



# ¿Se ha convertido el líquido amniótico en un «mar de estrógenos»?

Dr. Michel Odent (Médico obstetra) \*

IS AMNIOTIC FLUID BECOMING AN ESTROGEN SEA? ODENT M.

**Keywords:** estrogen, amniotic fluid, prenatal environment, hypospadias, cryptorchidia, testicle cancer, spermatozoid, environmental pollution.

**English Abstract:** Human embryos and foetus are actually exposed to high levels of estrogens, that originates serious disorders in the male reproductive tract, and is connected too with the high proportion of male sterility. The increasing levels of estrogens in prenatal

environment answer to several causes: diet, oral anovulatorys and chemical wastes in the environment. The author thinks over the probability that the exposition to high levels of estrogens in the prenatal phase predisposes to breast cancer in the adult age.

Todos los mamíferos se desarrollan en un «mar de estrógenos». Todo los fetos son expuestos a niveles elevados de estos compuestos durante el tiempo en que son gestados en el vientre de la madre. Deberíamos maravillarnos de que sea posible que en tales condiciones los embriones masculinos puedan desarrollar los testículos, masculinizar los genitales internos y producir la hormona que induce la regresión de los caracteres femeninos previos a la diferenciación sexual del embrión.

La explicación más común es que los testículos se desarrollan mucho antes que los ovarios, por lo tanto pueden producir suficientes hormonas sexuales masculinas antes de quedar inmersos en un medio con altos niveles de estrógenos. Esta estrategia ha sido efectiva durante millones de años de evolución.... excepto en las últimas décadas del siglo XX.

Existen hoy en día varias razones por las que los embriones y los fetos son expuestos a concentraciones anormalmente altas de sustancias estrogénicas (10). Estas concentraciones tan altas van reduciendo el número de células de Leydig (las cuales segregan testosterona, hormona responsable de la masculinización de los genitales externos e internos del varón). También se ocupan de inhibir la secreción de la hormona foliculoestimulante hipotalámica (FSH), con lo que se reduce la multiplicación de las células de Sertoli, involucradas en la formación del esperma.

La señal de alerta más importante nos la da el hecho de que el 25% actual de las parejas que no pueden tener hijos, es infértil por causa masculina, cuando hace pocos años, sólo era el 10%. Un grupo de

investigación danés aporta los datos de que el término medio de espermatozoides por ml. de semen ha pasado de 113 millones en 1938 a 66 millones en 1990 (11). Se han obtenido resultados similares en París en estudios realizados en el período entre 1973 y 1992 (12), habiéndose encontrado una correlación entre el año de nacimiento y la calidad del semen; no sólo cuenta la cantidad de espermatozoides, sino la morfología de sus cabezas y su grado de movilidad.

Durante este período de tiempo también se ha observado un aumento de las anomalías penéneas, la más común la hipospadia (13), y también en el número de criptorquidia (14). Otro fenómeno concomitante es el incremento de cáncer de testículo, cuya etiología se cree radica en «errores» dentro de la etapa de vida intrauterina (15).

Aparte de las interpretaciones teóricas, existen otras razones para tener en cuenta que el incremento de sustancias estrogénicas en el entorno prenatal, puede tener que ver con determinadas patologías posteriores. Entre 1945 y 1971 varios millones de mujeres embarazadas fueron tratadas con el estrógeno sintético DES. Los hijos de estas mujeres corren un elevado riesgo de ver disminuidos sus niveles de cantidad y calidad de esperma, y padecer hipospadia, cáncer testicular y criptorquidia.

En la práctica, es prioritario identificar las sustancias que más estrogenizan el medio prenatal. La mayor dificultad radica en que son muchas las sustancias a tener en cuenta, y que además interaccionan entre sí potenciándose, de modo que los análisis comparativos se vuelven difícilmente evaluables.

