

Compuestos disruptores endocrinos y su participación en la programación del eje reproductivo

Carolina Guzmán,* Elena Zambrano*

* Departamento de Biología de la Reproducción, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.

Endocrine disruptor compounds and their role on the developmental programming of the reproductive axis

ABSTRACT

Different perturbations during fetal and post natal development unleash endocrine adaptations that permanently alter metabolism, increasing the susceptibility to develop later disease, process known as "developmental programming". Endocrine disruptor compounds (EDC) are widely spread on the environment and display estrogenic, anti-estrogenic or anti-androgenic activity; they are lipophilic and stored for long periods on the adipose tissue. Maternal exposure to EDC during pregnancy and lactation produces the exposure of the fetus and neonate through placenta and breast milk. Epidemiological and experimental studies have demonstrated reproductive alterations as a consequence of intrauterine and/or neonatal exposure to EDC. Diethylstilbestrol (DES) is the best documented compound, this synthetic estrogen was administered to pregnant women at the 50 and 60 to prevent miscarriage. It was implicated in urogenital abnormalities in children exposed in utero and withdrawn from the market. The "DES daughters" are women with high incidence of vaginal hypoplasia, spontaneous abortion, premature delivery, uterine malformation, menstrual abnormalities and low fertility. The "DES sons" show testicular dysgenesis syndrome, which is characterized by hypospadias, cryptorchidism and low semen quality. This entity is also associated to the fetal exposure to anti-androgens as flutamide. The effects on the reproductive axis depend on the stage of development and the window of exposure, as well as the dose and the compound. The wide distribution of EDC into the environment affects both human health and ecosystems in general, the study of their mechanisms of action is extremely important currently.

Key words. *Endocrine disruptor compounds. Reproductive axis. Developmental programming.*

RESUMEN

Diversas perturbaciones durante el desarrollo fetal y posnatal desencadenan adaptaciones endocrinas que modifican permanentemente el metabolismo, incrementando la susceptibilidad para el desarrollo de enfermedades, proceso conocido como "programación durante el desarrollo". Los compuestos disruptores endocrinos (CDE) se encuentran en el medio ambiente y presentan actividad estrogénica, antiestrogénica o antiandrogénica; son altamente lipofílicos y se almacenan por periodos prolongados en el tejido adiposo. La exposición materna a CDE durante el embarazo y la lactancia permite su paso al producto a través de la placenta y la leche materna. Estudios epidemiológicos y experimentales han demostrado alteraciones en el eje reproductivo como consecuencia de la exposición intrauterina y/o neonatal a CDE. El compuesto mejor documentado es el dietilstilbestrol (DES), este estrógeno sintético fue administrado a mujeres embarazadas durante los 50s y 60s y retirado del mercado por su implicación en anomalías urogenitales de los bebés expuestos *in utero*. Las denominadas "hijas del DES" son mujeres con alta incidencia de hipoplasia vaginal, malformaciones uterinas, irregularidades menstruales, baja fertilidad y alta prevalencia de aborto espontáneo y parto prematuro. Por su parte, "los hijos del DES" presentan una entidad clínica conocida como síndrome de disgenesia testicular caracterizado por hipospadias, criptorquidia y baja calidad del semen. Este síndrome también se asocia a la exposición fetal a compuestos antiandrogénicos como la flutamida. Los efectos en el eje reproductivo dependen del estadio de desarrollo y del tiempo de exposición, así como de la dosis y el compuesto del que se trate. La extensa presencia de CDE en el ambiente afecta la salud humana e impacta al ecosistema en general por lo cual es de suma importancia el estudio de los mecanismos involucrados en su acción.

Palabras clave. Compuestos disruptores endocrinos. Eje reproductivo. Programación durante el desarrollo.

INTRODUCCIÓN

El término “programación durante el desarrollo” define al proceso mediante el cual condiciones adversas durante las etapas tempranas de la vida, ya sea fetal o posnatal, incrementan la susceptibilidad a padecer enfermedades en la edad adulta. Estudios epidemiológicos retrospectivos en diversas poblaciones humanas relacionan el bajo peso al nacimiento con hipertensión,¹ enfermedades coronarias,² diabetes tipo 2, resistencia a la insulina, intolerancia a la glucosa,³ y obesidad,⁴ entre otras. Con base en este tipo de investigaciones se propone que las principales enfermedades del adulto se originan en los estadios más tempranos de la vida.⁵ El crecimiento y desarrollo fetal e infantil constituyen los periodos de mayor plasticidad celular y dependen en gran medida, además del componente genético, del ambiente intrauterino y posnatal en que se desenvuelve el individuo. En consecuencia, las etapas fetal y neonatal son las de mayor riesgo en la programación de la salud y la enfermedad.^{3,6} La exposición materna a diferentes perturbaciones durante el embarazo y la lactancia, tiene consecuencias adversas en el fenotipo de su descendencia.

El eje reproductivo es susceptible de programación por distintas influencias ambientales, como la nutrición materna durante el embarazo y la lactancia.^{7,8} En años recientes se ha observado la creciente prevalencia de infertilidad o subfertilidad masculina asociada con baja calidad del semen y alta inciden-

cia de cáncer testicular.⁹ Mientras que en la mujer se han identificado baja fertilidad, anomalías menstruales y tumores urogenitales.¹⁰

Estas alteraciones clínicas han sido asociadas con la exposición prenatal, y en general durante periodos críticos del desarrollo, a diferentes contaminantes de origen industrial denominados en conjunto compuestos disruptores endocrinos (CDE). Los CDE se definen como sustancias exógenas que pueden actuar como agonistas o antagonistas hormonales alterando la síntesis, almacenamiento y metabolismo hormonal,¹¹ y que tienen la capacidad de actuar en organismos intactos, así como en su descendencia.¹²

Estas alteraciones, programadas por la exposición fetal y neonatal a compuestos químicos presentes en el medio ambiente, afectan la fisiología normal del eje reproductivo, originando cambios a diferentes niveles del eje hipotálamo-hipófisis-gónada.

