



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

FACULTAD DE QUÍMICA

**“CONTAMINANTES AMBIENTALES Y SU
RELACIÓN CON LA TOLERANCIA
INMUNOLÓGICA DEL EMBARAZO”**

TESINA

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
QUÍMICA FARMACÉUTICA BIOLÓGICA**

PRESENTA

GUADALUPE VALERIA CUREÑO RAMÍREZ



CIUDAD DE MÉXICO

2022



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

JURADO ASIGNADO:

PRESIDENTE: Profesor: PÉREZ MUÑOZ CARLOS
VOCAL: Profesor: GUERRERO SUÁREZ JOSÉ DANIEL
SECRETARIO: Profesor: DOMÍNGUEZ LÓPEZ PABLO ENRIQUE
SUPLENTE 1: Profesor: MENJÍVAR IRAHETA MARTA ALICIA
SUPLENTE 2: Profesor: CERBÓN CERVANTES MARCO ANTONIO

SITIO DONDE SE DESARROLLÓ EL TEMA:

HOSPITAL DE GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA No. 4, IMSS.

ASESOR DEL TEMA:

Dr. PABLO ENRIQUE DOMÍNGUEZ LÓPEZ

(Firma)

SUSTENTANTE:

GUADALUPE VALERIA CUREÑO RAMÍREZ

(Firma)

ÍNDICE

1. ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS	5
2. INTRODUCCIÓN	8
3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	12
4. OBJETIVOS	12
4.1. OBJETIVO GENERAL	12
4.2. OBJETIVOS PARTICULARES	12
5. METODOLOGÍA	13
6. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	14
6.1. CONTAMINACIÓN AMBIENTAL	14
6.2. DEFINICIÓN DE LOS QUÍMICOS DISRUPTORES ENDOCRINOS (EDC)	15
6.2.1. <i>Características</i>	16
6.2.2. <i>Mecanismos</i>	16
6.2.3. <i>Toxicidad</i>	19
6.3. EMBARAZO	21
6.3.1. <i>Características</i>	21
6.3.2. <i>Implantación</i>	22
6.3.3. <i>Invasión trofoblástica</i>	25
6.3.4. <i>Placentación</i>	26
6.3.5. <i>Sistema Inmuno-Endócrino del embarazo</i>	31
6.4. LOS EDC ASOCIADOS A LA TOXICIDAD REPRODUCTIVA	37
6.4.1. <i>Sustancias perfluoroalquiladas (PFAS)</i>	45
6.4.2. <i>Pesticidas, Atrazina (Atz)</i>	48
6.4.3. <i>Ftalatos</i>	50
6.4.4. <i>Bisfenol A (BPA)</i>	53
6.5. CORRELACIÓN DE PATOLOGÍAS DEL EMBARAZO HUMANO CON LA PRESENCIA DE LOS EDC	58
6.5.1. <i>Infertilidad</i>	58
6.5.2. <i>Aborto</i>	58

6.5.3.	<i>Parto prematuro o pretérmino</i>	60
6.5.4.	<i>Restricción del crecimiento intrauterino (IUGR)</i>	61
7.	CONCLUSIONES	62
8.	PERSPECTIVAS	63
9.	REFERENCIAS	64

ÍNDICE DE TABLAS

TABLA 1.	SUSTANCIAS QUÍMICAS DISRUPTORAS ENDOCRINAS	38
-----------------	---	----

ÍNDICE DE FIGURAS

FIGURA 1.	MECANISMO DE LOS DISRUPTORES ENDOCRINOS.	18
FIGURA 2.	LAS CÉLULAS INMUNITARIAS	24
FIGURA 3.	RESUMEN DE LOS EFECTOS DE EDC EN SUBCONJUNTOS DE CÉLULAS INMUNITARIAS Y POSIBLES IMPLICACIONES PARA LA ADAPTACIÓN INMUNITARIA MATERNA AL EMBARAZO.	44
FIGURA 4.	MOLÉCULA DEL ÁCIDO PERFLUOROOCANOICO (PFOA).	46
FIGURA 5.	MOLÉCULA DE ATRAZINA (ATZ).	48
FIGURA 6.	MOLÉCULA DE FTALATOS.	50
FIGURA 7.	MOLÉCULA DE BISFENOL A (BPA).	54

1. ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

%	Por ciento
<	Menor a
>	Mayor a
AR	Receptores de andrógenos
Atz	Atrazina
BPA	Bisfenol A
BPCs	Bifenilos policlorados
BPN	Bajo peso al nacer
CE	Conformidad Europea
Células Treg	Células T reguladoras
CHR	Hormona liberadora de corticotropinas
cm	Centímetros
CTB	Citotrofoblastos
DC	Células dendríticas
DDT	Diclorodifeniltricloroetano
DEHP	Ftalato de di (2-etilhexilo)
E2	17- β -Estradiol
EDC	Químicos Disruptores Endocrinos
EFSA	Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria
EVT	Trofoblastos/Citotrofoblastos extravellosos
g	Gramos
h	Horas
hCG	Gonadotropina coriónica humana
IFN	Interferón
IFN- γ	Interferón gamma
IL	Interleucinas
IUGR	Restricción del crecimiento intrauterino
LH	Hormona luteinizante

MEHP	Ftalato de mono (z-etilhexilo)
mg/kg/día	Miligramo sobre kilogramo sobre día
MHC	Complejo mayor de histocompatibilidad
mM	Milimolar
OMS	Organización Mundial de la Salud
p . ej .	Por ejemplo
PCOS	Síndrome de ovario poliquístico
PFAS	Sustancias perfluoroalquiladas
PFC	Perfluorocarbonos
PFOA	Ácido perfluorooctanoico
PFOS	Sulfonatos de perfluorooctano
PGF	Factor de crecimiento placentario
PIBF	Factor de progesterona inducida por la unión
POF	Ovario prematuro falla
POPs	Contaminantes Orgánicos Persistentes
PTB	Nacimientos prematuros
RE	Receptores de estrógeno
SAB	Aborto espontáneo
SGA	Pequeño para la edad gestacional
STB	Sincitiotrofoblastos
Th0	Células T coadyuvantes vírgenes
Th1	Células T auxiliares tipo 1
Th2	Células T auxiliares tipo 2
THR	Receptores de hormona tiroidea
THRA	Receptores de hormona tiroidea alfa
THRB	Receptores de hormona tiroidea beta
TNF- α	Factor de necrosis tumoral alfa
TR	Receptores de tiroides
uNK	Células asesinas naturales uterinas
uSA	Arterias espirales uterinas

USEPA	Agencia de Protección Ambiental de los Estados Unidos
VEGF	Factor de crecimiento del endotelio vascular
$\mu\text{g}/\text{kg}$	Microgramos sobre kilogramos
$\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$	Microgramos sobre kilogramos sobre día
$\mu\text{g}/\text{L}$	Microgramos sobre litro

2. INTRODUCCIÓN

En la actualidad sabemos que desde hace algunas décadas existe una gran producción de diferentes tipos de sustancias químicas en todo el mundo, cuya utilidad en muchos aspectos de la vida moderna de los seres humanos es evidente. Sin embargo, el lado oscuro de estos químicos es su potencial contaminante en el medio ambiente y el impacto que puede tener en la salud humana. De los miles de productos químicos que se producen, algunos cientos de ellos poseen propiedades que interfieren con el sistema endócrino de los seres vivos como los mamíferos. De acuerdo con la convención de Estocolmo en 2001, se restringió la producción y uso de contaminantes orgánicos persistentes (POPs por sus siglas en inglés) de al menos doce de ellos conocidos como “la docena sucia” (the dirty dozen), los cuales ya se ha demostrado que generan efectos adversos en la salud humana y los ecosistemas.

En estos POPs están incluidos los pesticidas como aldrín, clordano, diclorodifeniltricloroetano (DDT), dieldrín y algunos químicos de uso industrial como bifenilos policlorados (BPCs), dibenzo-*p*-dioxinas y dibenzofuranos policlorados, bisfenol A (BPA), perfluorocarbonos (PFC), ftalatos, entre otros. En la última década ha ganado gran importancia un conjunto de sustancias denominadas químicos disruptores endocrinos o EDC por sus siglas en inglés (Endocrine Disrupting Chemicals). Dentro de este grupo existe una gran heterogeneidad de productos que contienen EDC (plastificantes, nonilfenoles, metales) y que el ser humano utiliza de manera cotidiana, algunos de los cuales incluyen botellas de plástico, revestimiento de latas para comida, detergentes, retardantes de flamas, juguetes (p. ej. patitos de goma apretables, sonajeros, mordedores o anillos de dentición, chupones y biberones), herbicidas, fungicidas, insecticidas, productos farmacéuticos, productos cosméticos y los fitoestrógenos.

Alrededor de 1990, Theo Colborn y sus colaboradores, establecieron el término de disruptor endocrino para algunas sustancias químicas que, de acuerdo con las

evidencias encontradas en algunos animales de la vida silvestre como peces, ranas y reptiles, manifestaban efectos adversos tanto en su morfología como en su funcionalidad por la interferencia con el sistema endocrino. Existen informes que señalan la exposición de los disruptores endocrinos en ciertos peces (pez cebra y trucha arcoíris), que puede reducir la viabilidad general, inducir malformaciones gonadales o feminización de machos genéticos, o conducir a la esterilización. También se conoce de embriones de ranas macho expuestos en el laboratorio a niveles ambientales relevantes del pesticida utilizado atrazina, desarrollan ovarios y son subfértiles o infértiles. De hecho, los machos, que normalmente solo tienen testículos, no solo desarrollan ovarios, si no que desarrollan múltiples ovarios, a veces seis o siete, y son gónadas en funcionamiento, produciendo estrógeno. Por lo que se considera que la atrazina feminiza a la rana desde el punto de vista del desarrollo.⁽⁸⁸⁾

Con el paso del tiempo se ha descubierto que estos compuestos además de su capacidad de inducir un desbalance en el sistema endócrino también tienen el potencial de alterar el sistema inmunológico, el cual en eventos como el embarazo que está regulado con precisión por hormonas (progesterona, gonadotropina coriónica humana, estrógenos, hormona liberadora de corticotropina, entre muchas otras), puede tener un efecto negativo ya que son diversos los mecanismos en que los EDC mimetizan los efectos hormonales, por ejemplo, pueden unirse a los receptores hormonales limitando la unión de los ligandos naturales, inhibiendo o aumentando la acción hormonal, también alteran la síntesis, el metabolismo, modifican el transporte y su vida media de las hormonas. Por otro lado, ya que ha demostrado que los EDC al igual que la mayoría de las hormonas poseen actividad biológica en concentraciones bajas, lo que les permite ejercer efectos tóxicos crónicos alterando la homeostasis hormonal del individuo.