Se han estudiado los cambios en la dieta. Una dieta pobre en fibra, puede aumentar el número de estrógenos que la mujer recicla o excreta (16). Algunos vegetales de consumo humano contienen estrógenos que actúan como hormonas, son los fito-estrógenos presentes en: soja, ruibarbo, lúpulo, anís, apio, hinojo, ginseng, alfalfa, regaliz y trébol, ejemplos entre las plantas más conocidas de consumo (17). Al parecer, estos fito-estrógenos, son capaces de estimular la producción de la SHBG (hormona sexual ligada a las globulinas), cuyo efecto es neutralizar todo tipo de estrógenos naturales, de modo que al consumirlos se produce un debilitamiento del equilibrio estrogénico.

También hay que tener en cuenta la influencia que pueda tener el consumo de grandes cantidades de productos lácteos propio de las sociedades modernas, puesto que la mayor parte de las vacas que los suministran están preñadas (18). Pero no se sabe con certeza que cantidad de estrógenos procedentes de la leche de vaca (sulfato de estrona), es absorbido por el intestino humano, ni si dicha absorción se ve alterada por otros elementos de la dieta. La leche de vaca contiene bajas concentraciones de estrógenos (60-200 ng/l.) frente a la leche humana (6.000 ng/l.) (19). El papel de la capa adiposa es importante; es bien conocido que las grasas almacenadas pueden convertir los andrógenos en estrógenos. ¿Están las actuales mujeres embarazadas más gordas que las mujeres de generaciones anteriores?

Pero en realidad lo que resulta más preocupante no es el probable incremento de consumo de estrógenos naturales, sino

artificiales. El uso de sustancias sintéticas es enorme hoy en día, como es el caso del etinilestradiol desde que se convirtió en la sustancia básica de los anticonceptivos orales. Estas moléculas sintéticas son incompatibles con las SHBG, no pueden ser neutralizadas por ellas y eso las hace resistentes a la biodegradación. El etinilestradiol es hoy detectable en el agua de consumo de algunas ciudades (20).

Desde los grupos de trabajo llevados a cabo en Copenhague a principios de este mismo año a propuesta de la Agencia de Protección Medioambiental y el Ministerio de Medio Ambiente y Energía de Dinamarca, nuestra atención se ha centrado principalmente en la probable acción de los «xeno-estrógenos», los residuos químicos ambientales que poseen actividad estrogénica (21). De entre los contaminantes estrogénicos, los pesticidas organoclorados como el DDT, las aldrinas y las dieldrinas se consideran responsables de producir cambios en humanos y animales. Estas sustancias son particularmente poderosas porque se adhieren a las células grasas y las bloquean. A pesar de estar prohibidas desde 1970, los niveles en los alimentos no han disminuido, puesto que se siguen utilizando en la industria y también, aunque de forma ilegal, en la agricultura (22). Un estudio propiciado por los Ministerios de Agricultura, Pesca y Alimentación británicos entre 1985 y 1988, concluyó que los residuos detectados con mayor frecuencia en los alimentos de origen animal y particularmente en la carne de cordero, era un metabolito del DDT y una forma de hexaclorociclohexano.

Hay otros contaminantes que tienen efecto estrogénico, en particular los PCBs, dioxinas, furanos y alkyfenol polietoxilatos (APEs). Acerca de las dioxinas, debemos mencionar un estudio que demuestra como una sola exposición materna a sus efectos, concretamente el tipo TCDD, (en el día 15.º de la gestación), los niveles de contaminación aumentaron la frecuencia de criptorquidia, y fue causa de disminución del peso de los testículos y de una disminución del número de espermatozoides en la edad adulta (23). Acerca de los APEs hay que mencionar que están contenidos en el segundo grupo de detergentes no-iónicos comercializados. La producción anual de estos detergentes es de unas 100.000 toneladas sólo en Europa, y de unas 300.000 toneladas en el mundo. Esta sustancia fue también detectada el agua de grifo en la ciudad de Nueva Jersey (24). Los humos de las máquinas que funcionan con petróleo,

también contienen residuos químicos de efecto estrogénico. (25).