COMPUESTOS DISRUPTORES ENDOCRINOS

Los CDE pueden ser tanto de origen natural (ejemplo: los fitoestrógenos contenidos en la soya) como de origen industrial (ejemplo: los residuos producidos en la fabricación de pinturas y plásticos), o bien otros compuestos sintéticos empleados por el hombre con diversos fines (ejemplo: plaguicidas como el DDT). Estos compuestos pueden tener actividad estrogénica, antiestrogénica, antiandrogénica, o pueden interactuar con otros ejes neuroendocrinos como el eje tiroideo, así como con el sistema inmu-

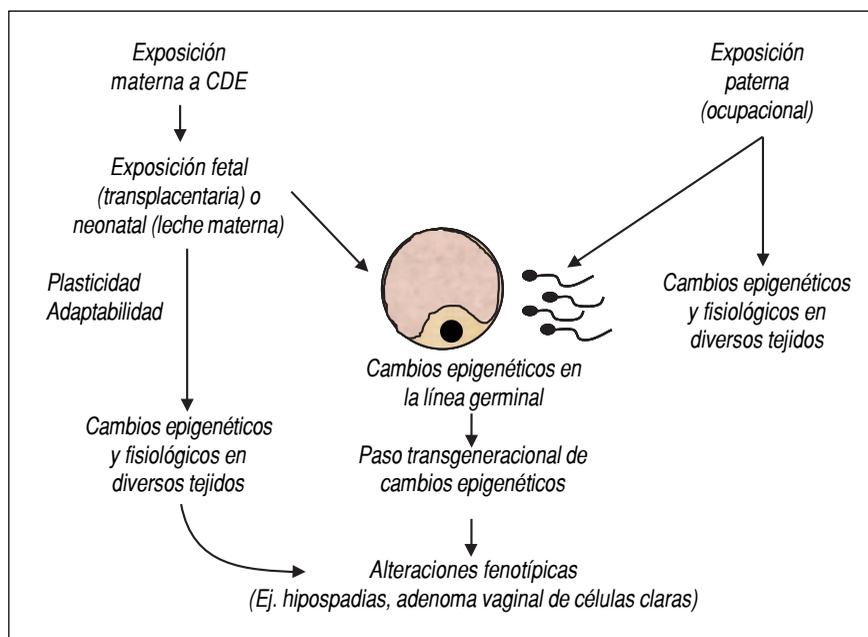


Figura 1. Programación del eje reproductivo por exposición a compuestos disruptores endocrinos (CDE). La exposición materna durante el embarazo y la lactancia permite el paso de CDE al producto a través de la placenta y la leche materna. Durante estos periodos el individuo es altamente susceptible a los efectos de estos compuestos, con lo que se pueden generar cambios a nivel epigenético y fisiológicos tanto en tejidos reproductivos como en la línea germinal. En el primer caso las alteraciones fenotípicas como hipospadias (varón) o adenoma vaginal (mujer) se presentan en la primera generación. En el segundo caso, los efectos pudieran pasar a las siguientes generaciones, esto también se observa por exposición paterna a CDE.

ne, e incluso pueden tener más de un tipo de actividad.¹³ En general, estos compuestos son altamente lipofílicos, lo que permite su almacenamiento por periodos prolongados en el tejido adiposo.¹¹ La existencia de ventanas críticas durante el desarrollo y maduración del eje reproductivo produce variaciones en los efectos del CDE, por lo cual el periodo de exposición, así como la dosis juegan un papel crucial en la programación de alteraciones fenotípicas. En el embarazo, el feto puede ser expuesto a diferentes CDE por vía transplacentaria; y durante la lactancia, a través de la leche, debido a la movilización de las reservas lipídicas maternas, necesaria para satisfacer la demanda energética del recién nacido lactante¹⁴ (Figura 1).

COMPUESTOS ESTROGÉNICOS

Existe una gran cantidad de CDE con actividad estrogénica, que incluye contaminantes de origen industrial (ejemplos: octilfenol y bisfenol A) y fitoestrógenos (ejemplos: genisteína y daidzeína); sin embargo, el CDE más ampliamente documentado es el xenoestrógeno dietilestilbestrol (DES). Este compuesto es un estrógeno sintético, cuyo mecanismo de acción, al igual que el del 17 β -estradiol, es activar los receptores de estrógenos alfa¹⁵ y beta.¹⁶

Este CDE fue ampliamente utilizado durante las décadas de los 50s y 60s para prevenir abortos espontáneos y otras complicaciones del embarazo. En los 70s el DES fue retirado del mercado por su implicación en la creciente incidencia de anomalías urogenitales en las niñas y niños expuestos *in utero*.¹⁷ Las denominadas “hijas del DES” son mujeres con alta tasa de displasia cervical,¹⁸ hipoplasia vaginal, adenoma vaginal de células claras y malformaciones uterinas,^{17,19} irregularidades menstruales, disminución de fertilidad,¹⁷ así como embarazo ectópico, aborto espontáneo y parto prematuro.²⁰ Mientras que los “hijos del DES” presentan quistes epididimales, hipospadias, criptorquidia y baja calidad del semen.^{9,17} La exposición fetal en los periodos susceptibles del desarrollo, es la responsable de los efectos adversos del DES. Durante la vida intrauterina, en particular en el periodo correspondiente a la diferenciación de tejidos reproductivos, el DES interactúa con los receptores a estrógenos, alterando la diferenciación tisular, lo cual da como resultado malformaciones en genitales internos.²¹ Uno de los mecanismos propuestos para explicar la programación durante el desarrollo es la adquisición de improntas genómicas.⁶ En el caso particular del DES en el periodo fetal, se ha descrito la

expresión anormal del gen estrógeno dependiente de la lactoferrina, lo cual podría estar implicado en otras alteraciones reproductivas, particularmente uterinas.²² La administración de DES durante el desarrollo temprano muestra efectos similares en diversas especies animales como la oveja¹¹ y el ratón²³ (Cuadro 1). En animales de laboratorio, ha sido posible el estudio de los efectos de DES incluso a nivel hipotalámico e hipofisario. En ratas hembras se ha observado la masculinización hipotalámica,²⁴ así como el incremento en las concentraciones circulantes de FSH y LH.²⁵