Dentro de las principales rutas de exposición humana a los EDC está la ingestión de agua y de alimentos contaminados tanto vegetales como animales. En los humanos y específicamente en las mujeres, ciertos EDC como los plastificantes

(ftalato y bisfenol A), plaguicidas (Atrazina) y sustancias perfluoradas (sulfonatos de perfluorooctano, ácido perfluorooctanoico, entre otras), impactan de manera significativa en el sistema reproductivo, afectando la funcionalidad de los ovarios, células del endometrio, la placenta y el feto.^(1,4,20)

Actualmente existe evidencia que algunos EDC como el bisfenol A y la Atrazina, además de estar presente en la circulación sanguínea materna, son capaces de atravesar la barrera placentaria induciendo un desbalance importante en la funcionalidad de la placenta y del desarrollo fetal. Bechi y cols. Demostraron que los trofoblastos humanos, células que provienen de la placenta, expuestos a concentraciones bajas en el rango picomolar o nanomolar de nonilfenol, dietilestilbestrol y Atrazina alteraron la síntesis de la hormona gonadotropina coriónica humana (hCG), pero no tuvieron ningún efecto sobre la viabilidad celular. Dichos efectos constituyen una posible causa de infertilidad o reducción de la fertilidad, así como una variedad de alteraciones gineco-obstétricas como el aborto, parto prematuro, disminución del crecimiento intrauterino y otras.

Durante el proceso de la gestación humana, existen períodos llamados “ventanas críticas” del embarazo, en los que los EDC pueden ejercer efectos adversos en el equilibrio hormonal, sistema que regula estrechamente todos los mecanismos celulares y moleculares involucrados con la fertilización, implantación, placentación y desarrollo embrionario. Por ejemplo, durante el proceso de implantación embrionaria, los trofoblastos se encargan de reconocer el sitio de implantación, se diferencian en los distintos subtipos de trofoblastos, cada uno de ellos con actividades celulares altamente específicas, para el establecimiento de un diálogo químico adecuado con las células endometriales y las células del sistema inmune de origen materno, para desarrollar una “tolerancia inmunológica” la cual va a inhibir el rechazo fetal por parte de la madre. En esta etapa, la expresión de citocinas proinflamatorias es fundamental debido a que estas moléculas conforman parte de las señales químicas que dirigen al embrión hacia el lugar de implantación y al proceso invasivo de los trofoblastos.

Una función clave en el trofoblasto humano es la capacidad de adhesión e invasión, fundamental para la implantación y la placentación. Esta capacidad de reconocimiento del sitio de implantación y la invasividad del trofoblasto, está cuidadosamente regulada por la acción de distintas moléculas de señalización como el factor inhibidor de leucemia, las interleucinas IL-8, IL-6, IL-11, el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), entre otros. Cuando este diálogo molecular durante el embarazo, establecido entre los distintos tipos celulares (placenta-células del sistema inmune) se ve alterado, se desencadena un desequilibrio en la respuesta adaptativa fisiológica entre la madre y el feto, lo que puede dar origen a diferentes complicaciones gineco-obstétricas como el aborto, el parto prematuro, la restricción del crecimiento fetal, etc.

A lo largo del proceso de gestación humana, los EDC tiene la posibilidad de ejercer efectos adversos en los trofoblastos durante las ventanas críticas del embarazo como es la implantación y placentación. El reconocimiento del sitio de implantación y el proceso de placentación, están debidamente regulados por la acción de hormonas como la gonadotropina coriónica humana (hCG), la progesterona, el estradiol, las citocinas, las interleucinas IL-8, IL-6, IL-11, el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), además de factores de crecimiento como el factor de crecimiento de la placenta (FGP) y el factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF).

3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En los humanos los estudios epidemiológicos, aunque controversiales hoy en día, plantean la posibilidad de que los EDC puedan ser un factor de riesgo para la salud reproductiva humana. Es importante señalar que tanto el establecimiento del embarazo como el desarrollo fetal dependen de la acción conjunta y orquestada de diversas moléculas como las hormonas (estrógenos, progesterona, gonadotropina coriónica humana, etc.), los factores de crecimiento (VEGF, FGF, etc.), las citocinas (TNF-alfa, IL-8, IL-10, etc.), entre otras, por lo que cualquier alteración o interferencia en el diálogo molecular a través de la acción o síntesis de estos mediadores moleculares, puede desencadenar un desequilibrio en la respuesta adaptativa fisiológica entre la madre y el feto.

Lo anterior hace que se convierta en una prioridad, el estudio sobre el efecto de los disruptores endocrinos en el campo de la reproducción humana, para determinar los diferentes mecanismos de acción tóxica de estas sustancias a nivel celular y molecular en la placenta, para así poder entender cómo ciertos contaminantes ambientales con diferentes formas y estructuras químicas, tienen el potencial de alterar el fenómeno de “la tolerancia inmunológica” del embarazo y qué relación tienen con algunas patologías gineco-obstétricas de etiología desconocida.

4. OBJETIVOS

4.1. OBJETIVO GENERAL

Correlacionar el posible efecto tóxico de los químicos disruptores endocrinos con el fenómeno de la tolerancia inmunológica del embarazo.

4.2. OBJETIVOS PARTICULARES

- Identificar estudios científicos, que describan un mecanismo posible de los EDC, con la interferencia de la respuesta inmunológica en el proceso reproductivo.

- Explicar cómo la exposición a EDC, como contaminantes ambientales, provocan distintas alteraciones durante el embarazo.

5. METODOLOGÍA

Se realizó el presente trabajo de tesina, mediante revisiones exhaustivas de información bibliográfica relevante sobre el tema, publicadas en un periodo de los últimos siete años (2015-2021), sin embargo, se incluyeron referencias fuera de este periodo por ser fuentes de información significativa para el escrito, se consultaron aproximadamente unos 133 artículos, de los cuales, se rechazaron alrededor de 40 artículos por su antigüedad en los datos, sus resultados no concluyentes, etc., por lo que finalmente no fueron citados. De los 93 materiales aceptados fueron seleccionados de acuerdo a sus datos actualizados, relevancia y aportación de información a la investigación propuesta, es decir, primeras evidencias reportadas, por nuevos modelos de estudio en líneas celulares y a nivel molecular.

La literatura encontrada en la base de datos (plataforma de Biblioteca digital UNAM), fue mediante palabras clave en el idioma inglés como: químicos disruptores endocrinos, células del trofoblasto, embarazo humano, toxicología placentaria, bisfenol A, ftalatos, atrazina, pesticidas, herbicidas, sustancias perfluoradas, restricción del crecimiento intrauterino, infertilidad y otras, donde las principales páginas que la base de datos redirigía fueron NCBI, ScienceDirect, BMJ Journals, NLM, Pubmed, MDPI, Academic Search, entre otras. Se consultaron revistas como: Molecular and Cellular Endocrinology, Environment International, American Journal Clinical and Experimental Medicine, Frontiers in Toxicology, Biomedicine, Molecular immunology, Immunology reproduction, Environmental health perspective, Journal of Immunotoxicology, Toxicology in vitro, Journal of Reproductive Immunology, Environmental research, por mencionar algunas. Se utilizó una búsqueda restringida en la parte epidemiológica, es decir, se buscó la relación de EDC y complicaciones gineco-obstétricas, por ejemplo, EDC y preeclampsia, EDC e infertilidad, EDC y aborto humano, EDC y IUGR, etc., con el objetivo de enfocarse

en los estudios realizados en población humana expuesta a diversos EDC, como ejemplo específico: BPA e infertilidad, BPA y aborto, BPA y IUGR, así con cada uno de los EDC que se mencionan en esta tesina.

Después del análisis y selección de la información, se utilizó un criterio de jerarquización parcial, ya que se acotó el periodo de las publicaciones, con la excepción de algunos artículos por considerarlos relevantes, además por la descripción de diversos EDC y no solo de un tipo, de los cuales existe evidencia en la relación de sus posibles efectos sobre el aspecto reproductivo humano principalmente asociado a patologías gineco-obstétricas, el trabajo se organizó y redactó para cumplir con los objetivos planteados y finalmente se estableció una conclusión vinculando la importancia del estudio sobre los disruptores endocrinos y su posible asociación con algunas patologías gineco-obstétricas, cuyo posible origen involucra un desbalance en el diálogo inmunológico entre la madre y el feto.

6. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

6.1. Contaminación ambiental

El crecimiento económico y la globalización han originado evidentes beneficios, pero al mismo tiempo han provocado la aparición de nuevos riesgos. Existen dificultades e incertidumbres para identificar con exactitud la relación causal entre medio ambiente y salud.⁽²³⁾

La contaminación ambiental es uno de los principales problemas a nivel global desde hace mucho tiempo, afectando a todo el planeta, a su biodiversidad y a la salud de las personas. Son diferentes los tipos de contaminación que existen, todo depende de la zona o el elemento que se vea afectado y del tipo de agentes contaminantes que producen el problema. Se entiende por contaminación ambiental a la presencia en el medio natural de agentes de tipo físico, químico y/o biológico, que alteran las condiciones ambientales, provocando efectos dañinos en la salud

para los seres vivos que lo habitan, incluyendo a los seres humanos. A las sustancias químicas (plaguicidas, herbicidas, etc.), se les conoce como agentes contaminantes, pudiendo tener diferente origen. Además, se encuentran en diferentes concentraciones y en diferentes lugares.^(22,89-90)

La medición de la toxicidad de numerosos factores contaminantes ambientales es compleja porque no se dispone de sistemas adecuados de información y vigilancia sanitaria que permita valorar la magnitud y gravedad de los riesgos. La información disponible sobre las enfermedades relacionadas con el medio ambiente procede de la experimentación en animales, estudios de laboratorio, estudios epidemiológicos y toxicológicos.⁽²³⁾

Ciertas sustancias químicas presentes en el medio ambiente, influyen de forma negativa en el organismo, ya que tienen un comportamiento como disruptores endocrinos, sinónimos: estrógenos ambientales, xenoestrógenos, moduladores endocrinos, hormonas ambientales, compuestos activos hormonalmente, entre otros.^(2,24)

6.2. Definición de los químicos disruptores endocrinos (EDC)

Los productos químicos disruptores endocrinos (EDC, por sus siglas en inglés) son un problema global para la salud humana y ambiental. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), un disruptor endocrino es “una sustancia o mezcla exógena, que altera la(s) función(es) del sistema endocrino y, en consecuencia, causa efectos adversos para la salud en un organismo intacto, o su descendencia, o (sub) poblaciones”.^(4,16,25) Mientras que la Agencia de Protección Ambiental de los Estados Unidos (USEPA), definió los químicos disruptores endocrinos (EDC) como “agentes exógenos que interfieren con la síntesis, secreción, transporte, metabolismo, acción de unión o eliminación de hormonas naturales transportadas por la sangre que están presentes en el cuerpo y son responsables del mantenimiento de la homeostasis, la reproducción, y el proceso de desarrollo”.⁽²⁻

^{3,18,20}) Particularmente definiendo a los químicos disruptores endocrinos en un sentido genérico como una sustancia química o una mezcla de sustancias químicas exógenas, que pueden interferir con cualquier aspecto de la acción hormonal, causando efectos adversos sobre la salud y en este caso particular sobre el desarrollo reproductivo humano.

