



Universidad de Valladolid

Facultad de Medicina

Grado en Medicina

TRABAJO FIN DE GRADO

**DISRUPTORES ENDOCRINOS AMBIENTALES
COMO FACTOR DE RIESGO MATERNO EN LA
APARICIÓN DE HIPOSPADIAS EN VALLADOLID**

Estudio de casos y controles de pacientes atendidos por el servicio
de Cirugía Pediátrica del HCUV entre el 2016 y el 2022



Autor: Celso Galván Martín

Tutora: M^a Elena Molina Vázquez

Servicio de Cirugía Pediátrica del HCUV

ÍNDICE

RESUMEN	1
ABSTRACT	1
1. INTRODUCCIÓN	2
2. OBJETIVOS	4
3. MATERIAL Y MÉTODOS	4
3.1 Diseño del estudio	4
3.2 Selección de pacientes	5
3.3 Variables	5
3.4 Recogida de información y creación de la base de datos	6
3.5 Análisis estadístico	6
3.6 Implicaciones éticas de la investigación	7
4. RESULTADOS	7
5. DISCUSIÓN	9
6. LIMITACIONES Y FORTALEZAS	13
7. CONCLUSIONES	13
8. BIBLIOGRAFÍA	14
ANEXOS	19

RESUMEN

El hipospadias es la segunda malformación congénita más frecuente que afecta al aparato genitourinario de los varones, siendo su etiopatogenia hoy en día aún desconocida. Una de las principales hipótesis se basa en la alteración metabólica durante la gestación producida por la exposición materna a ciertos *disruptores endocrinos*. En este estudio de casos y controles se ha estudiado en la población intervenida por el servicio de Cirugía Pediátrica del Hospital Clínico de Valladolid entre el 2016 y el 2022, si existe relación entre la exposición materna doméstica y laboral a pesticidas, bisfenol A, alquifenoles, ftalatos, parabenos y estrógenos exógenos y la aparición de hipospadias en su descendencia. De todas las variables estudiadas, sólo se halló asociación significativa en la menor edad de gestación (p-valor de 0.039) y peso a término (p-valor de 0.033) entre los casos vs. controles. Es por ello por lo que este estudio no puede afirmar que los compuestos estudiados hayan sido fuente de riesgo en la población descrita para la aparición de su patología.

Palabras clave: *Hipospadias, exposición, disruptores endocrinos.*

ABSTRACT

Hypospadias is the second most frequent genitourinary malformation in newborn males. Its etiology is still unknown. One of the main hypotheses proposed states that the malformation is due to a metabolic alteration during the pregnancy, this being influenced by maternal environmental exposure to certain *chemical disruptor particles*. The aim of this case-control study is to find an association between the maternal domestic and work exposure to pesticides, bisphenol A, alkylphenols, phthalates, parabens and exogenous estrogens and giving birth to males with hypospadias in the patients operated by the Pediatric Surgery service of the Hospital Clínico Universitario de Valladolid between 2016 and 2022. Out of all the variables studied, it has only been found statistically significant association in lower gestational age (p-valor 0.039) and weight of the child when born (p-valor 0.033). Because of this outcome, we cannot classify any of the substances here studied as a risk factor of hypospadias in this specific population.

Keywords: *Hypospadias, exposure, endocrine chemical disruptors.*

1. INTRODUCCIÓN

Se define hipospadias como la malformación congénita caracterizada por una malposición del meato uretral a lo largo de la cara ventral del pene. Según la posición aberrante del orificio en el pene, se pueden definir hipospadias balánicos, distales o subcoronales (meato situado en la cara inferior del glande); medios o peneanos (meato en la cara ventral del cuerpo del pene) y proximales o penoscrotales (en la unión de la cara ventral del pene con el escroto) [1] (*Anexo 1*).

Entre la sexta y octava semana de gestación es cuando el primitivo compartimento de la *cloaca* se divide posteriormente en el compartimento anal y anteriormente en el urogenital y la placa glandular. El compartimento urogenital pasa a continuación a abrirse al periné, convirtiéndose así en el seno urogenital. Este seno empezará a extenderse progresivamente en el periné. Este rápido crecimiento, junto con el desarrollo del tejido eréctil adyacente, motivará el cierre del seno desde proximal a distal en lo que se convertirá en la uretra peneana. Respecto a la formación de la uretra glandular, esta empieza a desarrollarse a partir de la placa glandular en la novena semana de gestación, habiéndose formado un canal primitivo para la decimocuarta semana, que se termina de consolidar en la decimonovena semana. La teoría más aceptada en el surgimiento de esta malformación implica la actuación de dos factores de forma concomitante: por un lado, que exista un defecto en la génesis de los tejidos peneanos adyacentes, como el cuerpo esponjoso y las fascias; y por otro, que ocurra un fallo en el cierre progresivo del seno urogenital y el canal glandular [2].

Es la malformación que más frecuentemente afecta al pene [3], cuya prevalencia en nuestro medio oscila entorno al 3-4% de todos los varones nacidos vivos [4,5], representando una de las patologías más intervenidas en los servicios de Cirugía Pediátrica españoles; si bien es cierto que los datos varían de forma significativa según la población y la época estudiada [6]. Esta variación podría ser explicada debido a la etiopatogenia de esta malformación, que aún es incierta. Se han propuesto diversas opciones como la predisposición genética [7]; o la exposición a determinadas sustancias exógenas conocidas como *disruptores endocrinos* (EDCs, por su denominación anglosajona), sobre la cual versará esta investigación [8].

Los EDCs forman un grupo heterogéneo de contaminantes ambientales [9], que tienen como característica común la alteración de las vías hormonales a distintos niveles, con efecto bien a nivel de las vías estrogénicas, androgénicas o tiroideas, provocando una alteración de las moléculas necesarias para la formación del aparato genital [8]. También está documentado que gran parte de ellos se acumulan en el tejido adiposo

[10], hecho que apoya la hipótesis de que es la exposición de los progenitores, y en especial la materna, durante largos periodos de tiempo a concentraciones bajas de estos EDCs la forma más habitual de exposición. Además, esto es lo que favorece el paso de estas sustancias al feto tanto por vía transplacentaria como durante la lactancia materna [11].

Bajo esta denominación se encuentran sustancias de diversa índole; si bien no se pretende con esta investigación hacer un análisis exhaustivo de estos, la exposición a los compuestos enumerados a continuación es sobre la que hemos desarrollado nuestro estudio [12]:

- Pesticidas: como el *ácido 2,4-diclorofenoxiacético (24-D)*, herbicida de uso muy extendido tanto en el mantenimiento de zonas ajardinadas como en la agricultura extensiva; el *hexaclorobenzeno*, prohibido como pesticida en 1982 pero pudiéndose obtener como subproducto en los procesos de fundición del hierro, o la atrazina.
- Bisfenol A: usado en la producción de resinas y plásticos, y por ende, ampliamente incorporado a envases alimentarios tales como *tuppers* o botes metálicos. Desde el 1 de enero del 2023, debido a la Ley de Residuos, está prohibida la comercialización de envases que contengan tanto este producto como ftalatos.
- Ftalatos: en este grupo se incluyen sustancias como el BBP, DEHP o el DBP. Están presentes en plásticos (principalmente en su proceso de producción), pinturas acrílicas, cosméticos (como pintauñas y esprays) e insecticidas.
- Alquifenoles: el *etoxilato de nonilfenol* es el más ampliamente utilizado de este grupo de sustancias. Se hallan principalmente en detergentes y productos de limpieza.
- Parabenos: conservantes alimentarios y de productos cosméticos.
- Fitoestrógenos, presentes en vegetales y estrógenos sintéticos o xenoestrógenos, como los utilizados en el tratamiento anticonceptivo hormonal.

En base a estos productos analizados, establecemos cuatro grupos profesionales en los que existe alto riesgo de exposición a EDCs: profesiones relacionadas con la agricultura, con la limpieza, con peluquerías y productos cosméticos, y empleos que se lleven a cabo en ámbitos industriales químicos o mecánico.

El tratamiento del hipospadias es quirúrgico. Aunque la *American Academy of Pediatrics* estableció en 1975 que era a partir de los 3 años de edad la indicación idónea para llevar a cabo la reparación quirúrgica, progresivamente se ha ido adelantando dicho momento según se ha ido mejorando la técnica quirúrgica, teniendo en cuenta ahora factores de otra índole como la tolerancia del paciente al anestésico o la voluntad del entorno social del paciente [13].

Respecto a la técnica quirúrgica empleada, la intervención a realizar es la uretroplastia, si bien esta varía según el tipo de hipospadias. En los distales se lleva a cabo la técnica TIP con o sin prepucioplastia asociada, en función del deseo de los progenitores. Esta técnica se resume en la tubularización artificial del canal glandular incompleto usando flaps del glande adyacente [3].

Los hipospadias peneanos y proximales se suelen intervenir también mediante la técnica TIP siempre que la curvatura peneana sea inferior a treinta grados, siguiendo los mismos principios de crear una nueva uretra usando el tejido adyacente; si bien ante incurvaciones mayores el usar colgajos prepuciales es la opción de preferencia [3].

Entre las principales complicaciones postquirúrgicas de estas intervenciones podemos encontrar las fístulas y las dehiscencias de la sutura, por lo que prefiere optarse por tubularizaciones de doble capa como medida profiláctica. Las dehiscencias son la principal causa de reintervención [3]. Otra complicación a tener en cuenta son las estenosis uretrales posquirúrgicas, las cuales deben considerarse como un error en la realización del procedimiento; estando la reintervención de las mismas en entredicho por la posible provocación de un nuevo hipospadias [3].

2. OBJETIVOS

El **objetivo principal** de este estudio es analizar la asociación entre la exposición materna a diversas sustancias nocivas ambientales clasificadas como EDCs y la aparición de hipospadias en la población atendida por el servicio de CPE del HCUV.

Los **objetivos secundarios** son analizar la asociación entre la exposición a dichos EDCs y otros factores sociodemográficos de los recién nacidos estudiados.

La **hipótesis** de esta investigación se basa en demostrar la presencia de diferencias estadísticamente significativas en el grado de exposición a los posibles factores de riesgo estudiados entre el grupo de casos y el grupo control.

3. MATERIAL Y MÉTODOS

3.1 Diseño del estudio

Se diseña un estudio observacional, analítico y retrospectivo; tipo casos y controles (1:1). Como grupo de casos se escogen a las madres de los pacientes intervenidos de hipospadias por el servicio de Cirugía Pediátrica (CPE) del HCUV siguiendo los criterios

a continuación explicados, con un tamaño muestral inicial de 73. Como controles se escogen a las madres de los pacientes intervenidos en el mismo servicio, en el mismo período de tiempo, con diagnóstico de anquiloglosia, patología de la cual no existe evidencia de que tenga relación con la patología estudiada en los casos. Entonces el tamaño muestral total inicial es de 159 pacientes.

3.2 Selección de pacientes

Criterios de inclusión: pacientes con diagnóstico principal o secundario de hipospadias del surco (subtipo de hipospadias medio acorde con la clasificación de Duckett de 1996 [14] (*Anexo 2*)), medio/peneano y proximal/penoscretotal; intervenidos por el servicio de CPE mediante cirugía programada ordinaria con ingreso o por cirugía menor ambulatoria, entre los años 2016 y 2022.

Criterios de exclusión: pacientes con diagnóstico principal o secundario de hipospadias balánico puro o con diagnóstico diferencial de hipospadias balánico vs. megameato; pacientes intervenidos con los diagnósticos comentados en el párrafo anterior pero intervenidos en otro centro y en seguimiento o reintervenidos en el HCUV; pacientes intervenidos en el HCUV antes de este período, pacientes sin relación genética con sus madres y madres de las pacientes fallecidas.

3.3 Variables

La variable principal del estudio es analizar el grado de exposición de las madres a los disruptores endocrinos estudiados entre el grupo de casos y el de controles. Esta exposición se determinará mediante las variables: Exposición materna al tabaco preconcepción, exposición materna al tabaco durante el embarazo, ocupación laboral de la madre previa a la concepción, ocupación laboral de la madre durante el embarazo, tipo de domicilio previo al nacimiento (Si vivienda con terreno, uso de pesticidas), segunda residencia (Si vivienda con terreno, uso de pesticidas), peluquerías cercanas al domicilio, plantas químicas o textiles cercanas al domicilio, cultivos agrícolas extensivos al domicilio, dieta materna vegetariana durante el embarazo, consumo de soja habitual previo al nacimiento, lavado de frutas, verduras o alimentos en crudo antes de ingerirlo previo al parto, historia de terapia contraceptiva materna hormonal antes de la concepción, medicación materna durante el embarazo.