Existe controversia con respecto a los efectos transgeneracionales de la exposición a DES en la vida intrauterina. Un ejemplo que apoya esta hipótesis es el caso reportado recientemente de una mujer que desarrolló carcinoma ovárico y cuya abuela consumió DES durante el embarazo,¹⁸ en contraste algunos autores reportan ausencia de efectos de DES en las nietas.²⁶ Con respecto a los varones, se ha observado mayor riesgo de hipospadias cuando la madre fue expuesta a DES *in utero*.²⁷

Las isoflavonas contenidas en la soya: genisteína y daidzeína también presentan actividad estrogénica. A pesar de que se conocen sus efectos protectores contra el cáncer de seno y próstata en humanos y roedores,^{28,29} hay estudios controvertidos sobre la acción de estos fitoestrógenos durante el periodo neonatal sobre el eje reproductivo, ya que por un lado su administración durante toda la lactancia en ratas incrementa el peso uterino, adelanta la pubertad y produce estro persistente,³⁰ mientras que otros autores reportan que la exposición a genisteína al final de la lactancia no produce alteraciones en el desarrollo sexual.²⁹ El eje reproductivo es altamente sensible a las acciones hormonales en el periodo neonatal. Considerando que los fitoestrógenos activan los receptores de estrógenos,³¹ es importante hacer un manejo adecuado de las fórmulas lácteas para recién nacidos que contengan soya.

Diferentes CDE de origen industrial como el octilfenol (compuesto relacionado con los detergentes, plásticos y pinturas) y el bisfenol A (predominante en los plásticos) han demostrado efectos estrogénicos en animales de laboratorio,^{32,33} (Cuadro 1) y sugieren la existencia de ventanas de susceptibilidad durante el desarrollo temprano dependientes del sexo.

En animales de laboratorio, la administración prenatal de CDE estrogénicos diferentes a DES, como la genisteína y el octilfenol, también se asocia con masculinización hipotalámica^{30,34} y alteraciones en la secreción de FSH.^{35,36}

Cuadro 1. Compuestos disruptores endocrinos (CDE) y sus efectos en la programación del eje reproductivo en modelos animales.

CDE	Usos	Periodo de exposición	Especie	Sexo	Efectos en el Eje Reproductivo	
ESTROGÉNICOS						
DES	Farmacológico	F	Rata	♀	Liomas uterinos	19
		F	Ratón	♀	Liomas uterinos	19
		F	Rata	♀	Incremento de FSH y LH circulantes	23
		F	Rata	♀	Maculinización hipotalámica	24
		F	Ratón	♀	Infertilidad	31
		TG	Ratón	♀	Adenocarcinoma vaginal	60
		F	Rata	♂	Disminución de testosterona circulante, malformaciones en epidídimo y próstata	24
		NN	Rata	♂	Bajo peso testicular, disminución en la cuenta espermática, aumento en la apoptosis de células germinales	61
		F/NN	Ratón	♂	Disminución del número de células de Sertoli	62
		F	Oveja	♂	Disminución del número de células de Sertoli	34
		F/NN	Ratón	♂	Disminución de la cuenta espermática	62
		F	Ratón	♂	Malformaciones en uretra y próstata	32
		TG	Ratón	♂	Incremento en lesiones proliferativas testiculares	63
Genisteína	Fitoestrógeno (isoflavona)	NN	Rata	♀	Mayor peso uterino, adelanto del inicio de pubertad, estro persistente y bajas concentraciones de progesterona circulante, masculinización hipotalámica	29
Octilfenol	Detergente	NN	Rata	♀	Estro persistente, disminución en la conducta sexual, masculinización hipotalámica	33
		F/NN	Oveja	♀	Adelanto de pubertad e incremento de las concentraciones de FSH	35
		F/NN	Oveja	♂	Inhibición de la síntesis y secreción de FSH fetal, disminución en el tamaño testicular con menor número de células de Sertoli	34
Bisfenol A	Plásticos, resinas dentales	NN	Ratón	♀	Cambios en la citología vaginal independientes del ovario	31
		F	Ratón	♂	Malformación prostática	32
ANTIESTROGÉNICOS						
Dioxinas	Pesticidas, solventes, plásticos	F	Rata	♀	Alteraciones en el ciclo estral, anovulación, bajas concentraciones circulantes de estradiol	64
		F/TG	Rata Hámster	♀	Bajo peso uterino y ovárico, retraso en apertura vaginal, disminución en la fecundidad, alteraciones en el ciclo estral, filamentos persistentes de tejido en el orificio vaginal	45
PCB		F/NN	Rata	♀	Disminución de la inmunoreactividad a ER α en los núcleos periventriculares anteroventrales hipotalámicos	65
		F	Hámster	♀	Retraso del inicio de pubertad, disminución de la fecundidad, alta tasa de muerte materna y fetal en el periodo perinatal	45
ANTIANDROGÉNICOS						
Flutamida	Farmacológico	F	Rata	♀	Disminución de la distancia anogenital	66
		F	Rata	♀	Alteraciones en la conducta sexual	67
		F	Rata	♂	Bajo peso de órganos andrógeno-dependientes y menor sensibilidad a andrógenos	48
		F	Rata	♂	Incremento en apoptosis de células germinales con mayor expresión	

