \pm 14,2$  mm vs  $83,9 \pm 9,5$  mm;  $DAG_{AH}$  en T1  $29,2 \pm 6,9$  mm vs  $26,4 \pm 6,3$  mm;  $DAG_{AC}$  en T3  $30,5 \pm 9,2$  mm vs  $28,0 \pm 6,3$  mm). Con los datos ajustados por peso materno, las dos medidas de DAG que muestran una asociación estadísticamente significativa con la realización de una episiotomía intraparto son  $DAG_{AH}$  T1 (29 vs 26 mm) y  $DAG_{AC}$  T3 (93 vs 87 mm). En los modelos predictivos,

incorporamos otras variables confusoras, como paridad, embarazo gemelar y peso del recién nacido y los resultados reflejaron que valores por debajo de 89,75 mm en podrían indicar la necesidad de realizar una episiotomía intraparto (AUC 0,83, S )

En lo referente al **tipo de parto**, las mujeres con parto eutócico presentaron una DAG<sub>AC</sub> en T3 más larga que las mujeres que tuvieron un parto asistido con vacuo: 93,8 mm; IC95% 91,2-96,4 vs 85,2 mm; IC95% 82,0-89,6). La DAG<sub>AC</sub> en T3, ajustada por peso materno, paridad y peso del recién nacido, podría discriminar moderadamente la presencia de parto vaginal instrumentado con valores por debajo de 89,4 mm (AUC 0,75, S 62,5%, E 78,2 % y VPN 80,3%).

Por otro lado, observamos que un parto instrumentado con vacuo o con fórceps, presenta una incidencia del 90% de episiotomía, frente al 26% del parto eutócico. Por tanto, la instrumentación se asocia con 3,5 veces más episiotomía que el parto eutócico (RR=3,5).

No encontramos diferencias significativas en cuanto a la frecuencia de episiotomía o instrumentación del parto en relación a la actividad física materna.

**Conclusiones:** estos resultados sugieren que una DAG<sub>AC</sub> acortada en tercer trimestre podría permitir discriminar moderadamente la necesidad de una episiotomía intraparto y también la necesidad de instrumentación del parto. Los partos instrumentados tienen una mayor probabilidad de episiotomía. No hemos encontrado asociación entre el nivel de actividad física materna y el tipo de parto ni entre el nivel de actividad física materna y la probabilidad de episiotomía intraparto.

**Palabras clave:** distancia anogenital, aplicaciones clínicas, embarazo, parto, episiotomía, parto instrumentado, actividad física.

**Abstract.**

**Research question:** Could the anogenital distance (AGD) be indicative of episiotomy or instrumental delivery? Could the measurement of the AGD provide information in this regard and help propose new guidelines or clinical protocols to reduce the influence of subjectivity in decision-making? It has been stipulated that AGD remains stable during adulthood, without changes throughout the menstrual cycle, and our team concluded that AGD also remains stable during pregnancy.

**Design:** a cohort study was carried out on 214 pregnant women recruited during the first trimester of pregnancy. In this study, measurements were obtained from the anterior surface of the clitoris to the upper edge of the anus ( $AGD_{AC}$ ), from the posterior vulvar fork to the upper edge of the anus ( $AGD_{AF}$ ) and the body mass index (BMI) in each trimester (T1, T2 and T3). Analyses were performed to study the relationship between AGD and episiotomy and AGD and instrumental delivery and to determine their predictive value as a clinical tool.

**Results:** in the raw analysis of the data, the  $AGD_{AC}$  at T1,  $AGD_{AF}$  at T1 and  $AGD_{AC}$  at T3 were significantly shorter in the “episiotomy” group than in the “no episiotomy” group ( $AGD_{AC}$  at T1:  $89.4 \pm 14.2$  mm vs  $83.9 \pm 9.5$  mm;  $AGD_{AF}$  at T1  $29.2 \pm 6.9$  mm vs  $26.4 \pm 6.3$  mm;  $AGD_{AC}$  at T3  $30.5 \pm 9.2$  mm vs  $28.0 \pm 6.3$ mm). With data adjusted for maternal weight, the two DAG measurements that show a statistically significant association with performing an intrapartum episiotomy are  $AGD_{AF}$  T1 (29 vs 26 mm) and  $AGD_{AC}$  T3 (93 vs 87 mm). In the predictive models, we incorporated other confounding variables, such as parity, twin pregnancy and newborn weight, and the results reflected that values below 89.75 mm in the  $AGD_{AC}$  in adjusted T3 could indicate the need to perform an intrapartum episiotomy (AUC 0.83, S 92.3% and NPV 94%).

Regarding the type of delivery, women with eutocic delivery had a longer AGD<sub>AC</sub> in T3 than women who had a vacuum-assisted delivery: 93.8 mm; 95% CI 91.2-96.4 vs 85.2 mm; 95% CI 82.0-89.6). The AGD<sub>AC</sub> at T3, adjusted for maternal weight, parity and weight of the newborn, could moderately discriminate the presence of instrumental vaginal delivery with values below 89.4 mm (AUC 0.75, S 62.5%, E 78, 2% and NPV 80.3%).

On the other hand, we observed that an instrumental birth with vacuum or forceps has a 90% incidence of episiotomy, compared to 26% for eutocic birth. Therefore, the instrumentation is associated with 3.5 times more episiotomy than the eutocic part (RR=3.5).

We did not find significant differences in the frequency of episiotomy or instrumental delivery related to maternal physical exercise.

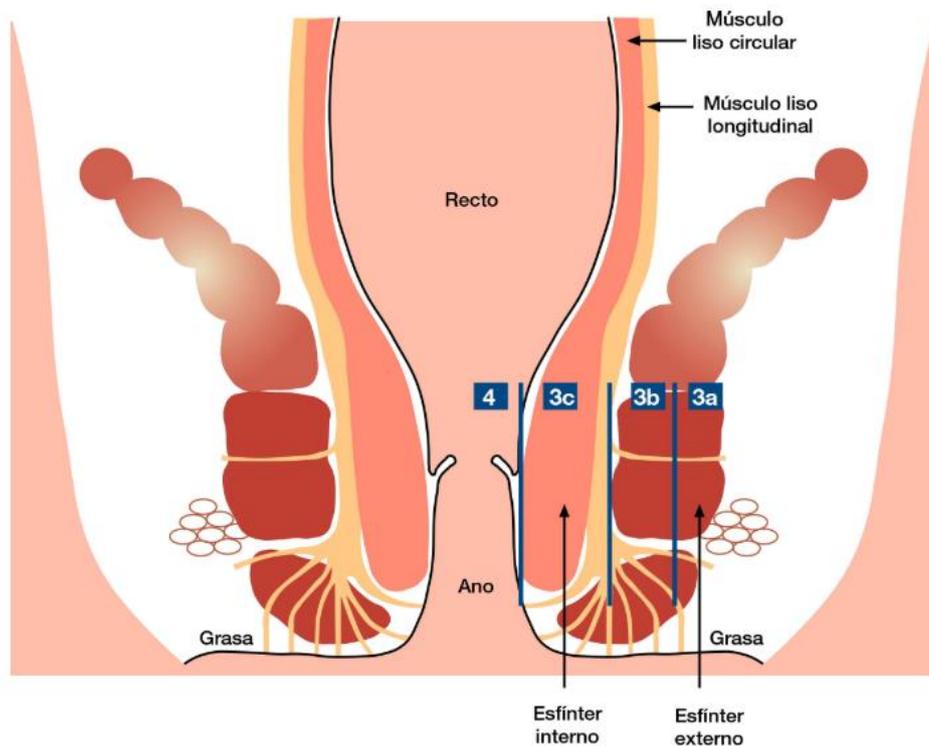
**Conclusions:** These results suggest that a shortened AGD<sub>AC</sub> in the third trimester could moderately discriminate the need for an intrapartum episiotomy and also the need for instrumental delivery. Instrumental deliveries have a higher probability of episiotomy. We have not found an association between the level of maternal physical exercise and the type of delivery or between the level of maternal physical exercise and the probability of intrapartum episiotomy.

**Keywords:** anogenital distance, clinical applications, pregnancy, vaginal delivery, episiotomy, instrumental delivery, physical exercise.

## 2. INTRODUCCIÓN.

Durante el parto, se pueden producir desgarros perineales, especialmente cuando el descenso de la presentación fetal es muy rápido. El trauma perineal durante el parto puede contribuir al desarrollo de prolapso de órganos pélvicos (POP) e incontinencia urinaria de esfuerzo como resultado de una lesión en el suelo pélvico (255,256). En ocasiones, estos desgarros se extienden hasta el esfínter anal o el recto y, aunque sean reparados quirúrgicamente, pueden dejar secuelas como la incontinencia anal. Los desgarros obstétricos han sido clasificados en (257–259) (**Figura 1**):

- Desgarros de primer grado: afectan a la piel del periné.
- Desgarros de segundo grado: incluyen la piel y de la musculatura perineal, sin afectación del esfínter anal.
- Desgarros de tercer grado: con afectación del esfínter anal. Los desgarros de tercer grado se dividen en tres tipos, según afecten a menos del 50% del esfínter anal externo (3a), a más del 50% del esfínter anal externo (3b) o al esfínter anal externo e interno (3c).
- Desgarros de cuarto grado: afectación de la mucosa rectal.



**Figura 1. Esquema anatómico de los esfínteres interno y externo, de los desgarros de 4º grado y de los diferentes subtipos de desgarros de 3er grado (259).**

La gran importancia de la lesión esfinteriana intraparto radica en su demostrada relación con las secuelas a medio y largo plazo; como, la incontinencia anal (IA) (260) u otros síntomas defecatorios, como la urgencia defecatoria, el dolor (261) o la disfunción sexual (256). La IA es la pérdida involuntaria de gases o heces, tanto sólidas como líquidas, que puede aparecer precedida de una sensación de urgencia y que afecta de forma muy importante a la **calidad de vida de la mujer**, además, es una variable más fácilmente medible que la sensación de urgencia o el dolor (variables subjetivas). Estudios epidemiológicos han demostrado que la IA es más frecuente en mujeres que en hombres. En España la prevalencia de IA se estima alrededor del 5%, de las que el 70% son mujeres (257).

Dado que la incidencia de la IA tras el parto en las mujeres con desgarros del esfínter anal es significativamente superior a la que presentan las mujeres sin desgarro

(255,256,259,262–264), merece la pena estudiar cuáles son las estrategias preventivas de este tipo de lesiones perineales con intención de disminuir la frecuencia de la IA. Se han identificado como factores de riesgo para la aparición de lesiones perineales de tercer y cuarto grado: la nuliparidad, peso fetal superior a 4.000 g, parto instrumentado con fórceps, distocia de hombros, episiotomía media, presentación occípito-posterior, expulsivo superior a una hora de duración y posición materna en litotomía o en cuclillas (257). Algunos de estos factores son inherentes al parto y es imposible eliminarlos para prevenir las lesiones anales. Sin embargo, otros factores como la práctica de la episiotomía, la posición materna o la instrumentación del parto, sí que pueden disminuir su incidencia (NE = I Ib).

Por otro lado, se han identificado como factores de riesgo de IA los desgarros de alto grado (3 c y 4), la edad materna avanzada y el parto instrumentado con fórceps (263). En relación con esto, cabría describir cuál es la diferencia entre un parto normal (eutócico) y un parto distócico. El parto distócico es, según la OMS, aquél que no cursa con normalidad y que precisa para su finalización de la utilización de un instrumento del parto (vacuo, espátulas de Thierry o fórceps) o la realización de una cesárea.

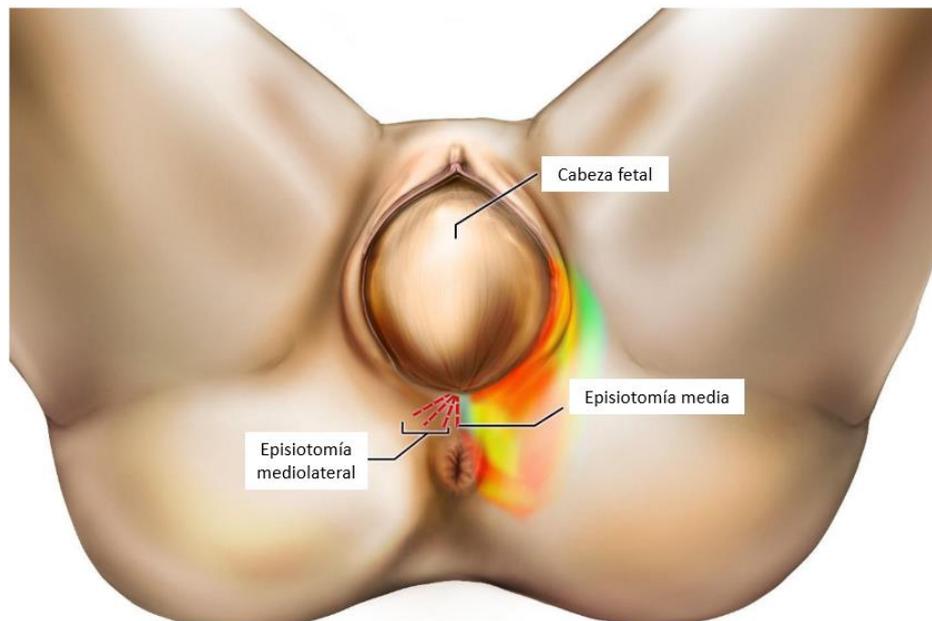
El parto vaginal instrumentado es conocido como un factor de riesgo independiente para los desgarros perineales de alto grado, compartido entre mujeres primíparas y multíparas (265).

Recientemente se ha publicado un metaanálisis en el que se ha estudiado a un gran número de mujeres sometidas a parto vaginal, la mayoría de las cuales eran nulíparas, y concluyó que la episiotomía mediolateral tiene un efecto beneficioso en la prevención de los desgarros obstétricos del esfínter anal. Una episiotomía mediolateral realizada con precisión podría tener un papel en la reducción de los desgarros obstétricos del esfínter anal, especialmente en mujeres nulíparas (261).

La episiotomía puede realizarse para evitar estos desgarros severos (266) o por necesidad de acortar los tiempos en la etapa final del parto en casos seleccionados. La episiotomía es una incisión quirúrgica que se realiza sobre la pared vaginal posterior durante el final de la segunda etapa del parto, el expulsivo, con la intención de ampliar la última porción del canal del parto y equivale a un desgarro de segundo grado, ya que involucra a la piel y el plano muscular del perineo. Se puede realizar con tijeras o con bisturí y puede tratarse de una incisión medial o medio lateral (**Figura 2**).

En la actualidad, se tiende a realizar la episiotomía medio lateral derecha ya que, según refleja la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO), por cada 6° que se horizontaliza la incisión de la episiotomía, disminuye un 50% el riesgo de desgarros de tercer y cuarto grado (259) y, por tanto, una episiotomía medio lateral se asocia con menor riesgo de laceraciones de tercer y cuarto grado que una episiotomía de la línea media (261,267,268). Además, la episiotomía (lateral o mediolateral) ha demostrado reducir la incidencia de lesiones obstétricas del esfínter anal en partos instrumentados con ventosa o fórceps de mujeres nulíparas (269) y también en multíparas (270,271).

Se estima que aproximadamente el 80-85% de las mujeres tienen alguna forma de lesión perineal durante el parto vaginal (desgarro o episiotomía) y de ellas, aproximadamente el 70%, precisan sutura (257).

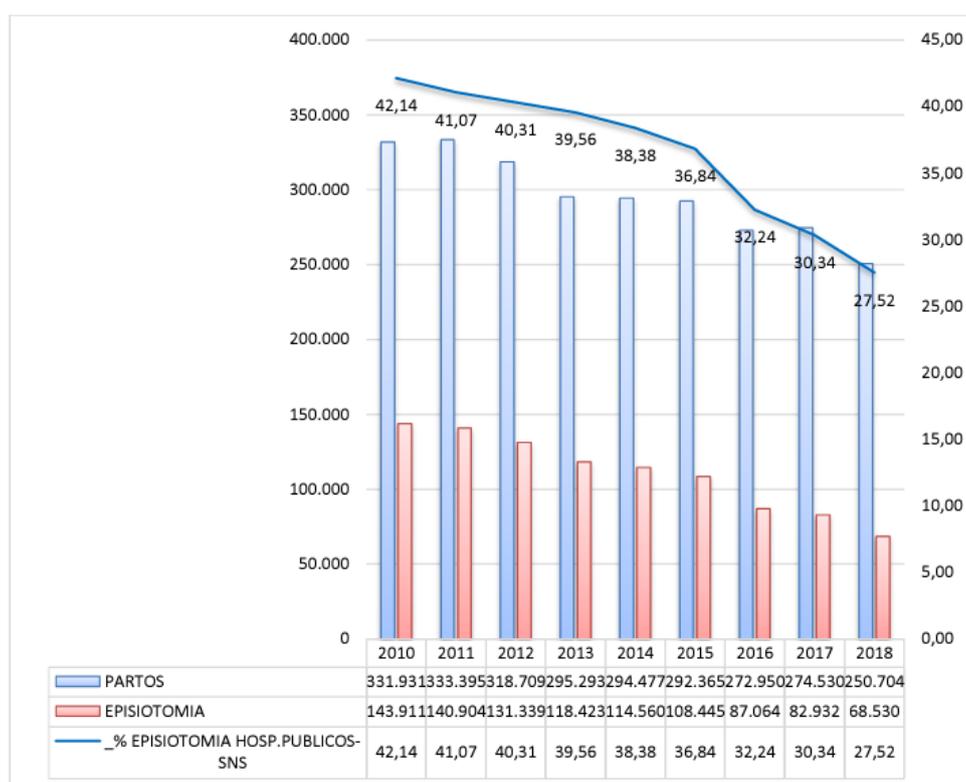


**Figura 2.** Mapa que representa el riesgo de lesión del periné en el momento del parto. El color rojo-naranja indica alto riesgo de lesión y el verde-azul bajo riesgo. Las líneas punteadas rojas muestran las ubicaciones de las incisiones de episiotomía (272).

