

Distancia anogenital en mujeres y su relación con exposiciones prenatales maternas

Anogenital distance of women in relation to maternal prenatal exposures

Distância anogenital das mulheres e a relação com a exposição pré-natal da mãe

María-Pilar Mira-Escolano^a, Jaime Mendiola^a, Lidia Mínguez-Alarcón^a, Manuela Roca^b, José J. López-Espín^c, Alberto M. Torres-Cantero^{a,d,e}

^a Departamento de Ciencias Sociosanitarias. Área de Medicina Preventiva y Salud Pública. Facultad de Medicina. Universidad de Murcia. España.

^b Fertilidad Roca. Gestión Clínica Avanzada SLU. Murcia. España.

^c Centro de Investigación Operativa. Universidad Miguel Hernández. Elche. España.

^d Servicio de Medicina Preventiva. Hospital General Universitario Reina Sofía. Murcia. España.

^e Campus Regional de Excelencia Mare Nostrum. Universidad de Murcia. España.

Cita: Mira-Escolano MP, Mendiola J, Mínguez-Alarcón L, Roca M, López-Espín JJ, Torres-Cantero AM. Distancia anogenital en mujeres y su relación con exposiciones prenatales maternas. Rev salud ambient. 2014;14(1):20-28.

Recibido: 1 de febrero de 2014. **Aceptado:** 26 de mayo de 2014. **Publicado:** 15 de junio de 2014.

Autor para correspondencia: Dr. Jaime Mendiola.

Correo e: jaime.mendiola@um.es

Departamento de Ciencias Sociosanitarias, Área de Medicina Preventiva y Salud Pública, Facultad de Medicina, Universidad de Murcia, 30100 Espinardo, Murcia, España. Tel: +34 868-88-7149

Financiación: Fertilidad Roca, Gestión Clínica Avanzada SLU (Contrato de investigación); Fundación Séneca, Agencia de Ciencia y Tecnología, Región de Murcia y Ministerio de Economía y Competitividad, Instituto de Salud Carlos III.

Declaración de conflicto de intereses: Los autores declaran que no existen conflictos de intereses que hayan influido en la realización y la preparación de este trabajo.

Declaraciones de autoría. Todos los autores contribuyeron al diseño del estudio y la redacción del artículo. Asimismo, todos los autores aprobaron la versión final.

Resumen

La distancia anogenital (DAG) es un marcador de desarrollo genital que presenta un dimorfismo sexual en mamíferos. Diversos estudios experimentales han mostrado que la DAG al nacimiento refleja la exposición androgénica a la que el feto ha estado expuesto durante su desarrollo intraútero. El objetivo de nuestro estudio fue explorar la relación entre exposiciones prenatales (maternas) a distintos productos o sustancias de uso cotidiano durante el embarazo y la DAG de sus hijas como marcador indirecto del ambiente hormonal intrauterino. Se trata de un estudio transversal que incluyó 100 jóvenes universitarias sanas entre 18 y 23 años. A cada participante se le realizó un examen ginecológico completo y se midieron dos variantes de DAG: ano-clítoris (DAG_{AC}) y ano-horquilla vulvar (DAG_{AH}). Tanto las jóvenes como sus madres completaron un cuestionario epidemiológico sobre estilos de vida, incluyendo exposición a productos prenatales e historia ginecológica. Las asociaciones entre la exposición a productos prenatales y las DAG de las hijas se realizaron mediante análisis de regresión lineal y logística múltiple. Una mayor exposición materna a insecticidas/plaguicidas y disolventes/desengrasantes se asoció significativamente con una DAG_{AH} alargada en las hijas (ORa: 3,9; IC 95 % 1,2,- 12,7 y 3,8; IC 95 % 1,1 - 12,6, respectivamente). Nuestros resultados respaldan que ciertas exposiciones prenatales maternas ambientales podrían estar asociadas con variaciones significativas de las DAG en sus hijas, un biomarcador que refleja la exposición androgénica fetal durante el desarrollo intraútero.

Palabras clave: alteradores endocrinos; distancia anogenital; exposiciones prenatales; tracto reproductivo; mujeres.

Abstract

Anogenital distance (AGD) is a genital development marker which is a sexually dimorphic trait in mammals. Different experimental studies have shown that AGD at birth reflects the androgen exposure of the fetus during its in-utero development. The object of our study was to examine the relation between maternal prenatal exposures to different substances and compounds used on a

daily basis during pregnancy and AGD of their daughters as an indirect marker of the intrauterine hormonal environment. This is a cross-sectional study of 100 healthy female undergraduates of ages ranging from 18 to 23. Every participant was subjected to a full gynecological examination, where two AGD variants were measured: AGDAC (anus-clitoris) and AGDAF (anus-fourchette). Both the young women and their mothers completed an epidemiological questionnaire on lifestyles, including prenatal exposure to products and gynecological history. Multiple linear and logistic regression analysis was used to study the relation between the mothers' exposure to products and their daughters' AGD. A longer AGDAF in the daughters was significantly associated with a higher prenatal exposure of their mothers to insecticides/pesticides and solvents/degreasers (aOR: 3.9; IC 95%: 1.2, 12.7 and 3.8; IC 95%: 1.1-12.6, respectively). Our results show that certain prenatal environmental exposures of mothers might be associated with significant variations of their daughters' AGD, a sensitive biomarker that reflects androgen fetal exposure during in-utero development.