Las variables secundarias se recogerán a partir de los datos sociodemográficos de la madre (edad, número de embarazos llevados a término previos, antecedentes familiares de otro tipo de malformaciones), y del niño (peso al nacimiento, edad gestacional, tipo de hipospadias diagnosticado).

3.4 Recogida de información y creación de la base de datos

Se extraen de las historias clínicas de los pacientes la variable *tipo de hipospadias diagnosticado*, así como el teléfono de contacto y dirección de sus tutores legales. Para el resto de información, se diseña una encuesta en base a la literatura existente (*Anexo 3*). Desde el despacho del servicio, se contacta vía telefónica con las madres de los pacientes y se les explica el motivo del estudio, en qué consiste su participación y se les lee el consentimiento informado oral (*Anexo 4*). Tras aceptar explícitamente, se les propone realizar la encuesta por vía telefónica. A las personas que no pudieron contestar en la primera llamada o no respondieron a la misma, se les hizo un segundo intento de llamada. Tras esta, a las personas que seguían sin responder se les envió una carta membretada por correo ordinario (*Anexo 5*) desde el HCUV a la dirección que aparece en la historia clínica, con tres documentos: el consentimiento informado escrito (*anexo 6*), una carta de presentación del proyecto en la que se explica en qué consiste su participación (*anexo 7*) y la propia encuesta para que la rellene.

Para la creación de la base de datos se contactó con Dña. M.^a Fe Muñoz Moreno, miembro del departamento de Estadística del HCUV. Ella brindó su ayuda con la creación de una base de datos en el programa REDCap® (*anexo 8*) y el manejo estadístico de los datos obtenidos en esta investigación.

3.5 Análisis estadístico

Las variables cuantitativas se presentan con la media y la desviación el típica o mediana y la amplitud intercuartil y las cualitativas según su distribución de frecuencias. Se utiliza el test de Kolmogorov Smirnov para la comprobación de la normalidad.

Mediante el test Chi-cuadrado de Pearson, se analiza la asociación de las variables cualitativas. En el caso de que el número de celdas con valores esperados menores de 5 sea mayor de un 20%, se utiliza el test exacto de Fisher o el test Razón de verosimilitud para variables con más de dos categorías.

Las comparaciones de los valores cuantitativos se llevan a cabo mediante la prueba T de Student o la prueba U de Mann-Whitney para muestras independientes.

Los datos son analizados con el programa estadístico IBM SPSS Statistics versión 24.0 para Windows. Aquellos valores de $p < 0,05$ se consideran estadísticamente significativos.

3.6 Implicaciones éticas de la investigación

Al acceso a las historias clínicas, así como a la realización de las encuestas, se procedió una vez obtenida la aprobación por parte del Comité Ético de Investigación con medicamentos del área de salud de Valladolid Este el día 19 de diciembre de 2022, con código PI 22-2936 (*anexo 9*).

Se informó a las personas sujetas de estudio de la voluntariedad de su participación, así como de su revocabilidad en cualquier momento; también del anonimato de sus datos y la encriptación de estos, acorde con la Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales

4. RESULTADOS

El tamaño inicial de la muestra del estudio es de 159 pacientes. Tras la primera llamada se consigue reclutar a 71. Tras la segunda a 32. Tras el envío de la encuesta por correo ordinario al domicilio que figura en la historia clínica de los niños sujetos a estudio, a 7. Dos pacientes fueron excluidas de acorde a los criterios expuestos anteriormente. Finalmente, 6 personas declinaron explícitamente participar en este estudio. Por lo que el tamaño final del estudio fue de 115, 58 casos y 57 controles., con una participación del 72.3%.

La distribución de los tipos de hipospadias en el grupo de casos fue de 37 casos de hipospadias del surco (63.76%), 9 casos de hipospadias medio (15.52%) y 12 casos de hipospadias penoescrotal (20.69%).

Figura 1

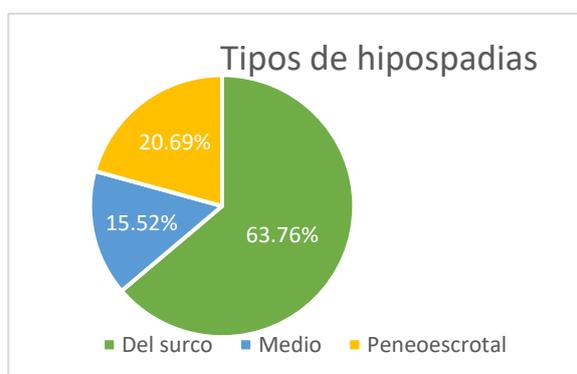


Figura 1. Distribución de los tipos de hipospadias entre los casos

A continuación, procederé a plasmar los resultados del análisis de las variables más relevantes obtenidas desde los datos de mi muestra entre el grupo casos vs. el grupo control. Dada la extensión limitada de esta memoria, en este apartado se desarrollarán las variables más relevantes de este estudio, para un análisis más detallado, consulte el *anexo 10* y el *anexo 11*.

Respecto a los valores perinatales, se encontraron diferencias significativas en el peso al nacimiento de los pacientes estudiados (2865.09 ± 929.89 g vs. 3179.64 ± 563.15 g, con p-valor de 0.033) y en la edad gestacional al nacimiento (38.04 ± 3.32 semanas vs

39.13 ± 1.49 semanas, p-valor de 0.039). No se encontraron diferencias significativas en la edad materna al momento de la concepción, obteniendo una media de 33.54 ± 4.61 años en los casos vs. de 32.84 ± 5.14 en los controles, con un p-valor de 0.453. (Figuras 2 y 3, respectivamente).

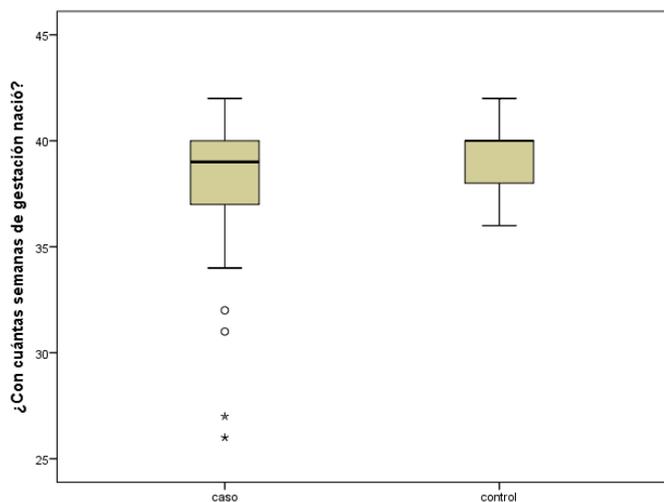


Figura 2. Comparación entre las semanas de gestación del grupo casos vs. el grupo control

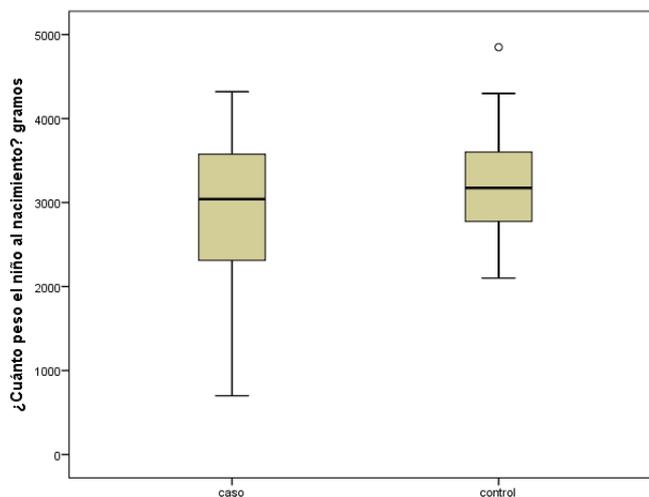


Figura 3. Comparación entre el peso al nacimiento del grupo casos vs. el grupo control

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas respecto a la primiparidad (55.36% primogénitos en los casos vs. el 49.12% en los controles, p-valor de 0.503), ni en la asociación a otro tipo de malformaciones congénitas familiares, (presentes en un 35.71% de casos vs. el 24.56% de controles, p-valor de 0.196).

Respecto al hábito tabáquico antes de la concepción, un 46.43% del grupo de los casos habían sido fumadoras vs un 47.37% de los controles, con un p-valor de 0.92. Durante el embarazo un 5.36% dentro de los casos mantuvieron el tabaquismo vs. un 12.5% de los controles, con un p-valor de 0.185.

Respecto a la exposición cotidiana a diferentes fuentes potenciales de EDCs no se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos en: cercanía del domicilio a peluquerías (sí en un 48.21% casos vs. 56.14% controles, con p-valor de 0.399); plantas químicas/textiles (sí en un 21.43% vs. 21.05%, con p-valor de 0.61); cultivos extensivos (sí en un 42.86% vs. 38.6% controles, p-valor de 0.645); contacto con pesticidas antes del parto bien en su residencia habitual (sí en 33.93% casos vs. 42.11% controles, p-valor de 0.371) o en su segunda residencia (sí un 75% casos con segunda residencia (42.86% del total de casos) vs. un 68.42% controles con segunda residencia (33.33% controles), con p-valor de 0.633) y uso de envases de plásticos calentados de forma habitual antes del parto (sí en un 51.79% casos vs. 43.86% controles, p-valor de 0.399).

La media de edad en el consumo diario de piezas de fruta y/o verduras durante el embarazo ha sido de 2.66 ± 1.44 en los casos vs. 2.98 ± 1.56 en los controles, con p-valor de 0.258, no siendo estadísticamente significativo.

En lo relativo a la exposición laboral no se encontraron diferencias significativamente estadísticas, teniendo antes de la concepción un total de 9 casos vs 11 controles (16,07% vs 19,3 %, respectivamente, con p-valor de 0.653) empleos catalogados de “alto riesgo” (siendo en los casos 2 en peluquerías, 4 en fábrica 1 en limpieza, ninguno en agricultura vs. 4, 3,3 y 1 en los controles). *Figura 2.*

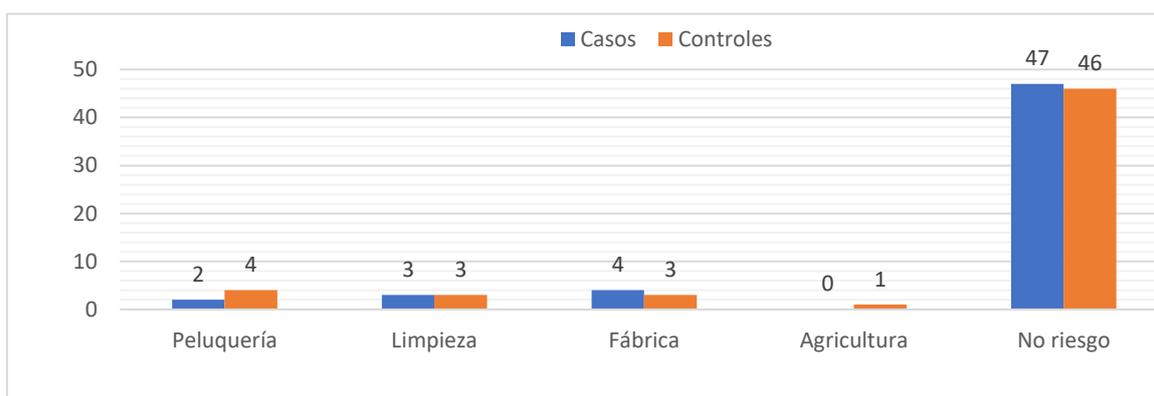


Figura 2. Ocupación laboral materna preconcepcional distribuida en profesiones de riesgo vs no riesgo

Finalmente, respecto al uso de tratamiento anticonceptivo hormonal antes de la gestación no se han encontrado diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos, habiendo sido subsidiarias un 48.21% de los casos vs. un 50.88% de los controles, con un p-valor de 0.777.

5. DISCUSIÓN

Aunque actualmente no hay un consenso claro sobre la etiología del hipospadias, sí que podemos encontrar un cierto acuerdo acerca de la tendencia al alza que ha presentado su incidencia hasta la década del 2010 [15], manteniéndose estable desde entonces según los registros de la EUROCAT [16], la red de vigilancia epidemiológica a nivel europeo sobre malformaciones congénitas, creada en 1979 a raíz de los casos de talidomida.