Por otra parte, actualmente se recomienda restringir el uso de la episiotomía a algunos casos seleccionados (realizar episiotomía restrictiva), ya que, en general, los hallazgos muestran que realizar la episiotomía de manera generalizada a todas las parturientas no ha demostrado ser útil para la prevención de los desgarros perineales, por lo que se aconseja realizar episiotomía en los casos que se puedan beneficiar de ella. Es decir, la evidencia actual no justifica la realización generalizada de episiotomías para prevenir un trauma perineal grave y no se ha podido hallar ningún beneficio de la episiotomía de rutina para el recién nacido o la madre (257,273,274), ni en lo que respecta a la reducción significativa de la gravedad de las lesiones perineales (257,275), ni tampoco en relación con el dolor, la disfunción del diafragma pélvico (incluidas la incontinencia urinaria o fecal) o el prolapso de los órganos (256,276). Sin embargo, sí que hay estudios que reflejan que los partos instrumentales con episiotomías mediolaterales se asocian con un riesgo significativamente menor de lesión obstétrica del

esfínter anal (262,266), es decir, hay casos en los que sí podemos mejorar los resultados maternos con una episiotomía. Otras medidas preventivas de la lesión del esfínter anal incluyen compresas perineales tibias y expulsión controlada de la cabeza (273,277).

En el año 2018, de los 250.704 partos atendidos en España, en 68.530 se realizó episiotomía. El porcentaje de partos con episiotomía en los hospitales públicos-SNS fue del 27,5% (n=62.200), que sigue una tendencia descendente en el periodo 2010-2018 (278) (**Figura 3**).



**Figura 3.** Episiotomías en partos vaginales atendidos en los hospitales públicos españoles. Período 2010 – 2018, Ministerio de Sanidad, 2020 (278).

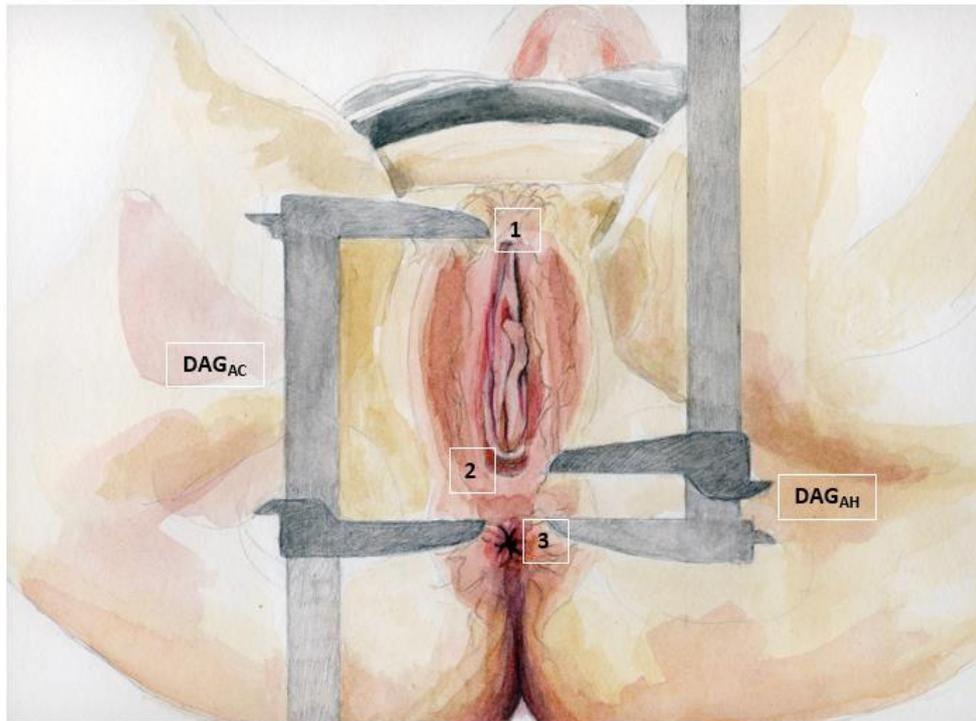
La decisión de realizar o no la episiotomía, sin embargo, depende del operador que realice el parto (ginecólogo/a o matró/a) y se valora en el momento del expulsivo.

Sería deseable estandarizar este acto que actualmente se realiza “según arte” mediante alguna medida objetiva del periné. Una de las medidas que tendría potencial para ser usada con este fin es la DAG.

La distancia anogenital (DAG) es una medida del dimorfismo sexual en el desarrollo genital determinada por el ambiente hormonal intrauterino.

Aunque no hay una definición única de la distancia anogenital (DAG), en las mujeres se utilizan frecuentemente la distancia desde el margen superior anal hasta el margen superior del clítoris ( $DAG_{AC}$ ) y la distancia desde margen superior anal hasta la horquilla vulvar ( $DAG_{AH}$ ) (8,11).

La DAG es una medida antropométrica muy relacionada con el peso corporal (74,106). Los estudios sobre mediciones durante la infancia sugieren que la DAG ajustada al peso corporal es un rasgo fenotípico bastante estable (107,108) y nuestro propio equipo investigador ha podido determinar que es una medida que se mantiene estable en la mujer también durante la gestación (279).



**Figura 4.** Medidas de las distancias anogenitales en la mujer.

**DAG<sub>AH</sub>**: distancia ano-horquilla; **DAG<sub>AC</sub>**: distancia ano-clítoris.

1. Límite anterior del capuchón del clítoris.
2. Punto de convergencia posterior de la horquilla vulvar.
3. Margen superior anal.

Fuente: elaboración propia del grupo de investigación (Universidad de Murcia).

Como hemos comentado ampliamente a lo largo de este trabajo, la DAG puede relacionarse con numerosas patologías y problemas reproductivos, tanto en la infancia como en la vida adulta, en varones y en mujeres.

En nuestra práctica clínica diaria, los ginecólogos podemos encontrar pacientes con diferentes condiciones de salud reproductiva que se encuentran íntimamente relacionadas con la DAG. Entre ellas, sabemos que, en casos de reproducción asistida, una DAG más corta se ha asociado con una respuesta ovárica deficiente (72), que el **fallo**

**ovárico precoz idiopático** se relaciona con una  $DAG_{AC}$  y una  $DAG_{AH}$  más corta (73), que la  $DAG_{AH}$  podría estar fuerte y negativamente asociada con la presencia y la gravedad de la **endometriosis** (7,75) o que la DAG de las mujeres con **síndrome de ovario poliquístico** (SOP) es más larga que en las mujeres sin SOP (77–82). Además, las hijas de mujeres que padecen SOP tienen una DAG más larga que las hijas de aquéllas que no lo padecen (83).

Otro evento de gran importancia en la vida reproductiva de la mujer y al que nos enfrentamos cada día los ginecólogos y obstetras es el parto. El parto es un evento clínico y fisiológico en el que se ven implicados numerosos mecanismos fisiológicos, bioquímicos y anatómicos que deben coordinarse entre sí y muchos de los cuales todavía no alcanzamos a conocer en profundidad. Sin embargo, es sencillo comprender que el producto del parto (feto o neonato) ha de atravesar el canal del parto, cuyo final es el introito vaginal y el periné. Es en este punto donde nos planteamos cómo puede afectar la DAG a la resolución de un parto y, en concreto a cómo puede relacionarse con la frecuencia de desgarros, con la necesidad de requerir una episiotomía o con la evolución de un parto distócico.

Como hemos comentado anteriormente, la decisión de realizar o no la episiotomía depende del operador que realice el parto (ginecólogo/a o matrn/a) y se valora en el momento del expulsivo. Esto nos lleva a plantearnos las siguientes cuestiones:

1. ¿Podríamos hallar factores maternos o fetales que puedan ser predictores de la necesidad de realizar una episiotomía?
2. ¿Podría, la medición de la DAG, aportar información al respecto y ayudar a plantear nuevas guías o protocolos clínicos que disminuyan la influencia de la subjetividad en las decisiones?

3. ¿Podrían beneficiarse nuestras pacientes de esta nueva herramienta de medición para disminuir el número de episiotomías innecesarias?

### 3. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS DEL ESTUDIO.

Nuestra hipótesis fue que las mujeres con una DAG acortada tienen mayor riesgo de episiotomía y de parto distócico.

El **objetivo general** de nuestro trabajo fue analizar la relación entre la DAG y la necesidad de realizar una episiotomía intraparto. Adicionalmente, quisimos estudiar la relación entre la DAG y la probabilidad de tener un parto distócico. Para ello, hemos estudiado las DAG en el primer y el tercer trimestre porque, como hemos descrito ampliamente en el capítulo anterior, la DAG se modifica en valor absoluto a lo largo de la gestación (aunque se considere una medida estable al ajustarla por peso o por IMC).

Los **objetivos específicos** de nuestro trabajo:

1. Analizar la asociación entre la DAG en el primer y el tercer trimestre de la gestación ( $DAG_{AC}$  y  $DAG_{AH}$ ) y la realización de episiotomía intraparto.
2. Analizar la asociación entre la DAG en el primer y el tercer trimestre de la gestación ( $DAG_{AC}$  y  $DAG_{AH}$ ) y la presentación de un parto instrumentado.

Como **objetivos secundarios** de este trabajo, se incluyeron:

1. Analizar la asociación entre el tipo de parto y la realización de episiotomía.
2. Analizar la asociación entre actividad física materna y el tipo de parto.
3. Analizar la asociación entre actividad física materna y la episiotomía.

## **4. MATERIAL Y MÉTODO.**

### **4.1. Población del estudio.**

Los datos de las pacientes gestantes se obtuvieron de un estudio observacional, prospectivo realizado en el Servicio de Obstetricia del Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca (Murcia). El reclutamiento se completó entre marzo de 2016 y septiembre de 2019. Las participantes fueron mujeres españolas, embarazadas de un único feto reclutadas durante el primer trimestre de la gestación (entre las semanas 11+0 y 13+6). Entre los criterios de exclusión, se incluyeron lesiones o características físicas relacionadas con la probabilidad de realización de episiotomía (flexibilidad limitada, cirugía perineal o hemorroides externas). También fueron excluidas las mujeres que sufrían patologías como deficiencia de 21-hidroxilasa y el síndrome de Cushing.

Las mujeres participantes firmaron un consentimiento informado (Comité de Ética de Investigaciones Clínicas, expediente N° 04/17). En total, 214 mujeres dieron su consentimiento para participar en el estudio y fueron incluidas.

### **4.2. Examen físico y procedimiento para la medición perineal.**

Se programó una visita por cada trimestre de gestación y una visita postparto a cada paciente. En la primera visita (11+0 - 13+6 semanas de gestación) se realizó extracción sanguínea para determinaciones hormonales: testosterona total y libre, androstenediona, progesterona, estradiol, dehidroepiandrosterona (DHEA), vitamina 25(OH) D, hormona antimülleriana (AMH) y glucosa. Durante las tres visitas de control del estudio se registraron, además, la anamnesis completa, cuestionario de actividad física en cada trimestre (IPAQ versión corta), DAG<sub>AC</sub> y DAG<sub>AH</sub> y perfil antropométrico

completo según el protocolo de la ISAK (Asociación Internacional de Ciencias del Deporte o *International Society for the Advancement of Kinanthropometry*, en inglés); se midieron ocho pliegues cutáneos (tríceps, subescapular, bíceps, supraespinal, cresta iliaca, abdominal, medio muslo y pantorrilla).

El índice de masa corporal (IMC) se determinó tras medir la altura y el peso corporal de las pacientes utilizando una balanza digital (Tanita SC-330S, Ámsterdam, Países Bajos). Como comentábamos anteriormente, en cada mujer, se midieron dos tipos de DAG tres veces cada una:  $DAG_{AC}$  desde la superficie del clítoris hasta el borde superior del ano (**Figura 4**, punto 1 a punto 3) y  $DAG_{AH}$  desde la horquilla posterior al borde superior del ano (**Figura 4**, punto 2 a punto 3) tal como se ha descrito previamente (11). Se utilizaron los valores medios de las tres medidas para los análisis estadísticos. Estas tres mediciones fueron llevadas a cabo por dos investigadores. Previamente, se midieron variaciones intra e inter observador y no se encontraron diferencias en los coeficientes de variación.

Una vez finalizada la gestación, se registraron los datos referentes al parto a través de la entrevista directa con las pacientes o la historia clínica. De esta forma, pudimos conocer el tipo de parto y lo clasificamos en cuatro grupos: parto eutócico, parto vaginal instrumentado con vacuo, parto vaginal instrumentado con fórceps y parto por cesárea. Además, registramos si hubo desgarro perineal de grado I, II, III y IV y/o episiotomía. Por otro lado, también, tuvimos la oportunidad de medir el peso y la DAG de los recién nacidos, como posible dato de interés en futuras investigaciones.

### **4.3. Análisis estadístico.**

Las variables continuas se describen con la media aritmética y desviación típica (DT); y las variables categóricas con el número (n) y porcentaje (%) de sujetos. Con respecto a los análisis bivariantes se emplearon pruebas paramétricas (T Student) y no paramétricas (correlaciones de Spearman), mientras que para las variables categóricas se empleó la prueba Ji-cuadrado. Para los análisis multivariantes se utilizaron modelos de análisis de la covarianza (ANCOVA) para ajustar por covariables relevantes, como por ejemplo el peso. Para evaluar la capacidad discriminante de la DAG para detectar episiotomía, las curvas ROC se generaron utilizando la estimación de máxima verosimilitud para ajustar una curva ROC binomial de datos distribuidos continuamente. Las curvas ROC se calcularon comparando las mediciones de DAG y la presencia o no de episiotomía, o tipo de parto. También se calcularon los datos de sensibilidad, especificidad, probabilidad positiva y negativa, y razones de verosimilitud. Las mediciones de DAG se dicotomizaron mediante el uso de un punto de corte óptimo basado en el valor máximo del índice de Youden. Todas las pruebas fueron de dos colas y el nivel de significación estadística se fijó en 0,05. Para la realización de los análisis estadísticos se empleó el paquete estadístico SPSS 28.0 (IBM Corporation, Armonk, Nueva York, EE. UU.).

## 5. RESULTADOS

### 5.1. Descriptivos.

#### 5.1.1. Características maternas y del recién nacido.

En la **Tabla 1** se recogen las características demográficas y obstétricas de las mujeres embarazadas y de los recién nacidos. Las variables continuas están expresadas por la media ( $\pm$  desviación típica) y las variables discretas mediante la frecuencia y, entre paréntesis, el porcentaje que representan en la muestra.

La edad media de nuestra población fue de  $32,2 \pm 4,7$  años y tenían un IMC en el momento del reclutamiento de  $24,9 \pm 4,6$ .

El 53% de la población (113 mujeres) tenían unos hábitos de actividad física considerados como de baja actividad. El 35,7% (76 mujeres) realizaban actividad física moderada y sólo el 11,3% (24 mujeres) aseguraban tener una actividad física alta.

La  $DAG_{AC}$  media en el primer trimestre de la gestación fue  $86,9 \pm 13,9$  mm y en tercer trimestre  $89,1 \pm 13,6$  mm. La  $DAG_{AH}$  media en el primer trimestre de la gestación fue  $28,1 \pm 6,9$  mm y en el tercer trimestre  $27,7 \pm 7,7$  mm.

El parto vaginal fue eutócico en 108 mujeres (53,2%), en 46 mujeres (22,7%) fue asistido con vacuo (ventosa o kiwi) y en 5 mujeres (2,5%) el parto vaginal fue asistido con fórceps. En ninguna mujer el parto vaginal fue asistido por espátulas de Thierry. En 41 mujeres (20,2%) el embarazo finalizó en forma de cesárea. En 9 de ellas la cesárea fue electiva programada (4,4%) y en 4 la cesárea fue electiva no programada (2%). Adicionalmente hubo 6 cesáreas por fracaso de inducción (3%), 10 cesáreas intraparto por parto estacionado (4,9%) y 12 cesáreas urgentes (5,9%).

En la **Tabla 1** se presenta la frecuencia de lesiones perineales durante el parto. 70 mujeres (32,7%) no sufrieron ningún tipo de lesión perineal (ni episiotomía ni desgarro). 72 mujeres (33,64%) tuvieron una episiotomía y, entre ellas, encontramos 4 casos con desgarro perineal de II grado y un caso con desgarro de III grado. De entre las parturientas a las que no se le realizó episiotomía, 33 mujeres (15,4%) tuvieron un desgarro perineal de I grado y 22 (10,3%) sufrieron un desgarro de II grado. No se reportaron desgarros perineales de III y IV grado.

**Tabla 1.** Características de la mujer, del parto y del recién nacido.

<b>VARIABLES.</b>	<b>Media (DT)</b>	<b>N (%)</b>
n = 214.		
EDAD (años)	32,2 (4,7)	
ESTATURA (cm)	164,8 (6,4)	
PESO MATERNO PRIMER TRIMESTRE (kg)	67,4 (12,0)	
IMC MATERNO PRIMER TRIMESTRE	24,9 (4,6)	
TABAQUISMO	26 (12)	
PARIDAD (sin contar abortos)		
Primigesta		79 (39,1)
Secundigesta		92 (45,5)
Múltipara ( $\geq 3^{\text{a}}$ gestación)		31 (15,3)
TIPO DE CONCEPCIÓN		
Natural		186 (91,6)

Inseminación artificial o fecundación <i>in vitro</i> .		17 (8,4)
<b>EMBARAZO GEMELAR</b>		
No		159 (74,6)
Sí		54 (25,4)
<b>ACTIVIDAD FÍSICA</b>		
Baja		113 (53,0)
Moderada		76 (35,7)
Alta		24 (11,3)
<b>TIPO DE PARTO</b>		
Eutócico		108 (53,2)
Instrumentado con vacuo		46 (22,7)
Instrumentado con fórceps		5 (2,5)
Cesárea		41 (20,2)
<b>LESIONES PERINEALES TRAS PARTO</b>		
No episiotomía	125 (58,4)	
No desgarro	70 (32,7)	
Desgarro I grado	33 (15,4)	
Desgarro II grado	22 (10,3)	
Episiotomía	72 (33,6)	
Sin desgarro	67 (31,3)	
Desgarro II grado	4 (1,9)	
Desgarro III grado	1 (0,5)	

DAG EN PRIMER TRIMESTRE		
DAG <sub>AC</sub> (mm)	86,9 (13,9)	
DAG <sub>AH</sub> (mm)	28,1 (6,9)	
DAG EN TERCER TRIMESTRE		
DAG <sub>AC</sub> (mm)	89,1 (13,6)	
DAG <sub>AH</sub> (mm)	27,7 (7,7)	
SEXO DEL RECIÉN NACIDO		
Mujer	109 (54,5)	
Varón	91 (45,5)	
PESO NEONATOS (g)	3277,6 (511,4)	

\*DT: Desviación típica. N: número. %: porcentaje. DAG<sub>AC</sub>: distancia anogenital ano-clítoris; DAG<sub>AH</sub>: distancia anogenital ano-horquilla.