Keywords: anogenital distance; endocrine disruptors; prenatal exposure; reproductive tract; women.

Resumo

Distância anogenital (AGD) é um traço de dimorfismo sexual em mamíferos. Diversos estudos experimentais em animais sugerem que a AGD ao nascer reflete as concentrações de andrógenos a que o feto terá sido exposto durante o desenvolvimento uterino. O objetivo deste estudo é analisar as associações entre a exposição pré-natal da mãe a diferentes substâncias e compostos de uso cotidiano durante a gravidez e a AGD das suas filhas, como um marcador indireto do ambiente hormonal durante o desenvolvimento no útero. É um estudo transversal efetuado a 100 voluntárias, saudáveis, em idade universitária (18-23 anos) no sul da Espanha. Realizou-se um exame ginecológico completo a cada participante, tendo-se medido as diferenças da AGD: ânus-clitória (AGD_{AC}) e ânus-freio dos pequenos lábios (AGD_{AF}). Foi também aplicado um questionário epidemiológico, tanto às jovens participantes como as suas mães, acerca dos estilos de vida, história ginecológica, incluindo a exposição a produtos na fase pré-natal. Para verificar a associação entre os produtos pré-natais e as AGD das filhas, foi usada a análise de regressão linear múltipla e a análise de regressão logística. Uma maior exposição materna a inseticidas/pesticidas e solventes teve uma associação significativa com uma AGD_{AF} alargada nas filhas (ORa: 3,9; IC 95 % 1,2, 12,7 e 3,8; IC 95 % 1,1, 12,6, respetivamente). Os nossos resultados sugerem que determinadas exposições ambientais da mãe na fase pré-natal podem estar associadas com variações significativas das AGD das filhas, um biomarcador que reflete as concentrações de andrógenos durante o desenvolvimento uterino.

Palavras-chave: distância anogenital; desreguladores endócrinos; exposição pré-natal; trato reprodutivo; mulheres.

INTRODUCCIÓN

La distancia anogenital (DAG) es un marcador de desarrollo genital que presenta un dimorfismo sexual en muchos mamíferos, siendo en promedio más larga en machos respecto a hembras¹⁻⁵. Diversos estudios experimentales han mostrado que la DAG al nacimiento refleja la exposición androgénica a la que el feto ha estado expuesto durante su desarrollo intraútero. Por tanto, una exposición prenatal a elevados niveles de andrógenos, tanto exógenos como endógenos, da como resultado una DAG más larga y masculina⁶⁻⁸. Además, esta DAG persiste a lo largo de la vida adulta, proporcionando una lectura fiable del nivel de exposición a andrógenos en la etapa prenatal^{9,10}.

A su vez, la DAG predice alteraciones de la función reproductiva durante la vida adulta. Así, una DAG más corta en varones se asocia con una peor calidad seminal e infertilidad^{11,12}, mientras que en mujeres se ha observado una asociación positiva entre la DAG y el número de folículos ováricos¹³ y mayores concentraciones de testosterona sérica¹⁴.

Diversos estudios en modelos animales han

demostrado que la exposición exógena a diversos productos químicos que actúan como alteradores o disruptores endocrinos ambientales modifica el equilibrio hormonal del organismo durante el período prenatal y puede afectar al desarrollo del tracto reproductivo¹⁵⁻²⁰. Por ejemplo, exposiciones al fungicida vinclozolina, cuyo efecto antiandrogénico es conocido, se asocia con alteraciones en el desarrollo del tracto reproductivo de la descendencia masculina, incluyendo un acortamiento de la DAG^{21,22}. Otras sustancias como los fungicidas triazoles se han relacionado con una afectación del desarrollo reproductivo de las crías hembras, con efecto virilizante y, por tanto, mayor DAG²³.

En humanos, se ha visto que la exposición prenatal a alteradores endocrinos está relacionada con la alteración o modificación de la DAG en la descendencia masculina²⁴. Recientemente, Mira-Escolano et ál.²⁵ han mostrado una asociación positiva entre la presencia de ciclos irregulares maternos (relacionado con un ambiente hiperandrogénico) previos al embarazo y una DAG mayor en su descendencia femenina. Por lo tanto, la DAG podría ser utilizada como un indicador fiable de la exposición fetal a distintas sustancias que puedan actuar como

alteradores endocrinos, algo que ha sido poco estudiado en población humana femenina. El objetivo de nuestro estudio fue explorar la relación entre exposiciones prenatales (maternas) a distintos productos o sustancias de uso cotidiano durante el embarazo y la DAG de sus hijas como marcador indirecto del ambiente hormonal intrauterino.