Los datos sociodemográficos obtenidos en esta investigación sugieren que existe una posible asociación entre el bajo peso al nacimiento, y la aparición de esta patología, siendo la media del peso al nacimiento de nuestro grupo de casos 300 gramos inferior con respecto al grupo control. Esto está en concordancia con diversas publicaciones como el estudio publicado por Wang et al. [17], aunque estudios más específicos sobre

la asociación de bajo peso al nacimiento e hipospadias, como el llevado a cabo en Japón en 2011 por Hashimoto et al. [18] sugieren que la asociación sólo ocurre en los niños con bajo peso cuando este es causado por disfunción placentaria en el contexto de un retraso en el crecimiento intrauterino, por lo que los datos arrojados por nuestro estudio son subsidiarios a posteriores análisis.

En relación con la edad gestacional, en este estudio se ha podido apreciar que los embarazos en los casos tenían de media una semana menos de duración que los controles, aunque en ambos casos situándose por encima de las 37 semanas de duración. Aunque no se les puede clasificar como partos pretérminos, existe abundante literatura en donde se relaciona la prematuridad con el hipospadias, como en el estudio de M.J. Chen et al. [19], en el que se observa que, de los grupos estudiados, la prevalencia de incidencia de hipospadias es más alta en el grupo de casos prematuros. Aunque esta cuestión no está exenta de polémica, ya que otros estudios como el ya mencionado de Hashimoto et al. [18] achacan que esta asociación no sea realmente tal si no el producto de un mecanismo etiopatogénico común.

Del mismo modo, el rol que ocupa la edad materna al embarazo y la nuliparidad en la aparición de esta patología está sujeto a debate, siendo un punto de conflicto. En estudios americanos, como el llevado a cabo por la Universidad de Stanford [20], asocian una edad superior a 35 años y la aparición de hipospadias severos (medios o penoscrotales). No obstante, ambos estudios tienen la limitación de tener un tamaño muestral reducido. Estudios llevados a cabo en Europa con mayor tamaño muestral al basarse en registros ya comentados de la EUROCAT [16] no han sido capaces de establecer una relación significativa entre la edad materna al momento de la concepción y la aparición de hipospadias en el recién nacido.

Extensa es la literatura que afirma la asociación entre hipospadias y otro tipo de malformaciones principalmente a nivel individual, como las malformaciones genitourinarias que hasta el 20% de los pacientes asocian destacando la criptorquidia y el reflujo vesicoureteral [3], seguidas en frecuencia por las hernias inguinales [21]. A nivel familiar el campo de investigación es más difuso, siendo el hipospadias de tipo penoescrotal el que más frecuentemente se ha relacionado con mutaciones genéticas, sobre todo si aparece asociado a otras malformaciones genitales [22]. La mutación más relevante es el gen NR5A1, la cual tiene herencia autosómica dominante, y juega un papel relevante en la génesis de Trastornos de la Diferenciación Sexual tipo XY, entre los que se incluyen el hipospadias, la ambigüedad gonadal y la disgenesia testicular [23]. Por ello sería razonable encontrar una incidencia familiar de estas patologías

umentadas, si bien en nuestra investigación no hemos obtenidos resultados significativos.

Respecto a las distintas exposiciones consideradas como “de riesgo” expuestas anteriormente y sobre las que va a versar esta discusión de ahora en adelante, en este estudio no se han obtenido resultados significativamente estadísticos.

El papel del tabaco en la aparición de hipospadias ha sido tradicionalmente puesto en duda, si bien es cierto que se relaciona con diversas alteraciones durante la gestación, el estudio de casos y controles multicéntrico americano de Charmicael et al [24] llevado a cabo en 2005 no encontró asociación per se entre la exposición materna al tabaco y la aparición de hipospadias. No obstante, el paradigma del tabaco como factor de riesgo podría cambiar a raíz de un metaanálisis publicado en el año 2022 por Zhang et al. [25] en el que sí que se ha encontrado asociación entre el hábito tabáquico materno durante el embarazo y la aparición de hipospadias en el recién nacido.

Aunque es difícil hallar un consenso global dado la dificultad de encontrar poblaciones homogéneas respecto a la exposición, en el estudio llevado a cabo por Dugas et al. [26] se vio que la exposición a insecticidas durante el primer trimestre del embarazo constituía un factor de riesgo en la aparición de hipospadias. Otro estudio llevado a cabo en Grecia en el 2013 [27] encontró concentraciones muy superiores de pesticidas organoclorados en mujeres trabajadoras en el sector de la agricultura, así como en su descendencia nacida afecta de hipospadias en comparación con población no expuesta y sana, apoyando esta hipótesis.

En muy estrecha relación con los pesticidas y su empleo en la cadena de producción de alimentos vegetales, se empezó a considerar el papel de la influencia fitoestrogénica en la aparición del hipospadias a raíz del estudio llevado a cabo por North y Golding, al inicio de la década de los 2000, [28] en el contexto del *Avon Longitudinal Study of Pregnancy and Childhood*, que las madres que habían tenido una dieta vegetariana durante la gestación tenían hasta casi 5 veces más riesgo de tener descendencia afecta que las que habían seguido un régimen omnívoro. No obstante, este paradigma ha cambiado radicalmente cuando estudios a mayor escala, como el llevado a cabo por Charmicael et al. no sólo han excluido a estos compuestos como causa posible etiopatogénica, si no que ha establecido una relación beneficiosa entre el incremento en la ingesta de estrógenos de origen vegetal y la disminución del riesgo de aparición de dicha malformación [29].

Se ha teorizado sobre la influencia estrogénica, tanto endógena como exógena, en las alteraciones en la génesis del tracto urinario. Dado su gran uso a nivel global, la

anticoncepción hormonal como factor de riesgo en la aparición de hipospadias ha sido objeto de investigación. Estudios europeos llevados a cabo en la década del 2010 a nivel europeo tanto en Hungría [30], como en los países escandinavos [31] no encontraron asociaciones significativas entre su uso y la aparición de esta patología. Sin embargo, ya en 2005 este estudio llevado a cabo por Charmichael et al. [32] estableció una posible relación entre la toma de progestágenos durante el embarazo y la aparición de hipospadias, hecho que va en concordancia con los resultados obtenidos por el *National Toxicology Program* estadounidense en la revisión sistemática que realizó en el año 2020 [33].

Existe un consenso extendido para desaconsejar el uso de envase de plásticos, resinas o pinturas que contengan bisfenol A y/o ftalatos. En nuestro medio, la Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria (EFSA, por sus siglas en inglés), publicó en diciembre de 2021 un dictamen a favor de reducir la cantidad máxima tolerable de bisfenol A, a raíz de una nueva revisión de riesgo realizada el año 2018 [34]. Este dictamen concuerda con el estudio realizado en el 2016 por Fernández et al. en España [35], a diferencia de la investigación realizada en los Países Bajos en el año 2021 por Spinder et al. [36] no se pudo establecer relación entre el bisfenol y el hipospadias.

El papel de los ftalatos es incierto, debido a que su rápida eliminación urinaria hace complicada su medición [37]. En este estudio publicado en el año en Estados Unidos [38] realizado en madres gestantes, se pudo establecer una inversa entre la concentración de ftalatos en suero y la cantidad de testosterona fetal hallada, teorizándose con su papel en la alteración de la morfogénesis genital masculina. Sin embargo, cuando se ha intentado cuantificar la exposición laboral materna a los ftalatos como posible factor de riesgo de hipospadias, siendo el ámbito de la peluquería el considerado como potencialmente más expuesto, el resultado ha sido infructuoso [36, 37, 39], aunque este estudio de casos y controles llevado a cabo en Inglaterra en el 2009 en 900 niños [40] sí que encontró asociación de riesgo respecto a la exposición laboral a sprays de peluquería y el hipospadias. Además, en este mismo estudio se postula que el uso de suplementos de folatos durante el primer trimestre del embarazo podría constituir un factor protector del mismo.

Esta falta de concordancia entre los distintos estudios en la búsqueda de posibles factores de riesgo, así como la existencia de otros posibles mecanismos etiopatogénicos como la ya comentada hipótesis genética [7,14] parece indicar que el hipospadias tiene una etiología multifactorial [14, 16, 40], teniendo un papel primordial la interacción de la genética con los factores medioambientales.

6. LIMITACIONES Y FORTALEZAS DEL ESTUDIO

El principal problema al que se ha enfrentado este estudio es el tamaño muestral reducido; debido a las características de la población estudiada y a los recursos tanto humanos como sanitarios disponibles para llevar a cabo esta investigación, ya que este ha sido un estudio unicéntrico y unipersonal.

Además, siempre hay que tener en cuenta el posible sesgo de memoria dado que se ha contactado con las madres de los pacientes objeto de estudio y se ha preguntado acerca de exposición pasadas. Este sesgo se trató de paliar en la medida de lo posible en el diseño del estudio, considerando las limitaciones humanas ya comentadas.

Por otro lado, se ha de remarcar positivamente la gran voluntariedad de las participantes a contestar las llamadas telefónicas, aun habiendo planteado esto serias inquietudes a la hora de diseñar el estudio, por la posible pérdida de sujetos estudiados.

7. CONCLUSIONES

Según los resultados arrojados por este estudio, el papel que toman los EDCs en la génesis del hipospadias es incierto en la población atendida por el Hospital Clínico Universitario de Valladolid en el periodo de tiempo analizado. Sí que se ha podido constatar que los recién nacidos con hipospadias presentan un peso y edad gestacional inferior que los recién nacidos sin esta patología, lo cual es congruente con la mayoría de la literatura existente sobre esta afectación; pero no se han podido encontrar influencias significativas de que la exposición materna medioambiental y ocupacional a los compuestos estudiados antes y durante la gestación aumente el riesgo de que su futura descendencia padezca de hipospadias. No obstante, se es plenamente consciente de las limitaciones anteriormente expuestas de este estudio. Es por ello por lo que no nos debe desalentar los resultados pocos esclarecedores obtenidos en esta investigación para seguir con posteriores estudios sobre esta misma línea de trabajo a mayor escala.

Los resultados obtenidos en esta investigación podrían ser sugestivos de la hipótesis multifactorial que la falta de acuerdo en la literatura mundial parece sugerir y es por esta que, aunque no hemos podido establecer asociaciones fuertes, dado que existe evidencia a favor sí que sería recomendable el tomar medidas de contención para tratar de minimizar la exposición a fuentes de estos posibles agentes patógenos.

Esta investigación ha supuesto definitivamente todo un reto en lo personal para mí. Gracias a esta he conseguido una gran desenvolvura a la hora de ponerme en contacto con el distinto personal que compone el hospital, tanto a nivel sanitario como a niveles menos usuales para un estudiante de Medicina, como cargos administrativos o de otras ramas como el área de Estadística del HCUV. Quiero aquí dejar constancia de la inconmensurable ayuda que ha supuesto para mí Dña. M.^a Fe Muñoz Moreno respecto a todo el manejo estadístico de este trabajo, sin su orientación habría sido un proceso bastante más arduo.

Además, la buena disposición a participar de las personas encuestadas ha supuesto una gran fuente de motivación para mí en las que quizá fueron las semanas más duras de todo este proyecto.

En general, este estudio me ha servido como proceso formativo ya no sólo de la parte más académica sobre cómo se estructura un proyecto de investigación, sino también de todas las habilidades adyacentes que hay que desarrollar a la hora de tratar con personas; dándome todo esto las herramientas necesarias para en un futuro, a lo largo de mi carrera profesional, poder realizar estudios de estas características.