6.2.1. Características

Las moléculas identificadas como disruptores endocrinos son muy heterogéneas. Las fuentes de exposición a los disruptores endocrinos suelen ser diversas y están ampliamente distribuidas en nuestra vida diaria.⁽²⁰⁾

Este grupo de compuestos químicos incluye químicos sintéticos como solventes industriales, sustancias utilizadas en la producción de plásticos o como plastificantes (p. ej., Ftalatos y Bisfenol A (BPA)), herbicidas (p. ej., Atrazina (Atz)), fungicidas, pesticidas (DDT), aislantes o antiadherentes (p. ej., Sustancias perfluoroalquiladas o perfluorocarbonos (PFAS o PFC), productos cosméticos, metales pesados (Cadmio) y agentes farmacéuticos.^(2,11,20)

En general, los disruptores endocrinos persistentes tienen baja solubilidad en agua y extremadamente alta solubilidad en lípidos, lo que lleva a su bioacumulación en el tejido adiposo.⁽³⁾ Los EDC son frecuentes y ubicuos en nuestro entorno y tienen un potencial sustancial para comprometer la salud humana y animal. Entre las condiciones de salud crónicas asociadas con la exposición a EDC, destaca la desregulación de la función reproductiva en mujeres.⁽¹⁴⁾

6.2.2. Mecanismos

Originalmente se pensó que las sustancias químicas disruptoras endocrinas (EDC) ejercían acciones principalmente a través de los receptores de hormonas nucleares, incluidos los receptores de estrógeno (RE), los receptores de andrógenos (AR), los

receptores de progesterona, los receptores de tiroides (TR) y los receptores de retinoides, entre otros.⁽³⁾ Hoy en día, la investigación científica muestra que los mecanismos son mucho más amplios de lo que se reconoció originalmente y esto hace que sea difícil distinguir entre los efectos directos, es decir, que los EDC pueden modificar directamente las respuestas de transcripción de genes dentro de las células diana, también de efectos indirectos, con la interferencia de la distribución de la hormona y de los efectos primarios (ya sea agonista o antagonista) y secundarios (afectar otros sitios en el proceso de transducción de señales) de la exposición a los EDC.⁽⁶⁾

Un desafío para el campo de la alteración endocrina es que estas sustancias son diversas y no parecen compartir ninguna similitud estructural aparte de ser compuestos de masa molecular pequeña (<1000 Daltons), característica que hace difícil predecir si un compuesto puede o no ejercer acciones de alteración endocrina. Los EDC a menudo tienen una fracción fenólica, como el bisfenol A, dándole las propiedades de imitar a las hormonas naturales e interactuar con los receptores de las hormonas como análogos o antagonistas.⁽³⁾ Estas sustancias químicas, interfieren con varios aspectos de la señalización hormonal endógena, afectando no solo la producción, liberación y transporte de hormonas, sino también el metabolismo celular, la acción de unión y la eliminación.⁽¹¹⁾

Hay varias propiedades de los EDC que han causado controversia. Los niveles de exposición infinitesimalmente bajos generalmente del orden picomolar o nanomolar (de hecho, cualquier nivel de exposición) pueden causar anomalías endocrinas o reproductivas, especialmente si la exposición se produce durante una ventana crítica del desarrollo. Sorprendentemente, las dosis bajas pueden incluso ejercer efectos más potentes que las dosis más altas. También, los EDC pueden ejercer curvas dosis-respuesta no tradicionales, como curvas en forma de U o de U invertida o también conocidas como curvas bifásicas.⁽³⁾

Los disruptores endocrinos suelen actuar a través de más de un mecanismo como se muestra en la figura 1. Algunos EDC tienen propiedades esteroideas mixtas: por ejemplo, un único EDC puede ser tanto estrogénico como antiandrogénico. Los EDC pueden descomponerse o metabolizarse para generar subproductos con diferentes propiedades.⁽¹⁴⁾

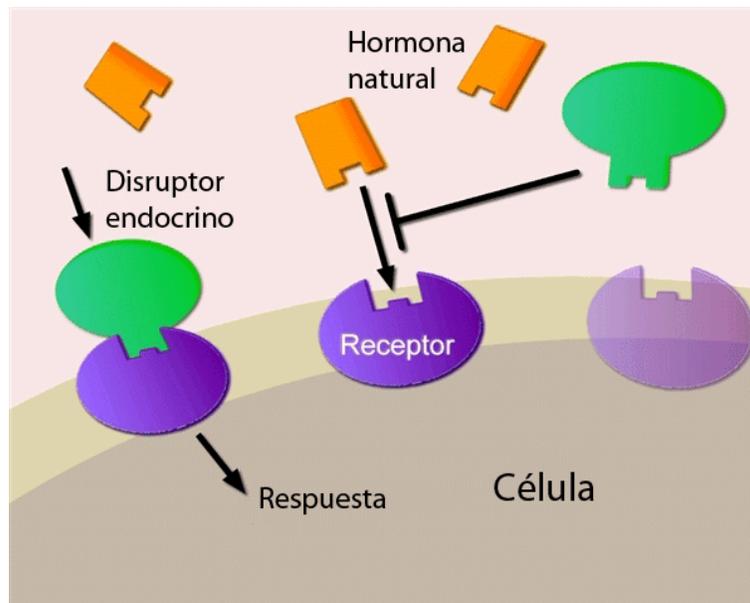


Figura 1. Mecanismo de los disruptores endocrinos.

Evento a) El disruptor endocrino puede actuar sustituyendo a la hormona natural, el EDC se une al receptor, interfiriendo en la respuesta. Evento b) El disruptor endocrino bloquea la unión de una hormona natural con el receptor, por lo tanto, no ocurrirá una respuesta.⁽²⁶⁾

Los EDC interfieren con la síntesis, las acciones biológicas y el metabolismo de las hormonas endocrinas y alteran los procesos homeostáticos regulados por hormonas en muchos tejidos y sistemas fisiológicos. A través de interacciones competitivas con los receptores de hormonas, los EDC pueden actuar como agonistas o antagonistas y tener una multitud de efectos que van desde aumentar, disminuir o bloquear la acción de las hormonas endógenas. Los EDC también pueden modular la síntesis de hormonas y sus respectivos receptores. A través de estas acciones, pueden interferir con los eventos fisiológicos y la homeostasis de los tejidos durante todo el ciclo de vida. Dependiendo de variables como la duración,

el tipo y la dosis de exposición, los EDC pueden ejercer impactos transitorios o permanentes, para elevar el riesgo a largo plazo.⁽¹⁴⁾

El momento de la exposición es clave para las enfermedades humanas porque hay períodos críticos de desarrollo durante los cuales pueden haber una mayor susceptibilidad a los disruptores endocrinos ambientales. Para la función reproductiva tanto en humanos como en animales, la vida fetal es más vulnerable porque hay eventos estructurales y funcionales rápidos.⁽³⁾

6.2.3. Toxicidad

Los EDC son sustancias químicas estructural y funcionalmente diversas que pueden ser de origen natural o sintético, que a través de exposiciones ambientales o de desarrollo inapropiadas, alteran los sistemas hormonales y homeostáticos que permiten al organismo comunicarse y responder a su entorno.⁽³⁾ Los EDC sintéticos son mucho más diversos, con varios cientos identificados y clasificados como persistentes (que exhiben bioacumulación) o no persistentes en el medio ambiente. Estos compuestos están presentes en muchos productos domésticos e industriales de uso común. Incluyen productos químicos utilizados como solventes o lubricantes, plastificantes, herbicidas, pesticidas, fungicidas, que están presentes en plásticos, detergentes, productos químicos domésticos y de construcción, retardadores de fuego, alimentos, productos de cuidado personal, perfumes y cosméticos.⁽¹⁴⁾

Dentro de las principales rutas de exposición humana a los EDC está la ingestión de agua y de alimentos contaminados tanto vegetales como animales.⁽²⁷⁾ La dieta es una fuente ubicua de exposición crónica a los EDC, porque se ha demostrado que estas sustancias químicas migran de los materiales que están en contacto con la comida y la bebida (plásticos, papel, metal, vidrio y tintas de impresión) que protegen los alimentos del daño físico y el deterioro microbiano, afectando así la salud humana.⁽⁴⁾ La exposición humana a los EDC de los alimentos se puede atribuir a varios factores, incluidas las prácticas de alimentación animal; prácticas de

producción, procesamiento y envasado de alimentos; así como las condiciones de almacenamiento de los alimentos.⁽¹⁰⁾

La Ley de Control de Sustancias Tóxicas exige que la USEPA, mantenga una lista de productos químicos que se fabrican, procesan o importan a los Estados Unidos que incluye alrededor de 86,000 sustancias químicas. Una estimación de 2012 de la Organización Mundial de la Salud indicó que unos 800 productos químicos, que se utilizan en la vida cotidiana, son EDC. En 2020, la base de datos de Intercambio de Disruptores Endocrinos (<https://endocrinedisruption.org/interactive-tools/tedx-list-of-potential-endocrine-disruptors/search-the-tedx-list>) enumeró 1,482 sustancias químicas con potencial de alteración endocrina destacando el aumento en el número de productos químicos reconocidos como EDC.⁽¹⁸⁾

En las últimas décadas, las concentraciones urinarias de EDC o sus metabolitos se han medido en muchos programas de biomonitoreo y se han utilizado como biomarcadores de exposición para la población general mundial. Estos compuestos han sido recientemente prohibidos o restringidos en ciertos productos, a veces no completamente y con diferencias entre países, debido a su sospecha de toxicidad y su función de disruptor endocrino con un impacto negativo en la salud humana.⁽¹¹⁾

En 2020, la Sociedad de Endocrinología de Estados Unidos de América, señaló que miles de productos químicos fabricados que se usan en la actualidad son EDC y que las exposiciones son omnipresentes. Las exposiciones a contaminantes ambientales en etapas tempranas de la vida son de particular importancia, porque el sistema reproductivo está atravesando un proceso de crecimiento y diferenciación intrincadamente orquestado y las exposiciones durante períodos sensibles de desarrollo pueden tener efectos duraderos a lo largo de la vida y las exposiciones entre mujeres embarazadas son comunes.^(2,12) Un feto es vulnerable no solo por el rápido desarrollo y crecimiento que está ocurriendo, sino también porque posee vías de excreción inmaduras y subdesarrolladas, bajos niveles de proteínas de unión a

sustancias químicas y una barrera hematoencefálica subdesarrollada que no puede proteger al sistema nervioso de exposiciones tóxicas.