### 5.1.2. Relaciones entre variables de interés.

En las **Tablas 2A y 2B** se recoge el análisis estadístico usando el coeficiente de correlación de Spearman para examinar las asociaciones entre las variables.

**Tabla 2A.** Correlaciones de Spearman y *p* valor en el primer trimestre (T1) de la gestación.

	Edad	Estatura	Peso	IMC	DAG <sub>AC</sub>	DAG <sub>AH</sub>
Edad	1					
Estatura	0,03 (0,70)	1				
Peso	-0,02 (0,83)	0,14 (0,04)*	1			
IMC	0,004 (0,95)	-0,28 (0,001)*	0,90 (0,001) *	1		
DAG <sub>AC</sub>	0,06 (0,40)	-0,02 (0,82)	0,39 (0,001)*	0,40 (0,001)*	1	
DAG <sub>AH</sub>	0,13 (0,06)	0,06 (0,39)	0,22 (0,002)*	0,22 (0,002)*	0,32 (0,001)*	1

\*Se muestra el coeficiente de correlación *r* (Spearman) y, entre paréntesis, el valor *p*.

\*P-valor significativo (< 0,05).

**Tabla 2B.** Correlaciones de Spearman y *p* valor en el tercer trimestre (T3) de la gestación.

	Edad	Estatura	Peso	IMC	DAG <sub>AC</sub>	DAG <sub>AH</sub>
Edad	1					
Estatura	0,03 (0,70)	1				
Peso	0,001 (0,99)	0,16 (0,04)*	1			
IMC	-0,001 (0,99)	-0,31 (0,001)*	0,87 (0,001)*	1		
DAG <sub>AC</sub>	0,04 (0,59)	0,07 (0,39)	0,36 (0,001)*	0,36 (0,001)*	1	
DAG <sub>AH</sub>	0,02 (0,80)	-0,01 (0,90)	0,15 (0,07)	0,15 (0,06)	0,27 (0,001)*	1

\*Se muestra el coeficiente de correlación *r* (Spearman) y, entre paréntesis, el valor *p*.

\* P-valor significativo (< 0,05).

Los resultados muestran que existe una asociación positiva moderada entre las variables DAG<sub>AC</sub> e IMC (en T1:  $r = 0,40$ ,  $p = 0,001$ . En T3:  $r = 0,36$ ,  $p = 0,001$ ) y entre las variables DAG<sub>AC</sub> y peso (en T1:  $r = 0,39$ ,  $p = 0,001$ ; en T3:  $r = 0,36$ ,  $p = 0,001$ ), indicando una relación positiva entre ellas.

Asimismo, las variables DAG<sub>AC</sub> y DAG<sub>AH</sub> muestran una correlación positiva significativa (en T1:  $r = 0,32$ ,  $p = 0,001$ ; en T3:  $r = 0,27$ ,  $p = 0,001$ ).

Por otro lado, encontramos una correlación entre las variables  $DAG_{AH}$  y el peso en T1 ( $r = 0,22$ ,  $p 0,002$ ) y la  $DAG_{AH}$  y el IMC en T1 ( $r = 0,22$ ,  $p 0,002$ ), mientras que la asociación entre las variables  $DAG_{AH}$  y peso y las variables  $DAG_{AH}$  e IMC resultó cercana a la significación estadística en T3 ( $r = 0,15$ ,  $p 0,07$  y  $r = 0,15$ ,  $p 0,06$ , respectivamente).

## **5.2. Relación entre DAG y episiotomía intraparto.**

El primer objetivo específico de nuestro trabajo fue estudiar la relación entre la DAG en T1 y en T3 de la gestación ( $DAG_{AC}$  y  $DAG_{AH}$ ) y la necesidad de realizar una episiotomía intraparto.

Las **Tablas 3A y 3B** presentan información sobre las medidas de la DAG en milímetros (mm) en mujeres que no recibieron episiotomía en comparación con aquellas que sí recibieron episiotomía, divididas en diferentes momentos de tiempo: T1 y T3. Para cada grupo (“No episiotomía” y “Episiotomía”) y en cada momento de tiempo (T1 y T3), se proporciona la media de la DAG junto con la desviación estándar entre paréntesis. También se incluyen los valores de  $p$  asociados con las diferencias en las medias de la DAG entre los grupos “No episiotomía” y “Episiotomía” en cada momento de tiempo.

Tanto con las mediciones del primer trimestre como con las del tercer trimestre, las mujeres en las que no se practicó una episiotomía tenían una DAG significativamente más larga que aquéllas en las que sí se realizó.

**Tabla 3A.** Comparación de medias de la DAG<sub>AC</sub> y DAG<sub>AH</sub> entre grupos “No episiotomía” y “Episiotomía” en primer trimestre (T1) y tercer trimestre (T3).

DAGs (mm)	No episiotomía (n=118) Media (DT)	Episiotomía (n=69) Media (DT)	P-valor
DAG <sub>AC</sub> en T1	89,4 (14,2)	83,9 (9,5)	<b>0,005</b>
DAG <sub>AH</sub> en T1	29,2 (6,9)	26,4 (6,3)	<b>0,006</b>
	No episiotomía (n=98)	Episiotomía (n=56)	P-valor
DAG <sub>AC</sub> en T3	94,6 (12,3)	85,1 (12,3)	<b>0,0001</b>
DAG <sub>AH</sub> en T3	30,5 (9,2)	28,0 (6,3)	0,08

\*Prueba estadística T-Student.

En concreto, se encontraron diferencias estadísticamente significativas en las medidas de la DAG<sub>AH</sub> en T1 y en las medidas de la DAG<sub>AC</sub> en T1 y T3. Es decir, las mujeres a las que se les practicó una episiotomía tenían, de media, más corta la DAG<sub>AH</sub> en T1 y la DAG<sub>AC</sub> en T1 y T3 que las mujeres a las que no se les practicó episiotomía intraparto.

Sabemos que el peso corporal puede influir en los resultados de interés, por ejemplo, en el caso de la DAG, es posible que el peso corporal afecte la tensión en los tejidos perineales y, por lo tanto, pueda modificar la DAG e influir en la necesidad o incidencia de una episiotomía durante el parto. Por este motivo, se ha realizado un análisis estadístico ajustando por peso materno, paridad, peso del recién nacido y embarazo gemelar (**Tabla 3B**).

**Tabla 3B.** Relación entre DAG<sub>AC</sub> y DAG<sub>AH</sub> en T1 y T3 con la realización o no de episiotomía. Modelo ajustado por peso.

DAG (mm)	No episiotomía (n=118) Media (EE)	Episiotomía (n=69) Media (EE)	P-valor
DAG <sub>AC</sub> en T1	88,5 (1,1)	85,5 (1,4)	0,11
DAG <sub>AH</sub> en T1	29,1 (0,63)	26,7 (0,81)	<b>0,03</b>
DAG (mm)	No episiotomía (n=98) Media (EE)	Episiotomía (n=56) Media (EE)	P-valor
DAG <sub>AC</sub> en T3	93,9 (1,2)	86,5 (1,6)	<b>0,001</b>
DAG <sub>AH</sub> en T3	30,3 (0,84)	28,2 (1,1)	0,13

\*Prueba estadística ANCOVA.

La **Tabla 3B** presenta los resultados de un análisis de covarianza (ANCOVA) aplicado a las medidas de la DAG en milímetros (mm) entre mujeres que no han recibido episiotomía y aquellas que sí la han recibido, en T1 y T3. Las medias de la DAG, junto con el error estándar (EE), se presentan para cada grupo y momento de tiempo, junto con los valores de *p* correspondientes que indican la significancia estadística de las diferencias observadas. En este caso, las variables se han ajustado por peso materno, paridad, peso del recién nacido y embarazo gemelar.

Con los datos ajustados, las dos medidas de DAG que muestran una asociación estadísticamente significativa con la realización de una episiotomía intraparto son DAG<sub>AH</sub> T1 (29 vs 26 mm) y DAG<sub>AC</sub> T3 (93 vs 87 mm).

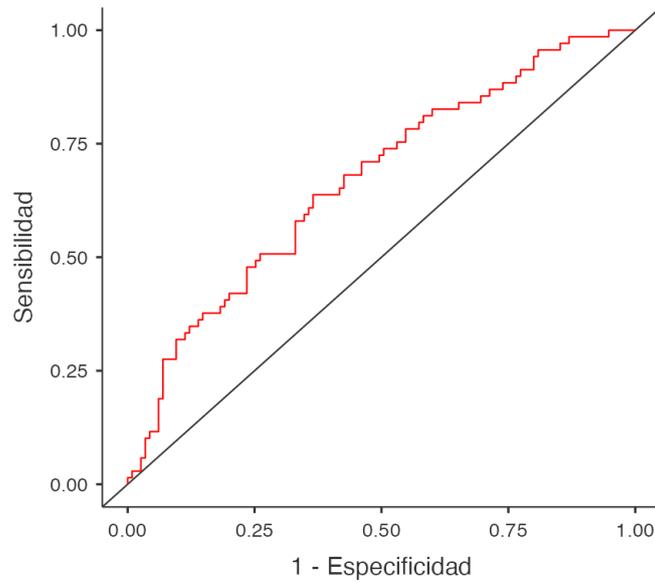
### 5.2.1. Modelo predictivo para DAG<sub>AH</sub> en T1 y episiotomía.

A continuación, se muestran los resultados del modelo predictivo de episiotomía para DAG<sub>AH</sub> en T1. En la **Tabla 4** podemos ver reflejados los resultados del análisis de la curva ROC (*Receiver Operating Characteristic*) para determinar el punto de corte óptimo de DAG<sub>AH</sub> en T1 en términos de su capacidad para distinguir entre las mujeres que precisarán una episiotomía intraparto y las que no. Encontramos un área bajo la curva (AUC: en Inglés, "Area Under the Curve") de 0,67, con una sensibilidad y especificidad de 72% y 50,5%, respectivamente.

**Tabla 4.** Punto de corte y características de la prueba para DAG<sub>AH</sub> en T1 y realización de episiotomía.

AUC	Punto de corte (mm). Índice de Yuoden	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)	VPP (%)	VPN (%)	RV+	RV-
0.669	≤25,89	72,0	50,5	71,4	51,5	1,58	0,46

\*AUC: área bajo la curva. VPP: Valor predictivo positivo. VPN: Valor predictivo negativo. RV+: Razón de verosimilitud positiva. RV-: Razón de verosimilitud negativa.



**Figura 5.** Curva ROC para  $DAG_{AH}$  en T1 y la realización de episiotomía.

La  $DAG_{AH}$  en T1 ajustada por el peso materno podría discriminar moderadamente la presencia de episiotomía. Valores por debajo de 25,89 mm podrían indicar una mayor probabilidad de realizar una episiotomía intraparto, con una sensibilidad y especificidad de 72% y 50,5%, respectivamente, y un valor predictivo positivo del 71,4%.

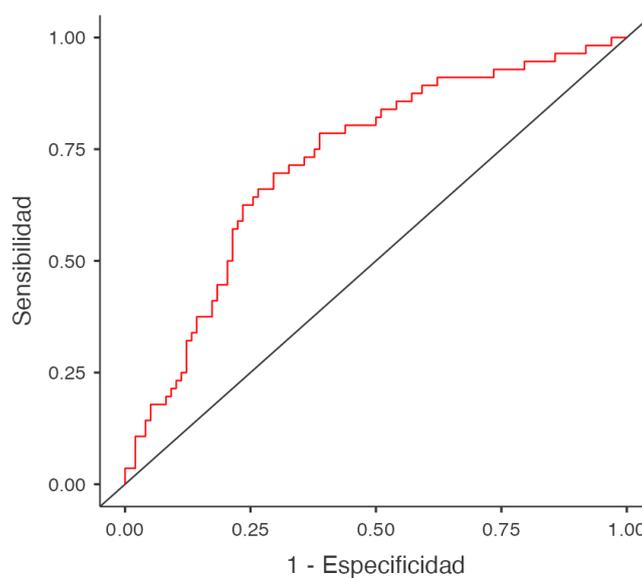
### **5.2.2. Modelo predictivo para $DAG_{AC}$ en T3 y episiotomía.**

A continuación, se muestran los resultados del modelo predictivo de episiotomía para  $DAG_{AC}$  en T3 ajustada por peso materno (**Tabla 7A** y **Figura 6**).

**Tabla 7A.** Modelo predictivo de episiotomía para DAG<sub>AC</sub> en T3 ajustado por peso materno.

AUC	Punto de corte (mm). Índice de Yuoden	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)	VPP (%)	VPN (%)	RV+	RV-
0.72	≤89,75	68,4	71,4	80,7	56,3	2,39	0,44

\*AUC: área bajo la curva. VPP: Valor predictivo positivo. VPN: Valor predictivo negativo. RV+: Razón de verosimilitud positiva. RV-: Razón de verosimilitud negativa.



**Figura 6.** Curva ROC 1 para DAG<sub>AC</sub> en T3 ajustado por peso materno y la realización de episiotomía.

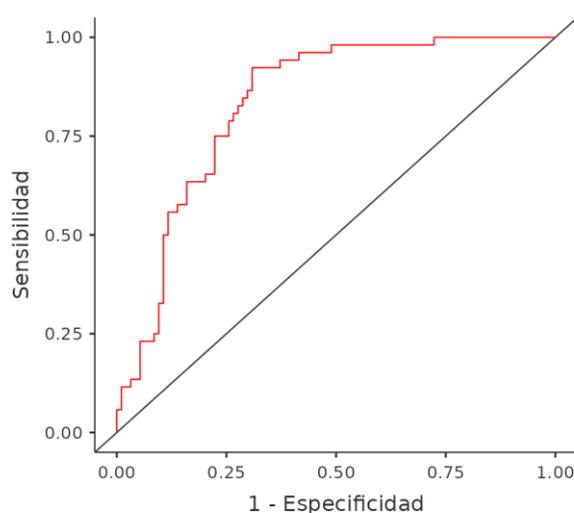
En este modelo encontramos un AUC de 0,72, con una sensibilidad y especificidad de 68,4% y 71,4%, respectivamente.

Posteriormente, realizamos otro análisis de DAG<sub>AC</sub> en T3 (prueba estadística ANCOVA) teniendo en cuenta, además del peso materno, paridad, embarazo gemelar y peso del recién nacido. Encontramos los siguientes resultados, reflejados en la **Tabla 7B**, mostrando un AUC de 0,83 (**Tabla 7B** y **Figura 7**).

**Tabla 7B.** Modelo predictivo de episiotomía para DAG<sub>AC</sub> en T3, punto de corte y características de la prueba.

AUC	Punto de corte (mm). Índice de Yuoden	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)	VPP (%)	VPN (%)	RV+	RV-
0,83	≤89,75	92,3	67,7	61,5	94,0	2,9	0,11

\*AUC: área bajo la curva. VPP: Valor predictivo positivo. VPN: Valor predictivo negativo. RV+: Razón de verosimilitud positiva. RV-: Razón de verosimilitud negativa.



**Figura 7.** Curva ROC 2 para DAG<sub>AC</sub> en T3 ajustado por peso materno, paridad y peso del recién nacido y la realización de episiotomía.

Valores por debajo de 89,75 mm en , paridad podrían indicar la necesidad de realizar una episiotomía intraparto.

### 5.3. Relación entre DAG y tipo de parto.

A continuación, se muestran los resultados de la relación entre los tipos de parto (eutócico, vaginal asistido con vacuo, vaginal asistido con fórceps y cesárea) y la DAG materna. Hemos estudiado por separado DAG<sub>AC</sub> en primer trimestre (T1), DAG<sub>AH</sub> en T1, DAG<sub>AC</sub> en tercer trimestre (T3) y DAG<sub>AH</sub> en T3.

En la **Tabla 8A** se muestra la media de la DAG<sub>AC</sub> en el T1 para diferentes tipos de finalización del parto, junto con el error estándar (EE) y el intervalo de confianza del 95% (IC 95%).

**Tabla 8A.** Relación entre DAG<sub>AC</sub> en T1 y los diferentes tipos de parto.

Tipo fin de parto	N	Media de DAG <sub>AC</sub> en T1	EE	IC 95 %
Parto Eutócico	108	88,5	1,2	86,2-90,8
Parto Vacuo	46	84,8	1,8	81,2-88,4
Parto Fórceps	5	83,5	5,3	72,9-94,0
Cesárea	41	87,6	1,9	83,7-91,4

\*EE: Error estándar.

No se aprecian diferencias significativas en las medidas de DAG<sub>AC</sub> en T1 entre los distintos tipos de finalización del parto. Valor global del test ANCOVA (p-valor global) 0,33.

A continuación, en la **Tabla 8B** se muestra la media de la DAG<sub>AH</sub> en T1 para diferentes tipos de finalización del parto.

**Tabla 8B.** Relación entre DAG<sub>AH</sub> en T1 y los diferentes tipos de parto.

Tipo fin de parto	N	Media de la DAG <sub>AH</sub> en T1	EE	IC 95 %
Parto Eutócico	108	28,4	0,67	27,0-29,7
Parto Vacuo	46	27,3	1,0	25,3-29,4
Parto Fórceps	5	26,8	3,0	20,9-32,7
Cesárea	41	29,0	1,1	26,8-31,2

\*EE: Error estándar.

No se aprecian diferencias significativas en las medidas de DAG<sub>AH</sub> en T1 entre los distintos tipos de parto. Valor global del test ANCOVA (p-valor global) 0,69.

A continuación, estudiamos las medidas de DAG en T3. La **Tabla 8C** muestra la media de la DAG<sub>AH</sub> en T3 para los diferentes tipos de finalización del parto.

**Tabla 8C.** Relación entre DAG<sub>AH</sub> en T3 y los diferentes tipos de parto.

Tipo fin de parto	N	Media de la DAG <sub>AH</sub> en T3	EE	IC 95 %
Parto Eutócico	108	31,1	0,91	29,3-32,9
Parto Vacuo	46	27,7	1,3	25,2-30,4
Parto Fórceps	5	27,8	4,1	19,8-35,9
Cesárea	41	27,8	1,5	24,9-30,8

\*EE: Error estándar.

En este caso, se aprecian diferencias significativas entre parto eutócico vs. vacuo (p-valor 0,04). Valor global del test ANCOVA (p-valor) 0.10. Es decir, las mujeres que tuvieron parto eutócico presentaban una DAG<sub>AH</sub> en T3 significativamente más larga que las mujeres que tuvieron un parto asistido con vacuo.