8. BIBLIOGRAFÍA

1. Sparks TN. Hypospadias. American Journal of Obstetrics & Gynecology 2021;225:B18-20. Disponible en: [https://www.ajog.org/article/S0002-9378\(21\)00678-5/fulltext](https://www.ajog.org/article/S0002-9378(21)00678-5/fulltext)
2. A. T. Hadidi. Normal Development of the Penis and Urethra A. T. Hadidi (ed.), *Hypospadias Surgery*. Second Edition. Springer Nature Switzerland AG 2022 Pgs 65-104.
3. Warren T. Snodgrass and Nicol Corbin Bush. *Hypospadias*. Steven G. Docimo (Editor). The Kelalis-King-Bergman Textbook of Clinical Pediatric of Urology. Sixth Edition. CRC Press, 2019. Pgs 1232-1259.
4. Sánchez Zalabardo JM, Bono Ariño A, Gracia Romero J, López López JA. Análisis de los datos maternos y perinatales en pacientes con hipospadias en un periodo de 25 años. Actas Urológicas Españolas 2007;31:776-780. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0210-48062007000700013&lng=es.
5. Germani M, Fiuza Pérez MD, Sánchis Solera L, Hernández González L, Hernández JÁG, Germani M, et al. Disruptores endocrinos e hipospadias en

Gran Canaria (2012-2015). Revista Española de Salud Pública [Internet] 2018 [citado 2022 dic 26];92. Disponible en: https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S1135-57272018000100214&lng=es&nrm=iso&tlng=es

6. Pacheco-Mendoza BA y col. Hipospadias, un problema pediátrico. Rev Mex Pediatr 2016; 83(5); 169-174 [citado 2022 Sep 30]. Disponible en <https://www.medigraphic.com/pdfs/pediat/sp-2016/sp165f.pdf>
7. Chen Z, Lin X, Wang Y, Xie H, Chen F. Dysregulated expression of androgen metabolism genes and genetic analysis in hypospadias. Mol Genet Genomic Med. agosto de 2020;8(8):e1346.
8. Fernández Mariana F., Olmos Begoña, Olea Nicolás. Exposición a disruptores endocrinos y alteraciones del tracto urogenital masculino (criptorquidia e hipospadias). Gac Sanit [Internet]. 2007 Dic [citado 2022 Sep 30]; 21(6): 500-514. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0213-91112007000600012&lng=es.
9. Gaspari L, Paris F, Jandel C, Kalfa N, Orsini M, Daurès JP, et al. Prenatal environmental risk factors for genital malformations in a population of 1442 French male newborns: a nested case-control study. Hum Reprod 2011;26:3155-3162.
10. Waliszewski SM, Aguirre AA, Infanzon RM, Silva CS, Siliceo J. Organochlorine pesticide levels in maternal adipose tissue, maternal blood serum, umbilical blood serum, and milk from inhabitants of Veracruz, Mexico. Arch Environ Contam Toxicol Mar. 2001;40(3):432e8.
11. Estors Sastre B., Campillo Artero C., González Ruiz Y., Fernández Atuan R.L., Bragnini Rodríguez P., Frontera Juan G., Gracia Romero J. Occupational exposure to endocrine-disrupting chemicals and other parental risk factors in hypospadias and cryptorchidism development: a case-control study. Journal of Pediatric Urology (2019) 15, 520.e1- 520.e8 (Internet) (Citado 2022 25 Oct). Disponible en: [Occupational exposure to endocrine-disrupting chemicals and other parental risk factors in hypospadias and cryptorchidism development: a case-control study - Journal of Pediatric Urology \(jpurol.com\)](#)
12. van Tongeren M., Nieuwenhuijsen M.J., Gardiner K., Armstrong B., Vrijheid M., Dolk H., Botting B. A job-exposure matrix for potential endocrine-disrupting chemicals developed for a study into the association between maternal occupational exposure and hipospadias. Ann. Occup. Hyg., Vol 46, No. 5, pp 465-477, 2002) (Citado 2022 25 Oct)

13. A. T. Hadidi. Timing of Surgery. A. T. Hadidi (ed.), *Hypospadias Surgery*. Second Edition. Springer Nature Switzerland AG 2022 Pgs 305-308.
14. A. T. Hadidi. Classification and Assessment of Hypospadias. A. T. Hadidi (ed.), *Hypospadias Surgery*. Second Edition Springer Nature Switzerland AG 2022 Pgs 237-248.
15. Yu et al. Hypospadias Prevalence and Trends in International Birth Defect Surveillance Systems, 1980–2010. *Eur Urol*. 2019 October (Consultado 04 Abril 2023); 76(4): 482–490. Disponible en: doi:10.1016/j.eururo.2019.06.027
16. Bergman JEH, Loane M, Vrijheid M, Pierini A, Nijman RJM, Addor MC, et al. Epidemiology of hypospadias in Europe: a registry-based study. *World J Urol*. 2015;33(12):2159-2167.
17. Wang Y, Wang L, Yang Z, Chen F, Liu Z, Tang Z. Association between perinatal factors and hypospadias in newborns: a retrospective case–control study of 42,244 male infants. *BMC Pregnancy and Childbirth*. 20 de julio de 2022;22(1):579.
18. Hashimoto Y, Kawai M, Nagai S, Matsukura T, Niwa F, Hasegawa T, et al. Fetal growth restriction but not preterm birth is a risk factor for severe hypospadias. *Pediatrics International*. 2016;58(7):573-577.
19. Chen MJ, Karaviti LP, Roth DR, Schlomer BJ. Birth prevalence of hypospadias and hypospadias risk factors in newborn males in the United States from 1997 to 2012. *Journal of Pediatric Urology*. 1 de octubre de 2018;14(5):425.e1-425.e7.
20. Carmichael SL, Shaw GM, Laurent C, Olney RS, Lammer EJ, Study TNBDP. Maternal reproductive and demographic characteristics as risk factors for hypospadias. *Paediatric and Perinatal Epidemiology* 2007;21:210-218.
21. Leung AKC, Robson WLM. Hypospadias: an update. *Asian Journal of Andrology*. 2007;9(1):16-22.
22. Köhler B, Lin L, Mazen I, Cetindag C, Biebermann H, Akkurt I, et al. The spectrum of phenotypes associated with mutations in steroidogenic factor 1 (SF-1, NR5A1, Ad4BP) includes severe penoscrotal hypospadias in 46,XY males without adrenal insufficiency. *Eur J Endocrinol* 2009;161:237-242.
23. Allali S, Muller JB, Brauner R, Lourenço D, Boudjenah R, Karageorgou V, et al. Mutation analysis of NR5A1 encoding steroidogenic factor 1 in 77 patients with 46, XY disorders of sex development (DSD) including hypospadias. *PLoS One* 2011;6:e24117.
24. Carmichael, S. L., Shaw, G. M., Laurent, C., Lammer, E. J., Olney, R. S., & National Birth Defects Prevention Study (2005). Hypospadias and maternal

- exposures to cigarette smoke. *Paediatric and perinatal epidemiology*, 19(6), 406–412. <https://doi.org/10.1111/j.1365-3016.2005.00680>.
25. Zhang Q, Zhang ZC, He XY, Liu ZM, Wei GH, Liu X. Maternal smoking during pregnancy and the risk of congenital urogenital malformations: A systematic review and meta-analysis. *Front Pediatr*. 2022;10:973016.
 26. Dugas J, Nieuwenhuijsen MJ, Martinez D, Iszatt N, Nelson P, Elliott P. Use of biocides and insect repellents and risk of hypospadias. *Occup Environ Med*. marzo de 2010;67(3):196-200.
 27. Michalakis M, Tzatzarakis MN, Kovatsi L, Alegakis AK, Tsakalof AK, Heretis I, et al. Hypospadias in offspring is associated with chronic exposure of parents to organophosphate and organochlorine pesticides. *Toxicology Letters*. 15 de octubre de 2014;230(2):139-145.
 28. North K, Golding J. A maternal vegetarian diet in pregnancy is associated with hypospadias. The ALSPAC Study Team. *Avon Longitudinal Study of Pregnancy and Childhood. Bju International - BJU INT*. 1 de enero de 2000;85:107-13.
 29. Carmichael SL, Cogswell ME, Ma C, Gonzalez-Feliciano A, Olney RS, Correa A, et al. Hypospadias and maternal intake of phytoestrogens. *Am J Epidemiol* 2013; 178:434-440
 30. Wogelius P, Horváth-Puhó E, Pedersen L, Nørgaard M, Czeizel AE, Sørensen HT. Maternal use of oral contraceptives and risk of hypospadias – a population-based case-control study. *Eur J Epidemiol*. 1 de octubre de 2006;21(10):777-781.cgh
 31. Nørgaard M, Wogelius P, Pedersen L, Rothman KJ, Sørensen HT. Maternal Use of Oral Contraceptives During Early Pregnancy and Risk of Hypospadias in Male Offspring. *Urology*. 1 de septiembre de 2009;:583-587.
 32. Carmichael SL, Shaw GM, Laurent C, Croughan MS, Olney RS, Lammer EJ. Maternal Progestin Intake and Risk of Hypospadias. *Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine*. 1 de octubre de 2005;159(10):957-962.
 33. National Toxicology Program. NTP Research Report on the Scoping Review of Prenatal Exposure to Progestogens and Adverse Health Outcomes: Research Report 17 [Internet]. Research Triangle Park (NC): National Toxicology Program; 2020 [citado 5 de abril de 2023]. (NTP Research Reports). Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK564160/>
 34. EFSA (European Food Safety Authority), Gundert-Remy, U, Bodin, J, Bosetti, C, FitzGerald, RE, Hanberg, A, Hass, U, Hooijmans, C, Rooney, AA, Rousselle, C, van Loveren, H, Wölfle, D, Barizzone, F, Croera, C, Putzu,

C and Castoldi, AF 2017. Bisphenol A (BPA) hazard assessment protocol. *EFSA supporting publication* 2017: 14(12):EN-1354.1376 pp. doi:[10.2903/sp.efsa.2017.EN-1354](https://doi.org/10.2903/sp.efsa.2017.EN-1354)

35. Fernández MF, Arrebola JP, Jiménez-Díaz I, Sáenz JM, Molina-Molina JM, Ballesteros O, et al. Bisphenol A and other phenols in human placenta from children with cryptorchidism or hypospadias. *Reproductive Toxicology*. 1 de enero de 2016;59:89-95.
36. Spinder N, Bergman JEH, van Tongeren M, Boezen HM, Kromhout H, de Walle HEK. Maternal occupational exposure to endocrine-disrupting chemicals and urogenital anomalies in the offspring. *Hum Reprod*. 6 de noviembre de 2021;37(1):142-151.
37. Chevrier C, Petit C, Philippat C, Mortamais M, Slama R, Rouget F, et al. Maternal Urinary Phthalates and Phenols and Male Genital Anomalies. *Epidemiology*. marzo de 2012; 353.
38. Sheela Sathyanarayana, Samantha Butts, Christina Wang, Emily Barrett, Ruby Nguyen, Stephen M. Schwartz, Wren Haaland, Shanna H. Swan, the TIDES Team, Early Prenatal Phthalate Exposure, Sex Steroid Hormones, and Birth Outcomes, *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, Volume 102, Issue 6, 1 June 2017, Pages 1870–1878, <https://doi.org/10.1210/jc.2016-3837>
39. Jørgensen KT, Jensen MS, Toft GV, Larsen AD, Bonde JP, Hougaard KS. Risk of cryptorchidism and hypospadias among boys of maternal hairdressers - a Danish population-based cohort study. *Scand J Work Environ Health*. 1 de mayo de 2013; 302-309.
40. Kalfa N, Philibert P, Sultan C. Is hypospadias a genetic, endocrine or environmental disease, or still an unexplained malformation? *International Journal of Andrology*. 2009;187-197.

ANEXOS

ANEXO 1. TIPOS DE HIPOSPADIAS



Subcoronal



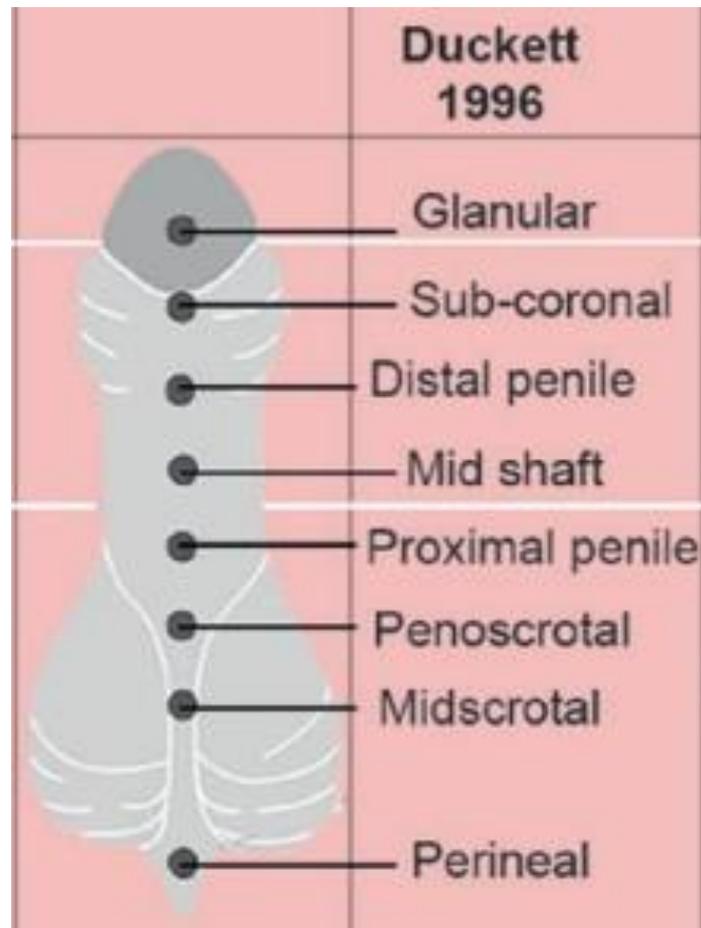
Peneana



Penoescrotal

Fuente: Información sobre el hipospadias | CDC [Internet]. Centers for Disease Control and Prevention 2016 ; Available from: <https://www.cdc.gov/ncbddd/spanish/birthdefects/hypospadias.html>

ANEXO 2. CLASIFICACIÓN DE DUCKETT DE 1995 DEL HIPOSPADIAS



Fuente: A. T. Hadidi. *Classification and Assessment of Hypospadias*. A. T. Hadidi (ed.), *Hypospadias Surgery. Second Edition Springer Nature Switzerland AG 2022 Pgs 237-248*.