Muchos EDC se almacenan en el tejido adiposo y tienen vidas medias muy largas, por lo que pueden persistir en los tejidos durante décadas. Se han identificado EDC en el semen, el líquido amniótico, la sangre del cordón fetal, la leche materna y el tejido adiposo. Además de la toxicidad directa para los ovocitos y los espermatozoides, los disruptores endocrinos también pueden interferir con la fertilización, la implantación, el embarazo y el desarrollo embrionario y fetal.⁽²⁾ Los EDC pueden ejercer efectos adversos sobre procesos importantes para el establecimiento de la tolerancia inmunológica del embarazo, debido a sus efectos tóxicos al interferir con la fisiología de las hormonas que promueven el crecimiento y desarrollo de los tejidos reproductivos.^(25,27-28)

6.3. Embarazo

6.3.1. Características

El desarrollo y la función del aparato reproductor femenino depende de procesos biológicos coordinados que, si se alteran por factores endógenos o exógenos durante períodos críticos de desarrollo o durante diferentes etapas de la vida, podrían tener efectos significativamente adversos en la salud de la mujer, la función y los resultados reproductivos. Por ejemplo, el conjunto de los tipos de células en el ovario humano depende de la migración exitosa de las células germinales desde el saco vitelino durante el primer trimestre y la diferenciación en ovocitos con células somáticas asociadas para formar la unidad funcional del folículo primordial entre el segundo y el tercer trimestre de gestación. Los factores que interfieren con la migración de células germinales o la formación de folículos pueden provocar un funcionamiento anormal de este tejido con importantes consecuencias reproductivas.⁽³⁾

También, el ovocito se detiene en la etapa de diploteno de la profase tardía hasta que ocurren divisiones meióticas a partir de la pubertad (meiosis I) y después de la fertilización (meiosis II), y las anomalías en estos procesos pueden tener un impacto profundo en los resultados reproductivos, como aneuploidía, ovario prematuro falla (POF) y aborto espontáneo. Además, mientras que la formación del tracto de Muller comienza a las 8 semanas de gestación con la fusión de los conductos de Muller y la posterior diferenciación en el útero (endometrio, miometrio), cuello uterino y parte superior de la vagina, la diferenciación uterina con respecto a la formación de epitelio luminal, epitelio glandular y los componentes estromales son principalmente un evento posnatal, con una funcionalidad de respuesta a las hormonas esteroides que comienza en la pubertad. La interferencia con estos procesos puede predisponer a las mujeres a la infertilidad y la gestación ectópica (p. ej., endometriosis, fibromas uterinos). Por lo tanto, el desarrollo anormal o las alteraciones en otros momentos del ciclo de vida pueden alterar la anatomía y la funcionalidad del tracto reproductor femenino y, por lo tanto, pueden alterar el potencial reproductivo de los individuos afectados y su descendencia.⁽³⁾

El embarazo está asociado con cambios fisiológicos profundos que son impulsados por cambios dinámicos en las hormonas maternas, placentarias y fetales. Las hormonas controlan el embarazo en todas las etapas, desde el proceso de implantación (progesterona) y mantenimiento del embarazo (gonadotropinas coriónicas y progesterona), hasta el parto (glucocorticoides y hormona liberadora de corticotropina, además de estradiol (E2) y oxitocina).⁽¹⁸⁾

6.3.2. Implantación

El embrión y los tejidos gestacionales formados después de la implantación expresan antígenos extraños a la madre, incluidos los antígenos de trasplante codificados por los genes del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC). Tanto el compartimento innato como el adaptativo están involucrados en las adaptaciones inmunitarias maternas necesarias para evitar las respuestas inmunitarias efectoras

a los antígenos del embrión. Contrariamente a las suposiciones comunes, el embarazo requiere un estado de tolerancia inmune adaptativa que depende de que los linfocitos maternos estén activamente preparados para reconocer los antígenos del embrión. El compartimento inmunitario adaptativo debe comenzar antes de la implantación, para iniciar los eventos necesarios de implantación, desarrollo placentario y crecimiento fetal y, en última instancia, orquestar el parto y el nacimiento a tiempo.

La regulación inmunitaria materna estrictamente controlada es importante durante el transcurso del embarazo, pero el período más crítico es la fase periconcepcional que abarca desde la fertilización hasta la implantación del embrión. Una serie de cambios dinámicos en la respuesta inmune uterina determina si puede ocurrir o no la implantación del embrión y son fundamentales para establecer la trayectoria del desarrollo fetal y dar forma al fenotipo de la descendencia.

La adaptación inmunitaria comienza con cambios inducidos por hormonas sexuales en el ciclo ovulatorio, seguidos de una respuesta de tipo inflamatorio a los componentes del líquido seminal en el coito. El estrógeno y el líquido seminal juntos inducen una afluencia de neutrófilos, macrófagos y células dendríticas (DC) hacia la superficie mucosa del cuello uterino y el útero. A esto le sigue la transición a un entorno inmunitario antiinflamatorio y protolerogénico para adquirir receptividad embrionaria ilustrado en la figura 2.

La implantación sólo se produce si las células inmunitarias del endometrio uterino muestran una respuesta favorable y permisiva. En particular, debe ocurrir la expansión y el reclutamiento de células inmunitarias especializadas conocidas como células T reguladoras (células Treg). Las células Treg interactúan con las células dendríticas y los macrófagos para promover la decidualización de las células del estroma uterino, suprimir la inflamación e inhibir la inmunidad efectora frente a los antígenos fetales.^(14,61)

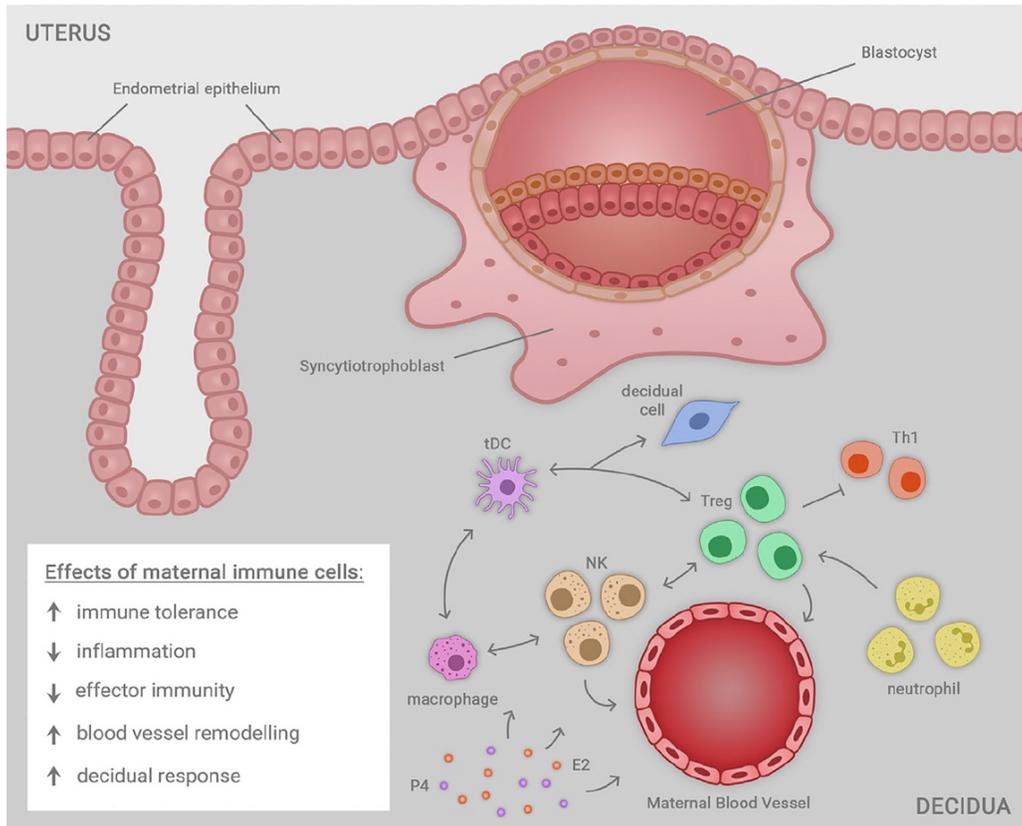


Figura 2. Las células inmunitarias

Los macrófagos, las células asesinas naturales uterinas (μ NK), las células T reguladoras (células Treg), los neutrófilos y las células dendríticas tolerogénicas (tDC) que residen en la decidua uterina contribuyen a una red de interacciones celulares para facilitar la implantación del embrión (blastocisto) y el trofoblasto. Crecimiento, requerido para la progresión a un embarazo saludable. Las células inmunitarias deciduales ejercen una variedad de efectos reguladores en el microambiente local que contribuyen al éxito de la implantación, lo que garantiza un desarrollo placentario sólido que, a su vez, respalda el crecimiento y desarrollo fetal saludable en la gestación posterior. Las células inmunitarias actúan juntas para mediar la tolerancia inmunitaria, suprimir la inflamación, inhibir la inmunidad efectora mediada por las células T auxiliares tipo 1 (Th1), promover la remodelación de los vasos sanguíneos uterinos, y facilitar la transformación de las células del estroma uterino en la respuesta decidual. Las hormonas esteroides sexuales ováricas estrógeno (E2) y progesterona (P4) actúan para regular las poblaciones de células inmunitarias a través de efectos directos en las células inmunitarias y efectos indirectos mediados por la síntesis de factores reguladores inmunitarios en células no inmunitarias.⁽¹⁴⁾

Después de la implantación, una serie de mediadores solubles que incluyen citocinas, quimiocinas, hormonas esteroides y prostaglandinas liberadas por los trofoblastos placentarios son importantes para mantener la unidad fetal-placentaria

en desarrollo. Además de las células Treg, las abundantes poblaciones de células asesinas naturales uterinas (uNK, por sus siglas en inglés) en el útero, promueven la decidualización, facilitan la remodelación de la arteria espiral y desempeñan funciones críticas en el desarrollo de la placenta. Los macrófagos, DC y células Treg interactúan cada uno con las células uNK para facilitar los cambios vasculares uterinos, mientras continúan suprimiendo la inflamación y evitando la activación de las células efectoras inmunitarias. Después de la concepción, el estrógeno y la progesterona son factores clave para impulsar la expansión de las células Treg en preparación para adaptarse a la implantación del embrión.^(14,57)