MATERIAL Y MÉTODO

1. POBLACIÓN DE ESTUDIO

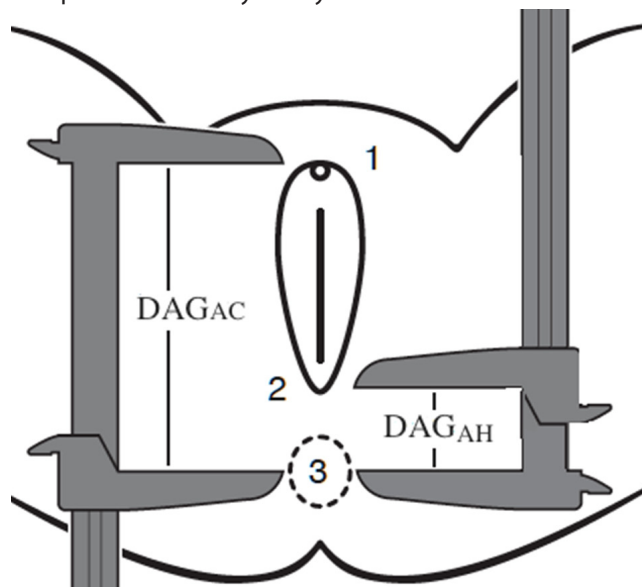
Como se ha descrito previamente por Mendiola et ál.¹³, el estudio de mujeres jóvenes universitarias de Murcia (EJUM) es un estudio transversal realizado en estudiantes universitarias sanas en la Región española de Murcia. EJUM se llevó a cabo entre el 9 de febrero y el 25 de noviembre del 2011. De 124 estudiantes que contactaron para participar en el estudio, 109 cumplían con los criterios de elegibilidad y 100 fueron finalmente incluidas. Se citó a cada una de las jóvenes participantes en una clínica ginecológica, donde se les realizó un examen ginecológico en la fase folicular temprana, que incluyó ecografía transvaginal. Además, tanto las jóvenes participantes como sus madres completaron un cuestionario epidemiológico sobre estilos de vida e historia ginecológica. Las participantes fueron recompensadas por su participación (40 € de tarjeta de regalo). Se obtuvo el consentimiento informado de todas las participantes y el Comité de Ética de Investigación de la Universidad de Murcia aprobó dicho estudio.

2. EXAMEN FÍSICO E HISTORIA GINECOLÓGICA DE LAS PARTICIPANTES

El índice de masa corporal (IMC) fue calculado para cada una de las participantes. Además, se obtuvo la medición de dos variantes de distancia anogenital: ano-clítoris (DAG_{AC}) y ano-horquilla vulvar (DAG_{AH}) (Figura 1). Para mejorar la precisión, dos examinadores realizaron cada una de las medidas tres veces, obteniendo un total de seis mediciones para cada una de las DAG. Se utilizó como estimación la media de las seis mediciones. Además, las jóvenes completaron un cuestionario que incluía información sobre antecedentes ginecológicos, historia de enfermedades ginecológicas (salpingitis, endometriosis) (sí/no), duración del ciclo menstrual autoinformado (días) y ciclos menstruales irregulares previos (sí/no). Tal como se ha informado anteriormente¹³, ambas DAG (DAG_{AC} y DAG_{AH}) presentaban una distribución normal y estaban correlacionadas ($r = 0,44$, $p < 0,01$). Además, la variabilidad intra e interexaminador mostraron valores aceptables. El coeficiente de variación (CV) intraexaminador para ambas medidas de DAG estaba

por debajo del 3 %, y los CV interexaminador para DAG_{AC} y DAG_{AH} fueron del 4,9 % y 10 %, respectivamente. Hubo una asociación positiva estadísticamente significativa entre ambas DAG y el IMC ($p < 0,01$) y una asociación negativa estadísticamente significativa entre las medidas de DAG y la anticoncepción hormonal ($p < 0,05$). Por ello, estas variables se tuvieron en cuenta en análisis estadísticos posteriores.

Figura 1. Referencias anatómicas para las 2 medidas de distancia anogenital (DAG) en mujeres: DAG_{AC} desde la superficie anterior del clítoris al centro del ano (punto 1 a punto 3); y DAG_{AH} desde el inicio de la horquilla vulvar posterior al centro del ano (punto 2 a punto 3). Adaptado con permiso de Sathyanarayana et ál.⁴