		F	Rata	♂	de genes pro-apoptóticos y menor de genes antiapoptóticos	49
		F	Rata	♂	Baja producción de lactato (principal fuente de energía para células germinales) por menor expresión de enzimas lactogénicas	68
Vinclozolin	Fungicida	F	Rata	♂	Disminución de la distancia anogenital, retención de pezones, hipospadias, criptorquidia	46
		TG	Rata	♂	Incremento en apoptosis de células germinales con baja cuenta y motilidad espermática por 4 generaciones, transmisión vía paterna	50
Ftalatos	Plastificantes, polímeros y cosméticos	F	Rata	♂	Disminución de la distancia anogenital, retención de pezones, hipospadias, malformación epididimal, disminución de la síntesis de testosterona	46
		F	Rata	♂	Disminución de la adhesión entre células de Sertoli y células germinales	69
		F	Rata	♂	Hiperplasia de células de Leydig	70
		F	Rata	♂	Células germinales multinucleadas, disminución de la testosterona fetal	70, 71
		F	Rata	♂	Disminución en la expresión de P450scc, P50c17 y StAR	51, 72
		F	Conejo	♂	Feminización genital, bajo peso testicular con menor cuenta espermática y mayor morfología anormal	73
DDT/DDE	Pesticida	F	Rata	♂	Disminución de la distancia anogenital, retención de pezones, hipospadias	55
Dioxinas /PCB	Pesticidas, solventes	F/TG	Rata/Hámster	♂	Demasculinización conductual, retraso en inicio de pubertad, disminución de la cuenta espermática	46
ACCIÓN INDIRECTA						
Dioxinas /PCB,	Pesticidas, solventes	F	Rata	♀	Alteraciones en la dinámica ovárica	74
Sales perclóricas	Fertilizantes, pinturas, fuegos artificiales	F	Rata	♀	Disminución del número de folículos preantrales y antrales con mayor atresia en los preantrales	56

DES: dietilestilbestrol. **DDT:** diclorodifeniltricloroetano. **DDE:** diclorodifenildicloroetano. **PCB:** bifenilos policlorados. **F:** fetal. **NN:** neonatal. **TG:** transgeneracional.

COMPUESTOS ANTIESTROGÉNICOS

Los compuestos derivados de dioxinas y compuestos similares a dioxinas como los bifenilos policlorados (PBC) se liberan al ambiente por plantas de incineración. Son utilizados en pesticidas, solventes, plásticos, además de ser los más estudiados por su actividad antiestrogénica.³⁷ Los PCB se han identificado en animales y humanos, en muestras de sangre, tejido adiposo, placenta, cerebro y en la leche materna.³⁸ Las dioxinas y PCB funcionan como agonistas del receptor a arilcarbonos, este último interactúa con diversos receptores, como los receptores a estrógenos, y modifica su función normal,³⁹ también están implicados en alteraciones del eje tiroideo.⁴⁰

El contacto con dioxinas previo a la pubertad aparentemente no tiene impacto en la edad de la menarca; sin embargo, a pesar de no ser significativo, las niñas expuestas a este compuesto antes de los ocho años tienden a mostrar retraso en el inicio de la pu-

bertad.^{41,42} La exposición temprana a este tipo de compuestos se relaciona con el alargamiento de los ciclos menstruales.⁴³

También existen evidencias de la acción de los CDE antiestrogénicos en el desarrollo de cáncer de mama sensible a estrógenos. Las mujeres de Seveso, Italia (población altamente expuesta a dioxinas por un accidente industrial en 1976), parecen tener menor incidencia de este tipo de cáncer cuando el contacto con el CDE fue durante la infancia,⁴⁴ mientras que si el contacto fue durante la vida adulta la probabilidad de desarrollar diferentes tipos de cáncer se incrementa.^{44,45}

En roedores hembras expuestas a dioxinas durante la gestación se han observado efectos antiestrogénicos transgeneracionales⁴⁶ (Cuadro 1).

COMPUESTOS ANTIANDROGÉNICOS

Los andrógenos desempeñan un papel crucial en el desarrollo temprano de los machos, de ellos de-

pende la masculinización de los órganos reproductivos y del cerebro. La exposición fetal a compuestos con actividad antagonista al receptor de andrógenos, o inhibidora de la síntesis de los mismos, es asociada con malformaciones urogenitales.⁹ En el humano estas malformaciones, así como la baja en la fertilidad masculina, forman parte del denominado síndrome de disgenesia testicular (SDT). De acuerdo con su grado de severidad, el cuadro clínico incluye uno o más de los siguientes síntomas: cáncer testicular, hipospadias, criptorquidia y baja calidad del semen.⁹ En muchos casos la incidencia de SDT se asocia con la región geográfica. En zonas conocidas por la presencia de contaminantes como el DDT y otros CDE, se ha observado alta incidencia de malformaciones urogenitales así como baja proporción de machos respecto a hembras en la fauna silvestre.⁴⁷ La lista de CDE con actividad antiandrogénica incluye pesticidas como el vinclozolin, y el DDE (metabolito bioacumulable y poco biodegradable del DDT). También se encuentran compuestos de origen industrial como los ftalatos, dioxinas y PCB, así como otros de uso farmacológico como la flutamida. Los niños expuestos a DDE intrauterina o durante la lactancia presentan hipospadias, criptorquia y politelia.⁴⁸

En especies de roedores se ha documentado un cuadro similar al SDT por exposición prenatal a flutamida o ftalatos^{47,49} (Cuadro 1). Los hallazgos en estas especies incluyen ciertos mecanismos involucrados en la baja calidad del semen como el alto índice de apoptosis en los estadios andrógeno-dependientes del desarrollo espermático.⁵⁰ Además se ha observado demasculinización hipotalámica y conductual por la exposición fetal a dioxinas y PCB.⁴⁷