Al plantearnos el conjunto de posibles vías de exposición a sustancias de efecto estrogénico tanto naturales como artificiales, lo primero que se nos ocurre es explorar los vínculos con la salud reproductiva masculina, pero ¿qué hay de los fetos femeninos?

Aunque sea solo especulación, existen altas probabilidades de que la exposición a altos niveles de sustancias estrogénicas durante el período fetal, creen un medio ideal de cultivo para el posterior desarrollo de cáncer de mama. Es difícil de probar, puesto que hay una gran variedad de factores de riesgo identificados y porque la documentación actual es más fiable en cuanto a muertes que a prevalencia de la enfermedad. El porcentaje de muertes lleva a conclusiones erróneas, dado que está influido por varios factores respecto a los medios de diagnóstico y las nuevas estrategias terapéuticas.

Durante la década de los 90 se han obtenido una gran cantidad de datos orientados a demostrar que existen factores prenatales predisponentes al cáncer de mama en edad adulta. Estos factores son probablemente hormonales. Después de que tras varios estudios experimentales comience a aceptarse que ciertas variaciones en las concentraciones hormonales intrauterinas pueden derivar en asimetrías atípicas entre los hemisferios cerebrales, cobra relevancia un estudio de SANDSON publicado en 1992 (26) en el que se demuestra la asimetría cerebral en mujeres afectas de cáncer de mama. Las tomografías computerizadas obtenidas en 79 mujeres diestras con cáncer de mama, comparadas con 97 mujeres control, llevan a la conclusión de que existe un importante aumento de la prevalencia de asimetría cerebral entre las mujeres afectas. Esta asimetría es compatible con la exposición a sustancias estrogénicas a dosis elevadas durante la vida fetal.

Hay otras maneras de evidenciar como las hormonas recibidas en período prenatal aumentan el riesgo de cáncer de mama. Existe un estudio realizado en Suecia que es bien demostrativo. Las historias clínicas de mujeres nacidas en el Upsala University Hospital entre 1874 y 1956, se relacionaron con los datos del Registro Sueco del Cáncer entre 1958 y 1990 (27). Se establecieron tres tipos de control para cada caso de cáncer de mama. Con la comparación de 458 casos de cáncer mamario y 1.197 controles se pudo establecer que cuando la madre ha padecido preeclampsia o eclampsia durante el parto de su hija, esta hija tiene

un riesgo muy elevado de padecer cáncer de mama. Estos hallazgos sugieren que la incidencia de este tipo de cáncer está influenciada en alto grado por la exposición a hormonas de tipo sexual, puesto que la eclampsia se asocia con niveles elevados de estrógenos. Los investigadores suecos tuvieron en cuenta otros factores como el peso de nacimiento, duración del parto y peso de placenta. Estos datos pueden no ser suficientemente significativos a nivel estadístico por el tamaño reducido de la muestra.

El súbito e impresionante grado de contaminación del entorno prenatal, podría convertirse en uno de los más graves problemas sanitarios que la humanidad tendrá que enfrentar en el comienzo del próximo milenio.

Actualmente la calidad del entorno prenatal debería dominar en la conciencia ecológica y política. ○

Artículo reproducido del boletín Primal Health Research (verano 1995).

\* Fundador del Primal Health Research Centre, que se ocupa de reunir y publicar estudios relacionados con el período «primal», es decir, el de las primeras etapas de la vida. Esta institución está abierta a la admisión de colaboraciones en forma de estudios sobre el tema; también se puede contribuir económicamente mediante la suscripción al boletín que editan (en inglés): Dirección: Primal Health Research Centre, 59, Roderick Road, London NW3 2NP, England. Fax.: (0171) 2675123.