3. CUESTIONARIO MATERNO

Se envió un cuestionario a las madres según la dirección proporcionada por las jóvenes participantes el día de la cita en la clínica ginecológica. De 100 cuestionarios enviados por correo a las madres de las jóvenes, se obtuvo una respuesta en 75 de ellas (75 %). El cuestionario, además de recoger información sobre enfermedades ginecológicas previas al embarazo de sus hijas (salpingitis, endometriosis, síndrome de ovario poliquístico, etc.) (sí/no), o complicaciones durante el embarazo (hipertensión, diabetes, preeclampsia, amenaza de aborto, etc.) (sí/no), se les preguntó con qué frecuencia habían estado expuestas a distintos productos o sustancias de uso cotidiano durante los meses en los que estuvieron embarazadas de sus hijas. Los productos cuya exposición se recogió en el cuestionario fueron los siguientes: insecticidas/plaguicidas, desengrasantes/

disolventes, pinturas/quitaesmalte, lejía, amoníaco o laca. El cuestionario constaba de nueve posibles respuestas, que oscilaban entre “menos de una vez al mes” hasta “más de una vez al día”. Las categorías de frecuencia de exposición a los productos fueron las siguientes: “1” nunca o menos de una vez al mes; “2” 1-3 veces al mes; “3” una vez a la semana; “4” 2-4 veces a la semana; “5” 5-6 veces a la semana; “6” una vez al día; “7” 2-3 veces al día; “8” 4-5 veces al día, y “9” 6 o más veces al día.

4. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se realizó un estudio descriptivo con las principales características de las jóvenes incluidas en el estudio. Se utilizó el análisis de regresión lineal múltiple para identificar aquellas variables predictoras de cada una de las dos medidas de DAG. Las covariables examinadas inicialmente como predictoras fueron: edad, altura, peso, IMC, edad de la menarquia, percepción subjetiva de estado de salud, existencia de enfermedades de transmisión sexual, toma de cualquier medicación (antibióticos o antihistamínicos, sí/no) y anticoncepción hormonal (sí/no). Se empleó el análisis de regresión lineal múltiple para examinar las asociaciones entre las exposiciones maternas a distintos productos y sustancias durante el embarazo y las medidas de DAG de sus hijas (jóvenes participantes). Cuando la inclusión de una

covariable resultó en un cambio en el coeficiente β de $< 10\%$, la variable no se retuvo en los modelos finales. Además, se calcularon las Odds ratio ajustadas (ORa) y los intervalos de confianza (IC) al 95 % mediante análisis de regresión logística múltiple, con el fin de explorar la asociación entre las exposiciones maternas “altas” o “bajas” y ambas DAG estratificadas por la mediana. Todas las pruebas fueron de dos colas y el nivel de significación estadística se fijó en 0,05. Para la realización de los análisis estadísticos se empleó el paquete estadístico SPSS 20.0 (IBM Corporation, Armonk, Nueva York, EE.UU.)

RESULTADOS

La tabla 1 muestra las principales características de las jóvenes participantes. La población del estudio EJUM era bastante homogénea. Las participantes eran jóvenes entre 18-23 años [media: 20,0, desviación estándar (DE):1,2] con un IMC medio de 21,8 (DE:3,1), nulíparas, de raza caucásica (98 %) y en su mayoría con buen o excelente estado de salud. Cerca del 40 % usaban anticoncepción hormonal (anticonceptivos orales o anillo vaginal). Ninguna de las mujeres refirió diagnóstico previo de salpingitis o endometriosis. El diez por ciento presentaban síndrome de ovario poliquístico (SOP) y el 65 % informaron haber tenido ciclos menstruales irregulares.

Tabla 1. Características de las jóvenes participantes del Estudio de Jóvenes Universitarias de Murcia (EJUM)^a

Características	Media (DE)	Mediana (5-95)
Edad (años)	20,0 (1,2)	20,0 (18,0 - 22,0)
Índice de masa corporal (IMC) (kg/m ²)	21,8 (3,1)	21,3 (17,7 - 28,8)
Edad de la menarquia (años)	12,7 (1,3)	13,0 (11,0 - 15,0)
Duración del ciclo menstrual (días)	30,9 (7,6)	30 (25,0 - 44,0)
Distancia anogenital (DAG _{AC}) (mm)	80,4 (10,5)	79,2 (59,5 - 96,1)
Distancia anogenital (DAG _{AH}) (mm)	37,7 (6,3)	37,2 (27,9 - 48,6)
Porcentaje (%)		
Étnia caucásica	98,0	
Estado de salud general (bueno o excelente)	92,0	
Consumo de alcohol ^b	31,6	
Fumadora de cigarrillos ^c	34,0	
Anticoncepción hormonal ^d	39,8	

^a Una mujer sin examen físico realizado (n = 99)

^b Número medio \pm (DE) de bebidas (330 cc) por semana, 2,6 \pm (2,5), si es bebedora.

^c Número medio \pm (DE) de cigarrillos por semana, 39,4 \pm (29,9), si es fumadora.

^d Anticonceptivos orales o anillo vaginal.

DAG_{AC}: Distancia anogenital desde el centro del ano hasta la parte anterior del clítoris.

DAG_{AH}: Distancia anogenital desde el centro del ano hasta la parte posterior de la horquilla vulvar.