Por último, la **Tabla 8D** muestra la media de la DAG<sub>AC</sub> en T3 para los diferentes tipos de finalización del parto.

**Tabla 8D.** Relación entre la DAG<sub>AC</sub> en T3 y los diferentes tipos de parto.

Tipo fin de parto	N	Media de la DAG <sub>AC</sub> en T3	EE	IC 95 %
Parto Eutócico	108	93,8	1,3	91,2-96,4
Parto Vacuo	46	85,2	1,9	82,0-89,6
Parto Fórceps	5	86,4	5,9	74,7-98,1
Cesárea	41	90,9	2,2	86,7-95,3

\*EE: Error estándar.

En este caso, también se aprecian diferencias significativas entre parto eutócico vs. vacuo (p-valor < 0,001). Valor global del test ANCOVA (p-valor) 0.007. Es decir, las mujeres con parto eutócico presentaron una DAG<sub>AC</sub> en T3 significativamente más larga que las mujeres que tuvieron un parto asistido con vacuo.

Por último, hemos realizado un análisis más detallado de la relación entre la DAG<sub>AC</sub> en T3 y el tipo de parto. Hemos elegido esta medida porque es la que ha mostrado una mayor asociación con el tipo de parto en los modelos previos. Para los análisis siguientes, hemos ajustado por peso materno, paridad y peso fetal, con la intención de analizar el potencial de esta medida como herramienta clínica para predecir la evolución del parto vaginal a eutócico o distócico (instrumentado).

En la **Tabla 8E** se reflejan las medias en los dos grupos de interés: parto eutócico y parto instrumentado con vacuo o fórceps. El análisis muestra diferencias estadísticamente significativas en la DAG<sub>AC</sub> en T3 entre partos eutócicos vs no eutócicos, siendo la DAG<sub>AC</sub> menor en éstos últimos

**Tabla 8E.** Relación entre la DAG<sub>AC</sub> en T3 y partos eutócicos o vaginales instrumentados (vacuo o fórceps).

DAG (mm)	Partos eutócicos (n=78) Media (EE)	Partos vacuos o fórceps (n=40) Media (EE)	P-valor
DAG <sub>AC</sub> en T3	92,8 (1,4)	85,6 (1,9)	<b>0,004</b>

\*Prueba estadística ANCOVA.

Modelo ajustado por peso materno, paridad, peso del recién nacido y embarazo gemelar.

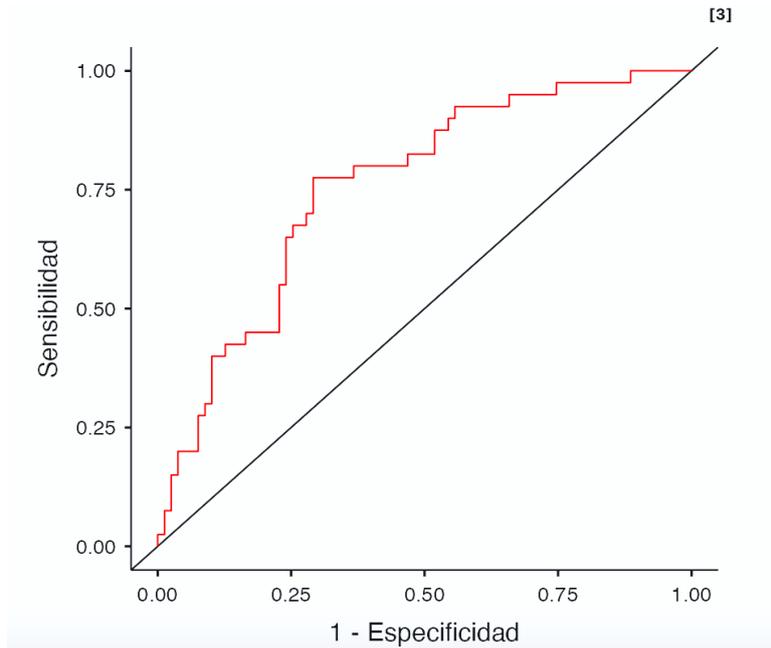
Por último, se muestran los resultados del análisis de las características como prueba diagnóstica de esta medida en la **Tabla 8F**.

**Tabla 8F.** Relación entre DAG<sub>AC</sub> en T3 y parto vaginal eutócico o instrumentado (instrumentado con vacuo o fórceps).

AUC	Punto de corte (mm). Índice de Yuoden	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)	VPP (%)	VPN (%)	RV+	RV-
0,75	≤89,4	62,5	78,2	59,5	80,3	2,9	0,48

\*AUC: Área bajo la curva. VPP: Valor predictivo positivo. VPN: Valor predictivo negativo. RV+: Razón de verosimilitud positiva. RV-: Razón de verosimilitud negativa. El punto de corte es 0,5.

Como podemos ver representado en la Figura 8, DAG<sub>AC</sub> en T3, ajustada por peso materno, paridad y peso del recién nacido, podría discriminar moderadamente la presencia de parto vaginal instrumentado con valores por debajo de 89,4 mm, con un área bajo la curva de 0,75, una sensibilidad y especificidad de 62,5 % y 78,2 %, respectivamente, y un VPN del 80,3%.



**Figura 8. Curva ROC para DAG<sub>AC</sub> en T3 ajustado por peso materno, paridad, embarazo gemelar y peso del recién nacido y realización de parto vaginal instrumentado.**

Al igual que con el resto de los cálculos realizados, hemos tenido en cuenta que algunas mujeres (menos del 10% del total) se habían sometido a técnicas de reproducción asistida y hemos comprobado que esto no afecta a los resultados.

#### **5.4. Relación entre tipo de parto y episiotomía.**

En este apartado describimos la relación entre el tipo de parto y la frecuencia de episiotomía en la población de estudio.

**Tabla 9.** Relación entre frecuencia de episiotomía y tipo de parto vaginal (eutócico o instrumentado con vacuo o fórceps).

<b>Tipo fin de parto</b>	<b>Episiotomía</b> (n=71)	<b>No episiotomía</b> (n=85)	<b>Total</b>
<b>Parto Eutócico</b>	28 (39,4%)	80 (94,1%)	108
<b>Parto Vacuo y Fórceps</b>	43 (60,6%)	5 (5,9%)	48

\*Prueba estadística aplicada Ji-cuadrado ( $p < 0.0001$ ).

Se observa una relación estadísticamente significativa entre el tipo de finalización del parto (eutócico versus vacuo/fórceps) y presentar o no episiotomía. Un parto instrumentado con vacuo o con fórceps, presenta una incidencia del 90% de episiotomía, frente al 26% del parto eutócico. Por tanto, la instrumentación se asocia con 3,5 veces más episiotomía que el parte eutócico ( $RR=3,5$ ).

### **5.5. Relación entre el nivel de actividad física materna y tipo de parto.**

A continuación, se investigó la posible asociación entre el nivel de actividad física realizado por las gestantes y el tipo de parto. Se realizó un análisis de Ji-cuadrado.

En la **Tabla 10A** se muestran los resultados del estudio realizado para determinar si existe una relación entre el nivel de actividad física materna y el tipo de parto. El parto se clasificó en cuatro categorías: parto eutócico, parto vaginal instrumentado con vacuo, parto vaginal instrumentado con fórceps y cesárea. No se muestra asociación entre el nivel de actividad física materna y el tipo de parto.

**Tabla 10A.** Relación entre nivel de actividad física y tipo de parto, cuatro categorías.

Actividad física	Tipo de parto			
	Parto eutócico (n=108)	Parto vacuo (n=46)	Parto fórceps (n=5)	Cesárea (n=41)
Baja	59	26	1	20
Moderada	38	15	2	17
Alta	12	4	2	4

\*Valor de Ji-cuadrado (p-valor= 0,43), no significativo.

En la **Tabla 10B** se muestra la relación entre el nivel de actividad física materna y el tipo de parto clasificado como parto vaginal y cesárea. El valor de Ji-cuadrado no es significativo y se concluye que no hay suficiente evidencia para afirmar que hay una asociación entre el nivel de actividad física materna y el tipo de parto (vaginal o cesárea).

**Tabla 10B.** Relación entre nivel de actividad física y tipo de parto, dos categorías.

Actividad física	Tipo de parto	
	Partos (n=159)	Cesáreas (n=41)
Baja	86	20
Moderada	55	17
Alta	18	4

\*Valor de Ji-cuadrado (p-valor= 0,71), no significativo.

## 5.6. Relación entre nivel de actividad materna y episiotomía intraparto.

Por último, se analizó el nivel de actividad física realizado por las gestantes y la frecuencia de episiotomía intraparto (en partos vaginales).

**Tabla 11.** Relación entre nivel de actividad física y episiotomía intraparto.

ACTIVIDAD FÍSICA	No episiotomía (n=124)	Episiotomía (n=71)
Baja	62 (50 %)	42 (59.2 %)
Moderada	47 (37.9 %)	22 (31.0 %)
Alta	15 (12.1 %)	7 (9.8 %)

\*Valor de Ji-cuadrado (p-valor= 0,47), no significativo.

En la **Tabla 11** podemos ver los resultados del análisis realizado, mostrando que no se encontró una asociación significativa entre el nivel de actividad física y la incidencia de episiotomía intraparto en la población estudiada.

## 6. DISCUSIÓN.

En el presente estudio se encontró una asociación negativa entre la  $DAG_{AH}$  en T1 y la frecuencia de **episiotomía** intraparto y entre la  $DAG_{AC}$  en T3 y la frecuencia de episiotomía intraparto.

Hasta ahora, sólo hemos encontrado cuatro estudios que relacionen la DAG y la frecuencia de episiotomía. En el primero, publicado en el año 2000 por *Rizk et al.* (280), se encontró una correlación entre una  $DAG_{AH}$  más corta medida al final de la gestación y mayor riesgo de episiotomía. En este caso, sólo se incluyeron mujeres primíparas y notificaron una tasa de episiotomía del 75% en el hospital en que se realizó el estudio, muy superior a la recomendada por la OMS (en torno al 10-20 % (281) y a la registrada en nuestro país en 2018, según fuentes oficiales del Ministerio de Sanidad (278), que fue del 27,52 % en hospitales públicos del Servicio Nacional de Salud.

En el segundo estudio (282), publicado en 2011 por *Eid, S.M.*, sólo se analizó el cuerpo perineal y el hiato genital de una población de 100 mujeres, no la  $DAG_{AC}$  ni la  $DAG_{AH}$ , no encontrándose una diferencia estadísticamente significativa en la incidencia de episiotomía entre el grupo de cuerpo perineal  $\leq 3,5$  cm y el grupo de cuerpo perineal  $> 3,5$  cm, aunque sí una mayor incidencia de desgarros perineales durante el parto.

En el tercer estudio (249), publicado en 2018 por *Moya-Jiménez et al.*, se tomaron diferentes medidas del periné de 119 mujeres que tuvieron un parto vaginal y se concluyó que  $DAG_{AC}$  se correlaciona mejor con el riesgo de episiotomía que la suma de “gh + pb”(hiato genital + cuerpo perineal) en mujeres embarazadas. Estas medidas se tomaron justo antes del parto. En las curvas ROC, se calculó un área bajo la curva de 0,62 [0,504–0,737] con una sensibilidad y especificidad de 0,55 y 0,70, respectivamente, con un punto de corte óptimo de 93 mm para  $DAG_{AC}$ .

En el último estudio (283), publicado en 2022 por *Radnia et al.*, se analizó la DAG<sub>AC</sub> de 372 mujeres primigestas justo antes del parto y se concluyó que una DAG<sub>AC</sub> menor de 9,25 cm (punto de corte) aumentaba significativamente el riesgo de episiotomía. En este estudio, podemos encontrar que la tasa de episiotomía fue del 86% (recordamos que se trata de una tasa muy superior a la recomendada y a la de nuestro estudio, que fue del 32,7%). Además, en el estudio referenciado, todas las mujeres a las que no se les practicó una episiotomía sufrieron un desgarro perineal de alto grado (grado III o IV). Esto nos hace pensar que las prácticas obstétricas en esta población son muy diferentes de las nuestras y que los resultados que obtuvieron podrían no ser extrapolables.

Por otra parte, a diferencia de los estudios comentados, en el nuestro hemos podido estudiar la DAG a lo largo del embarazo, además de su relación con la probabilidad de episiotomía. Hemos podido encontrar que, en nuestra población, el modelo predictivo para DAG<sub>AC</sub> en tercer trimestre muestra un área bajo la curva de 0,83 con una sensibilidad y especificidad de 0,92 y 0,68, respectivamente, al ajustar el modelo por peso materno, paridad, gestación múltiple y peso fetal, obteniendo un VPN (valor predictivo negativo) del 94%. Todo ello con un punto de corte de 89,75 mm.

Es interesante comentar que en nuestra muestra no hemos registrado desgarros obstétricos de alto grado (grado IIIc y IV), lo que podría deberse a que la indicación de episiotomía con la intención de evitar estos desgarros es adecuada, aunque algo superior a la recomendada por la OMS.

En lo referente a la **relación estudiada entre la DAG y el parto vaginal eutócico o instrumentado**, sólo conocemos un estudio publicado en el año 2000 por *Rizk et al.* (280) que ha evaluado la DAG<sub>AH</sub> al inicio del parto y encontró inicialmente una

correlación entre una DAG<sub>AH</sub> más corta y: mayor riesgo de episiotomía, mayor riesgo de desgarro perineal y mayor tasa de parto instrumentado. Sin embargo, en el modelo ajustado por variables como el peso fetal no se encontró una relación estadísticamente significativa entre la DAG<sub>AH</sub> y el tipo de finalización del parto. En nuestro estudio, sin embargo, hemos encontrado que existe una relación positiva y estadísticamente significativa entre la DAG<sub>AH</sub> y la DAG<sub>AC</sub> en tercer trimestre (T3) y la frecuencia de parto vaginal eutócico. Más concretamente, en el modelo predictivo realizado para el estudio de DAG<sub>AC</sub> en T3, ajustada por peso materno, paridad y peso del recién nacido, podría discriminar moderadamente la presencia de parto vaginal instrumentado con valores por debajo de 89,4 mm, encontrando un área bajo la curva de 0,75, con una sensibilidad y especificidad del 62,5% y el 78,2%, respectivamente, y un VPN del 80%.

Estos resultados son coherentes con otros estudios publicados hasta la fecha que indican una relación entre la DAG más corta y un aumento del tiempo de duración de la segunda fase del parto (desde la dilatación completa hasta la salida de la cabeza fetal) (249,284). En este último estudio, *Rizk et al.*(284) encontraron una correlación entre una segunda etapa del trabajo de parto más larga y un perineo corto, pero los autores no observaron una correlación con el riesgo de episiotomía.

La relación que podemos establecer entre una segunda fase del parto más larga y un parto instrumentado con vacío o fórceps es que estos instrumentos se utilizan cuando el parto tiene una evolución tórpida y no puede completarse en tiempo y forma adecuados de manera natural, lo que conocemos como parto distócico. La prolongación de la segunda fase del parto constituye una indicación para aplicar instrumentos del parto. Es decir, ambas variables (prolongación de la segunda fase del parto y parto instrumentado) están íntimamente relacionadas en la práctica clínica diaria.

Ya que hemos podido establecer una relación entre una DAG más corta y la prolongación de la segunda fase del parto y también entre una DAG más corta y la frecuencia de parto vaginal instrumentados, sería conveniente orientar los estudios futuros de este a campo a averiguar si la DAG podría relacionarse de alguna manera con las dimensiones del canal del parto (pelvis ósea materna, canal blando, etc.) y si podríamos utilizar esta herramienta antropométrica para conocer mejor los mecanismos del parto y predecir su desenlace desde las etapas más tempranas del mismo (por ejemplo, saber cuál es la probabilidad de que un parto finalice de forma eutócica, instrumentada o en cesárea). Por supuesto, debemos tener en cuenta que las distocias del parto no son las únicas indicaciones de instrumentación del parto vaginal ni de cesárea, ya que podemos encontrar situaciones en las que las indicaciones clínicas sean otras, como riesgo de pérdida de bienestar fetal o materno, por diferentes causas médicas.

Por otro lado, en nuestro estudio hemos podido confirmar que el **tipo de parto se correlaciona con la frecuencia de episiotomía**. Hemos encontrado que hay una relación estadísticamente significativa entre el tipo de finalización del parto (eutócico versus parto instrumentado con vacío o fórceps) y presentar o no episiotomía. Concretamente, la instrumentación se asocia con 3,5 veces más episiotomía que el parto eutócico. Estos datos son coherentes con los registrados en la bibliografía (257,262,268,274), donde se reconoce ampliamente que el parto instrumentado es un factor de riesgo para episiotomía.

Por último, en nuestro estudio acerca de la relación entre el **nivel de actividad física** materna y su relación con la frecuencia de episiotomía o el tipo de parto (eutócico, vaginal instrumentado o cesárea) no hemos encontrado diferencias estadísticamente

significativas. Este resultado coincide con el estudio publicado en 2021 por *Ghandali et al.* (285), donde participaron 110 mujeres primigestas y se analizó la relación entre la práctica regular de ejercicios de Pilates y los resultados del parto. No encontraron relación estadísticamente significativa entre la práctica del ejercicio y el tipo de parto, ni tampoco entre la práctica de ejercicio y la frecuencia de episiotomía. Sin embargo, sí que encontraron que las mujeres que practicaban Pilates registraron menor dolor durante el parto, menor duración de la segunda etapa del parto y reportaron una mayor satisfacción con la experiencia del parto. Estos resultados difieren de los publicados por *Wang et al.* en 2022 (286), que no encontraron relación en la duración del parto, los resultados perinatales de los recién nacidos (peso, edad gestacional...) de las mujeres que realizaban ejercicio físico regular y las que no; en esta revisión no se estudió la relación con la episiotomía intraparto. Sin embargo, una revisión sistemática publicada en 2023 por *Zhang et al.* (287), sí que encontró diferencias significativas en la tasa de cesáreas y de parto instrumentado, que fueron menores en las mujeres que realizaban ejercicio físico de manera regular.

Así, encontramos interesante continuar con el estudio de este campo, buscando la relación que pueda existir entre el nivel de actividad física o los ejercicios adecuados para mejorar los resultados del parto y los resultados perinatales.