Las hormonas luteinizante (LH)/ gonadotropina coriónica humana (hCG) son hormonas esenciales producidas específicamente por el sincitiotrofoblasto cuyas funciones principales son cruciales para el establecimiento y mantenimiento del embarazo, ya que induce la ovulación, el mantenimiento del cuerpo lúteo y la producción de progesterona durante las primeras 9 semanas de gestación. Además de la remodelación endometrial y la modulación de la respuesta inmune alrededor del blastocisto implantado. En la mayoría de los estudios, los niveles bajos de hCG en el primer trimestre se han asociado con la pérdida fetal temprana. Cualquier efecto sobre la concentración de hCG por sustancias externas puede resultar en problemas durante el embarazo.^(16,32)

6.3.3. Invasión trofoblástica

En la placenta humana, existen tres subpoblaciones de trofoblastos: los citotrofoblastos (CTB), los sincitiotrofoblastos (STB) y los citotrofoblastos extravelosos (EVT). Los trofoblastos son elementos importantes en la interfaz materno-fetal, que invaden el miometrio materno y entran en contacto directo con las células estromales deciduales maternas. Después de la implantación del embrión, la capa más externa de los blastocistos se transforma en CTB mononucleares, luego la fusión celular de los CTB vellosos genera STB, que desempeña funciones importantes en el transporte de oxígeno y nutrientes, la

producción de hormonas del embarazo y la eliminación de productos de desechos fetales. Los STB de las vellosidades de anclaje se transforman en otro tipo de trofoblasto, las EVT. Los EVT son trofoblastos migratorios e invasivos, que pueden migrar a los vasos linfáticos, venas y glándulas deciduales, participando en la incrustación de la placenta y el desarrollo fetal. Las EVT invasivas remodelan las arterias espirales uterinas para aumentar el flujo sanguíneo y el suministro de oxígeno a la placenta y al feto en desarrollo, proporcionando un entorno favorable para la implantación del embrión. Este comportamiento invasivo de los trofoblastos sigue una cronología precisa de eventos vasculares durante el primer trimestre de gestación.

Los trofoblastos invasivos de la placenta humana tienen una participación crítica en los resultados exitosos del embarazo. La regulación precisa de la proliferación, apoptosis, migración e invasión de trofoblastos es esencial para el establecimiento del embarazo. Por lo tanto, explorar los factores que afectan las funciones de los trofoblastos es de gran importancia para comprender mejor el proceso normal del embarazo y la patogenia de las complicaciones del embarazo.^(17, 61,62)

6.3.4. Placentación

La placenta es un órgano multifuncional, dinámico de rápido desarrollo que comienza a formarse alrededor de los 10 días de embarazo y es una barrera importante para el mantenimiento del embarazo durante todo el embarazo, la placenta responde en gran medida a la regulación hormonal durante su morfogénesis y expresa una amplia gama de receptores hormonales que controlan el suministro de nutrientes para el feto en crecimiento.^(14,18, 58)

La placenta es crucial durante el embarazo, sirve como órgano endocrino y es una interfaz entre los lechos vasculares maternos y fetales ayudando en el intercambio de gases, nutrientes y desechos, para mantener la homeostasis fetal.⁽¹⁷⁾ Actúa como un amortiguador para proteger al feto de las agresiones inmunológicas, endocrinas

y ambientales. La placenta tiene la capacidad de adaptarse a las necesidades maternas y fetales, el gran tamaño y el área de superficie de la placenta junto con la presencia de transportadores y proteínas metabolizadoras ayudan en esta función. Las interrupciones en la homeostasis placentaria podrían afectar la trayectoria de crecimiento fetal.

El crecimiento fetal óptimo depende del suministro adecuado de nutrientes por parte de la placenta. Cualquier compromiso placentario que conduzca a un suministro inadecuado de nutrientes daría como resultado que el feto no alcance su potencial de crecimiento. Una correlación positiva entre el peso de la placenta y el peso al nacer que sugiere que el tamaño de la placenta dicta el tamaño del feto está bien establecida a partir de estudios en animales y humanos. La relación entre el peso al nacer y el peso de la placenta sirve como índice de la eficacia de la placenta. Una reducción en esta proporción indica la incapacidad de la placenta para adaptar su capacidad de transferencia de nutrientes para compensar y superar la restricción del crecimiento.⁽¹⁸⁾

La placenta humana se desarrolla principalmente a partir de células del ectodermo trofoblástico del blastocisto. Los citotrofblastos se pueden dividir en citotrofblastos vellosos y trofblastos extravelosos (EVT). Las células vellosas del trofblasto se fusionan continuamente para formar los sincitiotrofblastos humanos. Los EVT se incrustan en el revestimiento uterino materno, anclando al feto a la pared uterina. Además, los EVT invaden las arterias espirales uterinas (uSA), ensanchándolas para aumentar el flujo sanguíneo al espacio endometrial donde se produjo la implantación, para proporcionar al útero sangre rica en nutrientes. Durante este período, los niveles de hormonas y proteínas, cambian y se equilibran a medida que las células comienzan a crecer y diferenciarse. La desregulación en la invasión de EVT puede dar lugar a defectos placentarios, que pueden provocar un aborto espontáneo y una hemorragia posparto.^(20, 58)

Al mismo tiempo, los citotrofbastos comienzan a fusionarse terminalmente, formando unas células conocidas como sincitiotrofbastos, ubicadas sobre la capa de citotrofbastos, que continúan proliferando y fusionándose. Los sincitiotrofbastos recubren las vellosidades placentarias y actúan como una barrera para la exposición directa de la sangre materna al feto. Funcionalmente los sincitiotrofbastos secretan progesterona, gonadotropina coriónica humana (hCG) y otras proteínas. La sincitialización anormal o deficiente puede afectar el embarazo a través de la pérdida de la producción de progesterona y se ha implicado en patologías anormales del parto, como la preeclampsia y la restricción del crecimiento intrauterino.⁽⁵⁸⁾

Con la presencia de sincitiotrofbasto, citotrofbasto y células endoteliales fetales, la placenta humana actúa como una barrera física para separar la sangre fetal del espacio intravelloso que contiene la sangre materna a través del cual se facilita la transferencia de nutrientes, gas y otras moléculas. Además, las diversas poblaciones de trofbastos establecen un estrecho contacto con las células inmunológicas maternas a través de un diálogo químico y molecular, esto con el fin de mantener un ambiente uterino óptimo durante el proceso del embarazo.⁽⁴²⁾

Desde el punto de vista inmune, el embarazo se desarrolla de manera normal solo cuando existe un equilibrio adecuado entre las poblaciones de células inmunológicas maternas especializadas, los linfocitos Th1 y Th2 provenientes de la diferenciación del linaje de linfocitos Th0 (Células T coadyuvantes vírgenes). Es decir, durante las primeras semanas de la gestación la presencia de linfocitos Th1 de características proinflamatorias, favorecen la implantación del embrión, mientras que la activación de estas mismas células en los últimos trimestres promueve una respuesta inmune no tolerogénica o de rechazo, ocasionando la pérdida fetal.⁽⁴³⁾

Por otro lado, se ha determinado que la presencia de los linfocitos Th2 de características antiinflamatorias, juegan un papel fundamental a partir del segundo trimestre para favorecer el desarrollo adecuado del embarazo y establecer una

adecuada “tolerancia inmunológica del embarazo”.⁽⁴⁴⁻⁴⁷⁾ Lo anterior ha sido demostrado tanto en humanos como en modelos murinos. Por ejemplo, en los modelos murinos⁽⁵⁴⁾ la producción de interferón gamma (IFN- γ) por parte de los linfocitos Th1 en la interface materno-fetal, es únicamente durante el primer trimestre, mientras que las citocinas IL-4 e IL-10 (interleucinas (IL) 4 y 10 respectivamente) provenientes de los linfocitos Th2, se producen a partir del segundo trimestre. En la actualidad existen diversos estudios *in vitro* donde se demuestran que el IFN- γ o la combinación IFN- γ con TNF- α inhiben la proliferación de trofoblastos humanos, el crecimiento embrionario y el desarrollo fetal, así como la inducción de apoptosis en trofoblastos. Mientras que los experimentos *in vivo* han demostrado que la administración sistémica de IL-2, TNF- α e IFN- γ a ratonas embarazadas induce la pérdida fetal o aborto.

Con todo lo anterior y utilizando modelos murinos, se ha llegado a la conclusión que la respuesta del sistema inmunológico, juega un papel importante durante todas las etapas de la gestación. En los humanos, se ha demostrado *in vitro* el tipo de respuesta de leucocitos provenientes de mujeres con historia de abortos espontáneos recurrentes estimulados con antígenos trofoblásticos o fitohemaglutinina. De manera interesante se ha determinado que estas células sintetizan y secretan citocinas tales como IL-2, TNF- α e IFN- γ , de manera contraria a los leucocitos provenientes de mujeres sin abortos que producen cantidades considerables de IL-4, IL-5, IL-6 e IL-10. Por otra parte, la producción *in vivo* de estas citocinas se correlaciona con los datos *in vitro*, ya que se determinaron concentraciones séricas bajas de IL-6 e IL-10 en pacientes que sufrieron abortos. De manera inversa las concentraciones de TNF- α se encontraron aumentadas en estas pacientes.⁽⁴⁸⁻⁵⁰⁾

Considerando en conjunto los datos anteriores se puede proponer que la respuesta inmune Th2 es una respuesta natural durante el embarazo, mientras que la respuesta Th1 es anormal y se asocia a abortos espontáneos. Los agentes tóxicos ambientales que además de ejercer su influencia sobre el sistema endocrino

también lo hacen sobre el sistema inmunológico suelen nombrarlos como agentes inmunotóxicos. El desarrollo de una respuesta Th1 o Th2 depende de varios factores, siendo las citocinas producidas en el microambiente durante la presentación antigénica los determinantes más importantes para la diferenciación de las células Th0, por ejemplo, el IFN- γ e IL-12 promueven la diferenciación de las células Th0 hacia Th1, mientras que la IL-4 es el factor más importante que promueve la diferenciación a Th2. Recientemente, se describió que la IL-6 induce la diferenciación a Th1.^(53,55) Además de las citocinas, las hormonas influyen de manera importante en la diferenciación de las células Th0, tal como la testosterona que aumenta la cantidad de IL-10 producida por linfocitos activados, o los glucocorticoides y la 1,25-dihidroxitamina D3 que son capaces de reducir la síntesis de IL-2 e IFN- γ , así como aumentar la producción de IL-4.⁽⁵¹⁾ Por otra parte, la progesterona actúa como un potente inmunomodulador e induce la diferenciación de Th0 hacia Th2⁽⁵²⁾ ya que se ha demostrado que la co-estimulación *in vitro* de leucocitos humanos con progesterona y fitohemaglutinina favorece la producción de IL-4 e IL-6.