DE = Desviación estándar; (5-95) = 5^o-95^o percentil.

En cuanto a las exposiciones maternas, tal como muestra la tabla 2, aproximadamente el 30-35 % de las madres informaron haber estado expuestas a insecticidas/plaguicidas, disolventes/desengrasantes o pinturas/quitaesmaltes al menos una vez a la semana durante el período en el que estuvieron embarazadas de sus hijas.

Como se observa en la tabla 3, la DAG_{AH} de las jóvenes se asoció significativamente con una mayor exposición semanal de sus madres a disolventes/desengrasantes ($p = 0,05$) durante el período de embarazo; mientras que se mostraron asociaciones cercanas a la significación para la exposición a insecticidas/plaguicidas y lejía ($p = 0,08$, $p = 0,06$, respectivamente). En la tabla 4 se muestra la asociación entre las exposiciones maternas según los grupos que habíamos determinado en la tabla 2 y ambas DAG estratificadas por la mediana. Una mayor exposición materna a insecticidas/plaguicidas y disolventes/desengrasantes se asoció significativamente con una DAG_{AH} alargada (ORa: 3,9; IC 95 % 1,2 - 12,7 y ORa: 3,8; IC 95 % 1,1 - 12,6, respectivamente), controlando todos estos análisis por las mismas covariables empleadas en los modelos de regresión lineal. Ninguna otra exposición materna se asoció significativamente con las medidas de DAG de las participantes.

Tabla 2. Características de las madres de las jóvenes participantes del Estudio de Jóvenes Universitarias de Murcia (EJUM)

Características	Población de estudio (n = 75)
Edad al comienzo del embarazo de sus hijas:	
Media \pm Desviación estándar (DE)	27,7 (4,8)
Mediana (rango percentil 5-95)	27,0 (19,8 - 37,6)
Incremento del peso durante el embarazo (kg):	
Media \pm DE	13,2 (5,7)
Mediana (rango percentil 5-95)	11,0 (6,1 - 23,8)
Duración del embarazo (semanas):	
Media \pm DE	39,8 (2,1)
Mediana (rango percentil 5-95)	40,5 (36,0 - 43,0)
	Porcentaje (%)
Patología existente durante el embarazo:	
Eclampsia/preeclampsia	1,6
Diabetes	1,7
Hipertensión	3,3
Exposición durante el embarazo:	
Insecticidas/plaguicidas (≥ 1 vez a la semana)	29,6
Desengrasantes/disolventes (≥ 1 vez a la semana)	28,6
Pinturas/quitaesmaltes (≥ 1 vez a la semana)	37,1
Lejía (≥ 1 vez al día)	26,4
Amoniaco (≥ 1 vez al día)	9,9
Laca (≥ 1 vez al día)	15,7

Tabla 3. Variación en la DAG_{AC} y DAG_{AH} según exposiciones prenatales de la madre a diversos grupos de compuestos químicos.

Exposición materna	DAG _{AC}						DAG _{AH}					
	No ajustado			Ajustado ^a			No ajustado			Ajustado ^a		
	B	IC 95 %	P-valor	β	IC 95 %	P-valor	β	IC 95 %	P-valor	β	IC 95 %	P-valor
Insecticida/plaguicida ^b	5,01	(0,00-10,02)	0,05	3,32	(-1,49-8,14)	0,17	3,47	(0,48-6,48)	0,02	2,36	(-0,32-5,10)	0,08
Desengrasante/disolvente ^b	2,19	(-3,12-7,51)	0,41	1,01	(-3,98-6,01)	0,69	3,63	(0,52-6,74)	0,02	2,84	(0,001-5,45)	0,05*
Pintura/quitaesmaltes ^b	1,91	(-3,06-6,89)	0,45	2,86	(-1,71-7,43)	0,21	0,21	(-2,80-3,22)	0,89	-1,28	(-3,88-1,32)	0,33
Lejía ^c	-1,80	(-7,11-3,51)	0,50	-2,43	(-7,22-2,35)	0,31	2,82	(-0,40-6,04)	0,08	2,80	(-0,03-5,63)	0,06
Amoniaco ^c	-2,44	(-10,34-5,47)	0,54	-2,95	(-10,06-4,15)	0,41	0,45	(-4,37-5,28)	0,85	0,31	(-3,71-4,33)	0,88
Laca ^c	1,74	(-4,79-8,27)	0,60	-0,13	(-6,08-5,81)	0,96	0,06	(-3,96-4,08)	0,98	-0,45	(-4,01-3,10)	0,80

a) Ajustado por las variables IMC y anticoncepción hormonal

b) < 1 vez a la semana vs ≥ 1 vez a la semana

c) < 1 vez al día vs ≥ 1 vez al día

* $p < 0,05$

Tabla 4. Odds Ratios (OR) ajustadas^a para valores menores/mayores de la mediana de DAG en relación con las exposiciones maternas prenatales