## 7. CONCLUSIONES.

Nuestros resultados sugieren que una DAG<sub>AC</sub> acortada en tercer trimestre podría discriminar moderadamente la necesidad de una episiotomía intraparto y también la necesidad de instrumentación del parto. Los partos instrumentados tienen una mayor probabilidad de episiotomía. No hemos encontrado asociación entre el nivel de actividad física materna y el tipo de parto ni entre el nivel de actividad física materna y la probabilidad de episiotomía intraparto.

Un modelo predictivo que incluya más variables antropométricas, ya no sólo maternas, sino también fetales (por ejemplo, circunferencia cefálica o diámetro biparietal del feto intraparto) podría ayudar a mejorar la sensibilidad y especificidad de nuestro modelo predictivo, lo que supone una línea de investigación muy interesante que podría dar lugar a datos objetivos susceptibles de ser incluidos en documentos de consenso o guías clínicas, tanto sobre la necesidad de realizar una episiotomía intraparto como sobre la probabilidad de tener que instrumentar un parto vaginal.

La DAG, por tanto, constituye una medida antropométrica que podría servir como herramienta clínica en paritorio para planificar el parto con antelación, reduciendo la subjetividad en la decisión de realizar una episiotomía o un parto instrumental y mejorar los resultados del parto tanto para las madres como para los recién nacidos.

## 8. BIBLIOGRAFÍA.

1. Valero Cabello E. Antropometría. Cent Nac Nuevas Tecnol Inst Nac Segur e Hig en el Trab. 2008;1–21.
2. Eisenberg ML, Shy M, Chanc Walters R, Lipshultz LI. The relationship between anogenital distance and azoospermia in adult men. *Int J Androl*. 2012;35(5):726–30.
3. Eisenberg ML, Shy M, Herder D, Walters RC, Lipshultz LI. The relationship between anogenital distance and the efficacy of varicocele repair. *BJU Int*. 2012;110(11 C):927–30.
4. Hsieh MH, Breyer BN, Eisenberg ML, Baskin LS. Associations among hypospadias, cryptorchidism, anogenital distance, and endocrine disruption. *Curr Urol Rep*. 2008;9(2):137–42.
5. 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(7):958–63.
6. Mendiola J, Roca M, Mínguez-Alarcón L, Mira-Escolano MP, López-Espín JJ, Barrett ES, et al. Anogenital distance is related to ovarian follicular number in young Spanish women: a cross-sectional study. *Environ Health*. 2012;11:7–14.
7. Sánchez-Ferrer ML, Mendiola J, Jiménez-Velázquez R, Cánovas-López L, Corbalán-Biyang S, Hernández-Peñalver AI, et al. Investigation of anogenital distance as a diagnostic tool in endometriosis. *Reprod Biomed Online* [Internet]. 2017;34(4):375–82. Available from:

<http://dx.doi.org/10.1016/j.rbmo.2017.01.002>

8. Mendiola J, Oñate-Celdrán J, Samper-Mateo P, Arense-Gonzalo JJ, Torres-Roca M, Sánchez-Rodríguez C, et al. Comparability and reproducibility of adult male anogenital distance measurements for two different methods. *Andrology*. 2016;4(4):626–31.
9. Salazar-Martinez E, Romano-Riquer P, Yanez-Marquez E, Longnecker MP, Hernandez-Avila M. Anogenital distance in human male and female newborns: A descriptive, cross-sectional study. *Environ Heal A Glob Access Sci Source*. 2004;3:1–6.
10. Swan SH, Main KM, Liu F, Stewart SL, Kruse RL, Calafat AM, et al. Decrease in anogenital distance among male infants with prenatal phthalate exposure. *Environ Health Perspect*. 2005;113(8):1056–61.
11. Sánchez-Ferrer ML, Prieto-Sánchez MT, Moya-Jiménez LC, Adoamnei E, Mendiola J, Torres-Cantero AM. Comparability between adult female anogenital distance and perineal measurements standardized by POP-Q system (GH and PB). *Neurourol Urodyn*. 2018;37(8):2847–53.
12. Reisner SH, Sivan Y, Nitzan M, Merlob P. Determination of anterior displacement of the anus in newborn infants and children. *Pediatrics*. 1984;73(2):216–7.
13. Sánchez-Ferrer ML, Moya-Jiménez LC, Mendiola J. Comparación de la distancia anogenital y antropometría del periné en pacientes con y sin prolapso de órganos pélvicos. *Actas Urol Esp [Internet]*. 2016;40(10):628–34. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.acuro.2016.04.004>

14. Bump RC, Mattiasson A, Bo K, Brubaker LP, DeLancey JOL, Klarskov P, et al. The standardization of terminology of female pelvic organ prolapse and pelvic floor dysfunction. *Am J Obstet Gynecol.* 1996;175(1):10–7.
15. Dean A, Smith LB, Macpherson S, Sharpe RM. The effect of dihydrotestosterone exposure during or prior to the masculinization programming window on reproductive development in male and female rats. *Int J Androl.* 2012;35(3):330–9.
16. Dean A, Sharpe RM. Anogenital distance or digit length ratio as measures of fetal androgen exposure: Relationship to male reproductive development and its disorders. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(6):2230–8.
17. Welsh M, Saunders PTK, Fisker M, Scott HM, Hutchison GR, Smith LB, et al. Identification in rats of a programming window for reproductive tract masculinization, disruption of which leads to hypospadias and cryptorchidism. *J Clin Invest.* 2008;118(4):1479–90.
18. Sathyanarayana S, Beard L, Zhou C, Grady R. Measurement and correlates of anogenital distance in healthy, newborn infants. *Int J Androl.* 2010;33(2):317–23.
19. Domenici L, Musella A, Bracchi C, Lecce F, Schiavi MC, Colagiovanni V, et al. Comparison of Anogenital Distance and Correlation with Vulvo-vaginal Atrophy: A Pilot Study on Premenopausal and Postmenopausal Women. *J Menopausal Med.* 2018;24(2):108.
20. Gilboa Y, Kivilevitch Z, Oren M, Cohen YP, Katorza E, Achiron R. Anogenital distance in male and female fetuses at 20 to 35 weeks of gestation: Centile charts and reference ranges. *Prenat Diagn.* 2014;34(10):946–51.

21. Arfi A, Cohen J, Canlorbe G, Bendifallah S, Thomassin-Naggara I, Darai E, et al. First-trimester determination of fetal gender by ultrasound: Measurement of the ano-genital distance. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* [Internet]. 2016;203:177–81. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejogrb.2016.06.001>
22. Liu C, Xu X, Huo X. Anogenital distance and its application in environmental health research. *Environ Sci Pollut Res*. 2014;21(8):5457–64.
23. Barrett ES, Parlett LE, Sathyanarayana S, Liu F, Redmon JB, Wang C, et al. Prenatal exposure to stressful life events is associated with masculinized anogenital distance (AGD) in female infants. *Physiol Behav* [Internet]. 2013;114–115(2013):14–20. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.physbeh.2013.03.004>
24. Sheinberg R, Siegel E, Keidar R, Mandel D, Lubetzky R, Kohn E, et al. Associations between intrauterine exposure to polychlorinated biphenyls on neonatal ano-genital distance. *Reprod Toxicol*. 2020;96:67–75.
25. Miao M, Yuan W, He Y, Zhou Z, Wang J, Gao E, et al. In utero exposure to bisphenol-A and anogenital distance of male offspring. *Birth Defects Res Part A - Clin Mol Teratol*. 2011;91(10):867–72.
26. Barrett ES, Sathyanarayana S, Mbowe O, Thurston SW, Redmon JB, Nguyen RHN, et al. First-trimester urinary bisphenol a concentration in relation to anogenital distance, an androgen-sensitive measure of reproductive development, in infant girls. *Environ Health Perspect*. 2017;125(7):1–8.
27. Swan SH, Sathyanarayana S, Barrett ES, Janssen S, Liu F, Nguyen RHN, et al. First trimester phthalate exposure and anogenital distance in newborns. *Hum*

- Reprod. 2015;30(4):963–72.
28. Huang PC, Kuo PL, Chou YY, Lin SJ, Lee CC. Association between prenatal exposure to phthalates and the health of newborns. *Environ Int* [Internet]. 2009;35(1):14–20. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.envint.2008.05.012>
  29. Martino-Andrade AJ, Liu F, Sathyanarayana S, Barrett ES, Redmon JB, Nguyen RHN, et al. Timing of prenatal phthalate exposure in relation to genital endpoints in male newborns. *Andrology*. 2016;4(4):585–93.
  30. Di Nisio A, Sabovic I, Valente U, Tescari S, Rocca MS, Guidolin D, et al. Endocrine disruption of androgenic activity by perfluoroalkyl substances: Clinical and experimental evidence. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019;104(4):1259–71.
  31. Lind DV, Priskorn L, Lassen TH, Nielsen F, Kyhl HB, Kristensen DM, et al. Prenatal exposure to perfluoroalkyl substances and anogenital distance at 3 months of age in a Danish mother-child cohort. *Reprod Toxicol* [Internet]. 2017;68:200–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.reprotox.2016.08.019>
  32. Li J, Yang L, He G, Wang B, Miao M, Ji H, et al. Association between prenatal exposure to perfluoroalkyl substances and anogenital distance in female neonates. *Ecotoxicol Environ Saf* [Internet]. 2022;245(April):114130. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2022.114130>
  33. Fisher BG, Thankamony A, Hughes IA, Ong KK, Dunger DB, Acerini CL. Prenatal paracetamol exposure is associated with shorter anogenital distance in male infants. *Hum Reprod*. 2016;31(11):2642–50.
  34. Navarro-Lafuente F, Arenal-Gonzalo JJ, Adoamnei E, Prieto-Sánchez MT,

- Sánchez-Ferrer ML, García-Marcos L, et al. Is maternal use of paracetamol during pregnancy associated with anogenital distance in male newborns? The results from the nela birth cohort. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(12):1–11.
35. Jeje SO, Raji Y. Maternal treatment with dexamethasone during gestation alters sexual development markers in the F1 and F2 male offspring of Wistar rats. *J Dev Orig Health Dis*. 2017;8(1):101–12.
36. de Barros JWF, Borges C dos S, Missassi G, Pacheco TL, De Grava Kempinas W. Impact of intrauterine exposure to betamethasone on the testes and epididymides of prepubertal rats. *Chem Biol Interact [Internet]*. 2018;291(February):202–11. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2018.06.030>
37. National Toxicology Program. NTP Research Report on the Scoping Review of Prenatal Exposure to Progestogens and Adverse Health Outcomes: Research Report 17. North Carolina, USA: National Toxicology Program.; 2020.
38. Johansson HKL, Christiansen S, Draskau MK, Svingen T, Boberg J. Classical toxicity endpoints in female rats are insensitive to the human endocrine disruptors diethylstilbestrol and ketoconazole. *Reprod Toxicol [Internet]*. 2021;101:9–17. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2021.01.003>
39. Draskau MK, Rosenmai AK, Scholze M, Pedersen M, Boberg J, Christiansen S, et al. Human-relevant concentrations of the antifungal drug clotrimazole disrupt maternal and fetal steroid hormone profiles in rats. *Toxicol Appl Pharmacol [Internet]*. 2021;422(March):115554. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.taap.2021.115554>
40. Kizilay D, Aydin C, Aygün A, Tuhan H, Olukman Ö. Prenatal smoke exposure is

- associated with increased anogenital distance in female infants: a prospective case-control study. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2021;34(1):79–88.
41. Fowler PA, Bhattacharya S, Flannigan S, Drake AJ, O’Shaughnessy PJ. Maternal cigarette smoking and effects on androgen action in male offspring: Unexpected effects on second-trimester anogenital distance. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(9):1502–6.
  42. Fowler PA, Filis P, Bhattacharya S, Le Bizec B, Antignac JP, Morvan ML, et al. Human anogenital distance: An update on fetal smoke-exposure and integration of the perinatal literature on sex differences. *Hum Reprod.* 2016;31(2):463–72.
  43. Xia R, Jin L, Li D, Liang H, Yang F, Chen J, et al. Association Between Paternal Alcohol Consumption Before Conception and Anogenital Distance of Offspring. *Alcohol Clin Exp Res.* 2018;
  44. Ben-Avraham S, Kohn E, Tepper S, Lubetzky R, Mandel D, Berkovitch M, et al. Ultra-processed food (UPF) intake in pregnancy and maternal and neonatal outcomes. *Eur J Nutr [Internet].* 2023;62(3):1403–13. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00394-022-03072-x>
  45. Papadopoulou E, Vafeiadi M, Agramunt S, Mathianaki K, Karakosta P, Spanaki A, et al. Maternal diet, prenatal exposure to dioxins and other persistent organic pollutants and anogenital distance in children. *Sci Total Environ [Internet].* 2013;461–462:222–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.scitotenv.2013.05.005>
  46. Peters HE, Laeven CHC, Trimbos CJMA, van de Ven PM, Verhoeven MO, Schats R, et al. Anthropometric biomarkers for abnormal prenatal reproductive hormone

- exposure in women with Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser syndrome, polycystic ovary syndrome, and endometriosis. *Fertil Steril* [Internet]. 2020;114(6):1297–305. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2020.06.029>
47. Callegari C, Everett S, Ross M, Brasel JA. Anogenital ratio: Measure of fetal virilization in premature and full-term newborn infants. *J Pediatr*. 1987;111(2):240–3.
  48. Jiang D, Geng H, Lin H, Xi-na Y, Zhang X, Yang S, et al. [Relationship between anogenital distance and cryptorchidism in human newborns]. *Zhonghua Nan Ke Xue*. 2015;5(21):432–5.
  49. Alaei E, Gharib MJ, Fouladinejad M. Penile length and anogenital distance in male newborns from different Iranian ethnicities in Golestan Province. *Iran Red Crescent Med J*. 2014;16(12):12–5.
  50. Hsieh MH, Eisenberg ML, Hittelman AB, Wilson JM, Tasian GE, Baskin LS. Caucasian male infants and boys with hypospadias exhibit reduced anogenital distance. *Hum Reprod*. 2012;27(6):1577–80.
  51. O’Kelly F, DeCotiis K, Zu’bi F, Farhat WA, Koyle MA. Increased hand digit length ratio (2D:4D) is associated with increased severity of hypospadias in pre-pubertal boys. *Pediatr Surg Int* [Internet]. 2020;36(2):247–53. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00383-019-04600-3>
  52. Priskorn L, Kreiberg M, Bandak M, Lauritsen J, Daugaard G, Petersen JH, et al. Testicular cancer survivors have shorter anogenital distance that is not increased by 1 year of testosterone replacement therapy. *Hum Reprod*. 2021;36(9):2443–51.

53. Kim TH, Lee HH, Kim JM, Yang YJ, Kim SY, Hong YP. The routine value of anogenital distance as an anthropometric measurement in newborns. *Clin Exp Obstet Gynecol.* 2014;41(3):283–7.
54. Ortega-García JA, Olano-Soler HA, Martínez-Álvarez A, Campillo-López F, Gomariz-Peñalver V, Mendiola-Olivares J, et al. Breastfeeding duration and anogenital distance in 2-year-old infants. *Breastfeed Med.* 2016;11(7):350–5.
55. Jain VG, Singal AK. Shorter anogenital distance correlates with undescended testis: A detailed genital anthropometric analysis in human newborns. *Hum Reprod.* 2013;28(9):2343–9.
56. Romano-Riquer SP, Hernández-Ávila M, Gladen BC, Cupul-Uicab LA, Longnecker MP. Reliability and determinants of anogenital distance and penis dimensions in male newborns from Chiapas, Mexico. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2007;21(3):219–28.
57. Kareem AJ, Owa JA, Elusiyan JBE. Estimations of total serum testosterone levels in Nigerian term neonates at birth using anogenital distance measurements. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2020;33(5):631–8.
58. Eisenberg ML, Hsieh TC, Lipshultz LI. The relationship between anogenital distance and age. *Andrology.* 2013;1(1):90–3.
59. Greenham LW, Greenham V. Sexing mouse pups. *Lab Anim.* 1977;11(3):181–4.
60. Marois G. [Action of progesterone, testosterone and estradiol on the anogenital distance and somatic sexual differentiation in rats]. *Biol Med (Paris).* 1968;57(1):44–90.

61. Mendiola J, Melgarejo M, Moñino-García M, Cutillas-Tolín A, Noguera-Velasco JA, Torres-Cantero AM. Is anogenital distance associated with semen quality in male partners of subfertile couples? *Andrology*. 2015;3(4):672–6.
62. 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(5):1–7.
63. Priskorn L, Bang AK, Nordkap L, Krause M, Mendiola J, Jensen TK, et al. Anogenital distance is associated with semen quality but not reproductive hormones in 1106 young men from the general population. *Hum Reprod*. 2019;34(1):12–24.
64. López-Espín JJ, Pérez-Palazón C, Maldonado-Cárceles AB, Román-Arias JD, Mendiola J, Torres-Cantero AM. Anogenital distance and variability in semen parameters. *Syst Biol Reprod Med [Internet]*. 2018;64(1):71–9. Available from: <https://doi.org/10.1080/19396368.2017.1401682>
65. Parra MD, Mendiola J, Jørgensen N, Swan SH, Torres-Cantero AM. Anogenital distance and reproductive parameters in young men. *Andrologia*. 2016;48(1):3–10.
66. Zhou N, Sun L, Yang H, Chen Q, Wang X, Yang H, et al. Anogenital distance is associated with serum reproductive hormones, but not with semen quality in young men. *Hum Reprod*. 2016;31(5):958–67.
67. Madvig F, Pedersen MK, Urhoj SK, Bräuner EV, Jørgensen N, Priskorn L. Anogenital distance, male factor infertility and time to pregnancy. *Andrology*. 2022;10(4):686–93.