ANEXO 3. ENCUESTA DISEÑADA PARA EL ESTUDIO.



HOSPITAL CLÍNICO
UNIVERSITARIO DE VALLADOLID





Avda. Ramón y Cajal, 3
Telf. 983 42 00 00
47003 - VALLADOLID

ENCUESTA

1. ¿Qué edad tenía la madre al momento de la concepción?		
2. ¿Cuánto peso el niño al nacimiento (en kilogramos)?		
3. ¿Con cuántas semanas de gestación nació?		
4. ¿Es el hijo mayor, el primogénito?	SÍ	NO
5. ¿Hay algún otro familiar cercano que sepa que tuviera algún tipo de malformación desde el nacimiento?	SÍ	NO
6. ¿Fumaba usted antes de quedarse embarazada?	SÍ	NO
7. ¿Fumó usted durante el embarazo?	SÍ	NO
8. ¿En qué lugar trabajaba usted antes de la concepción?		
9. ¿En qué lugar trabajaba usted durante el embarazo?		
10. En el domicilio en el que residía de forma habitual previo al parto, ¿hay zonas ajardinadas propias, comunales o huertas cercanas en las que se usen productos para su mantenimiento?	SÍ	NO
11. ¿Tenía una segunda residencia (pueblo, vacacional...) a la que fuera de forma habitual durante ese tiempo?	SÍ	NO
11.1 <u>Si la respuesta es sí:</u> En esa vivienda, ¿Hay zonas ajardinadas propias, comunales o huertas cercanas en las que se usen productos para su mantenimiento??	SÍ	NO
12. ¿Hay peluquerías cerca de la vivienda que era habitual, la de la pregunta 10? (En un radio de dos manzanas)	SÍ	NO
13. ¿Y plantas químicas o textiles?	SÍ	NO
14. ¿Cultivos agrícolas cercanos?	SÍ	NO
15. Antes de dar a luz, ¿utilizaba usted de forma habitual envases de plástico que calentara? (Tuppers en el microondas, botellas de plástico con líquidos muy calientes, etc)	SÍ	NO
16. ¿Siguió usted una dieta vegetariana durante el embarazo?	SÍ	NO
17. ¿Cuántas piezas de fruta y/o verdura al día consumía usted a lo largo de la gestación?		
18. ¿Consumía de forma habitual usted alimentos ricos en soja antes del nacimiento? (Yogures de soja, leche de soja, etc)	SÍ	NO
19. ¿Lavaba usted la fruta, verdura y/u otros alimentos que se fueran a consumir crudos antes de ingerirlos?	SÍ	NO
20. Antes de planear quedarse embarazada, ¿estuvo usted bajo algún tipo de tratamiento anticonceptivo?	SÍ	NO
21. Durante el embarazo, ¿tomó usted algún tipo de medicación de forma continuada que se saliera de lo habitual?	SÍ	NO
21.1 <u>Si la respuesta es sí,</u> indique cuáles		

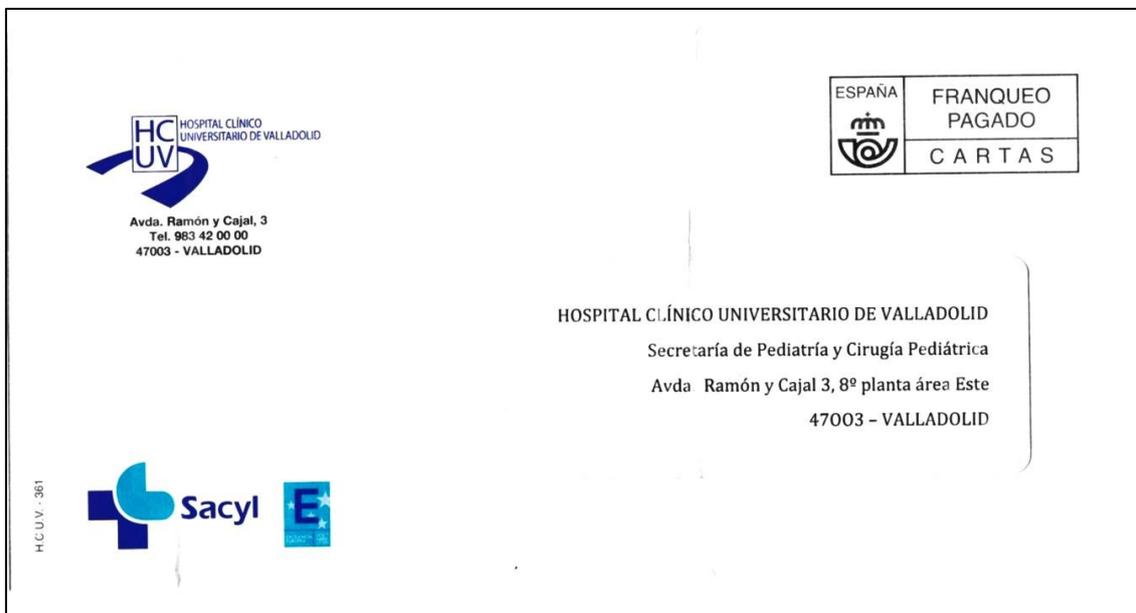
H.C.U.V. - 54



ANEXO 4. CONSENTIMIENTO INFORMADO ORAL

Me pongo en contacto con usted desde el Hospital Clínico Universitario de Valladolid, del área de Cirugía Pediátrica. Este es el número me aparece como contacto. ¿Es usted madre de (paciente)? Estamos llevando a cabo una investigación para tratar de determinar si la afectación de la que se intervino en este servicio a su hijo/tutorando, llamada hipospadias, tiene relación con la exposición antes del nacimiento a determinados agentes conocidos como disruptores endocrinos que se encuentran en el ámbito diario. Su participación es totalmente voluntaria, y todos sus datos serán tratados de forma anónima y confidencial según lo estipulado con la Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales. También me gustaría comunicarle que puede usted abandonar este estudio en cualquier momento, comunicándose al entrevistador. ¿Tiene alguna duda? ¿Desea participar en esta investigación?

ANEXO 5. CARTA MEMBRETADA ENVIADA POR CORRESPONDENCIA A LOS PACIENTES



ANEXO 6. CONSENTIMIENTO INFORMADO ESCRITO REMITIDO POR CORRESPONDENCIA A LOS PACIENTES

<p>HOSPITAL CLÍNICO UNIVERSITARIO DE VALLADOLID</p> <p>Avda. Ramón y Cajal, 3 - 47003 Valladolid Tel.: 983 42 00 00 - Fax: 983 25 75 11 gerente.hcuv@saludcastilayleon.es</p>	<p>DOCUMENTO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA INVESTIGACIÓN CLÍNICA QUE NO IMPLIQUE MUESTRAS BIOLÓGICAS</p> <p>HOSPITAL CLÍNICO UNIVERSITARIO DE VALLADOLID</p>	<p>Sacy</p> <p>V.SEP-2021</p>
---	---	-------------------------------

**DOCUMENTO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA INVESTIGACIÓN CLÍNICA QUE NO IMPLIQUE
MUESTRAS BIOLÓGICAS**

HOSPITAL CLÍNICO UNIVERSITARIO DE VALLADOLID

SERVICIO: Cirugía Pediátrica
INVESTIGADOR RESPONSABLE: María Elena Molina Vázquez/ Celso Galván Martín

EMAIL:

NOMBRE DE LA LÍNEA DE TRABAJO: "Exposición materna a disruptores endocrinos como factor de riesgo para la aparición de hipospadias en pacientes tratados en el HCUV entre el 2016 y el 2022".

I) Finalidad de la línea de trabajo propuesta:

Buenos días, me pongo en contacto con usted para presentarle este estudio llevado a cabo por la sección de Cirugía Pediátrica del Hospital Clínico Universitario de Valladolid (HCUV). Este estudio con título "*Exposición materna a disruptores endocrinos como factor de riesgo para la aparición de hipospadias en pacientes tratados en el HCUV entre el 2016 y el 2022*", tiene como finalidad estudiar la posible asociación entre la aparición en niños de la patología conocida como "hipospadias" y la exposición materna a determinados compuestos ambientales de uso común antes y durante el embarazo.

Pido su colaboración como madre del paciente, totalmente voluntaria, como se estipula a continuación, en este estudio.

En este mismo sobre encontrará una breve carta de presentación en la que se detalla la información relevante sobre estudio, así como la encuesta en la que se basa su participación. Le comunico que todos sus datos están codificados y serán tratados con la máxima confidencialidad acorde con la Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales.

Le ruego que, si decide participar, cuando conteste a la encuesta, remita de vuelta este consentimiento informado para que la incluyamos en el estudio al Hospital Clínico Universitario a la Secretaría de Pediatría y Cirugía Pediátrica (8ª planta ala este). Ustedes pueden hacerse una copia de este documento si así lo desean.

El plazo de participación será hasta el 20 de febrero de 2023.

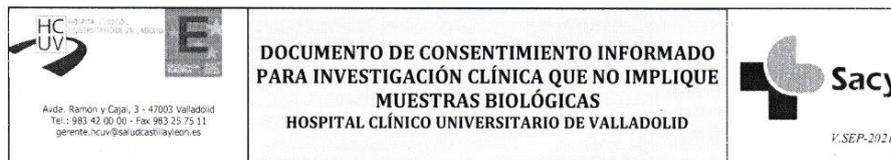
Los resultados de este estudio ayudarán a la posible implantación de medidas preventivas para tratar de prevenir la aparición de dicha patología.

II) Algunas consideraciones sobre su participación:

Es importante que Vd., como participante en esta línea de trabajo, conozca varios aspectos importantes:

A) Su participación es totalmente voluntaria.

B) Puede plantear todas las dudas que considere sobre su participación en este estudio en la dirección de correo indicada en al inicio de este documento. Puede revocar su participación remitiendo un mensaje a esa misma



dirección de correo electrónico en el que aparezca su código "Identificador" y escriba su deseo de retirar su participación.

C) No percibirá ninguna compensación económica o de otro tipo por su participación en el estudio. No obstante, la información generada en el mismo podría ser fuente de beneficios comerciales. En tal caso, están previstos mecanismos para que estos beneficios reviertan en la salud de la población, aunque no de forma individual en el participante.

D) Los datos personales serán tratados según lo dispuesto en la normativa que resulte de aplicación, como es el Reglamento (UE) 2016/679, de 27 de abril, General de Protección de Datos Personales, y su normativa de desarrollo tanto a nivel nacional como europeo; así como la Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales.

E) La información obtenida se recogerá por el responsable del tratamiento en un registro de actividad, según la legislación vigente.

F) Los datos registrados serán tratados estadísticamente de forma codificada. En todo momento el participante tendrá derecho de acceso, modificación, oposición, rectificación o cancelación de los datos depositados en la base de datos siempre que expresamente lo solicite. Para ello deberá ponerse en contacto con el investigador principal. Los datos quedarán custodiados bajo la responsabilidad del Investigador Principal del Estudio, **Dra. María Elena Molina Vázquez**. Para ejercer sus derechos puede ponerse en contacto con el delegado de protección de datos del Sacyl dpd@saludcastillayleon.es o dirigirse a la Agencia de Protección de Datos.

G) Los datos serán guardados de forma confidencial e indefinida, lo que permitirá que puedan ser utilizados por el grupo del investigador principal en estudios futuros de investigación relacionados con la línea de trabajo arriba expuesta. Dichos datos podrán ser cedidos a otros investigadores designados por el Investigador Principal para trabajos relacionados con esta línea, siempre al servicio de proyectos que tengan alta calidad científica y respeto por los principios éticos. En estos dos últimos casos, se solicitará antes autorización al CEIm (Comité de Ética de la Investigación con Medicamentos) Área de Salud Valladolid Éste.