En el caso de los antiandrógenos también se ha observado el paso transgeneracional de los efectos a nivel de células germinales. Para el caso particular del vinclozolin los ratones machos expuestos *in utero* al CDE heredan las alteraciones en la línea germinal hasta por cuatro generaciones. Tales anomalías incluyen baja cuenta espermática debida a la alta incidencia de apoptosis aunada a la baja motilidad espermática.^{12,51}

Los derivados de ftalatos son ampliamente utilizados en la fabricación de plásticos, cosméticos y polímeros como el PVC; están presentes en una gran variedad de materiales con que tenemos contacto cotidiano. En general, los derivados de ftalato no son compuestos con actividad antiandrogénica, sino que están asociados con la inhibición de la biosíntesis de andrógenos⁵² con lo que conducen a malformaciones urogenitales similares a las ocasionadas por compuesto antagonistas del receptor de andrógenos.⁴⁷

En la rata, la exposición fetal a ftalatos produce disminución en la expresión testicular de enzimas esteroidogénicas que se traduce en menor síntesis de testosterona⁵² (Cuadro 1). En roedores machos expuestos a dioxinas durante la gestación se han observado efectos antiandrogénicos que incluyen demasculinización morfológica y conductual⁴⁷ (Cuadro 1).

COMPUESTOS QUE AFECTAN INDIRECTAMENTE AL EJE REPRODUCTIVO

La función del eje reproductivo depende en gran medida de la correcta función de otros ejes neuroendocrinos como el tiroideo,⁵³ por lo que la exposición a CDE que afectan este eje tiene severas repercusiones en la función reproductiva. La exposición humana a PCB durante el embarazo disminuye las concentraciones circulantes de T3 en la madre,⁵⁴ lo cual puede dañar al feto, en particular femenino. Un ejemplo del daño provocado por la exposición fetal a este tipo de compuestos es el incremento de las concentraciones de T3, T4 libre y TBG con disminución en TSH que se observa en muestras de sangre de bebés femeninos y que sugiere menor sensibilidad hipotalámica-hipofisaria a T4 libre en las neonatas.⁴⁰ Otros compuestos que alteran este eje son las sales perclóricas empleadas en el tratamiento de la tirototoxicosis. El perclorato es un inhibidor competitivo en la captación del yodo por las células foliculares de la tiroides y aumenta el metabolismo de las hormonas tiroideas.⁵⁵ En la hembra, las hormonas tiroideas son indispensables para el desarrollo y crecimiento folicular. En el estadio preantral, los folículos ováricos presentan numerosos sitios de unión para hormonas tiroideas,⁵³ por lo que en la rata hembra la administración de CDE que afectan al eje tiroideo, también producen alteraciones reproductivas^{56,57} (Cuadro 1).

PERSPECTIVAS Y CONCLUSIONES

En términos de salud pública, es de gran relevancia el estudio de la programación durante el desarrollo, ya que se ha demostrado el origen de enfermedades metabólicas como la diabetes tipo 2, la obesidad y la hipertensión. Las adaptaciones que sufre un individuo en los estadios más tempranos de su vida, y en respuesta al ambiente intrauterino y posnatal, modifican su organismo a nivel metabólico para asegurar su supervivencia a corto plazo; sin embargo, estas mismas adaptaciones, aunque necesarias, pudieran no ser tan benéficas a largo plazo, y poner en riesgo la salud en

la etapa adulta. La extensa presencia de CDE en el ambiente e incluso su acumulación en diversas especies animales, algunas de consumo humano, impacta tanto a la salud como a los ecosistemas. En animales de vida silvestre se han observado alteraciones en la proporción machos:hembras como en el caso específico de Florida, EU, donde la contaminación con DDT no sólo ha ocasionado graves alteraciones ambientales sino que en algunas especies como el lagarto se ha encontrado un alto grado de demasculinización.⁵⁸ Otra especie afectada en esta región es la pantera, en que la exposición prenatal a CDE ha generado la feminización de los machos haciéndolos menos aptos para la reproducción⁵⁹. En las zonas geográficas altamente contaminadas se han observado más casos como los anteriores en diversas especies de mamíferos, reptiles y peces; en tales áreas como es el caso de Rusia el consumo humano de carnes y pescados contaminados incrementa la exposición a CDE⁶⁰.

El estudio de la programación del eje reproductivo por exposición temprana a CDE es de gran importancia. Su implicación en la salud reproductiva de la descendencia incluye alteraciones en el desarrollo sexual, infertilidad y padecimientos como los observados en las "hijas del DES" y el SDT. Aún más, la posible adquisición de improntas genómicas en respuesta al ambiente intrauterino y posnatal adverso, principalmente las generadas en la línea germinal, asegura el paso transgeneracional de tales padecimientos.⁵¹ La exposición ocupacional de los padres es otro posible origen de alteraciones reproductivas y endocrinas que podrían ser heredadas a los hijos por mecanismos no genómicos (Figura 1).

Por otra parte, muchos de estos compuestos pudieran tener más de un tipo de actividad endocrina, actuando como agonistas de un receptor y como antagonistas de otro, dependiendo del tejido, la concentración e incluso el estadio de desarrollo. En esta revisión se reseñan los efectos más importantes de la exposición durante el desarrollo temprano, pero hay que tomar en consideración la diversidad de efectos que pudieran presentar compuestos como los PCB e incluso que en general, tanto humanos como animales de vida silvestre están expuestos simultáneamente a más de un compuesto presente en el ambiente.

La mayor parte de los efectos de los CDE han sido detectados mediante estudios epidemiológicos y clínicos; sin embargo, la experimentación con animales nos permite, de una manera controlada, determinar los mecanismos celulares y moleculares implicados en la respuesta fisiológica observada. La integración de los conocimientos generados por estos tres tipos

de estudios debe ser una de las prioridades de los planes de salud así como de la investigación biomédica. La identificación de estos mecanismos sería la clave en la prevención de enfermedades, no sólo reproductivas, sino también metabólicas y permitiría la intervención médica en los estadios de vida más tempranos del desarrollo.