La homeostasis funcional de la placenta es esencial para un apoyo fetal eficaz. Las alteraciones en la función placentaria pueden estar mediadas por cambios en la cascada inflamatoria, el estrés oxidativo y la acción hormonal. Aunque la mayoría de estos datos provienen de modelos animales, explantes de placenta y líneas celulares, ciertos estudios, aunque limitados brindan evidencia que apuntan a los cambios que pueden estar asociados con los efectos de los EDC sobre la actividad de los mediadores de la función placentaria en humanos.⁽¹⁸⁾ Las posibles alteraciones inducidas por los EDC sobre la fisiología placentaria, pueden cambiar la trayectoria de desarrollo fetal durante la gestación. Por último, ya se ha determinado que diversos contaminantes ambientales como los EDC, tienen la capacidad de atravesar la barrera placentaria proveniente de la circulación materna y depositarse en las membranas corion y amnios, el líquido amniótico, así como en tejidos fetales.⁽²⁰⁾

6.3.5. Sistema Inmuno-Endócrino del embarazo

El sistema endocrino es un sistema de comunicación importante en el cuerpo y está involucrado en el mantenimiento del sistema reproductivo, el desarrollo fetal, el crecimiento, la maduración, la producción de energía y el metabolismo.⁽⁵⁹⁾ El sistema endocrino está compuesto por glándulas que secretan mensajeros químicos (hormonas) que interactúan con objetivos específicos (receptores). Estas interacciones conducen a la regulación de un amplio conjunto de funciones, incluido el crecimiento, el desarrollo, la reproducción, el equilibrio energético, el metabolismo y la regulación del peso corporal.⁽⁵⁾ Las hormonas son factores importantes en el entorno materno y fetal que influyen en la trayectoria de desarrollo de la descendencia en función de la dosis, el tiempo y el órgano.⁽¹⁸⁾

Las hormonas son sustancias químicas naturales producidas en las células de las glándulas endocrinas, que se localizan en todo el cuerpo. Las hormonas circulan en muy bajas concentraciones, regulan la respuesta del cuerpo a las diferentes demandas nutricionales, son fundamentales para la función reproductiva y son esenciales para el desarrollo normal del cuerpo. El sistema endocrino, como un todo, es el principal integrador de las señales del medio ambiente permitiendo el desarrollo, adaptación y mantenimiento de los procesos corporales y la salud. En otras palabras, juega un importante papel en la determinación de la calidad de vida y muchas hormonas son absolutamente esenciales para la supervivencia.

El sistema endocrino está compuesto por una serie de glándulas distribuidas por todo el cuerpo. Cada glándula produce una o más hormonas. Las hormonas son sustancias químicas naturales producidas en las células de una glándula y liberadas al sistema circulatorio, donde viajan a través de la corriente sanguínea hasta llegar a un tejido u órgano blanco (ó diana). Allí se unen a receptores específicos, disparando respuestas tales como la producción y/o liberación de otra hormona, un cambio en el metabolismo, una respuesta conductual, u otras respuestas, dependiendo de la hormona específica y de su blanco. Algunas glándulas

endocrinas producen una sola hormona, mientras que otras producen múltiples hormonas. Las hormonas endocrinas deben ser liberadas en las cantidades adecuadas y las glándulas endocrinas deben ser capaces de ajustar la liberación hormonal en respuesta a los cambios en el entorno.⁽⁴⁾

Para entender la forma en que los EDC perturban el sistema endocrino, es necesario tener una comprensión básica de la forma en que actúan las hormonas naturales en el cuerpo. La composición química y la estructura tridimensional de cada hormona endocrina es única. Cada hormona tiene su correspondiente receptor (o receptores) localizado en las células blanco. La estructura de un receptor es complementaria a su hormona, tal como la forma en que una llave (hormona) es específica para una cerradura (receptor). La respuesta de cierto tejido u órgano a una hormona está determinada por la presencia de receptores en las células blanco y la activación de los receptores por la unión de la hormona. La capacidad de una hormona para activar a su receptor depende de varios factores: cuánta hormona es sintetizada y liberada por la glándula endocrina, cómo es transportada por la circulación, cuánta llega hasta el órgano blanco y con cuánta potencia y por cuánto tiempo puede activar a su receptor. Estas propiedades son fundamentales para la señalización hormonal normal. Los EDC pueden interferir con cualquiera de estos pasos, o con todos ellos.⁽⁴⁾

Los EDC perturban a menudo el sistema endocrino al imitar o bloquear una hormona natural. En el caso de la imitación de hormonas, un EDC puede “engañar” al receptor de esa hormona para que reconozca al EDC como si fuera la hormona, y esto puede activar al receptor y disparar procesos que normalmente solo son activados por una hormona natural. En el caso de los bloqueadores hormonales, un EDC puede unirse al receptor de una hormona y bloquear al receptor evitando que sea activado, incluso si está presente la hormona natural.

Los receptores de estrógeno (RE) no son los únicos receptores que son atacados por los EDC si bien, son los mejor estudiados. Los EDC interfieren con el

funcionamiento de otros receptores como los que reconocen a los andrógenos (testosterona), la progesterona, ó a las hormonas tiroideas, así como muchos otros. Además, dado que los EDC no son hormonas naturales, un simple EDC puede tener la capacidad de afectar múltiples vías de señalización hormonal. Así, es muy probable que un tipo de EDC pueda perturbar dos, tres o más funciones endocrinas, con amplias consecuencias en los procesos biológicos que son controlados por esas glándulas endocrinas vulnerables.⁽⁴⁾

Las hormonas coordinan el desarrollo de cada individuo, desde una sola célula fertilizada hasta los muchos millones de células especializadas que componen la sangre, los huesos, el cerebro y otros tejidos. Estas sustancias químicas endógenas, primero de la madre, la placenta y del propio feto en desarrollo, circulan en muy bajas concentraciones, generalmente en el rango de partes por trillón hasta partes por billón. Las hormonas señalan cuando los genes necesitan estar activos y cuando deben estar silenciosos. Al elevarse la complejidad, la siempre cambiante mezcla de hormonas naturales asegura el desarrollo normal; el exceso y la escasez conducen a la enfermedad y a las patologías. Más de un siglo de investigación biológica ha probado que la programación y regulación de los procesos vitales requiere de hormonas en cantidades y en momentos particulares y más aún, que las necesidades de cada órgano y cada tejido cambian a lo largo de la vida.

La vida temprana, especialmente la del feto, es un período de vulnerabilidad, cuando cualquier perturbación de los procesos naturales puede cambiar, a veces de manera irreversible, la estructura y/o la función de un sistema fisiológico. El momento en que una hormona se libera y en cantidades adecuadas, es absolutamente crucial para el desarrollo normal. Resulta lógico entonces, que debido a que los EDC interfieren con la actividad de las hormonas, la exposición a ellos durante un período sensible del desarrollo puede tener consecuencias tanto inmediatas como latentes. La oportunidad de la exposición es clave para entender cuál órgano o tejido puede estar afectado, ya que el desarrollo de las diferentes partes del cuerpo ocurre a ritmos diferentes. De este modo, un órgano que está en

desarrollo en el momento de la exposición dañina tiene mayor probabilidad de resultar afectado que un órgano que ya ha completado su desarrollo.⁽⁴⁾

Los factores de crecimiento maternos, en particular los factores angiogénicos, influyen en la placentación y la función placentaria. Los factores de crecimiento placentario (PGF) y los factores de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) son reguladores clave de la angiogénesis placentaria. Los VEGF son los principales factores de crecimiento involucrados en la vasculogénesis, angiogénesis, permeabilidad vascular y vasodilatación, actúan a través de los receptores de superficie, contribuyendo en el desarrollo y regulación de la permeabilidad vascular. El factor de crecimiento placentario es un factor angiogénico que se expresa abundantemente en el trofoblasto, participando en el crecimiento y diferenciación de este, también puede tener un papel autocrino en la regulación de la función del trofoblasto.^(18,21)

El entorno hormonal dentro del útero es de importancia crítica para el desarrollo fetal y, por lo tanto, la acción de las hormonas maternas en el tejido uterino determina cómo se establecerá el diálogo molecular y celular para crear un microambiente uterino idóneo para el mantenimiento del embarazo.

La hormona glicoproteica hCG, juega un papel fundamental en el proceso de implantación y placentación, eventos cruciales en el éxito del embarazo y desarrollo fetal, además de poseer propiedades angiogénicas. Constituye una de las primeras señales del embrión para el sistema inmune de la madre. Esta hormona modula la respuesta inmune innata y adaptativa materna a través de su acción en células dendríticas, células asesinas naturales uterinas (uNK), linfocitos B, células Treg por ejemplo, permitiendo la presencia de antígenos fetales paternos con los que se establece el fenómeno de “tolerancia fetal”. Por otro lado, la hCG incrementa la actividad de la aromatasa la cual es una enzima importante en la síntesis de estrógenos como el estradiol.⁽⁶⁴⁻⁶⁸⁾

La progesterona es una hormona esteroide que modifica la respuesta inmune, es decir posee propiedades inmunosupresoras.⁽²⁹⁾ Esta acción la lleva a cabo a través de la inhibición de la activación de los macrófagos, células dendríticas y uNK. En los linfocitos la progesterona actúa como un inmunosupresor, induciendo la expresión del factor bloqueante inducido por una molécula denominada factor de progesterona inducida por la unión (PIBF) que es altamente protector del embarazo al estimular las actividades de las células T cooperadoras tipo 2 (Th2)⁽⁶⁹⁾. La progesterona actúa sobre los linfocitos citotóxicos CD8+ uterinas para producir PIBF que, a su vez, inclina el equilibrio de citocinas del perfil Th2 (interleucinas (IL) 4, 5, 6 y 10). Las citocinas Th1 interferón gamma (IFN- γ) e IL-2 pueden causar pérdida fetal, mientras que la citocina Th2 IL-10 es protectora fetal.^(30,70-71) En resumen, la progesterona promueve la producción de citocinas del tipo antiinflamatorias y disminuye las citocinas proinflamatorias.⁽⁷²⁻⁷³⁾