H) La falta de consentimiento o la revocación de este consentimiento previamente otorgado no supondrá perjuicio alguno en la asistencia sanitaria que Vd. recibe/recibirá.

I) Es posible que los estudios realizados aporten información relevante para su salud o la de sus familiares. Vd. tiene derecho a conocerla y transmitirla a sus familiares si así lo desea.

J) Sólo si Vd. lo desea, existe la posibilidad de que pueda ser contactado en el futuro para completar o actualizar la información asociada al estudio.



**DOCUMENTO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO
PARA INVESTIGACIÓN CLÍNICA QUE NO IMPLIQUE
MUESTRAS BIOLÓGICAS
HOSPITAL CLÍNICO UNIVERSITARIO DE VALLADOLID**



CONSENTIMIENTO INFORMADO DEL PACIENTE POR ESCRITO.

Estudio: Exposición a disruptores endocrinos ambientales como factor de riesgo materno para la aparición de hipospadias en la población atendida en Valladolid entre el 2016 y el 2022.

Yo, _____
(Nombre y apellidos de paciente ó representante legal)

- He leído la información que me ha sido entregada.
- He recibido la hoja de información que me ha sido entregada.
- He podido hacer preguntas sobre el estudio.
- He recibido suficiente información sobre el estudio.
- Comprendo que mi participación es voluntaria.
- Comprendo que puedo retirarme del estudio:
 - 1.- Cuando quiera.
 - 2.- Sin tener que dar explicaciones.
 - 3.- Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos.

Por la presente, otorgo mi consentimiento informado y libre para participar en esta investigación.

Accedo a que los médicos del HOSPITAL CLÍNICO UNIVERSITARIO DE VALLADOLID contacten conmigo en el futuro en caso de que se necesite obtener nuevos datos. SI NO (marcar con una X lo que proceda)

Accedo a que los médicos del HOSPITAL CLÍNICO UNIVERSITARIO DE VALLADOLID contacten conmigo en caso de que los estudios realizados sobre mis datos aporten información relevante para mi salud o la de mis familiares SI NO (marcar con una X lo que proceda)

Una vez firmada, me será entregada una copia del documento de consentimiento.

FIRMA DEL PACIENTE / REPRESENTANTE LEGAL NOMBRE Y APELLIDOS FECHA
EN CALIDAD DE (Parentesco, tutor legal, etc.)

ANEXO 7. CARTA DE PRESENTACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN REMITIDA POR CORRESPONDENCIA A LOS PACIENTES



Avda. Ramón y Cajal, 3
Telf. 983 42 00 00
47003 - VALLADOLID



CARTA DE PRESENTACIÓN

Buenos días:

Nos ponemos en contacto con usted desde el servicio de **Cirugía Pediátrica del Hospital Clínico Universitario de Valladolid (HCUV)**. Esta es la dirección de referencia de la que disponemos en el hospital.

Estamos llevando a cabo el estudio titulado *“Exposición materna a disruptores endocrinos como factor de riesgo para la aparición de hipospadias en pacientes tratados en el HCUV entre el 2016 y el 2022”*. El propósito de esta investigación es tratar de determinar si es posible establecer una relación entre que la madre haya estado en contacto habitual a ciertas sustancias presentes en el medioambiente cotidiano, conocidas de forma genérica con el nombre de *disruptores endocrinos*, y la aparición posterior de un tipo de malformación urológica en los hijos de estas mujeres, denominada “hipospadias”.

Para llevar a cabo este estudio necesitamos contactar tanto con madres de hijos afectados por esta condición, como con las madres de pacientes tratados en este servicio por un motivo distinto, para poder comparar los resultados entre sí. Por este motivo contactamos con usted, en calidad de madre del paciente.

Este estudio de casos y controles tiene a la Dra. Molina Vázquez como investigadora principal, y precisa de la participación totalmente voluntaria de las madres de los pacientes sujetos a estudio. Dicha colaboración se llevará a cabo mediante la encuesta que adjuntamos en esta misma carta; la cual **la madre del paciente** podrá rellenar y enviar de vuelta por correo ordinario al hospital (remitiendo la carta a la **Secretaría de Pediatría y Cirugía Pediátrica, en la 8ª planta ala este** de este hospital). La fecha límite de recepción para enviar de vuelta estas cartas será el **lunes 20 de febrero de 2023**. Las cartas enviadas posteriormente a esa fecha no serán incluidas en la investigación.

Todos sus datos serán tratados de forma anónima y confidencial según lo estipulado con la Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales. Por ello, si decide usted participar, en la casilla *“Identificador”* escriba usted el **código**

También me gustaría comunicarle el carácter totalmente voluntario de su participación, puede usted abandonar este estudio en cualquier momento, o comunicar cualquier duda o inquietud, poniéndose en contacto a este correo _____, identificándose con el código anteriormente indicado.

Muchas gracias por su atención.

En Valladolid, a 19 enero de 2023



ANEXO 8. VISTA DE LA BASE DE DATOS CREADA EN EL PROGRAMA REDCap®

Instrumentos

- Mantenimiento de REDCap
- Conéctate con tu administrador REDCap

Diseño y diseño del instrumento

- Inicio - Configuración
- Diseñador de formularios
- Diccionario - Libro de códigos
- Estado del instrumento: **Producción**

Recopilación de datos

- Consola de estado de registros
- Agregar o editar registros
- Record ID: 166 Seleccionar otro registro
- Encuesta

Aplicaciones

- Panels de control del instrumento
- Alertas y Notificaciones
- Multi-Language Management
- Calendario
- Exportar datos, informes y estadísticas
- Herramienta para importar datos
- Herramienta para comparar datos
- Biblioteca/Registros y Email Logging
- Campo comentario, conectar
- Repositorio de archivos
- Permisos del usuario y GAD
- Customize & Manage Locking
- Calidad de los datos

Módulos externos View Logs

Ayuda e información

- Ayuda
- Videotutoriales
- Sugiera una nueva característica
- Contáctate con tu administrador REDCap

Administración del sistema de Castilla y León

Fundación Instituto de Estudios de Ciencias de la Salud de Castilla y León

Encuesta disruptores endocrinos PID 14

Guardar y salir
Guardar con otras opciones
- Cancelar -

Acciones: Descargar el instrumento en PDF Compartir el instrumento en la Biblioteca

Video: Basic data entry

Encuesta

Adding new Record ID 166

Record ID	166	
Identificador	<input type="text"/>	
Participación	<input type="radio"/> Sí <input type="radio"/> No	Restablecer el valor
1ª Llamada	<input type="radio"/> Responde <input type="radio"/> No responde	Restablecer el valor
¿Qué edad tenía la madre al momento de la concepción?	<input type="text"/>	
¿Cuánto peso el niño al nacimiento? gramos	<input type="text"/>	
¿Con cuántas semanas de gestación nació?	<input type="text"/>	
¿Es el hijo mayor, el primogénito?	<input type="radio"/> Sí <input type="radio"/> No	Restablecer el valor
¿Cuál es el tipo de hipospadias que se le diagnosticó?	<input type="text"/>	
¿Hay algún otro familiar cercano que sepa que tuviera algún tipo de malformación desde el nacimiento?	<input type="radio"/> Sí <input type="radio"/> No	Restablecer el valor
¿Fumaba la madre antes de quedarse embarazada?	<input type="radio"/> Sí <input type="radio"/> No	Restablecer el valor
¿Fumó la madre durante el embarazo?	<input type="radio"/> Sí <input type="radio"/> No	Restablecer el valor
¿En qué lugar trabajaba la madre antes de la concepción?	<input type="text"/>	
¿En qué lugar trabajaba la madre durante el embarazo?	<input type="text"/>	
En el domicilio en el que residían previo al embarazo, ¿se usan pesticidas?	<input type="radio"/> Sí <input type="radio"/> No	Restablecer el valor
Tiene segunda residencia a la que fuera de forma habitual durante ese tiempo?	<input type="radio"/> Sí <input type="radio"/> No	Restablecer el valor
¿Hay peluquerías cerca de esa primera vivienda? (Dos manzanas)	<input type="radio"/> Sí <input type="radio"/> No	Restablecer el valor
¿Y plantas químicas o textiles?	<input type="radio"/> Sí <input type="radio"/> No	Restablecer el valor
¿Cultivos agrícolas cercanos?	<input type="radio"/> Sí <input type="radio"/> No	Restablecer el valor
Antes de dar a luz, ¿utilizaba la madre de forma habitual envases de plástico sometidos al calor? (Tupper, botellas de plástico de uso común, etc)	<input type="radio"/> Sí <input type="radio"/> No	Restablecer el valor
¿Seguía la madre una dieta vegetariana durante el embarazo?	<input type="radio"/> Sí <input type="radio"/> No	Restablecer el valor
¿Cuántas piezas de fruta y/o verdura al día consumía la madre a lo largo de la gestación?	<input type="text"/>	
¿Consumían de forma habitual alimentos ricos en soja antes del nacimiento? (Yogures, bebidas vegetales, soja texturizada, etc)	<input type="radio"/> Sí <input type="radio"/> No	Restablecer el valor
¿Se lavaba la fruta, verdura y/u otros alimentos que se fueran a consumir crudos antes de ingerirlos?	<input type="radio"/> Sí <input type="radio"/> No	Restablecer el valor
Antes de planear quedarse embarazada, ¿estuvo la madre bajo algún tipo de tratamiento anticonceptivo?	<input type="radio"/> Sí <input type="radio"/> No	Restablecer el valor
Durante el embarazo, ¿tomó algún tipo de medicación de forma continua la embarazada?	<input type="radio"/> Sí <input type="radio"/> No	Restablecer el valor

Form Status

Completa? Incompleta

¿Bloquear este instrumento?

Bloquear

Si se bloquea, ningún usuario podrá modificar más los registros para añadir registros hasta que lo haga alguien con privilegios de bloquear/desbloquear de nivel de instrumento.

Guardar y salir
Guardar con otras opciones
- Cancelar -

ANEXO 10. TABLAS DE FRECUENCIAS GLOBALES

10.1 Tasa de respuesta

1ª Llamada

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	Responde	71	61,7	62,3	62,3
	No responde	43	37,4	37,7	100,0
	Total	114	99,1	100,0	
Perdidos	Sistema	1	,9		
Total		115	100,0		

2º Llamada

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	Responde	32	27,8	74,4	74,4
	No responde	11	9,6	25,6	100,0
	Total	43	37,4	100,0	
Perdidos	Sistema	72	62,6		
Total		115	100,0		

Correspondencia

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	No	2	1,7	22,2	22,2
	Sí	7	6,1	77,8	100,0
	Total	9	7,8	100,0	
Perdidos	Sistema	106	92,2		
Total		115	100,0		

10.2 Datos sociodemográficos

¿Es el hijo mayor, el primogénito?

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	No	54	47,0	47,8	47,8
	Sí	59	51,3	52,2	100,0
	Total	113	98,3	100,0	
Perdidos	Sistema	2	1,7		
Total		115	100,0		

¿Cuál es el tipo de hipospadias que se le diagnosticó?

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	Del surco	37	32,2	32,2	32,2
	Medio	9	7,8	7,8	40,0
	No	57	49,6	49,6	89,6
	Penoescrotal	12	10,4	10,4	100,0
	Total	115	100,0	100,0	

¿Hay algún otro familiar cercano que sepa que tuviera algún tipo de malformación desde el nacimiento?

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	No	79	68,7	69,9	69,9
	Sí	34	29,6	30,1	100,0
	Total	113	98,3	100,0	
Perdidos	Sistema	2	1,7		
Total		115	100,0		

10.3 Exposición

¿Fumaba la madre antes de quedarse embarazada?

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	No	60	52,2	53,1	53,1
	Sí	53	46,1	46,9	100,0
	Total	113	98,3	100,0	
Perdidos	Sistema	2	1,7		
Total		115	100,0		

¿Fumó la madre durante el embarazo?

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	No	102	88,7	91,1	91,1
	Sí	10	8,7	8,9	100,0
	Total	112	97,4	100,0	
Perdidos	Sistema	3	2,6		
Total		115	100,0		

En el domicilio en el que residían previo al embarazo, ¿se usan pesticidas?

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	No	70	60,9	61,9	61,9
	Sí	43	37,4	38,1	100,0
	Total	113	98,3	100,0	
Perdidos	Sistema	2	1,7		
Total		115	100,0		

¿Tiene segunda residencia a la que fuera de forma habitual durante ese tiempo?