AGRADECIMIENTOS

Carolina Guzmán es estudiante del Programa de Doctorado en Ciencias Biomédicas, Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México y fue apoyada por Conacyt (169728) y DGEP, UNAM.

REFERENCIAS

1. Godfrey KM, Barker DJ, Peace J, Cloke J, Osmond C. Relation of fingerprints and shape of the palm to fetal growth and adult blood pressure. *BMJ* 1993; 307: 405-9.
2. Barker DJ. Fetal programming of coronary heart disease. *Trends Endocrinol Metab* 2002; 13: 364-8.
3. Hales CN, Barker DJ. The thrifty phenotype hypothesis. *Br Med Bull* 2001; 60: 5-20.
4. Ravelli GP, Stein ZA, Susser MW. Obesity in young men after famine exposure in utero and early infancy. *N Engl J Med* 1976; 295: 349-53.
5. Barker DPJ. Mothers, Babies and Health in Later Life. London: Churchill Livingstone; 1998, p. 1-217.
6. Gluckman PD, Hanson MA. Living with the past: evolution, development, and patterns of disease. *Science* 2004; 305: 1733-6.
7. Zambrano E, Rodriguez-Gonzalez GL, Guzman C, et al. A maternal low protein diet during pregnancy and lactation in the rat impairs male reproductive development. *J Physiol* 2005; 563: 275-84.
8. Guzman C, Cabrera R, Cardenas M, Larrea F, Nathanielsz PW, Zambrano E. Protein restriction during fetal and neonatal development in the rat alters reproductive function and accelerates reproductive ageing in female progeny. *J Physiol* 2006; 572: 97-108.
9. Skakkebaek NE, Rajpert-De Meyts E, Main KM. Testicular dysgenesis syndrome: an increasingly common developmental disorder with environmental aspects. *Hum Reprod* 2001; 16: 972-8.
10. Welshons WV, Nagel SC, Vom Saal FS. Large effects from small exposures. III. Endocrine mechanisms mediating effects of bisphenol A at levels of human exposure. *Endocrinology* 2006; 147: S56-S69.
11. Sweeney T. Is exposure to endocrine disrupting compounds during fetal/post-natal development affecting the reproductive potential of farm animals? *Domest Anim Endocrinol* 2002; 23: 203-9.
12. Anway MD, Skinner MK. Epigenetic transgenerational actions of endocrine disruptors. *Endocrinology* 2006; 147: S43-S49.
13. Amaral Mendes JJ. The endocrine disruptors: a major medical challenge. *Food Chem Toxicol* 2002; 40: 781-8.
14. Main KM, Mortensen GK, Kaleva MM, et al. Human breast milk contamination with phthalates and alterations of endogenous reproductive hormones in infants three months of age. *Environ Health Perspect* 2006; 114: 270-6.
15. Newbold R. Cellular and molecular effects of developmental exposure to diethylstilbestrol: implications for other environ-