68. Castaño-Vinyals G, Carrasco E, Lorente JA, Sabaté Y, Cirac-Claveras J, Pollán M, et al. Anogenital distance and the risk of prostate cancer. *BJU Int.* 2012;110(11 B):7–10.
69. Oñate-Celdrán J, Areñse-Gonzalo JJ, Mendiola-Olivares J, Samper-Mateo P, Sánchez-Rodríguez C, García-Escudero D, et al. EL CÁNCER DE PRÓSTATA ESTÁ ASOCIADO CON LA DISTANCIA ANOGENITAL, UN BIOMARCADOR DEL AMBIENTE ANDROGÉNICO PRENATAL. *Arch Españoles Urol.* 2019;72(1):9–15.
70. Maldonado-Cárceles AB, Sánchez-Rodríguez C, Vera-Porras EM, Areñse-Gonzalo JJ, Oñate-Celdrán J, Samper-Mateo P, et al. Anogenital Distance, a Biomarker of Prenatal Androgen Exposure Is Associated With Prostate Cancer Severity. *Prostate.* 2017;77(4):406–11.
71. Sánchez-rodríguez C, Oñate-celdrán J, García-escudero D, Samper- P, Sánchez-rodríguez C. RELACIÓN ENTRE DISTANCIA ANOGENITAL Y PRONÓSTICO DEL CÁNCER DE PRÓSTATA. *Urol Oncológica.* 2018;71(7):575–82.
72. Fabregues F, Gonzalez-Foruria I, Peñarrubia J, Carmona F. Ovarian response is associated with anogenital distance in patients undergoing controlled ovarian stimulation for IVF. *Hum Reprod.* 2018;33(9):1696–704.
73. Dural O, Kurbanova T, Yasa C, Ugurlucan FG, Selvi E, Ozdemir PK, et al. Idiopathic primary ovarian insufficiency is associated with anogenital distance, a marker for prenatal environment. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol [Internet].* 2021;258:304–8. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2021.01.017>

74. Lee D, Kim T-H, Lee H-H, Kim J-M, Jeon D-S, Kim Y-S. A Pilot Study of the Impacts of Menopause on the Anogenital Distance. *J Menopausal Med.* 2015;21(1):41.
75. Mendiola J, Sánchez-Ferrer ML, JimCrossed Dénez-Velázquez R, Cánovas-López L, Hernández-Peñalver AI, Corbalán-Biyang S, et al. Endometriomas and deep infiltrating endometriosis in adulthood are strongly associated with anogenital distance, a biomarker for prenatal hormonal environment. *Hum Reprod.* 2016;31(10):2377–83.
76. Buggio L, Somigliana E, Sergenti G, Ottolini F, Dridi D, Vercellini P. Anogenital Distance and Endometriosis: Results of a Case–Control Study. *Reprod Sci [Internet].* 2022;29(12):3508–15. Available from: <https://doi.org/10.1007/s43032-022-01009-7>
77. Hernández-Peñalver AI, Sánchez-Ferrer ML, Mendiola J, Adoamnei E, Prieto-Sánchez MT, Corbalán-Biyang S, et al. Assessment of anogenital distance as a diagnostic tool in polycystic ovary syndrome. *Reprod Biomed Online.* 2018;37(6):741–9.
78. Pan Z, Zhu F, Zhou K. A Systematic Review of Anogenital Distance and Gynecological Disorders: Endometriosis and Polycystic Ovary Syndrome. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021;12(July):1–8.
79. Wu Y, Zhong G, Chen S, Zheng C, Liao D, Xie M. Polycystic ovary syndrome is associated with anogenital distance, a marker of prenatal androgen exposure. *Hum Reprod.* 2017;32(4):937–43.
80. Sánchez-Ferrer ML, Mendiola J, Hernández-Peñalver AI, Corbalán-Biyang S,

- Carmona-Barnosi A, Prieto-Sánchez MT, et al. Presence of polycystic ovary syndrome is associated with longer anogenital distance in adult Mediterranean women. *Hum Reprod.* 2017;32(11):2315–23.
81. Prieto-Sánchez MT, Hernández-Peñalver AI, Sánchez-Ferrer ML, Mendiola J, Torres-Cantero AM. Anogenital distance and anti-Müllerian hormone combined improves the diagnosis of polycystic ovary syndrome. *Hum Fertil [Internet]*. 2022;25(2):274–82. Available from: <https://doi.org/10.1080/14647273.2020.1795574>
82. Simsir C, Pekcan MK, Aksoy RT, Ecemis T, Coskun B, Kilic SH, et al. The ratio of anterior anogenital distance to posterior anogenital distance: A novel-biomarker for polycystic ovary syndrome. *J Chinese Med Assoc.* 2019;82(10):782–6.
83. Barrett ES, Hoeger KM, Sathyanarayana S, Abbott DH, Redmon JB, Nguyen RHN, et al. Anogenital distance in newborn daughters of women with polycystic ovary syndrome indicates fetal testosterone exposure. *J Dev Orig Health Dis.* 2018;9(3):307–14.
84. Perlman S, Toledano Y, Kivilevitch Z, Halevy N, Rubin E, Gilboa Y. Foetal sonographic anogenital distance is longer in polycystic ovary syndrome mothers. *J Clin Med.* 2020;9(9):1–8.
85. Volloyhaug I, Wong V, Shek KL, Dietz HP. Does levator avulsion cause distension of the genital hiatus and perineal body? *Int Urogynecol J.* 2013;24(7):1161–5.
86. Lince SL, Van Kempen LC, Vierhout ME, Kluivers KB. A systematic review of clinical studies on hereditary factors in pelvic organ prolapse. *Int Urogynecol J.* 2012;23(10):1327–36.

87. Sánchez-Ferrer ML, Prieto-Sánchez MT, Moya-Jiménez C, Mendiola J, García-Hernández CM, Carmona-Barnosi A, et al. Anogenital distance and perineal measurements of the pelvic organ prolapse (POP) quantification system. *J Vis Exp*. 2018;2018(139):1–7.
88. Hurtig AL, Rosenthal IM. Psychological findings in early treated cases of female pseudohermaphroditism caused by virilizing congenital adrenal hyperplasia. *Arch Sex Behav*. 1987;16(3):209–23.
89. Oberfield SE, Mondok A, Shahrivar F, Klein JF, Levine LS. Clitoral Size in Full-Term Infants. *Am J Perinatol*. 1989;6(4):453–4.
90. Verkauf B, Von Thron J, O'Brien W. Clitoral size in normal women. *Obs Gynecol*. 1992;80(1):41–4.
91. M. Weber A, D. Walters M, R. Schover L, Mitchinson A. Vaginal anatomy and sexual function. *Obstet Gynecol*. 1995;86(6):946–9.
92. O'Connell H, Hutson J, Anderson C, Plenter R. Anatomical relationship between the clitoris and urethra. *J Urol*. 1998;159(6):1892–7.
93. Choi H, Kim K. A new method for aesthetic reduction of labia minora (the deepithelialized reduction of labioplasty). *Plast Reconstr Surg*. 2000;105(1):419–22.
94. Creighton SM, Minto CL, Steele SJ, Garrett E, Hospital A, All UK. Objective cosmetic and anatomical outcomes at adolescence of feminising surgery for ambiguous genitalia done in childhood Cold feet and prolonged sleep-onset latency in vasospastic syndrome. *Lancet*. 2001;358:124–5.

95. Sharpe RM. Androgens and the masculinization programming window: human–rodent differences. *Biochem Soc Trans.* 2020;48(4):1725–35.
96. Manning JT, Scutt D, Wilson J, Lewis-Jones DI. The ratio of 2nd to 4th digit length: A predictor of sperm numbers and concentrations of testosterone, luteinizing hormone and oestrogen. *Hum Reprod.* 1998;13(11):3000–4.
97. McIntyre MH. The use of digit ratios as markers for perinatal androgen action. *Reprod Biol Endocrinol.* 2006;4:1–9.
98. Zheng Z, Cohn M. Developmental basis of sexually dimorphic digit ratios. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2011;108(39):16289–94.
99. Welsh M, Suzuki H, Yamada G. The masculinization programming window. *Endocr Dev.* 2014;27(Md):17–27.
100. Nieto Díaz A, Quiñonero Rubio JM, Cascales Campos PA. *Obstetricia y Ginecología.* 1st ed. Murcia (España): Elsevier; 2022. 342–346 p.
101. Taylor HS, Pal L, Seli E. *Endocrinología ginecológica clínica y esterilidad.* 9th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2020.
102. Taylor H, Pal L, Sell E. Speroff. *Endocrinología ginecológica clínica y esterilidad.* 9th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer Health; 2020. 253–263 p.
103. MacLeod DJ, Sharpe RM, Welsh M, Fiskén M, Scott HM, Hutchison GR, et al. Androgen action in the masculinization programming window and development of male reproductive organs. *Int J Androl.* 2010;33(2):279–87.
104. Veiga-Lopez A, Steckler TL, Abbott DH, Welch KB, MohanKumar PS, Phillips

- DJ, et al. Developmental programming: Impact of excess prenatal testosterone on intrauterine fetal endocrine milieu and growth in sheep. *Biol Reprod.* 2011;84(1):87–96.
105. Buser MC, Abadin HG, Irwin JL, Pohl HR. Windows of sensitivity to toxic chemicals in the development of reproductive effects: an analysis of ATSDR's toxicological profile database. *Int J Environ Health Res.* 2018;28(5):553–78.
106. Singal AK, Jain VG. Maternal and infant characteristics influencing the anogenital distance and penile length in newborns. *Andrologia.* 2016;48(6):708–13.
107. Papadopoulou E, Vafeiadi M, Agramunt S, Basagaña X, Mathianaki K, Karakosta P, et al. Anogenital distances in newborns and children from Spain and Greece: Predictors, tracking and reliability. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2013;27(1):89–99.
108. Priskorn L, Petersen JH, Jørgensen N, Kyhl HB, Andersen MS, Main KM, et al. Anogenital distance as a phenotypic signature through infancy. *Pediatr Res* [Internet]. 2018;83(3):573–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/pr.2017.287>
109. Crestani A, Abdel Wahab C, Arfi A, Ploteau S, Kolanska K, Breban M, et al. A short anogenital distance on MRI is a marker of endometriosis. *Hum Reprod Open.* 2021;2021(1):1–9.
110. Kita DH, Meyer KB, Venturelli AC, Adams R, Machado DLB, Morais RN, et al. Manipulation of pre and postnatal androgen environments and anogenital distance in rats. *Toxicology* [Internet]. 2016;368–369:152–61. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.tox.2016.08.021>

111. Mitchell RT, Mungall W, McKinnell C, Sharpe RM, Cruickshanks L, Milne L, et al. Anogenital distance plasticity in adulthood: Implications for its use as a biomarker of fetal androgen action. *Endocrinology*. 2015;156(1):24–31.
112. Barrett ES, Parlett LE, Swan SH. Stability of proposed biomarkers of prenatal androgen exposure over the menstrual cycle. *J Dev Orig Health Dis*. 2015;6(2):149–57.
113. Gilboa Y, Perlman S, Kivilevitch Z, Messing B, Achiron R. Prenatal anogenital distance is shorter in fetuses with hypospadias. *J Ultrasound Med*. 2017;36(1):175–82.
114. Sipahi M, Tokgöz VY, Alanya Tosun Ş. An appropriate way to predict fetal gender at first trimester: anogenital distance. *J Matern Neonatal Med* [Internet]. 2019;32(12):2012–6. Available from: <https://doi.org/10.1080/14767058.2018.1424131>
115. O'Donnell KJ, Bugge Jensen A, Freeman L, Khalife N, O'Connor TG, Glover V. Maternal prenatal anxiety and downregulation of placental 11 $\beta$ -HSD2. *Psychoneuroendocrinology* [Internet]. 2012;37(6):818–26. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.psyneuen.2011.09.014>
116. Mairesse J, Lesage J, Breton C, Bréant B, Hahn T, Darnaudéry M, et al. Maternal stress alters endocrine function of the fetoplacental unit in rats. *Am J Physiol - Endocrinol Metab*. 2007;292(6):1526–33.
117. Bergman K, Glover V, Sarkar P, Abbott DH, O'Connor TG. In utero cortisol and testosterone exposure and fear reactivity in infancy. *Horm Behav* [Internet]. 2010;57(3):306–12. Available from:

<http://dx.doi.org/10.1016/j.yhbeh.2009.12.012>

118. Desaulniers AT, Lamberson WR, Safranski TJ. Prenatal heat stress reduces male anogenital distance at birth and adult testis size, which are rescued by concurrent maternal *Artemisia absinthium* consumption. *J Therm Biol* [Internet]. 2016;57:84–91. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jtherbio.2016.01.011>
119. Arias MP, Castro-Feijóo L, Conde JB, Rodríguez PC. Una revisión sobre los disruptores endocrinos y su posible impacto sobre la salud de los humanos A review on endocrine disruptors and their possible impact on human health. *Rev Esp Endocrinol Pediatr*. 2020;11(2):33–53.
120. Ministerio para la transición ecológica y el reto demográfico. <https://www.miteco.gob.es/es/calidad-y-evaluacion-ambiental/temas/prevencion-y-gestion-residuos/flujos/pcbs/Default.aspx>.
121. Arbuckle TE, MacPherson S, Foster WG, Sathyanarayana S, Fisher M, Monnier P, et al. Prenatal perfluoroalkyl substances and newborn anogenital distance in a Canadian cohort. *Reprod Toxicol* [Internet]. 2020;94(March):31–9. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2020.03.011>
122. Christensen JVR, Bangash KK, Weihe P, Grandjean P, Nielsen F, Jensen TK, et al. Maternal exposure to perfluoroalkyl chemicals and anogenital distance in the offspring: A Faroese cohort study. *Reprod Toxicol*. 2021;104:52–7.
123. Darnerud PO, Eriksen GS, Jóhannesson T, Larsen PB, Viluksela M. Polybrominated diphenyl ethers: Occurrence, dietary exposure, and toxicology. *Environ Health Perspect*. 2001;109(SUPPL. 1):49–68.

124. Luan M, Ji H, Miao M, Liang H, Wang Z, Chen Y, et al. Association between prenatal exposure to polybrominated diphenyl ethers and anogenital distance in girls at ages 0–4 years. *Int J Hyg Environ Health* [Internet]. 2021;233(February):113706. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ijheh.2021.113706>
125. Fisher BG, Thankamony A, Mendiola J, Petry CJ, Frederiksen H, Andersson AM, et al. Maternal serum concentrations of bisphenol A and propyl paraben in early pregnancy are associated with male infant genital development. *Hum Reprod*. 2021;35(4):913–28.
126. Holmboe SA, Scheutz Henriksen L, Frederiksen H, Andersson AM, Priskorn L, Jørgensen N, et al. Prenatal exposure to phenols and benzophenones in relation to markers of male reproductive function in adulthood. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;13(December):1–13.
127. Morimoto S, Solís-Lemus E, Jiménez-Vivanco J, Castellanos-Ruiz D, Díaz-Díaz E, Mendoza-Rodríguez CA. Maternal perinatal exposure to bisphenol S induces an estrogenic like effect in glucose homeostasis in male offspring. *Environ Toxicol*. 2022;37(9):2189–200.
128. Chang WH, Herianto S, Lee CC, Hung H, Chen HL. The effects of phthalate ester exposure on human health: A review. *Sci Total Environ* [Internet]. 2021;786:147371. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2021.147371>
129. Hart RJ, Frederiksen H, Doherty DA, Keelan JA, Skakkebaek NE, Minaee NS, et al. The possible impact of antenatal exposure to ubiquitous phthalates upon male

- reproductive function at 20 years of age. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2018;9(JUN):1–11.
130. Henriksen LS, Frederiksen H, Jørgensen N, Juul A, Skakkebak NE, Toppari J, et al. Maternal phthalate exposure during pregnancy and testis function of young adult sons. *Sci Total Environ*. 2023;871(November 2022).
131. Bornehag CG, Carlstedt F, Jönsson BA, Lindh CH, Jensen TK, Bodin A, et al. Prenatal phthalate exposures and anogenital distance in Swedish boys. *Environ Health Perspect*. 2015;123(1):101–7.
132. Sunman B, Yurdakök K, Kocer-Gumusel B, Özyüncü Ö, Akbıyık F, Balcı A, et al. Prenatal bisphenol a and phthalate exposure are risk factors for male reproductive system development and cord blood sex hormone levels. *Reprod Toxicol*. 2019;87(July 2018):146–55.
133. Wenzel AG, Bloom MS, Butts CD, Wineland RJ, Brock JW, Cruze L, et al. Influence of race on prenatal phthalate exposure and anogenital measurements among boys and girls. *Environ Int [Internet]*. 2018;110(June):61–70. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.envint.2017.10.007>
134. Eales J, Bethel A, Galloway T, Hopkinson P, Morrissey K, Short RE, et al. Human health impacts of exposure to phthalate plasticizers: An overview of reviews. *Environ Int [Internet]*. 2022;158(June 2021):106903. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.envint.2021.106903>
135. Arbuckle TE, Agarwal A, MacPherson SH, Fraser WD, Sathyanarayana S, Ramsay T, et al. Prenatal exposure to phthalates and phenols and infant endocrine-sensitive outcomes: The MIREC study. *Environ Int [Internet]*.

2018;120(May):572–83. Available from:  
<https://doi.org/10.1016/j.envint.2018.08.034>

136. Thankamony A, Ong KK, Dunger DB, Acerini CL, Hughes IA. Anogenital distance from birth to 2 years: A population study. *Environ Health Perspect.* 2009;117(11):1786–90.
137. Thankamony A, Lek N, Carroll D, Williams M, Dunger DB, Acerini CL, et al. Anogenital distance and penile length in infants with hypospadias or cryptorchidism: Comparison with normative data. *Environ Health Perspect.* 2014;122(2):207–11.
138. Qian Y, Shao H, Ying X, Huang W, Hua Y. The Endocrine Disruption of Prenatal Phthalate Exposure in Mother and Offspring. *Front Public Heal.* 2020;8(August).
139. Tan H, Wu G, Wang S, Lawless J, Sinn A, Chen D, et al. Prenatal exposure to atrazine induces cryptorchidism and hypospadias in F1 male mouse offspring. *Birth Defects Res.* 2021;113(6):469–84.
140. García-Villarino M, Riaño-Galán I, Rodríguez-Dehli AC, Freire C, Vizcaíno E, Grimalt JO, et al. Association between pre/perinatal exposure to POPs and children’s anogenital distance at age 4 years: A study from the INMA-Asturias cohort. *Int J Hyg Environ Health [Internet].* 2020;229(October 2019):113563. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ijheh.2020.113563>
141. García-Villarino M, Signes-Pastor AJ, Riaño-Galán I, Rodríguez-Dehli AC, Vizcaíno E, Grimalt JO, et al. Serum concentrations of persistent organic pollutants mixture during pregnancy and anogenital distance in 8-year-old children from the INMA-Asturias cohort. *Environ Res.* 2022;213(June).