La hormona circulante 17- β -Estradiol (E2) controla una variedad de mecanismos celulares, incluidos los procesos de desarrollo y los eventos de diferenciación, así como el crecimiento en órganos como la mama, ovario y útero. El momento y la concentración de las señales de estrógenos bioactivos determinan la madurez sexual, la ovulación y el embarazo.⁽²⁾

El estrógeno es una hormona natural que afecta a un organismo a concentraciones muy bajas. Por lo tanto, cualquier exposición adicional a un EDC sintético que imite los efectos del estrógeno puede traducirse en niveles que en forma predeterminada excedan el umbral para efectos adversos en ese organismo.⁽⁴⁾

La hormona tiroidea es crucial para el desarrollo placentario y fetal normal, pero la disfunción tiroidea es común entre las mujeres embarazadas con una alta prevalencia en todo el mundo. Muchos estudios contemporáneos han demostrado que un bloqueo en la síntesis de la hormona tiroidea, provoca restricción del crecimiento intrauterino (IUGR), bajo peso al nacer (BPN) y partos prematuros. Las acciones de las hormonas tiroideas están mediadas principalmente por receptores

de hormona tiroidea (THR) codificados por los genes THRA y THRB (receptor de hormona tiroidea alfa y receptor de hormona tiroidea beta, respectivamente). La placenta humana y de roedores expresan THR en gran medida y la expresión de ésta aumenta con la edad gestacional.^(2,21)

Desde el punto de vista inmunológico, el proceso del embarazo se beneficia de un estado tolerante para el desarrollo del feto. El sistema inmunológico en el sitio de la implantación de la madre crea un ambiente privilegiado, ya que tanto las células inmunológicas maternas como las células de trofoblasto provenientes de la placenta, establecen un diálogo molecular en donde a través de mensajeros químicos modulan una homeostasis inmunológica local, lo que permite el desarrollo de un evento importante denominado “tolerancia inmunológica” el cual permitirá que el embarazo se desarrolle de manera exitosa. La regulación de este proceso está estrictamente medida por la expresión espacio-temporal de diversas proteínas (PIBF), citocinas (TNF- α , ILs, etc.), hormonas (hCG, progesterona, estrógenos, etc.) y sus receptores específicos tanto en el trofoblasto como en las células del sistema inmune en el espacio uterino. De alguna manera estos componentes moleculares inhiben la activación de las células uNK y macrófagos, principales células del infiltrado endometrial, evitando así el rechazo inmunológico por parte del tejido materno.

Actualmente está bien establecido, que durante el embarazo se reconocen tres etapas o estados inmunológicos importantes para el desarrollo de este. Durante los dos primeros meses de gestación predomina un estado proinflamatorio que favorece la implantación y apoya la placentación. El perfil inflamatorio en esta etapa está determinado por la presencia de citocinas del tipo Th1, como TNF- α , ILs, etc. Cuya expresión está modulada a su vez por hormonas como la hCG y la progesterona. Posteriormente y durante seis meses subsecuentes, predomina un estado antiinflamatorio que permite el mantenimiento de la gestación y el crecimiento del feto. En esta etapa, la progesterona juega un papel fundamental en el establecimiento y regulación de la “quiescencia uterina”, esto significa que evita la

activación inmunitaria en el útero. El perfil de citocinas que predomina durante esta etapa son del tipo Th2, como IL-4 y IL-10.

Durante el último mes de gestación, la inmunidad materna vuelve a un estado inflamatorio y el incremento en la expresión de ciertas proteínas como la hormona liberadora de corticotropinas (CHR), mediadores inflamatorios del tipo Th1 como las prostaglandinas y citocinas como TNF- α , IL-1b, IL-8, juegan un papel importante para el inicio en la activación del miometrio para las contracciones uterinas y el tiempo de trabajo de parto, que también se caracteriza por un elevado estado inflamatorio con una afluencia de células inmunitarias junto con niveles altos de citocinas.

Todo lo anterior dio origen a un modelo inmunológico del embarazo del tipo Th1/Th2, sin embargo, en la actualidad existe otro perfil como Th17 que también es importante durante la gestación. La interrupción de este delicado equilibrio por factores externos como los EDC, pueden provocar complicaciones en el embarazo, como fallas en la implantación, abortos, pérdidas recurrentes de embarazos y restricciones del crecimiento intrauterino.^(18,60)

6.4. Los EDC asociados a la toxicidad reproductiva

Los seres humanos están expuestos a una multitud de sustancias químicas ambientales (véase tabla 1) con propiedades conocidas de alteración endocrina y la evidencia sugiere que la exposición a EDC tienen el potencial de alterar el entorno materno-fetal que culmina en resultados adversos en el embarazo y el parto.⁽¹⁴⁾

Tabla 1. Sustancias químicas disruptoras endocrinas

Clase EDC	Ejemplo(s) de EDC
Plastificantes	
Bisfenoles	BPA
Ftalatos	DEHP MEHP
Productos químicos industriales	
Sustancias perfluoroalquiladas	PFC PFAS (PFOS y PFOA)
Agroquímicos	
Herbicidas	Atrazina

Los estudios epidemiológicos en humanos demuestran asociaciones entre la exposición a EDC con los resultados del embarazo, mostrando una variedad de efectos adversos que dependen del tipo de EDC, el momento de detección durante el embarazo y el compartimento en el que se mide el EDC. Dichos resultados adversos van desde infertilidad, así como trastornos gestacionales que incluyen aborto espontáneo, restricción del crecimiento intrauterino (IUGR), parto prematuro y bebés pequeños para la edad gestacional (SGA).^(14,18)

Los experimentos con animales muestran que los EDC administrados durante la gestación, o antes de la concepción, pueden interferir con la calidad de los gametos, la implantación del embrión, así como el desarrollo placentario y fetal, con consecuencias para la viabilidad y la salud de la descendencia. Se ha supuesto que los EDC operan principalmente a través de la interrupción de eventos regulados por hormonas en la reproducción y el desarrollo fetal, pero también están implicados los efectos de los EDC en la receptividad inmunológica materna al embarazo. Los EDC pueden modular ambos sistemas inmunológicos, el innato y el adaptativo, para alterar las respuestas inflamatorias e interferir con la generación de células T reguladoras (Treg) que son críticas para la tolerancia al embarazo. Los efectos de

los EDC en las células inmunitarias son complejos y probablemente se ejerzan tanto por vías dependientes de hormonas esteroides como independientes de hormonas. Por lo tanto, para comprender mejor cómo los EDC afectan la reproducción y el embarazo, es imperativo considerar cómo los EDC afectan los mecanismos inmunomediados.

Los eventos de reproducción, embarazo y desarrollo fetal son muy sensibles a los EDC porque implican un mayor grado de remodelación tisular y dependencia hormonal que otros procesos fisiológicos. Los EDC ejercen impactos negativos en la fertilidad y el resultado reproductivo, afectando el desarrollo de gametos, embriones y fetos, con consecuencias que pueden causar pérdida fetal o atenuar el fenotipo de la descendencia para afectar la salud de por vida. Los mecanismos específicos por los cuales los diferentes EDC ejercen efectos adversos en el desarrollo aún no están claros y es probable que sean complejos y diversos. En los últimos años se ha generado una gran cantidad de investigación para describir las acciones en diferentes compartimentos del tejido reproductivo femenino. Estas acciones se atribuyen en gran medida a la interrupción de la señalización hormonal que regula la mayoría de los aspectos de la fisiología reproductiva femenina.

La mayoría de los procesos reproductivos dependen intensamente de una respuesta inmunitaria funcional y debidamente equilibrada. El desarrollo placentario y el crecimiento fetal requieren particularmente del apoyo adecuado del sistema inmunitario materno y un déficit en las células inmunitarias maternas y los mediadores que confieren tolerancia fetal es una causa central de los resultados gestacionales deficientes y el desarrollo fetal deficiente. Una respuesta inmune materna aberrante, que es insuficiente en fuerza o sesgada hacia la inflamación, puede manifestarse como infertilidad, pérdida del embarazo o un resultado gestacional deficiente. En la mayoría de los casos, estos resultados se derivan de la falla de la respuesta inmunitaria materna para respaldar la implantación del embrión y permitir un desarrollo placentario sólido.⁽¹⁴⁾

Dado el papel central de la respuesta inmunitaria en el embarazo y la exposición omnipresente de los seres humanos a los EDC ambientales, parece probable que los trastornos inmunitarios inducidos por los EDC sean un factor en el aumento de la incidencia de trastornos de la fertilidad y la gestación. Existe evidencia que indica que la sensibilidad a los EDC está modulada por la edad y una variedad de factores ambientales, de estilo de vida y genéticos que pueden exacerbar el impacto de los EDC en la salud reproductiva. Estos factores contribuyen a la dificultad de comparar estudios y discrepancias considerables entre los resultados de los estudios.

Varios estudios clínicos muestran correlaciones entre la exposición a EDC y los trastornos de fertilidad en las mujeres. En particular, la exposición ocupacional a los EDC o el consumo de alimentos cargados de EDC están asociados con un mayor riesgo de infertilidad, tiempo hasta el embarazo y pérdida temprana del embarazo. Las mujeres expuestas a ciertos pesticidas parecen más propensas a exhibir defectos en la maduración de los ovocitos y la capacidad de desarrollo, lo que conduce a problemas de fertilidad y defectos embrionarios.

La investigación en modelos de roedores proporciona información sobre cómo los EDC afectan la endocrinología reproductiva. Estos se manifiestan de manera más obvia como alteración del momento de la maduración sexual, deterioro del desarrollo de los gametos y reducción de la fecundidad. Por ejemplo, la administración a roedores o animales grandes de plastificantes como ftalatos y bisfenol A (BPA), así como de pesticidas, causan reducción del peso ovárico, deterioro del crecimiento folicular y viabilidad de los ovocitos, además de reducción de la síntesis de hormonas esteroides sexuales ováricas.⁽¹⁴⁾

El desarrollo fetal y placentario son procesos altamente dependientes de hormonas y, por lo tanto, son particularmente susceptibles a las alteraciones de la señalización endocrina. Las mujeres en edad reproductiva corren un alto riesgo de exposición a los EDC, especialmente a través de la exposición diaria a productos de cuidado personal y productos químicos domésticos. Se ha encontrado que la asociación de

los EDC con la edad gestacional al momento del parto varía según el EDC. Además de los efectos del compuesto original, los efectos también varían según el tipo de metabolitos de EDC que producen. Estos resultados variables, que dependen del tipo y la cantidad de EDC, el sitio de medición y el momento de la evaluación, corroboran las dificultades para hacer declaraciones generalizadas sobre el impacto de los EDC como un factor de riesgo en una variedad de trastornos del embarazo.^(14,18) Varios estudios clínicos y epidemiológicos relacionan los EDC, en particular los pesticidas y los plastificantes, con las complicaciones comunes del embarazo que, en conjunto, afectan alrededor del 20% de las mujeres, incluidos los abortos espontáneos recurrentes, la restricción del crecimiento intrauterino y el parto prematuro.