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	No	70	60,9	61,9	61,9
	Sí	43	37,4	38,1	100,0
	Total	113	98,3	100,0	
Perdidos	Sistema	2	1,7		
Total		115	100,0		

En esa vivienda, ¿se usan pesticidas?

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	No	12	10,4	27,9	27,9
	Sí	31	27,0	72,1	100,0
	Total	43	37,4	100,0	
Perdidos	Sistema	72	62,6		
Total		115	100,0		

¿Hay peluquerías cerca de esa primera vivienda? (Dos manzanas)

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	No	54	47,0	47,8	47,8
	Sí	59	51,3	52,2	100,0
	Total	113	98,3	100,0	
Perdidos	Sistema	2	1,7		
Total		115	100,0		

¿Y plantas químicas o textiles?

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	No	89	77,4	78,8	78,8
	Sí	24	20,9	21,2	100,0
	Total	113	98,3	100,0	
Perdidos	Sistema	2	1,7		
Total		115	100,0		

¿Cultivos agrícolas cercanos?

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	No	67	58,3	59,3	59,3
	Sí	46	40,0	40,7	100,0
	Total	113	98,3	100,0	
Perdidos	Sistema	2	1,7		
Total		115	100,0		

Antes de dar a luz, ¿utilizaba la madre de forma habitual envases de plástico sometidos al calor? (Tuppers, botellas de plástico de uso común, etc)

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	No	59	51,3	52,2	52,2
	Sí	54	47,0	47,8	100,0
	Total	113	98,3	100,0	
Perdidos	Sistema	2	1,7		
Total		115	100,0		

¿Seguía la madre una dieta vegetariana durante el embarazo?

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	No	108	93,9	95,6	95,6
	Sí	5	4,3	4,4	100,0
	Total	113	98,3	100,0	
Perdidos	Sistema	2	1,7		
Total		115	100,0		

¿Cuántas piezas de fruta y/o verdura al día consumía la madre a lo largo de la gestación?

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	0	2	1,7	1,8	1,8
	1	22	19,1	19,5	21,2
	2	30	26,1	26,5	47,8
	3	22	19,1	19,5	67,3
	4	21	18,3	18,6	85,8
	5	10	8,7	8,8	94,7
	6	5	4,3	4,4	99,1
	7	1	,9	,9	100,0
Perdidos	Total	113	98,3	100,0	
	Sistema	2	1,7		
Total		115	100,0		

¿Consumían de forma habitual alimentos ricos en soja antes del nacimiento? (Yogures, bebidas vegetales, soja texturizada, etc)

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	No	106	92,2	93,8	93,8
	Sí	7	6,1	6,2	100,0
	Total	113	98,3	100,0	
Perdidos	Sistema	2	1,7		
Total		115	100,0		

¿Se lavaba la fruta, verdura y/u otros alimentos que se fueran a consumir crudos antes de ingerirlos?

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	No	7	6,1	6,2	6,2
	Sí	106	92,2	93,8	100,0
	Total	113	98,3	100,0	
Perdidos	Sistema	2	1,7		
Total		115	100,0		

Antes de planear quedarse embarazada, ¿estuvo la madre bajo algún tipo de tratamiento anticonceptivo?

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	No	57	49,6	50,4	50,4
	Sí	56	48,7	49,6	100,0
	Total	113	98,3	100,0	
Perdidos	Sistema	2	1,7		
Total		115	100,0		

Durante el embarazo, ¿tomó algún tipo de medicación de forma continua la embarazada?

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	No	86	74,8	76,8	76,8
	Sí	26	22,6	23,2	100,0
	Total	112	97,4	100,0	
Perdidos	Sistema	3	2,6		
Total		115	100,0		

¿En qué lugar trabajaba la madre antes de la concepción?

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	Administrativo (Fábrica)	1	,9	,9	,9
	Administrativo (oficina)	10	8,7	8,8	9,7
	Administrativo (sanitario)	1	,9	,9	10,6
	Almacén (tienda deportes)	1	,9	,9	11,5
	Ama de casa	3	2,6	2,7	14,2
	Aparejadora (construcción)	1	,9	,9	15,0
	Auxiliar en residencia de ancianos	1	,9	,9	15,9
	Banca (oficina)	2	1,7	1,8	17,7
	Cadena comida rápida	1	,9	,9	18,6
	Cajera (supermercado)	1	,9	,9	19,5
	Camarera	3	2,6	2,7	22,1
	Carnicera	1	,9	,9	23,0
	Centro de estética	1	,9	,9	23,9
	Centro de personas con diversidad funcional	1	,9	,9	24,8
	Cocina	1	,9	,9	25,7
	Comercial (oficina)	1	,9	,9	26,5
	Dependiente (textil)	3	2,6	2,7	29,2
	Dependiente (tienda golosinas)	1	,9	,9	30,1
	Dependiente tienda	1	,9	,9	31,0
	Desempleada	16	13,9	14,2	45,1
Distribución cárnica (mataderos, carnicerías...)	1	,9	,9	46,0	

Docente insti	1	,9	,9	46,9
Empleada del hogar	1	,9	,9	47,8
En el extranjero	1	,9	,9	48,7
Enfermera	1	,9	,9	49,6
Enfermera (hospital)	1	,9	,9	50,4
Enfermera (urgencias)	2	1,7	1,8	52,2
Fábrica (tec. prevención riesgos laborales)	1	,9	,9	53,1
Fábrica alimentación (producción)	1	,9	,9	54,0
Fábrica automovilística (producción)	1	,9	,9	54,9
Fábrica pastelera	1	,9	,9	55,8
Fábrica patatera (reponedora)	1	,9	,9	56,6
Fábrica plásticos (línea producción)	1	,9	,9	57,5
FASA (almacén)	1	,9	,9	58,4
Granja agrícola (ingeniera)	1	,9	,9	59,3
Hospital	1	,9	,9	60,2
Ingeniera forestal (oficina)	1	,9	,9	61,1
Justicia (trabajo de campo)	1	,9	,9	61,9
Laboratorio (Universidad)	1	,9	,9	62,8
Limpiadora del hogar	3	2,6	2,7	65,5
Limpiadora hospitalaria	1	,9	,9	66,4
Maestra cole	1	,9	,9	67,3
Marketing (oficina)	1	,9	,9	68,1
Médico (hospital)	1	,9	,9	69,0
Oficina	1	,9	,9	69,9
Peluquera	5	4,3	4,4	74,3
Profesora ed. primaria	2	1,7	1,8	76,1
Profesora instituto	3	2,6	2,7	78,8
Profesora universitaria	2	1,7	1,8	80,5
Programadora informática (oficina)	1	,9	,9	81,4
Radio (periodista)	1	,9	,9	82,3
Residencia de ancianos (limpieza y lavandería)	1	,9	,9	83,2
Restauradora de pintura	1	,9	,9	84,1
Seguros (oficina)	1	,9	,9	85,0

	Servicio limpieza ayuntamiento (vía pública)	1	,9	,9	85,8
	super charcutera	1	,9	,9	86,7
	Supermercado	3	2,6	2,7	89,4
	Supermercado (atención al cliente)	1	,9	,9	90,3
	TCAE (residencia de mayores)	1	,9	,9	91,2
	TCAE (urgencias hospitalarias)	1	,9	,9	92,0
	Técnico prevención riesgos laborales (obra)	1	,9	,9	92,9
	Telemático (domicilio)	1	,9	,9	93,8
	TELEOP (oficins)	1	,9	,9	94,7
	Teleoperadora (oficina)	3	2,6	2,7	97,3
	Tienda de telefonía	1	,9	,9	98,2
	Tienda electrodomésticos	1	,9	,9	99,1
	Universidad Valladolid (oficina)	1	,9	,9	100,0
	Total	113	98,3	100,0	
Perdidos		2	1,7		
Total		115	100,0		

Frecuencias trabajadoras peluquería antes del embarazo

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	No	109	94,8	94,8	94,8
	Sí	6	5,2	5,2	100,0
	Total	115	100,0	100,0	

Frecuencia trabajadoras limpieza antes del embarazo

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	No	109	94,8	94,8	94,8
	Sí	6	5,2	5,2	100,0
	Total	115	100,0	100,0	

Frecuencia trabajadoras fábrica antes del embarazo

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	No	108	93,9	93,9	93,9
	Sí	7	6,1	6,1	100,0
	Total	115	100,0	100,0	

Frecuencia trabajadoras agricultura antes del embarazo

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	No	114	99,1	99,1	99,1
	Sí	1	,9	,9	100,0
	Total	115	100,0	100,0	

Frecuencia trabajos riesgo antes del embarazo

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	No	93	80,9	82,3	82,3
	Sí	20	17,4	17,7	100,0
	Total	113	98,3	100,0	
Perdidos	Sistema	2	1,7		
Total		115	100,0		

¿En qué lugar trabajaba la madre durante el embarazo?

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	Administrativo	1	,9	,9	,9
	Administrativo (oficina)	10	8,7	8,8	9,7
	Administrativo (oficina), baja 3er trimestre	1	,9	,9	10,6
	Administrativo (sanitario)	1	,9	,9	11,5
	Almacén (tienda de deportes), baja al 7º mes	1	,9	,9	12,4
	Ama de casa	3	2,6	2,7	15,0
	Aparejadora (construcción)	1	,9	,9	15,9
	Baja durante todo el embarazo	6	5,2	5,3	21,2
	Banca (oficina)	1	,9	,9	22,1

Banca (oficina), obras durante el primer trimestre	1	,9	,9	23,0
Cadena comida rápida, baja al 4º mes	1	,9	,9	23,9
Camarera	1	,9	,9	24,8
Camarera, baja al 5º mes	1	,9	,9	25,7
Camarera, baja en el 6º mes	1	,9	,9	26,5
Carnicera, baja al 6º mes	1	,9	,9	27,4
Centro de estética	1	,9	,9	28,3
Centro de personas con diversidad funcional, baja 4 mes	1	,9	,9	29,2
Comercial (oficina), baja al quinto mes	1	,9	,9	30,1
Dependiente (textil)	2	1,7	1,8	31,9
Dependiente tienda	1	,9	,9	32,7
Desempleada	21	18,3	18,6	51,3
Distribución cárnica (mataderos, carnicerías...), baja al 5º mes	1	,9	,9	52,2
Empleada del hogar	1	,9	,9	53,1
En el domicilio	1	,9	,9	54,0
En el extranjero	1	,9	,9	54,9
Enfermera (hospital), baja al 2º mes	1	,9	,9	55,8
Enfermera (urgencias), baja al 5º mes	1	,9	,9	56,6
Enfermera, baja 4º mes	1	,9	,9	57,5
Fábrica (tec. prevención riesgos laborales)	1	,9	,9	58,4
Fábrica alimentación (producción)	1	,9	,9	59,3
Fábrica automovilística (producción), baja al 3º mes	1	,9	,9	60,2
Fábrica pastelera	1	,9	,9	61,1
Fábrica plásticos (línea producción), baja al 5º mes	1	,9	,9	61,9
Granja agrícola (ingeniera)	1	,9	,9	62,8
Hospital	1	,9	,9	63,7

Ingeniera forestal (oficina)	1	,9	,9	64,6
Justicia (trabajo de campo)	1	,9	,9	65,5
kmismo	1	,9	,9	66,4
Laboratorio (Universidad)	1	,9	,9	67,3
Limpiadora del hogar	2	1,7	1,8	69,0
Limpiadora del hogar, baja a los 3 meses	1	,9	,9	69,9
Limpiadora hospitalaria, baja al 8º mes	1	,9	,9	70,8
lo mismo	1	,9	,9	71,7
Marketing (oficina)	1	,9	,9	72,6
Médico (hospital)	1	,9	,9	73,5
mismo	1	,9	,9	74,3
mismo baja 2 º trim	1	,9	,9	75,2
Peluquera	3	2,6	2,7	77,9
Peluquera, baja a los 6 meses	2	1,7	1,8	79,6
Profesora ed primaria	1	,9	,9	80,5
Profesora ed primaria hasta 6º mes	1	,9	,9	81,4
Profesora instituto, baja 8º mes	1	,9	,9	82,3
Profesora universitaria	2	1,7	1,8	84,1
Programadora informática (oficina)	1	,9	,9	85,0
Radio (periodista)	1	,9	,9	85,8
Residencia de ancianos (limpieza y lavandería)	1	,9	,9	86,7
Seguros (oficina)	1	,9	,9	87,6
Servicio limpieza ayuntamiento (vía pública), baja al 6º mes	1	,9	,9	88,5
Supermercado	2	1,7	1,8	90,3
Supermercado (atención al cliente), baja al 6ºmes	1	,9	,9	91,2
TCAE (residencia de mayores)	1	,9	,9	92,0
TCAE (urgencias hospitalarias), baja en el 3er trimestre	1	,9	,9	92,9
Técnico prevención riesgos laborales (obra)	1	,9	,9	93,8
Telemático (domicilio)	1	,9	,9	94,7