Exposiciones maternas	DAG _{AC}			DAG _{AH}		
	≤ mediana	> mediana	Odds Ratio (IC 95 %)	≤ mediana	> mediana	Odds Ratio (IC 95 %)
Insecticida/plaguicida^b						
Baja	26	24	1	30	20	1
Alta	9	12	1,1(0,34-3,5)	5	16	3,9(1,2-12,7)*
Desengrasante/disolvente^b						
Baja	26	24	1	30	20	1
Alta	9	11	1,2(0,38-3,9)	5	15	3,8(1,1-12,6)*
Pinturas/quitaesmalte^b						
Baja	23	21	1	22	22	1
Alta	11	15	1,8(0,59-5,5)	14	12	0,65(0,23-1,9)
Lejía^c						
Baja	24	29	1	28	25	1
Alta	11	8	0,51(0,16-1,7)	8	11	1,5(0,51-4,7)
Amoniaco^c						
Baja	30	34	1	32	32	1
Alta	6	1	0,12(0,01-1,1)	4	3	0,65(0,12-3,5)
Laca^c						
Baja	28	31	1	29	30	1
Alta	5	6	0,77(0,19-3,1)	6	5	0,64(0,16-2,5)

^a Odds ratio ajusta por IMC y anticoncepción hormonal.

^b Baja exposición < 1 vez a la semana; Alta exposición ≥ 1 vez a la semana

^c Baja exposición < 1 vez al día; Alta exposición ≥ 1 vez al día

*p < 0,05

DISCUSIÓN

Hasta donde conocemos este es el primer estudio que muestra una asociación entre la DAG en mujeres jóvenes adultas y exposiciones maternas a distintos productos de uso cotidiano durante el embarazo. Según nuestros resultados, aquellas mujeres cuyas madres habían estado más expuestas durante el embarazo a insecticidas/plaguicidas y disolventes/desengrasantes presentaban una DAG_{AH} mayor.

La DAG se ha utilizado en numerosos estudios toxicológicos como uno de los marcadores más sensibles de la exposición prenatal a alteradores endocrinos ambientales^{26,27}. Una exposición prenatal a elevados niveles de andrógenos, tanto exógenos como endógenos, da como resultado una DAG más larga y masculina en hembras⁸; mientras que la exposición a sustancias antiandrogénicas prenatales (vinclozolina, ftalatos, etc.)

en machos produce una demasculinización y desórdenes del tracto reproductivo, incluyendo disminución de la fertilidad y un acortamiento de la DAG^{21,22}.

En humanos, Swan et ál.²⁴ mostraron una asociación inversa entre la exposición prenatal a ftalatos (sustancia antiandrogénica) y la DAG en la descendencia masculina, de tal manera que aquellos recién nacidos cuyas madres habían estado más expuestas a ftalatos durante el embarazo presentaban desórdenes del aparato reproductor masculino y una DAG más corta²⁴. Recientemente, Mira-Escolano et ál. han hallado una asociación positiva entre la presencia de ciclos irregulares maternos previos al embarazo, situación relacionada con un ambiente hiperandrogénico fetal, con una DAG mayor en descendencia femenina adulta²⁵. A su vez, DAG más alargadas en mujeres adultas se han asociado con mayor número de folículos ováricos¹³ y mayores niveles de testosterona sérica¹⁴, datos que apoyan el posible

origen fetal (durante el desarrollo intraútero) de dichas características.

Nuestros resultados son compatibles con estos hallazgos al asociar la exposición prenatal a distintas sustancias y productos con una mayor DAG en la descendencia adulta femenina. Los resultados más consistentes se dan para la exposición a disolventes/desengrasantes, pero por el momento desconocemos cuáles podrían ser los mecanismos moleculares/fisiológicos que pudieran estar involucrados en este proceso y es difícil aventurar cualquier hipótesis al respecto. No obstante, en roedores, se ha demostrado que la exposición por inhalación a disolventes (tricloroetileno) afecta a la biosíntesis de testosterona²⁸ y en humanos hay evidencias de que exposiciones a diversos compuestos domésticos, incluyendo colas o pegamentos, se han asociado con problemas de infertilidad²⁹.

Los resultados relacionados con los insecticidas/plaguicidas presentarían una explicación más plausible, desde el punto de vista del mecanismo de acción, puesto que contendrían sustancias que se han reconocido ampliamente como alteradores endocrinos (incluyendo acciones androgénicas)³⁰. Por ejemplo, en mujeres, la exposición prenatal materna a plaguicidas se ha asociado con alteraciones del tracto reproductivo en sus descendientes³¹.

En el caso de la exposición a lejía no ocurre lo mismo y podría tratarse de un hallazgo estadístico aislado, cuya plausibilidad o mecanismo biológico no está claro y aún está por investigar en un futuro.