142. Huang X, Xu X, Dai Y, Cheng Z, Zheng X, Huo X. Association of prenatal exposure to PAHs with anti-Müllerian hormone (AMH) levels and birth outcomes of newborns. *Sci Total Environ* [Internet]. 2020;723:138009. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2020.138009>
143. Pan P, Ma F, Wu K, Yu Y, Li Y, Li Z, et al. Maternal exposure to zearalenone in masculinization window affects the fetal Leydig cell development in rat male fetus. *Environ Pollut* [Internet]. 2020;263:114357. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2020.114357>
144. Shen X, Meng X, Wang C, Chen X, Chen Q, Cai J, et al. Prenatal exposure to fine particulate matter and newborn anogenital distance: a prospective cohort study. *Environ Heal A Glob Access Sci Source* [Internet]. 2023;22(1):1–10. Available from: <https://doi.org/10.1186/s12940-023-00969-w>
145. Huang L, Huang S, Luo X, Li L, Chen X, Zan G, et al. Associations of prenatal exposure to multiple metals with testicular volume and anogenital distance in infant boys: A longitudinal cohort study. *Environ Int* [Internet]. 2020;143(March):105900. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.envint.2020.105900>
146. Manservigi F, Lesseur C, Panzacchi S, Mandrioli D, Falcioni L, Bua L, et al. The Ramazzini Institute 13-week pilot study glyphosate-based herbicides administered at human-equivalent dose to Sprague Dawley rats: Effects on development and endocrine system. *Environ Heal A Glob Access Sci Source*. 2019;18(1):1–16.
147. PubChem Compound Summary for CID 1983, Acetaminophen. [Internet]. National Center for Biotechnology Information. 2023 [cited 2023 Mar 7].

Available from: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Acetaminophen>.

148. Liew Z, Ernst A. Intrauterine Exposure to Acetaminophen and Adverse Developmental Outcomes: Epidemiological Findings and Methodological Issues. *Curr Environ Heal Reports*. 2021;8(1):23–33.
149. van den Driesche S, Macdonald J, Anderson RA, Johnston ZC, Chetty T, Smith LB, et al. Prolonged exposure to acetaminophen reduces testosterone production by the human fetal testis in a xenograft model. *Sci Transl Med*. 2015;7(288).
150. Hurtado-Gonzalez P, Anderson RA, Macdonald J, van den Driesche S, Kilcoyne K, Jørgensen A, et al. Effects of exposure to Acetaminophen and Ibuprofen on fetal germ cell development in both sexes in rodent and human using multiple experimental systems. *Environ Health Perspect*. 2018;126(4):1–17.
151. Holm JB, Chalmey C, Modick H, Jensen LS, Dierkes G, Weiss T, et al. Aniline is rapidly converted into paracetamol impairing male reproductive development. *Toxicol Sci*. 2015;148(1):288–98.
152. Lind DV, Main KM, Kyhl HB, Kristensen DM, Toppari J, Andersen HR, et al. Maternal use of mild analgesics during pregnancy associated with reduced anogenital distance in sons: A cohort study of 1027 mother-child pairs. *Hum Reprod*. 2017;32(1):223–31.
153. Munkboel CH, Rasmussen TB, Elgaard C, Olesen MLK, Kretschmann AC, Styrisshave B. The classic azole antifungal drugs are highly potent endocrine disruptors in vitro inhibiting steroidogenic CYP enzymes at concentrations lower than therapeutic Cmax. *Toxicology [Internet]*. 2019;425(July):152247. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.tox.2019.152247>

154. Parsanezhad ME, Alborzi S, Pakniat M, Schmidt EH. A double-blind, randomized, placebo-controlled study to assess the efficacy of ketoconazole for reducing the risk of ovarian hyperstimulation syndrome. *Fertil Steril*. 2003;80(5):1151–5.
155. O’Shaughnessy PJ, Baker PJ, Monteiro A, Cassie S, Bhattacharya S, Fowler PA. Developmental changes in human fetal testicular cell numbers and messenger ribonucleic acid levels during the second trimester. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92(12):4792–801.
156. Gyekis J, Anthony K, Foreman JE, Klein LC, Vandenberg DJ. Perinatal nicotine exposure delays genital development in mice. *Reprod Toxicol* [Internet]. 2010;29(3):378–80. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.reprotox.2010.01.002>
157. Gordon SS, Dhanraj DN, Ganga Devaiah C, Lambers DS. A Pilot Study of Exposure to Nicotine in Human Pregnancy and Maternal and Fetal Testosterone Levels at Birth. *Reprod Sci* [Internet]. 2022;29(11):3254–9. Available from: <https://doi.org/10.1007/s43032-022-00967-2>
158. García-villarino M, Fernández-iglesias R, Riaño-galán I, Rodríguez-dehli C, Babarro I, Fernández-somoano A, et al. Prenatal exposure to cigarette smoke and anogenital distance at 4 years in the inma-asturias cohort. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(9).
159. Abbasi J. The Paternal Epigenome Makes Its Mark. *JAMA*. 2017;317(20):2049–51.
160. Fiolet T, Srour B, Sellem L, Kesse-Guyot E, Allès B, Méjean C, et al. Consumption of ultra-processed foods and cancer risk: Results from NutriNet-Santé prospective

- cohort. *BMJ*. 2018;360.
161. Asafo-Agyei SB, Ameyaw E, Chanoine JP, Zacharin M, Nguah SB, Jarrett OO. Anogenital Distance in Term Newborns in Kumasi, Ghana. *Horm Res Paediatr*. 2017;88(6):396–400.
  162. Sathyanarayana S, Grady R, Redmon JB, Ivicsek K, Barrett E, Janssen S, et al. Anogenital distance and penile width measurements in the Infant Development and the Environment Study (TIDES): Methods and predictors. *J Pediatr Urol* [Internet]. 2015;11(2):76.e1-76.e6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpuro.2014.11.018>
  163. Nguyen T V., Monnier P, Muckle G, Sathyanarayana S, Ouellet E, Velez MP, et al. Androgenic and estrogenic indices in human newborns and infants: The MIREC-ID study. *J Dev Orig Health Dis*. 2019;10(5):578–86.
  164. Barrett ES, Parlett LE, Redmon JB, Swan SH. Evidence for sexually dimorphic associations between maternal characteristics and Anogenital distance, a marker of reproductive development. *Am J Epidemiol*. 2014;179(1):57–66.
  165. Kim TH, Lee HH. Anogenital distance in newborns. *Reprod Biomed Online* [Internet]. 2014;29(6):771. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rbmo.2014.09.009>
  166. Avidime OM, Avidime S, Olorunshola KV, Dikko AAU. Anogenital distance and umbilical cord testosterone level in. *Niger J Physiol Sci*. 2011;26(June):23–8.
  167. Lee PA, Houk CP, Ahmed SF, Hughes IA. Consensus statement on management of intersex disorders. International Consensus Conference on Intersex. *Soc Eur Soc*

- Paediatr Endocrinol. 2006;118(2):e488–500.
168. Ugarte P. F, Sepúlveda R. C. Estudio del recién nacido con ambigüedad genital y gónadas palpables. *Rev Chil Pediatr.* 2007;78(6):578–83.
  169. Lee PA, Mazur T, Danish R, Amrhein J, Blizzard RM, Money J, et al. Micropenis. I. Criteria, etiologies and classification. *Johns Hopkins Med J.* 1980;146(4):156–163.
  170. van der Straaten S, Springer A, Zecic A, Hebenstreit D, Tonnhofner U. The External Genitalia Score (EGS): A European Multicenter Validation Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020;105(3).
  171. Abbas TO, Ali M. Scrotal base distance: A new key genital measurement in males with hypospadias and cryptorchidism. *Curr Urol.* 2021;15(4):214–8.
  172. Cox K, Kyriakou A, Amjad B, O’Toole S, Flett ME, Welsh M, et al. Shorter anogenital and anoscrotal distances correlate with the severity of hypospadias: A prospective study. *J Pediatr Urol [Internet].* 2017;13(1):57.e1-57.e5. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpuro.2016.08.006>
  173. van den Driesche S, Kilcoyne KR, Wagner I, Rebourcet D, Boyle A, Mitchell R, et al. Experimentally induced testicular dysgenesis syndrome originates in the masculinization programming window. *JCI Insight.* 2017;2(6):1–20.
  174. Latorre S, Garzón C, Manosalva G, Merchán S, Jacomussi L, Maldonado S. Hiperplasia adrenal congénita por déficit de 21 hidroxilasa: un reto diagnóstico y terapéutico. *Repert Med y Cir [Internet].* 2016;25(2):79–88. Available from: <https://www.elsevier.es/es-revista-repertorio-medicina-cirugia-263-pdf->

175. Berenbaum SA, Hines M. Early Androgens Are Related to Childhood Sex-Typed Toy Preferences. *Psychol Sci.* 1992;3(3):203–6.
176. Hines M, Brook C, Conway GS. Androgen and psychosexual development: Core gender identity, sexual orientation, and recalled childhood gender role behavior in women and men with congenital adrenal hyperplasia (CAH). *J Sex Res.* 2004;41(1):75–81.
177. Pasterski V, Geffner ME, Hindmarsh P, Brook C, Brain C, Hines M. Prenatal hormones and postnatal socialization by parents as determinants of male-typical toy play in girls with congenital adrenal hyperplasia. *Child Dev.* 2005;76(1):264–78.
178. Pasterski V, Hindmarsh P, Geffner M, Brook C, Brain C, Hines M. Increased aggression and activity level in 3- to 11-year-old girls with congenital adrenal hyperplasia (CAH). *Horm Behav.* 2007;52(3):368–74.
179. Pasterski V, Geffner ME, Hindmarsh P, Brook C, Hines M. Prenatal hormones and childhood sex-segregation: Playmate and play style preferences in girls with congenital adrenal hyperplasia. *Horm Behav.* 2011;59(4):549–55.
180. Aydin E, Holt R, Chaplin D, Hawkes R, Allison C, Hackett G, et al. Fetal anogenital distance using ultrasound. *Prenat Diagn.* 2019;39(7):527–35.
181. Shah R, Alshaikh B, Schall JI, Kelly A, Ford E, Zemel BS, et al. Endocrine-Sensitive Physical Endpoints in Newborns: Ranges and Predictors. *Pediatr Res.* 2021;89(3):660–6.

182. Arce, L. Rodríguez, E. Díaz, E. García, V. Calle Y. CARTA CLÍNICA Síndrome de Mayer-Rokitansky- Küster-Hauser : a propósito de un caso Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser syndrome : A case report Discusión. *Semergen* [Internet]. 2016;42(5):50–2. Available from: <https://www.elsevier.es/es-revista-medicina-familia-semergen-40-pdf-S1138359315003329>
183. Leape LL, Ramenofsky ML. Anterior ectopic anus: A common cause of constipation in children. *J Pediatr Surg*. 1978;13(6 SUPPL.):627–30.
184. Skandalakis J, Kingsnorth A, Colborn G, Weidman T. Large intestine and anorectum. In: Skandalakis J, Colborn G, Weidman T, editors. *Skandalakis`s surgical anatomy: The embryology and anatomy basis of modern surgery*. Athens: Paschalidis Medical Publications; 2004. p. 899–914.
185. He F, Akbari P, Mo R, Zhang JJ, Hui CC, Kim PC, et al. Adult *Gli2*<sup>+/-</sup>;*Gli3* $\Delta$ <sup>699/+</sup> male and female mice display a spectrum of genital malformation. *PLoS One*. 2016;11(11):1–13.
186. Mattiske D, Behringer RR, Overbeek PA, Pask AJ. A novel long non-coding RNA, *Leat1*, causes reduced anogenital distance and fertility in female mice. *Differentiation*. 2020;112:1–6.
187. Foster WG, Evans JA, Little J, Arbour L, Moore A, Sauve R, et al. Human exposure to environmental contaminants and congenital anomalies: a critical review. *Crit Rev Toxicol*. 2017;47(1):59–84.
188. Thankamony A, Pasterski V, Ong KK, Acerini CL, Hughes IA. Anogenital distance as a marker of androgen exposure in humans. *Andrology*. 2016;4(4):616–25.

189. Foresta C, Valente U, Di Nisio A, Cacco N, Magagna S, Cosci I, et al. Anogenital distance is associated with genital measures and seminal parameters but not anthropometrics in a large cohort of young adult men. *Hum Reprod*. 2018;33(9):1628–35.
190. Stenz L, Beyens M, Gill ME, Paoloni-Giacobino A, De Geyter C. Altered DNA methylation in estrogen-responsive repetitive sequences of spermatozoa of infertile men with shortened anogenital distance. *Clin Epigenetics* [Internet]. 2022;14(1):1–18. Available from: <https://doi.org/10.1186/s13148-022-01409-1>
191. Eisenberg ML, Lipshultz LI. Anogenital distance as a measure of human male fertility. *J Assist Reprod Genet*. 2015;32(3):479–84.
192. Moreno-Mendoza D, Casamonti E, Riera-Escamilla A, Pietroforte S, Corona G, Ruiz-Castañe E, et al. Short anogenital distance is associated with testicular germ cell tumour development. *Andrology*. 2020;8(6):1770–8.
193. Sahin A, Kutluhan MA, Toprak T, Vural Y, Ürkmez A, Akan S, et al. Assessment of anogenital distance as a marker in diagnosis of prostate cancer. *Arch Ital di Urol e Androl*. 2019;91(3):163–6.
194. Traish AM, Kypreos KE. Testosterone and cardiovascular disease: An old idea with modern clinical implications. *Atherosclerosis* [Internet]. 2011;214(2):244–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2010.08.078>
195. Vyas AK, Hoang V, Padmanabhan V, Gilbreath E, Mietelka KA. Prenatal programming: Adverse cardiac programming by gestational testosterone excess. *Sci Rep* [Internet]. 2016;6(June):1–11. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/srep28335>

196. Mira-Escolano MP, Mendiola J, Mínguez-Alarcón L, Roca M, Cutillas-Tolín A, López-Espín JJ, et al. Anogenital distance of women in relation to their mother's gynaecological characteristics before or during pregnancy. *Reprod Biomed Online*. 2014;28(2):209–15.
197. Mira-Escolano MP, Mendiola J, Mínguez-Alarcón L, Melgarejo M, Cutillas-Tolín A, Roca M, et al. Longer anogenital distance is associated with higher testosterone levels in women: A cross-sectional study. Vol. 121, *BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 2014. p. 1359–64.
198. Wainstock T, Shoham-Vardi I, Sheiner E, Walfisch A. Fertility and anogenital distance in women. *Reprod Toxicol [Internet]*. 2017;73:345–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.reprotox.2017.07.009>
199. García-Peñarrubia P, Ruiz-Alcaraz AJ, Martínez-Esparza M, Marín P, Machado-Linde F. Hypothetical roadmap towards endometriosis: Prenatal endocrine-disrupting chemical pollutant exposure, anogenital distance, gut-genital microbiota and subclinical infections. *Hum Reprod Update*. 2020;26(2):214–46.
200. Missmer SA, Hankinson SE, Spiegelman D, Barbieri RL, Michels KB, Hunter DJ. In utero exposures and the incidence of endometriosis. *Fertil Steril*. 2004;82(6):1501–8.
201. Signorile PG, Baldi F, Bussani R, D'Armiento M, De Falco M, Boccellino M, et al. New evidence of the presence of endometriosis in the human fetus. *Reprod Biomed Online [Internet]*. 2010;21(1):142–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rbmo.2010.04.002>
202. Somigliana E, Vigano P, Abbiati A, Paffoni A, Benaglia L, Vercellini P, et al.

- Perinatal environment and endometriosis. *Gynecol Obstet Invest.* 2011;72(2):135–40.
203. Crespi BJ, Evans SF. Prenatal Origins of Endometriosis Pathology and Pain: Reviewing the Evidence of a Role for Low Testosterone. *J Pain Res.* 2023;16(February):307–16.
204. Sánchez-Ferrer ML, Jiménez-Velázquez R, Mendiola J, Prieto-Sánchez MT, Cánovas-López L, Carmona-Barnosi A, et al. Accuracy of anogenital distance and anti-Müllerian hormone in the diagnosis of endometriosis without surgery. Vol. 144, *International Journal of Gynecology and Obstetrics.* 2019. p. 90–6.
205. Buck Louis GM, Peterson CM, Chen Z, Croughan M, Sundaram R, Stanford J, et al. Bisphenol A and phthalates and endometriosis: The Endometriosis: Natural History, Diagnosis and Outcomes Study. *Fertil Steril [Internet].* 2013;100(1):162-169.e2. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2013.03.026>
206. Buck Louis GM, Hediger ML, Peña JB. Intrauterine exposures and risk of endometriosis. *Hum Reprod.* 2007;22(12):3232–6.
207. Kim SH, Cho SH, Ihm HJ, Oh YS, Heo SH, Chun S, et al. Possible role of phthalate in the pathogenesis of endometriosis: In vitro, animal, and human data. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100(12):E1502–11.
208. Legro RS, Driscoll D, Strauss JF, Fox J, Dunaif A. Evidence for a genetic basis for hyperandrogenemia in polycystic ovary syndrome. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1998;95(25):14956–60.
209. Vink JM, Sadrzadeh S, Lambalk CB, Boomsma DI. Heritability of polycystic

- ovary syndrome in a Dutch twin-family study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(6):2100–4.
210. Kahsar-Miller MD, Nixon C, Boots LR, Go RC, Azziz R. Prevalence of polycystic ovary syndrome (PCOS) in first-degree relatives of patients with PCOS. *Fertil Steril.* 2001;75(1):53–8.
211. Merkin SS, Phy JL, Sites CK, Yang D. Environmental determinants of polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* [Internet]. 2016;106(1):16–24. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2016.05.011>
212. Rutkowska AZ, Diamanti-Kandarakis E. Polycystic ovary syndrome and environmental toxins. *Fertil Steril.* 2016;106(4):948–58.
213. Dumesic DA, Goodarzi MO, Chazenbalk GD, Abbott DH. Intrauterine environment and polycystic ovary syndrome. *Semin Reprod Med.* 2014;32(3):159–65.
214. Filippou P, Homburg R. Is foetal hyperexposure to androgens a cause of PCOS? *Hum Reprod Update.* 2017;23(4):421–32.
215. Barry JA, Kay AR, Navaratnarajah R, Iqbal S, Bamfo JEAK, David AL, et al. Umbilical vein testosterone in female infants born to mothers with polycystic ovary syndrome is elevated to male levels. *J Obstet Gynaecol (Lahore).* 2010;30(5):444–6.
216. Caanen MR, Kuijper EA, Hompes PG, Kushnir MM, Rockwood AL, Meikle WA, et al. Mass spectrometry methods measured androgen and estrogen concentrations during pregnancy and in newborns of mothers with polycystic ovary syndrome.