- mental estrogens. *Environ Health Perspect* 1995; 103(Suppl. 7): 83-7.
16. Kuiper GG, Lemmen JG, Carlsson B, et al. Interaction of estrogenic chemicals and phytoestrogens with estrogen receptor beta. *Endocrinology* 1998; 139: 4252-63.
 17. Veurink M, Koster M, Berg LT. The history of DES, lessons to be learned. *Pharm World Sci* 2005; 27: 139-43.
 18. Blatt J, Van Le L, Weiner T, Sailer S. Ovarian carcinoma in an adolescent with transgenerational exposure to diethylstilbestrol. *J Pediatr Hematol Oncol* 2003; 25: 635-6.
 19. Crews D, McLachlan JA. Epigenetics, evolution, endocrine disruption, health, and disease. *Endocrinology* 2006; 147: S4-S10.
 20. Kaufman RH, Adam E. Findings in female offspring of women exposed in utero to diethylstilbestrol. *Obstet Gynecol* 2002; 99: 197-200.
 21. Greco TL, Duello TM, Gorski J. Estrogen receptors, estradiol, and diethylstilbestrol in early development: the mouse as a model for the study of estrogen receptors and estrogen sensitivity in embryonic development of male and female reproductive tracts. *Endocr Rev* 1993; 14: 59-71.
 22. Hendry WJ, 3rd, DeBrot BL, Zheng X, Branham WS, Sheehan DM. Differential activity of diethylstilbestrol versus estradiol as neonatal endocrine disruptors in the female hamster (*Mesocricetus auratus*) reproductive tract. *Biol Reprod* 1999; 61: 91-100.
 23. Fielden MR, Halgren RG, Fong CJ, et al. Gestational and lactational exposure of male mice to diethylstilbestrol causes long-term effects on the testis, sperm fertilizing ability in vitro, and testicular gene expression. *Endocrinology* 2002; 143: 3044-59.
 24. Yamamoto M, Shirai M, Sugita K, et al. Effects of maternal exposure to diethylstilbestrol on the development of the reproductive system and thyroid function in male and female rat offspring. *J Toxicol Sci* 2003; 28: 385-94.
 25. Yamamoto M, Shirai M, Tamura A, et al. Effects of maternal exposure to a low dose of diethylstilbestrol on sexual dimorphic nucleus volume and male reproductive system in rat offspring. *J Toxicol Sci* 2005; 30: 7-18.
 26. Kaufman RH, Adam E, Hatch EE, et al. Continued follow-up of pregnancy outcomes in diethylstilbestrol-exposed offspring. *Obstet Gynecol* 2000; 96: 483-9.
 27. Palmer JR, Wise LA, Robboy SJ, et al. Hypospadias in sons of women exposed to diethylstilbestrol in utero. *Epidemiology* 2005; 16: 583-6.
 28. Fritz WA, Coward L, Wang J, Lamartiniere CA. Dietary genistein: perinatal mammary cancer prevention, bioavailability and toxicity testing in the rat. *Carcinogenesis* 1998; 19: 2151-8.
 29. Lamartiniere CA, Zhang JX, Cotroneo MS. Genistein studies in rats: potential for breast cancer prevention and reproductive and developmental toxicity. *Am J Clin Nutr* 1998; 68: 1400S-1405S.
 30. Lewis RW, Brooks N, Milburn GM, et al. The effects of the phytoestrogen genistein on the postnatal development of the rat. *Toxicol Sci* 2003; 71: 74-83.
 31. Mueller SO, Simon S, Chae K, Metzler M, Korach KS. Phytoestrogens and their human metabolites show distinct agonistic and antagonistic properties on estrogen receptor alpha (ERalpha) and ERbeta in human cells. *Toxicol Sci* 2004; 80: 14-25.
 32. Suzuki A, Sugihara A, Uchida K, et al. Developmental effects of perinatal exposure to bisphenol-A and diethylstilbestrol on reproductive organs in female mice. *Reprod Toxicol* 2002; 16: 107-16.
 33. Timms BG, Howdeshell KL, Barton L, Bradley S, Richter CA, vom Saal FS. Estrogenic chemicals in plastic and oral contraceptives disrupt development of the fetal mouse prostate and urethra. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005; 102: 7014-19.
 34. Herath CB, Watanabe G, Katsuda S, Yoshida M, Suzuki AK, Taya K. Exposure of neonatal female rats to p-tert-octylphenol disrupts afternoon surges of luteinizing hormone, follicle-stimulating hormone and prolactin secretion, and interferes with sexual receptive behavior in adulthood. *Biol Reprod* 2001; 64: 1216-24.
 35. Sweeney T, Nicol L, Roche JF, Brooks AN. Maternal exposure to octylphenol suppresses ovine fetal follicle-stimulating hormone secretion, testis size, and sertoli cell number. *Endocrinology* 2000; 141: 2667-73.
 36. Wright C, Evans AC, Evans NP, et al. Effect of maternal exposure to the environmental estrogen, octylphenol, during fetal and/or postnatal life on onset of puberty, endocrine status, and ovarian follicular dynamics in ewe lambs. *Biol Reprod* 2002; 67: 1734-40.
 37. Rittler M, Castilla EE. Endocrine disruptors and congenital anomalies. *Cad Saude Publica* 2002; 18: 421-8.
 38. Siddiqi MA, Laessig RH, Reed KD. Polybrominated diphenyl ethers (PBDEs): new pollutants-old diseases. *Clin Med Res* 2003; 1: 281-90.
 39. Petersen SL, Krishnan S, Hudgens ED. The aryl hydrocarbon receptor pathway and sexual differentiation of neuroendocrine functions. *Endocrinology* 2006; 147: S33-S42.
 40. Wang SL, Su PH, Jong SB, Guo YL, Chou WL, Papke O. In utero exposure to dioxins and polychlorinated biphenyls and its relations to thyroid function and growth hormone in newborns. *Environ Health Perspect* 2005; 113: 1645-50.
 41. Warner M, Samuels S, Mocarrelli P, et al. Serum dioxin concentrations and age at menarche. *Environ Health Perspect* 2004; 112: 1289-92.
 42. Wolff MS, Britton JA, Russo JC. TCDD and puberty in girls. *Environ Health Perspect* 2005; 113: A17; author reply A18.
 43. Eskenazi B, Warner M, Mocarrelli P, et al. Serum dioxin concentrations and menstrual cycle characteristics. *Am J Epidemiol* 2002; 156: 383-92.
 44. Warner M, Eskenazi B, Mocarrelli P, et al. Serum dioxin concentrations and breast cancer risk in the Seveso Women's Health Study. *Environ Health Perspect* 2002; 110: 625-8.
 45. Manz A, Berger J, Dwyer JH, Flesch-Janys D, Nagel S, Walts-gott H. Cancer mortality among workers in chemical plant contaminated with dioxin. *Lancet* 1991; 338: 959-64.
 46. Wolf CJ, Ostby JS, Gray LE, Jr. Gestational exposure to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) severely alters reproductive function of female hamster offspring. *Toxicol Sci* 1999; 51: 259-64.
 47. Gray LE, Ostby J, Furr J, et al. Effects of environmental antiandrogens on reproductive development in experimental animals. *Hum Reprod Update* 2001; 7: 248-64.
 48. Longnecker MP, Klebanoff MA, Brock JW, et al. Maternal serum level of 1,1-dichloro-2,2-bis(p-chlorophenyl)ethylene and risk of cryptorchidism, hypospadias, and polythelia among male offspring. *Am J Epidemiol* 2002; 155: 313-22.
 49. Miyata K, Yabushita S, Sano M, Miyashita K, Okuno Y, Matsuo M. Effects of perinatal exposure to flutamide on sex hormone responsiveness in F1 male rats. *J Toxicol Sci* 2003; 28: 149-63.
 50. Bozec A, Chuzel F, Chater S, et al. The mitochondrial-dependent pathway is chronically affected in testicular germ cell death in adult rats exposed in utero to anti-androgens. *J Endocrinol* 2004; 183: 79-90.
 51. Anway MD, Cupp AS, Uzumcu M, Skinner MK. Epigenetic transgenerational actions of endocrine disruptors and male fertility. *Science* 2005; 308: 1466-9.
 52. Thompson CJ, Ross SM, Gaido KW. Di(n-butyl) phthalate impairs cholesterol transport and steroidogenesis in the fetal rat testis through a rapid and reversible mechanism. *Endocrinology* 2004; 145: 1227-37.
 53. Doufas AG, Mastorakos G. The hypothalamic-pituitary-thyroid axis and the female reproductive system. *Ann N Y Acad Sci* 2000; 900: 65-76.