	Teleoperadora (oficina)	3	2,6	2,7	97,3
	Tienda de telefonía, baja desde el segundo trimestre	1	,9	,9	98,2
	Tienda electrodomésticos	1	,9	,9	99,1
	Universidad Valladolid (baja hasta el 5º mes)	1	,9	,9	100,0
	Total	113	98,3	100,0	
Perdidos		2	1,7		
Total		115	100,0		

Frecuencia trabajo riesgo durante el embarazo

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	No	95	82,6	84,1	84,1
	Sí	18	15,7	15,9	100,0
	Total	113	98,3	100,0	
Perdidos	Sistema	2	1,7		
Total		115	100,0		

10.4 Estadísticos descriptivos

	Mínimo	Máximo	Media	Desv. típ.
¿Qué edad tenía la madre al momento de la concepción?	18	47	33,19	4,876
¿Cuánto peso el niño al nacimiento? gramos	700	4850	3022,37	781,380
¿Con cuántas semanas de gestación nació?	26	42	38,62	2,558
¿Cuántas piezas de fruta y/o verdura al día consumía la madre a lo largo de la gestación?	0	7	2,82	1,507

ANEXO 11. RESULTADOS DE ESTADÍSTICA COMPARATIVA

		caso	control	p-valor
¿Qué edad tenía la madre al momento de la concepción?		33,54 (4,61)	32,84 (5,14)	0,453
¿Cuánto peso el niño al nacimiento? gramos		2865,09 (929,89)	3179,64 (563,15)	0,033
¿Con cuántas semanas de gestación nació?		38,04 (3,32)	39,13 (1,49)	0,039
¿Es el hijo mayor, el primogénito?	No	25 (44,64 %)	29 (50,88 %)	0,507
	Sí	31 (55,36 %)	28 (49,12 %)	
¿Cuál es el tipo de hipospadias que se le diagnosticó?	Del surco	37 (63,79 %)	0 (0 %)	---
	Medio	9 (15,52 %)	0 (0%)	
	No	0 (0 %)	57 (100 %)	
	Penoescrotal	12 (20,69 %)	0 (0 %)	
¿Hay algún otro familiar cercano que sepa que tuviera algún tipo de malformación desde el nacimiento?	No	36 (64,29 %)	43 (75,44 %)	0,196
	Sí	20 (35,71 %)	14 (24,56 %)	
¿Fumaba la madre antes de quedarse embarazada?	No	30 (53,57 %)	30 (52,63 %)	0,92
	Sí	26 (46,43 %)	27 (47,37 %)	
¿Fumó la madre durante el embarazo?	No	53 (94,64 %)	49 (87,5 %)	0,185
	Sí	3 (5,36 %)	7 (12,5 %)	
trabajo_peluquería	No	56 (96,55 %)	53 (92,98 %)	0,438
	Sí	2 (3,45 %)	4 (7,02 %)	
trabajo_limpieza	No	55 (94,83 %)	54 (94,74 %)	1
	Sí	3 (5,17 %)	3 (5,26 %)	
Trabajo_fabrica	No	54 (93,1 %)	54 (94,74 %)	1
	Sí	4 (6,9 %)	3 (5,26 %)	
Trabajo_agricultura	No	58 (100 %)	56 (98,25 %)	0,496
	Sí	0 (0 %)	1 (1,75%)	
trabajo_antes_riesgo	No	47 (83,93 %)	46 (80,7 %)	0,653
	Sí	9 (16,07 %)	11 (19,3 %)	
trabajo_durante_riesgo	No	49 (87,5 %)	46 (80,7 %)	0,323
	Sí	7 (12,5 %)	11 (19,3 %)	
En el domicilio en el que residían previo al embarazo, ¿se usan pesticidas?	No	37 (66,07 %)	33 (57,89 %)	0,371
	Sí	19 (33,93 %)	24 (42,11 %)	
¿Tiene segunda residencia a la que fuera de forma habitual durante ese tiempo?	No	32 (57,14 %)	38 (66,67 %)	0,297
	Sí	24 (42,86 %)	19 (33,33 %)	
En esa vivienda, ¿se usan pesticidas?	No	6 (25 %)	6 (31,58 %)	0,633
	Sí	18 (75 %)	13 (68,42 %)	
¿Hay peluquerías cerca de esa primera vivienda? (Dos manzanas)	No	29 (51,79 %)	25 (43,86 %)	0,399
	Sí	27 (48,21 %)	32 (56,14 %)	
¿Y plantas químicas o textiles?	No	44 (78,57 %)	45 (78,95 %)	0
	Sí	12 (21,43 %)	12 (21,05 %)	
¿Cultivos agrícolas cercanos?	No	32 (57,14 %)	35 (61,4 %)	0,645
	Sí	24 (42,86 %)	22 (38,6 %)	
Antes de dar a luz, ¿utilizaba la madre de forma habitual envases de plástico sometidos al calor? (Tuppers, botellas de plástico de uso común, etc)	No	27 (48,21 %)	32 (56,14 %)	0,645
	Sí	29 (51,79 %)	25 (43,86 %)	

		caso	control	p-valor
¿Seguía la madre una dieta vegetariana durante el embarazo?	No	53 (94,64 %)	55 (96,49 %)	0,679
	Sí	3 (5,36 %)	2 (3,51 %)	
¿Cuántas piezas de fruta y/o verdura al día consumía la madre a lo largo de la gestación?	0	1 (1,79 %)	1 (1,75 %)	0,893
	1	12 (21,43 %)	10 (17,54 %)	
	2	17 (30,36 %)	13 (22,81 %)	
	3	10 (17,86 %)	12 (21,05 %)	
	4	9 (16,07 %)	12 (21,05 %)	
	5	5 (8,93 %)	5 (8,77 %)	
	6	2 (3,57 %)	3 (5,26 %)	
	7	0 (0 %)	1 (1,75 %)	
	Media (desviación)	2,66 (1,44)	2,98 (1,56)	0,258
¿Consumían de forma habitual alimentos ricos en soja antes del nacimiento? (Yogures, bebidas vegetales, soja texturizada, etc)	No	51 (91,07 %)	55 (96,49 %)	0,271
	Sí	5 (8,93 %)	2 (3,51 %)	
¿Se lavaba la fruta, verdura y/u otros alimentos que se fueran a consumir crudos antes de ingerirlos?	No	4 (7,14 %)	3 (5,26 %)	0,716
	Sí	52 (92,86 %)	54 (94,74 %)	
Antes de planear quedarse embarazada, ¿estuvo la madre bajo algún tipo de tratamiento anticonceptivo?	No	29 (51,79 %)	28 (49,12 %)	0,777
	Sí	27 (48,21 %)	29 (50,88 %)	
Durante el embarazo, ¿tomó algún tipo de medicación de forma continua la embarazada?	No	42 (75 %)	44 (78,57 %)	0,654
	Sí	14 (25 %)	12 (21,43 %)	

DISRUPTORES ENDOCRINOS AMBIENTALES COMO FACTOR DE RIESGO MATERNO EN LA APARICIÓN DE HIPOSPADIAS EN VALLADOLID

Autor: Celso Galván Martín

Tutora: María Elena Molina Vázquez



INTRODUCCIÓN

El hipospadias es la malformación congénita más frecuente en el pene, la cual consiste en la salida ectópica de la uretra en la cara ventral de este. Su prevalencia varía significativamente según el medio, lo que podría ser explicado por la influencia en su etiopatogénesis de la exposición materna a un grupo heterogéneo de sustancias medioambientales clasificadas como disruptores endocrinos (EDCs).



Fig. 1. Tipos de hipospadias. Fuente: Información sobre el hipospadias | CDC (Interna) Centers for Disease Control and Prevention 2016 ; Available from: <https://www.cdc.gov/ncbddd/genitdev/articles/hipospadias.htm>

OBJETIVOS

El **objetivo principal** es analizar la asociación entre la exposición materna ambiental a EDCs y la aparición de hipospadias en un grupo casos vs. control. Los **objetivos secundarios** son analizar la asociación entre la exposición a dichos EDCs y otros factores sociodemográficos de los recién nacidos estudiados.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se diseña un estudio observacional, analítico y retrospectivo; tipo **casos y controles (1:1)**. Como casos se escogen a las madres de los pacientes intervenidos de hipospadias por el servicio de **Cirugía Pediátrica del Hospital Clínico Universitario de Valladolid (HCUV)** entre el 2016 y el 2022. Como controles se seleccionan a las madres de los pacientes intervenidos en el mismo servicio, en el mismo período de tiempo, con diagnóstico de anquilosia. Siguiendo los criterios de inclusión y exclusión se obtienen 159 pacientes iniciales. La variable principal del estudio es analizar el **grado de exposición de las madres a los disruptores endocrinos estudiados** entre el grupo de casos y el de controles, utilizando 17 variables cualitativas y 1 cuantitativa. Tras dos llamadas y contactar por correspondencia, se consiguen reclutar 58 casos y 57 controles. Previa lectura del consentimiento informado, se les realiza una encuesta para la recogida de datos. Se crea una base de datos en el programa REDCap®, realizando el manejo estadístico de la información con el programa IBM SPSS Statistics®; las variables cuantitativas se presentan con la media y la desviación típica o mediana. La asociación de las variables cualitativas se analizarán mediante el test Chi-cuadrado de Pearson.

RESULTADOS

No se han podido establecer asociaciones estadísticamente significativas entre la influencia de la exposición materna a EDCs, tanto a nivel global como de cada uno de los distintos compuestos por separado, y la aparición de hipospadias en su descendencia. Sí que se ha podido establecer, en relación a los datos sociodemográficos, que los pacientes con hipospadias presentan **menor peso al nacimiento** (p-valor de 0.033) y **edad gestacional** (p-valor de 0.039) que el grupo control.

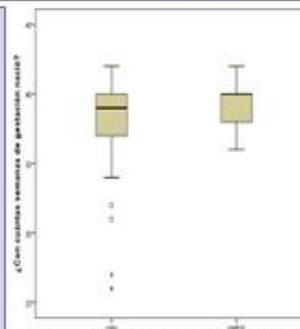


Fig. 2. Comparación entre las semanas de gestación nacimiento casos vs. controles

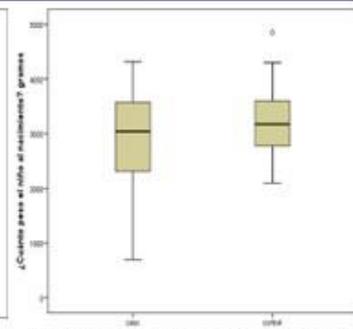


Fig. 3. Comparación entre el peso al nacimiento casos vs. controles

CONCLUSIONES

1. El papel de los EDCs en la génesis del hipospadias es incierto según los resultados obtenidos en este estudio.
2. Debido a que el intervalo de tiempo pasado entre la exposición y la recogida de información, así como el hecho de que un número considerable de los compuestos estudiados en esta investigación son perjudiciales para la salud, resulta recomendable concienciar sobre cuándo y cómo se está en contacto con estos para tratar de mitigar dicha exposición.
3. Con una tasa de respuesta bastante más elevada de lo estimada, se ha constatado la disposición de los sujetos a participar en este tipo de estudios.

BIBLIOGRAFÍA

- Warren T. Snodgrass and Nicol Corbin Bush. *Hypospadias*. Steven G. Docimo (Editor). The Kelalis-King-Bergman Textbook of Clinical Pediatric Urology. Sixth Edition. CRC Press, 2019. Pgs 1232-1259.
- Estors Sastre B., Campillo Artero C., González Ruiz Y., Fernández Atuan R.L., Bragagnini Rodríguez P., Frontera Juan G., Gracia Romero J. Occupational exposure to endocrine-disrupting chemicals and other parental risk factors in hypospadias and cryptorchidism development: a case-control study. *Journal of Pediatric Urology* (2019) 15, 520.e1- 520.e8
- Sánchez Zalsbardo JM, Bono Ariño A, Gracia Romero J, López López JA. Análisis de los datos maternos y perinatales en pacientes con hipospadias en un periodo de 25 años. *Actas Urológicas Españolas* 2007;31:776-780.