También cabría señalar que se muestran cambios de signo en los estimadores beta y de OR para las mismas sustancias dependiendo del tipo de DAG, aunque no sean estadísticamente significativas. Esto podría deberse a la implicación que el IMC podría tener sobre la DAG_{AC}, pero no sobre la DAG_{AH}, ya que la grasa de la sínfisis púbica está incluida en la DAG_{AC} pero no en la DAG_{AH}²⁵.

En nuestro estudio recogimos información sobre exposiciones maternas a distintos productos, pero desconocemos la composición exacta o sustancias químicas potenciales que pudieran constituir cada uno de ellos. Por tanto, cabe recalcar el carácter preliminar de estos hallazgos y la necesidad de estudiar en mayor profundidad –de forma prospectiva si es posible– la asociación entre exposiciones prenatales a productos y sustancias comerciales y alteraciones de la salud reproductiva en la etapa postnatal.

Nuestra población de estudio fue relativamente pequeña y limitada en edad y origen étnico. Sin embargo,

una muestra de pequeño tamaño sería relevante para un error de tipo II pero no en nuestro estudio, ya que se encontraron asociaciones estadísticamente significativas. Las medidas de DAG fueron bien toleradas por todas las participantes, rápidas de realizar y con una aceptable fiabilidad intra e interexaminador. El sesgo de recuerdo de las madres de las jóvenes sobre sus exposiciones a los distintos productos durante el embarazo está sin duda sujeto a error. No obstante, si existiera un error sistemático sería no diferencial, por lo que se esperaría un desplazamiento de la estimación del efecto hacia la hipótesis nula. Además, es muy poco probable que la magnitud o dirección del error esté relacionado con las medidas de las DAG de las jóvenes participantes, puesto que sus madres desconocían las medidas de sus hijas. El 75 % de las madres de las jóvenes universitarias respondieron al cuestionario sobre estilos de vida e historia ginecológica. Sin embargo, no hubo diferencias significativas de las características de las jóvenes participantes (medidas de DAG, IMC o el uso de la anticoncepción hormonal) entre aquellas cuyas madres respondieron o no el cuestionario, por lo tanto, es poco probable la existencia de un sesgo de información. Por último, nuestro estudio presenta diseño transversal con lo que no podemos establecer una inferencia causal con nuestros resultados.

CONCLUSIÓN


Nuestro trabajo es el primer estudio en mostrar una asociación entre la DAG de mujeres adultas y la exposición materna a distintos productos y sustancias durante el embarazo. Nuestros resultados respaldan que ciertas exposiciones prenatales maternas ambientales podrían estar asociadas con variaciones significativas de las DAG, un biomarcador que refleja la exposición androgénica fetal durante el desarrollo intraútero. Suponiendo que la DAG al nacer predice la DAG en la vida adulta, nuestros resultados sugieren que la DAG de la mujer adulta podría depender de factores que operan en el período prenatal. Sin embargo, es necesario llevar a cabo más estudios que puedan corroborar estos hallazgos preliminares y evaluar su potencial importancia para la salud pública.

AGRADECIMIENTOS

Los autores agradecen el apoyo de las siguientes entidades para la consecución de este trabajo: Fertilidad Roca, Gestión Clínica Avanzada SLU (Contrato de investigación); Fundación Séneca, Agencia de Ciencia y Tecnología, Región de Murcia (08808/PI/08) y Ministerio de Economía y Competitividad, Instituto de Salud Carlos III (PI10/00985).