54. Takser L, Mergler D, Baldwin M, de Grosbois S, Smargiassi A, Lafond J. Thyroid hormones in pregnancy in relation to environmental exposure to organochlorine compounds and mercury. *Environ Health Perspect* 2005; 113: 1039-45.
55. Wolff J. Perchlorate and the thyroid gland. *Pharmacol Rev* 1998; 50: 89-105.
56. You L, Casanova M, Archibeque-Engle S, Sar M, Fan LQ, Heck HA. Impaired male sexual development in perinatal Sprague-Dawley and Long-Evans hooded rats exposed in utero and lactationally to p,p'-DDE. *Toxicol Sci* 1998; 45: 162-73.
57. Baldrige MG, Stahl RL, Gerstenberger SL, Tripoli V, Hutz RJ. In utero and lactational exposure of long-evans rats to ammonium perchlorate (AP) disrupts ovarian follicle maturation. *Reprod Toxicol* 2004; 19: 155-61.
58. Guillette LJ, Jr., Gross TS, Masson GR, Matter JM, Percival HF, Woodward AR. Developmental abnormalities of the gonad and abnormal sex hormone concentrations in juvenile alligators from contaminated and control lakes in Florida. *Environ Health Perspect* 1994; 102: 680-8.
59. Facemire CF, Gross TS, Guillette LJ, Jr. Reproductive impairment in the Florida panther: nature or nurture? *Environ Health Perspect* 1995; 103(Suppl 4): 79-86.
60. Hauser R, Williams P, Altshul L, et al. Predictors of serum dioxin levels among adolescent boys in Chapaevsk, Russia: a cross-sectional pilot study. *Environ Health* 2005; 4: 8.
61. Newbold RR, Padilla-Banks E, Jefferson WN. Adverse effects of the model environmental estrogen diethylstilbestrol are transmitted to subsequent generations. *Endocrinology* 2006; 147: S11-S17.
62. Sharpe RM, Atanassova N, McKinnell C, et al. Abnormalities in functional development of the Sertoli cells in rats treated neonatally with diethylstilbestrol: a possible role for estrogens in Sertoli cell development. *Biol Reprod* 1998; 59: 1084-94.
63. Newbold RR, Hanson RB, Jefferson WN, Bullock BC, Hasegan J, McLachlan JA. Proliferative lesions and reproductive tract tumors in male descendants of mice exposed developmentally to diethylstilbestrol. *Carcinogenesis* 2000; 21: 1355-63.
64. Salisbury TB, Marcinkiewicz JL. In utero and lactational exposure to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin and 2,3,4,7,8-pentachlorodibenzofuran reduces growth and disrupts reproductive parameters in female rats. *Biol Reprod* 2002; 66: 1621-6.
65. Salama J, Chakraborty TR, Ng L, Gore AC. Effects of polychlorinated biphenyls on estrogen receptor-beta expression in the anteroventral periventricular nucleus. *Environ Health Perspect* 2003; 111: 1278-82.
66. Clemens LG, Gladue BA, Coniglio LP. Prenatal endogenous androgenic influences on masculine sexual behavior and genital morphology in male and female rats. *Horm Behav* 1978; 10: 40-53.
67. Gladue BA, Clemens LG. Androgenic influences on feminine sexual behavior in male and female rats: defeminization blocked by prenatal antiandrogen treatment. *Endocrinology* 1978; 103: 1702-9.
68. Goddard I, Florin A, Mauduit C, et al. Alteration of lactate production and transport in the adult rat testis exposed in utero to flutamide. *Mol Cell Endocrinol* 2003; 206: 137-46.
69. Mylchreest E, Wallace DG, Cattley RC, Foster PM. Dose-dependent alterations in androgen-regulated male reproductive development in rats exposed to Di(n-butyl) phthalate during late gestation. *Toxicol Sci* 2000; 55: 143-51.
70. Barlow NJ, Phillips SL, Wallace DG, Sar M, Gaido KW, Foster PM. Quantitative changes in gene expression in fetal rat testes following exposure to di(n-butyl) phthalate. *Toxicol Sci* 2003; 73: 431-41.
71. Parks LG, Ostby JS, Lambright CR, et al. The plasticizer diethylhexyl phthalate induces malformations by decreasing fetal testosterone synthesis during sexual differentiation in the male rat. *Toxicol Sci* 2000; 58: 339-49.
72. Shultz VD, Phillips S, Sar M, Foster PM, Gaido KW. Altered gene profiles in fetal rat testes after in utero exposure to di(n-butyl) phthalate. *Toxicol Sci* 2001; 64: 233-42.
73. Higuchi TT, Palmer JS, Gray LE, Jr., Veeramachaneni DN. Effects of dibutyl phthalate in male rabbits following in utero, adolescent, or postpubertal exposure. *Toxicol Sci* 2003; 72: 301-13.
74. Baldrige MG, Stahl RL, Gerstenberger SL, Tripoli V, Hutz RJ. Modulation of ovarian follicle maturation in Long-Evans rats exposed to polychlorinated biphenyls (PCBs) in-utero and lactationally. *Reprod Toxicol* 2003; 17: 567-73.

Reimpresos:

Dra. Carolina Guzmán-Arriaga

Departamento de Biología de la Reproducción
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición
Salvado Zubirán

Vasco de Quiroga No. 15, Tlalpan

14000, México, D.F.

Tel.: (52) 55 5487-0900 Ext. 2417

Fax: (52) 55 5655-9859

Correo electrónico: carova@prodigy.net.mx

Recibido el 5 de julio de 2006.

Aceptado el 12 de diciembre de 2006.