## BIBLIOGRAFIA

- 1) STEER P, et al. Relation between maternal haemoglobin concentration and birth weight in different ethnic groups. *BMJ*. 1995; 310:489-91.
- 2) Maternal haemoglobin and birth weight in different ethnic groups. Four letters. *BMJ*. 1995; 310: 1601-02.
- 3) SYMONDS, EM. A etiology of pre-eclampsia: a review. *J. R. Soc. Med.* 1980; 73: 871-75.
- 4) NAAYEY, R.L. Maternal blood pressure and fetal growth. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1981; 141: 780-87.
- 5) MILLER HS, et al. Preeclampsia is predicted by elevated second trimester HCG values. *SPO abstracts, in Am J Obstet Gynecol.* Jan 1995; 409: 373.
- 6) HENDERSON CE, et al. Elevated HPL levels in uncomplicated pregnancies are associated with an increased neo-natal birthweight. *SPO abstracts, in Am. J. Obstet Gynecol.* Jan 1995; 109: 293.
- 7) MCLEAN M, BISITS L et al. A placental clock controlling the length of human pregnancy. *Nature Medicine*. 1995; vol. 1, number 5: 460-463.
- 8) SEYMOUR-REICHLIN. Neuroendocrine-immune interactions. *New Engl J Med*. 1993; 329: 1246-1253.
- 9) ODENT M, Primal Health. Century Hutchinson. London, 1986 (out of print).
- 10) SHARPE M, SKAKKEBACK NE. Are oestrogens involved in falling sperm counts and disorders of the male reproductive tract? *Lancet* 1993; 341: 1392-95.
- 11) CARLSEN B et al. Evidence of decreasing quality of semen during the past 50 years. *BMJ* 1992; 305: 609-13.
- 12) AUGER J, et al. Decline in semen quality among fertile men in Paris during the past 70 years. *New Engl J Med* 1995; 332: 281-85.
- 13) GIWERCMANA, SKAKKEBACKNE. The human testis - an organ at risk? *Int. J. Androl*. 1992; 15: 373-75.
- 14) JACKSON MB. John Radcliffe Hospital cryptochidism research group. The epidemiology of cryptochidism. *Horm. Res.* 1988; 30: 153-56.
- 15) FORMAN D, MOLLER H. Testicular cancer. *Cancer Surv.* 1994; 19-20: 323-41.
- 16) ADLERCREUTZ H. Diet, breast cancer and sex hormone metabolism. *Am. NY Acad. Sci.* 1990; 595: 281-90.
- 17) VERDEAL K, RYAN, DS. Naturally-occurring oestrogens in plant foodstuffs - a review. *J. Food Protect.* 1979; 7: 577-83.
- 18) HAMON M, et al. Comparison of oestrogen sulphate concentrations in mammary secretions during lactogenesis and lactation in dairy ruminants. *J. Dairy Res.* 1990; 57: 419-22.
- 19) RENNERT E. (ed.), Dictionary of Milk Munich: VV-GmbH Volkswirtschaftlicher Verlag. 1991: 121.
- 20) Supra, note 10.
- 21) MINISTRY OF ENVIRONMENT AND ENERGY, DEMNARK. Male reproductive health and environmental chemicals with estrogenic effect. Miljøprojekt nr. 790. 1995. Copenhagen: Danish Environmental Protection Agency. 1995.
- 22) TUULA TUORMAA. Pesticides, WDDTY. June 1995, vol. 6, number 3: 1-3.
- 23) MABLY TA, et al. In utero and lactational exposure of male rats to tetrachlorodibenzo-p-dioxin. *Toxicol Appl Pharmacol.* 1992; 114: 118-26.
- 24) CLARK LB, et al. Determination of alkylphenol ethoxylates and their acetic derivatives in drinking water. *Intern. J. Environ. Anal. Chem.* 1992; 47: 167-80.
- 25) Supra, note 10.
- 26) SANDSON TA, et al. Reversed cerebral asymmetry to women with breast cancer. *Lancet* 1992; 339: 523-24.
- 27) EKBOM A, et al. Evidence of prenatal influences on breast cancer risk. *Lancet*, 1992; 340: 1015-18.