BIBLIOGRAFÍA

1. Greenham LW, Greenham V. Sexing mouse pups. *Lab Anim.* 1977;11:181-4.
2. Kurzrock EA, Jegatheesan P, Cunha GR, Baskin LS. Urethral development in the fetal rabbit and induction of hypospadias: a model for human development. *J Urol.* 2000; 164:1786-92.
3. Salazar-Martinez E, Romano-Riquer P, Yanez-Marquez E, et al. Anogenital distance in human male and female newborns: a descriptive, cross-sectional study. *Environ Health.* 2004;3:8.
4. Sathyanarayana S, Beard L, Zhou C, Grady R. Measurement and correlates of ano-genital distance in healthy, newborn infants. *Int J Androl.* 2010;33:317-23.
5. Thankamony A, Ong KK, Dunger DB, et al. Anogenital distance from birth to 2 years: a population study. *Environ Health Perspect.* 2009;117:1786-90.
6. Wolf CJ, Hotchkiss A, Ostby JS, et al. Effects of prenatal testosterone propionate on the sexual development of male and female rats: a dose-response study. *Toxicol Sci.* 2002;65:71-86.
7. Dean A, Smith LB, Macpherson S, Sharpe RM. The effect of dihydrotestosterone exposure during or prior to the masculinization programming window on reproductive development in male and female rats. *Int J Androl.* 2012;35:330-9.
8. Wu XY, Li ZL, Wu CY, et al. Endocrine traits of polycystic ovary syndrome in prenatally androgenized female Sprague-Dawley rats. *Endocr J.* 2010;57:201-9.
9. Hotchkiss AK, Parks-Saldutti LG, Ostby JS, et al. A mixture of the "anti-androgens" linuron and butyl benzyl phthalate alters sexual differentiation of the male rat in a cumulative fashion. *Biol Reprod.* 2004;71:1852-61.
10. Macleod DJ, Sharpe RM, Welsh M, et al. Androgen action in the masculinization programming window and development of male reproductive organs. *Int J Androl.* 2010;33:279-87
11. Mendiola J, Stahlhut RW, Jørgensen N, et al. Shorter anogenital distance predicts poorer semen quality in young men in Rochester, New York. *Environ Health Perspect.* 2011;119:958-63.
12. Eisenberg ML, Hsieh MH, Walters RC, et al. The relationship between anogenital distance, fatherhood, and fertility in adult men. *PLoS One.* 2011;6:e18973.
13. Mendiola J, Roca M, Mínguez-Alarcón L, et al. Anogenital distance is related to ovarian follicular number in young Spanish women: a cross-sectional. *Environ Health.* 2012;11:90.
14. Mira-Escolano MP, Mendiola J, Mínguez-Alarcón L, et al. Longer anogenital distance is associated with higher testosterone levels in women: a cross-sectional study. *BJOG.* 2014; In press.
15. Zhang HQ, Zhang XF, Zhang LJ, et al. Fetal exposure to bisphenol A affects the primordial follicle formation by inhibiting the meiotic progression of oocytes. *Mol Biol Rep.* 2012;39:5651-7.
16. Hunt PA, Koehler KE, Susiarjo M, et al. Bisphenol A exposure causes meiotic aneuploidy in the female mouse. *Curr Biol.* 2003;13:546-53.
17. Rivera OE, Varayoud J, Rodríguez HA, et al. Neonatal exposure to bisphenol A or diethylstilbestrol alters the ovarian follicular dynamics in the lamb. *Reprod Toxicol.* 2011;32:304-12.
18. Rodríguez HA, Santambrosio N, Santamaría CG, et al. Neonatal exposure to bisphenol A reduces the pool of primordial follicles in the rat ovary. *Reprod Toxicol.* 2010;30:550-7.
19. Hunt PA, Lawson C, Gieske M, et al. Bisphenol A alters early oogenesis and follicle formation in the fetal ovary of the rhesus monkey. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2012;109:17525-30.
20. Moyer B, Hixon ML. Reproductive effects in F1 adult females exposed in utero to moderate to high doses of mono-2-ethylhexylphthalate (MEHP). *Reprod Toxicol.* 2012;34:43-50.
21. Matsuura I, Saitoh T, Ashina M, et al. Evaluation of a two-generation reproduction toxicity study adding endpoints to detect endocrine disrupting activity using vinclozolin. *J Toxicol Sci.* 2005;30:163-88.
22. Schneider S, Kaufmann W, Strauss V, van Ravenzwaay B. Vinclozolin: a feasibility and sensitivity study of the ILSI-HESI F1-extended one-generation rat reproduction protocol. *Regul Toxicol Pharmacol.* 2011;59:91-100.
23. Taxvig C, Hass U, Axelstad M, et al. Endocrine-disrupting activities in vivo of the fungicides tebuconazole and epoxiconazole. *Toxicol Sci.* 2007;100(2):464-73.
24. Swan SH, Main KM, Liu F, et al. Study for Future Families Research Team: decrease in anogenital distance among male infants with prenatal phthalate exposure. *Environ Health Perspect.* 2005;113:1056-61
25. Mira-Escolano MP, Mendiola J, Mínguez-Alarcón L, et al. Anogenital distance of women in relation to their mother's gynaecological characteristics before or during pregnancy. *Reprod Biomed Online.* 2014;28:209-15.
26. Foster PM. Disruption of reproductive development in male rat offspring following in utero exposure to phthalate esters. *Int J Androl.* 2006;29:140-7.
27. Gray LE Jr, Wilson VS, Stoker T, et al. Adverse effects of environmental anti-androgens and androgens on reproductive development in mammals. *Int J Androl.* 2006;29:96-104.
28. Kumar P, Prasad AK, Dutta KK. Steroidogenic alterations in testes and sera of rats exposed to trichloroethylene (TCE) by inhalation. *Hum Exp Toxicol.* 2000;19(2):117-21.
29. Ford JH, MacCormac L, Hiller J. PALS (pregnancy and lifestyle study): association between occupational and environmental exposure to chemicals and reproductive outcome. *Mutat Res.* 1994;313:153-64.
30. Meeker JD, Sathyanarayana S, Swan SH. Phthalates and other additives in plastics: human exposure and associated health

- 
- outcomes. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 2009;364(1526):2097-113.
31. Wohlfahrt-Veje C, Andersen HR, Jensen TK, et ál. Smaller genitals at school age in boys whose mothers were exposed to non-persistent pesticides in early pregnancy. *Int J Androl.* 2012;35(3):265-72.