- Eur J Endocrinol. 2016;174(1):25–32.
217. Dumesic DA, Schramm RD, Abbott DH. Early origins of polycystic ovary syndrome. *Reprod Fertil Dev.* 2005;17(3):349–60.
218. Ramaswamy S, Grace C, Mattei AA, Siemienowicz K, Brownlee W, MacCallum J, et al. Developmental programming of polycystic ovary syndrome (PCOS): Prenatal androgens establish pancreatic islet  $\alpha/\beta$  cell ratio and subsequent insulin secretion. *Sci Rep* [Internet]. 2016;6(June):1–10. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/srep27408>
219. Cattrall FR, Vollenhoven BJ, Weston GC. Anatomical evidence for in utero androgen exposure in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 2005;84(6):1689–92.
220. Abbott, DH.; Bruns, CM.; Barnett, DK.; Tarantal, AF.; Hoffmann, SM.; Zhou, R.; Levine, JE.;Dumesic D. Fetal origins of PCOS. In: Dunaif A, Chang R, Franks S, Legro R, editors. *Polycystic ovary syndrome: Current controversies from the ovary to the pancreas.* 2nd ed. Totowa: Humana Press Inc; 2008. p. 87–106.
221. Lutchmaya S, Baron-Cohen S, Raggatt P, Knickmeyer R, Manning JT. 2nd to 4th Digit Ratios, Fetal Testosterone and Estradiol. *Early Hum Dev.* 2004;77(1–2):23–8.
222. Lujan ME, Bloski TG, Chizen DR, Lehotay DC, Pierson RA. Digit ratios do not serve as anatomical evidence of prenatal androgen exposure in clinical phenotypes of polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod.* 2010;25(1):204–11.
223. Glintborg D, Jensen RC, Schmedes AV, Brandslund I, Kyhl HB, Nielsen TK, et

- al. Anogenital distance in children born of mothers with polycystic ovary syndrome: The Odense Child Cohort. *Hum Reprod.* 2019;34(10):2061–70.
224. Brincat M, Kabalan S, Studd JWW, Moniz CF, de Trafford J, Montgomery J. A study of the decrease of skin collagen content, skin thickness, and bone mass in the postmenopausal woman. Vol. 70, *Obstetrics and Gynecology*. 1987. p. 840–5.
225. Hall G, Phillips TJ. Estrogen and skin: The effects of estrogen, menopause, and hormone replacement therapy on the skin. *J Am Acad Dermatol.* 2005;53(4):555–68.
226. Basaran M, Kosif R, Bayar U, Civelek B. Characteristics of external genitalia in pre- and postmenopausal women. *Climacteric.* 2008;11(5):416–21.
227. Theofrastous JP, Swift SE. The clinical evaluation of pelvic floor dysfunction. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 1998;25(4):783–804.
228. David Cohen S. Female pelvic organ prolapse: what you should know. *Rev Medica Clin Las Condes.* 2013;24(2):202–9.
229. Khunda A, Shek KL, Dietz HP. Can ballooning of the levator hiatus be determined clinically? *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 2012;206(3):246.e1-246.e4. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2011.10.876>
230. Ashton-Miller JA, DeLancey JOL. On the biomechanics of vaginal birth and common sequelae. *Annu Rev Biomed Eng.* 2009;11:163–76.
231. Ghafar MA, Chesson RR, Velasco C, Slocum P, Winters JC. Size of urogenital hiatus as a potential risk factor for emptying disorders after pelvic prolapse repair. *J Urol* [Internet]. 2013;190(2):603–7. Available from:

<http://dx.doi.org/10.1016/j.juro.2013.02.020>

232. Vakili B, Zheng YT, Loesch H, Echols KT, Franco N, Chesson RR. Levator contraction strength and genital hiatus as risk factors for recurrent pelvic organ prolapse. *Am J Obstet Gynecol*. 2005;192(5 SPEC. ISS.):1592–8.
233. Geoffrion R, Zhang T, Lee T, Cundiff GW. Clinical characteristics associated with unsuccessful pessary fitting outcomes. *Female Pelvic Med Reconstr Surg*. 2013;19(6):339–45.
234. Haylen BT, Younis M, Naidoo S, Birrell W. Perineorrhaphy quantitative assessment (Pe-QA). *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct*. 2015;26(4):539–44.
235. Haylen BT, Naidoo S, Kerr SJ, Yong CH, Birrell W. Posterior vaginal compartment repairs: Where are the main anatomical defects? *Int Urogynecol J*. 2016;27(5):741–5.
236. Kalis V, Chaloupka P, Turek J, Rokyta Z. [The perineal body length and injury at delivery]. *Ces Gynekol*. 2005;70(5):355–61.
237. Dua A, Whitworth M, Dugdale A, Hill S. Perineal length: norms in gravid women in the first stage of labour. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct*. 2009;20(11):1361–4.
238. Tsai P-JS, Oyama IA, Hiraoka M, Minaglia S, Thomas J, Kaneshiro B. Perineal Body Length Among Different Racial Groups in the First Stage of Labor. *Female Pelvic Med Reconstr Surg*. 2012;18(3):165–7.
239. Lloyd J, Crouch NS, Minto CL, Liao LM, Creighton SM. Female genital appearance: “Normality” unfolds. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol*.

- 2005;112(5):643–6.
240. Rink RC, Adams MC. Feminizing genitoplasty: State of the art. *World J Urol.* 1998;16(3):212–8.
241. de Jong TPVM, Boemers TML. Neonatal Management of Female Intersex by Clitorovaginoplasty. *J Urol.* 1995;154(2):830–2.
242. Rouzier R, Louis-Sylvestre C, Paniel BJ, Haddad B. Hypertrophy of labia minora: Experience with 163 reductions. *Am J Obstet Gynecol.* 2000;182(1 I):35–40.
243. Eisenberg ML, Jensen TK, Walters RC, Skakkebaek NE, Lipshultz LI. The relationship between anogenital distance and reproductive hormone levels in adult men. *J Urol* [Internet]. 2012;187(2):594–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.juro.2011.10.041>
244. Morotti E, Battaglia B, Persico N, Zampieri M, Busacchi P, Venturoli S, et al. Clitoral changes, sexuality, and body image during the menstrual cycle: A pilot study. *J Sex Med.* 2013;10(5):1320–7.
245. van den Driesche S, Scott HM, MacLeod DJ, Fiskens M, Walker M, Sharpe RM. Relative importance of prenatal and postnatal androgen action in determining growth of the penis and anogenital distance in the rat before, during and after puberty. *Int J Androl.* 2011;34(6 PART 2).
246. Hand DJ, Taylor CC. Multivariate analysis of variance and repeated measures: A practical approach for behavioural scientists. *Multivariate analysis of variance and repeated measures: A practical approach for behavioural scientists.* Boca Raton, FL: Chapman & Hall/CRC; 1987. 262, xiii, 262–xiii p.

247. Goldstein H. *Multilevel Statistical Models*. 3rd ed. London; 2003.
248. Hinkle, W. Wiersma SJ. *Applied statistics for the behavioral sciences*. Houghton Mifflin, editor. 2003.
249. Moya-Jiménez LC, Sánchez-Ferrer ML, Adoamnei E, Mendiola J. New approach to the evaluation of perineal measurements to predict the likelihood of the need for an episiotomy. *Int Urogynecol J*. 2018;30(5):815–21.
250. Rogers RG, Ninivaggio C, Gallagher K, Borders AN, Qualls C, Leeman LM. Pelvic floor symptoms and quality of life changes during first pregnancy: a prospective cohort study. *Int Urogynecol J*. 2017;28(11):1701–7.
251. Reimers C, Staer-Jensen J, Siafarikas F, Saltyte-Benth J, Bø K, Ellström Engh M. Change in pelvic organ support during pregnancy and the first year postpartum: a longitudinal study. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol*. 2016 Apr;123(5):821–9.
252. Elenskaia K, Thakar R, Sultan AH, Scheer I, Onwude J. Pelvic organ support, symptoms and quality of life during pregnancy: A prospective study. *Int Urogynecol J*. 2013;24(7):1085–90.
253. Stær-Jensen J, Siafarikas F, Hilde G, Bø K, Engh ME. Ultrasonographic evaluation of pelvic organ support during pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2013;122(2 Pt 1):329–36.
254. Schock H, Zeleniuch-Jacquotte A, Lundin E, Grankvist K, Lakso HÅ, Idahl A, et al. Hormone concentrations throughout uncomplicated pregnancies: A longitudinal study. *BMC Pregnancy Childbirth* [Internet]. 2016;16(1):1–11. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s12884-016-0937-5>

255. Fenner DE, Genberg B, Brahma P, Marek L, DeLancey JOL, Rogers R. Fecal and urinary incontinence after vaginal delivery with anal sphincter disruption in an obstetrics unit in the United States. *Am J Obstet Gynecol.* 2003;189(6):1543–9.
256. Cichowski S, Rogers R. ACOG Practice Bulletin No. 198: Prevention and Management of Obstetric Lacerations at Vaginal Delivery. *Obstet Gynecol.* 2018;132(3):E87–102.
257. Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia SEGO. Guía de Asistencia Práctica. Lesión obstétrica del esfínter anal. Otros desgarros perineales. *Progresos Obs y Ginecol.* 2020;63(1):48–53.
258. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. The Management of Third- and Fourth-Degree Perineal Tears. Vol. 29. 2015. p. 6–19.
259. Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia. Lesión obstétrica del esfínter anal. 2010. p. 1–20.
260. Handa VL, Danielsen BH, Gilbert WM. Obstetric anal sphincter lacerations. *Obstet Gynecol.* 2001;98(2):225–30.
261. Verghese TS, Champaneria R, Kapoor DS, Latthe PM. Obstetric anal sphincter injuries after episiotomy: systematic review and meta-analysis. *Int Urogynecol J.* 2016;27(10):1459–67.
262. Kapoor DS, Thakar R, Sultan AH. Obstetric anal sphincter injuries: review of anatomical factors and modifiable second stage interventions. *Int Urogynecol J.* 2015;26(12):1725–34.
263. Everist R, Burrell M, Mallitt KA, Parkin K, Patton V, Karantanis E. Postpartum

- anal incontinence in women with and without obstetric anal sphincter injuries. *Int Urogynecol J*. 2020;31(11):2269–75.
264. Divakova O, Khunda A, Ballard PA. Episcissors-60<sup>TM</sup> and obstetrics anal sphincter injury: a systematic review and meta-analysis. *Int Urogynecol J*. 2020;31(3):605–12.
265. Hsieh WC, Liang CC, Wu D, Chang SD, Chueh HY, Chao AS. Prevalence and contributing factors of severe perineal damage following episiotomy-assisted vaginal delivery. *Taiwan J Obstet Gynecol* [Internet]. 2014;53(4):481–5. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.tjog.2013.07.002>
266. Cleary-Goldman J, Robinson JN. The role of episiotomy in current obstetric practice. *Semin Perinatol*. 2003;27(1):3–12.
267. Richter HE, Brumfield CG, Cliver SP, Burgio KL, Neely CL, Varner RE. Risk factors associated with anal sphincter tear: A comparison of primiparous patients, vaginal births after cesarean deliveries, and patients with previous vaginal delivery. *Am J Obstet Gynecol*. 2002;187(5):1194–8.
268. Gonzalez-Díaz E, Moreno Cea L, Fernández Corona A. Trigonometric characteristics of episiotomy and risks for obstetric anal sphincter injuries in operative vaginal delivery. *Int Urogynecol J*. 2015;26(2):235–42.
269. Okeahialam NA, Wong KW, Jha S, Sultan AH, Thakar R. Mediolateral/lateral episiotomy with operative vaginal delivery and the risk reduction of obstetric anal sphincter injury (OASI): A systematic review and meta-analysis. *Int Urogynecol J* [Internet]. 2022;33(6):1393–405. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00192-022-05145-1>

270. van Bavel J, Hukkelhoven CWPM, de Vries C, Papatsonis DNM, de Vogel J, Roovers JPWR, et al. The effectiveness of mediolateral episiotomy in preventing obstetric anal sphincter injuries during operative vaginal delivery: a ten-year analysis of a national registry. *Int Urogynecol J*. 2018;29(3):407–13.
271. Choudhari RG, Tayade SA, Venurkar S V, Deshpande VP. A Review of Episiotomy and Modalities for Relief of Episiotomy Pain. *Cureus*. 2022;14(11):11–7.
272. Garner DK, Patel AB, Hung J, Castro M, Segev TG, Plochocki JH, et al. Midline and mediolateral episiotomy: Risk assessment based on clinical anatomy. *Diagnostics*. 2021;11(2):1–12.
273. Jiang H, Qian X, Carroli G, Garner P. Selective versus routine use of episiotomy for vaginal birth. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;2017(2).
274. Gachon B, Fritel X, Rivière O, Pereira B, Vendittelli F. French guidelines for restrictive episiotomy during instrumental delivery were not followed by an increase in obstetric anal sphincter injury. *Sci Rep [Internet]*. 2022;12(1):1–10. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41598-022-10379-6>
275. Murphy DJ, Macleod M, Bahl R, Goyder K, Howarth L, Strachan B. A randomised controlled trial of routine versus restrictive use of episiotomy at operative vaginal delivery: A multicentre pilot study. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol*. 2008;115(13):1695–703.
276. Hartmann K, Viswanathan M, Palmieri R, Gartlehner G, Thorp J, Lohr KN. Outcomes of Routine Episiotomy. *Jama*. 2005;293(17):2141–8.

277. Carroli G, Mignini L. Episiotomy for vaginal birth. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009;(1).
278. Subdirección General de Información Sanitaria. Ministerio de Sanidad. Atención perinatal en España: Análisis de los recursos físicos, humanos, actividad y calidad de los servicios hospitalarios, 2010-2018 [Internet]. 2020. p. 1–47. Available from: [https://www.sanidad.gob.es/estadEstudios/estadisticas/docs/Informe\\_Atencion\\_Perinatal\\_2010-2018.pdf](https://www.sanidad.gob.es/estadEstudios/estadisticas/docs/Informe_Atencion_Perinatal_2010-2018.pdf)
279. Sánchez-Ferrer M. L. , Arenal-Gonzalo, J. J. Prieto-sánchez MT, Alfosemarhuenda E, Gómez-Carrascosa I, Iniesta MA, Mendiola J, Sánchez-Ferrer ML, et al. Does the anogenital distance change across pregnancy? *Reprod Biomed Online* [Internet]. 2020 Sep;41(3):527–33. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2020.05.009>
280. Rizk DEE, Thomas L. Length of the Perineum and Position of the Anus and Vaginal Delivery in Primigravidae. *Int Urogynecol.* 2000;11:79–83.
281. Departamento de Investigación y Salud Reproductiva. Organización Mundial de la Salud. Cuidados en el parto normal: una guía clínica [Internet]. Vol. 18. Ginebra; 1996. p. 104. Available from: <http://www.index-f.com/lascasas/documentos/lc0063.pdf><http://www.index-f.com/lascasas/documentos/lc0063.pdf><http://www.saludpublicaenlinea.com/WS/GetPublicFile.ashx?key=79fba6d3-5912-493a-b2c4-01e1ea241221&usr=71751878>
282. Eid SM. Is Perineal Body Length measurement Reinforcing the Decision About Performance or Avoidance of Episiotomy? *Aamj* [Internet]. 2011;9(3):209–28.

Available from: <http://www.aamj.eg.net/journals/pdf/2158.pdf>

283. Radnia N, Khansari S, Jiriaei N, Hosseini SA, Salemi L, Hamoon M. The relationship between perineal size and episiotomy during delivery. *J Med Life*. 2022;15(11):1379–83.
284. Rizk DE, Abadir MN, Thomas LB, Abu-Zidan F. Determinants of the length of episiotomy or spontaneous posterior perineal lacerations during vaginal birth. *Int Urogynecol J*. 2005;16(5):395–400.
285. Ghandali NY, Iravani M, Habibi A, Cheraghian B. The effectiveness of a Pilates exercise program during pregnancy on childbirth outcomes: a randomised controlled clinical trial. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2021;21(1):1–11.
286. Wang Y, Wu L, Wu X, Zhou C. The Association between Physical Exercise during Pregnancy and Maternal and Neonatal Health Outcomes: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Comput Math Methods Med*. 2022;2022.
287. Zhang D, Ruchat S-M, Silva-Jose C, Gil-Ares J, Barakat R, Sánchez-Polán M. Influence of Physical Activity during Pregnancy on Type and Duration of Delivery, and Epidural Use: Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Med*. 2023;12(5139).
288. Núñez-Ramos R, González-Velasco M, Núñez Núñez R, Enriquez Zarabozo E, Vargas Muñoz I, Blesa Sánchez E. Valoración de la posición del ano en recién nacidos y en niños con estreñimiento crónico. Incidencia del ano anterior ectópico. *Cir pediátr* [Internet]. 2011;24(2):84–9. Available from: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/ibc-107303>

289. Longnecker MP, Gladen BC, Cupul-Uicab LA, Romano-Riquer SP, Weber JP, Chapin RE, et al. In utero exposure to the antiandrogen 1,1-dichloro-2,2-bis(p-chlorophenyl) ethylene (DDE) in relation to anogenital distance in male newborns from Chiapas, México. *Am J Epidemiol.* 2007;165(9):1015–22.

## CONCLUSIONES FINALES

1. La DAG, ajustada por IMC, es un parámetro antropométrico que no se modifica durante la gestación y, por tanto, la DAG materna podría ser utilizada como un biomarcador prenatal de la exposición hormonal fetal intrauterina.
2. Una DAG<sub>AC</sub> acortada en tercer trimestre podría discriminar moderadamente la necesidad de una episiotomía y de una instrumentación del parto vaginal. Además, los partos instrumentados tienen mayor probabilidad de episiotomía.
3. Al ser la DAG una medida antropométrica que permanece estable podría servir como herramienta clínica en paritorio, para planificar el parto con antelación, reduciendo la subjetividad en la decisión de realizar una episiotomía o un parto instrumental y mejorar los resultados del parto, tanto para las madres como para los recién nacidos.
4. Un modelo predictivo que incluya más variables antropométricas, ya no sólo maternas, sino también fetales (por ejemplo, circunferencia cefálica o diámetro biparietal del feto intraparto) podría ayudar a mejorar la sensibilidad y especificidad del modelo predictivo en la decisión de realizar una episiotomía o un parto instrumental.