Muchos estudios muestran consistentemente que una amplia gama de EDC son detectables en la orina, la sangre del cordón umbilical, el plasma y el líquido amniótico de la gran mayoría de las mujeres embarazadas. Los patrones de exposición dependen de factores geográficos, socioeconómicos, ocupacionales y de estilo de vida, cambiando a lo largo del embarazo, para ocurrir en combinaciones infinitamente variables que pueden tener una relación más fuerte con los resultados adversos que cualquier exposición química individual.⁽¹⁴⁾

Los disruptores endocrinos pueden operar a través de exposiciones previas al embarazo que afectan los sistemas de órganos críticos para la salud del embarazo, a través de exposiciones gestacionales que interfieren con el control hormonal del desarrollo, la función del feto y la placenta, u otras adaptaciones sistémicas necesarias para mantener el embarazo.⁽¹⁴⁾

Los modelos animales documentan una variedad de mecanismos potenciales por los cuales los EDC interrumpen el desarrollo placentario y fetal.^(1,14,58) Algunos EDC, en particular el BPA, se acumula directamente en los tejidos de la placenta, donde modulan la síntesis y el metabolismo de las hormonas placentarias. Los experimentos *in vitro* muestran que una variedad de EDC pueden ejercer un efecto

directo en los trofoblastos, incluida la regulación de las vías de señalización para causar cambios genéticos y epigenéticos que afectan la supervivencia celular y la capacidad invasiva. Parece probable que los efectos de los EDC sean prominentes en las primeras etapas del embarazo durante la morfogénesis placentaria, cuando el grado de invasión de los tejidos maternos y la interacción con la vasculatura materna limitan la velocidad de la función de transporte placentario durante la gestación posterior. Sin embargo, debido a que los efectos de la EDC en las células placentarias no han sido bien investigadas hasta la fecha, aún no es posible discernir la contribución de los efectos directos en los trofoblastos, frente a los mecanismos que involucran el compartimento materno.

Los EDC imparten cambios en la salud y el comportamiento de la descendencia a través de efectos directos en la placenta y el feto, así como indirectamente a través de las adaptaciones fisiológicas maternas necesarias para apoyar el embarazo. Los estudios en animales muestran que los EDC, incluidos los pesticidas, los ftalatos y el BPA, actúan para disminuir la fertilidad. En los seres humanos, existe evidencia convincente de que la exposición gestacional a una variedad de EDC durante la vida fetal conduce a una disminución en el peso del bebé al nacer.

La exposición materna a EDC es un factor de riesgo identificado en la infertilidad inexplicable y las complicaciones del embarazo, incluida la restricción del crecimiento intrauterino, el aborto espontáneo recurrente y el parto prematuro espontáneo. La interferencia en la síntesis y señalización de hormonas está implicada en los mecanismos por los cuales los EDC contribuyen a los trastornos del embarazo y existe una sólida justificación biológica para implicar a la inflamación, el estrés oxidativo y las células inmunitarias como mediadores locales de los cambios fisiopatológicos inducidos por la desregulación hormonal. Los mecanismos inmunitarios e inflamatorios son fundamentales para la infertilidad y los trastornos del embarazo respaldando la posibilidad de que los EDC actúen, al menos en parte, impulsando una respuesta inmunitaria materna inapropiada. Existe evidencia de que los EDC son especialmente problemáticos en la fase

preconcepcional del embarazo, cuando se establece por primera vez la respuesta inmunitaria materna y ocurren los eventos críticos de implantación y placentación temprana.⁽¹⁴⁾

Además de influir en el compartimento inmunitario materno, es probable que los EDC provoquen efectos directos en las células inmunitarias de la placenta y el feto. La presencia de EDC en el líquido amniótico y la sangre del cordón umbilical, muestra que muchas sustancias químicas atraviesan la placenta para acceder a los tejidos fetales. En la placenta se puede detectar una amplia gama de EDC, incluidos pesticidas, plastificantes, retardadores de fuego y componentes de productos para el cuidado personal (algunos ejemplos de productos que contienen estas sustancias son: los jabones dermatológicos, cremas corporales, desodorantes, perfumes, entre otros).⁽⁹¹⁻⁹³⁾

Existe un mecanismo claro para que los EDC ejerzan una influencia significativa en el entorno inmunitario materno, ya que la señalización endocrina en las células inmunitarias es un aspecto importante de la regulación inmunitaria normal. Las hormonas esteroides ejercen una influencia tanto directa como indirecta sobre las células inmunitarias, la primera a través de la unión de los receptores clásicos de hormonas esteroides para estrógeno, andrógenos y progesterona, para regular una amplia gama de genes diana. Además, las hormonas esteroides tienen efectos no genómicos rápidos en las células inmunes a través de la unión a receptores no clásicos en la membrana celular o en el citoplasma. Además, las hormonas esteroides controlan la expresión de una amplia gama de citocinas y quimiocinas en linajes de células no inmunitarias en tejidos reproductivos que responden a hormonas, para ejercer efectos indirectos sobre las poblaciones de células inmunitarias residentes a través de esta ruta.

Dada esta regulación directa e indirecta por parte de las hormonas, las células inmunitarias son muy susceptibles a los efectos de los EDC. Los EDC afectan ampliamente varios procesos inmunológicos, incluidas las respuestas celulares y humorales, la supervivencia, la diferenciación y la maduración fenotípica, así como

la secreción de citocinas y otros mediadores de señalización inmunitaria. La evidencia emergente demuestra un potencial sustancial para que los EDC interfieran con la señalización endocrina requerida para la adaptación inmunológica materna al embarazo, ilustrado en la figura 3.⁽¹⁴⁾

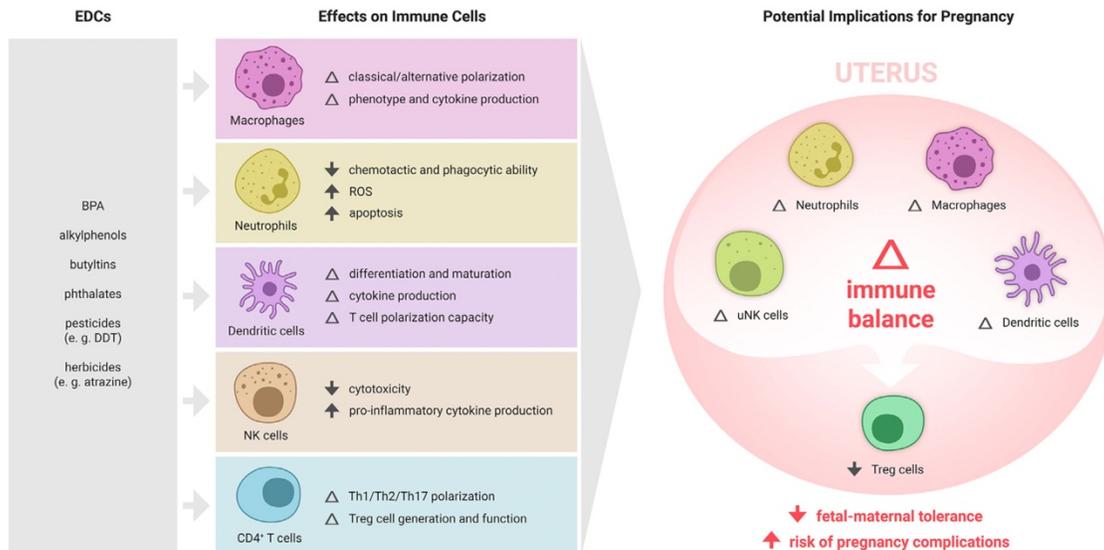


Figura 3. Resumen de los efectos de EDC en subconjuntos de células inmunitarias y posibles implicaciones para la adaptación inmunitaria materna al embarazo.

Varios EDC afectan la diferenciación, el fenotipo y la función de subconjuntos específicos de células inmunitarias, cada uno de los cuales desempeña un papel importante en la adaptación inmunitaria materna al embarazo. Existe evidencia donde se muestra que varios EDC pueden modular los macrófagos, las células T, las células uNK y las células dendríticas. En particular, es probable que los EDC alteren la generación de células T reguladoras (células Treg), mediadores clave de la tolerancia fetal-materna que son esenciales para la implantación del embrión y el desarrollo de la placenta, aumentando la susceptibilidad a las complicaciones del embarazo.⁽¹⁴⁾

Existen varios efectos de los EDC en la diferenciación y maduración de las células dendríticas (DC), donde se ha demostrado que los EDC cambian la polarización y la expresión de los marcadores de maduración en las DC. Estudios muestran que los EDC alteran la producción de citocinas de DC en ratones, provocando un aumento del factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) y una disminución de IL-10.

Los estudios mecanísticos muestran que los EDC ejercen efectos sobre las DC a través de vías tanto dependientes como independientes de ER.⁽¹⁴⁾

Los efectos de los EDC en la contribución de las DC a la tolerancia al embarazo no son claros, pero se esperaría que la función alterada de las DC y la interacción con las células T pudieran alterar el equilibrio inmunitario normal durante el embarazo y potencialmente sesgar las células Treg permisivas hacia las células Th1 destructivas. En particular, un aumento en la secreción de TNF- α e IL-6 por parte de las DC en el período preimplantatorio puede crear una inflamación excesiva que influye negativamente en el desarrollo del embrión.

Las células asesinas naturales uterinas (uNK) se ven afectadas por una amplia gama de EDC, todos los cuales parecen disminuir el reconocimiento de las células uNK y la citotoxicidad hacia las células tumorales, incluso después de una exposición breve y de baja concentración de EDC. Estas funciones se obtienen a través de cambios en los marcadores de superficie de las células uNK y la producción de citoquinas inflamatorias, lo que en última instancia conduce a cambios en la función celular.⁽¹⁴⁾

6.4.1. Sustancias perfluoroalquiladas (PFAS)

Las sustancias perfluoroalquiladas (PFAS), perfluoroalquilos o también conocidos como perfluorocarbonos (PFC), son un grupo de compuestos químicamente sintetizados que consisten en una cadena alquílica hidrofóbica de longitud variable, en el que todos o la mayoría de los átomos de hidrógeno han sido sustituidos por átomos de flúor, y una cadena hidrofílica.

Debido a sus propiedades repelentes al agua y a los lípidos, estas sustancias presentan una elevada estabilidad química y térmica. Por ello, las PFAS tienen un amplio uso en aplicaciones industriales y de consumo, que incluyen revestimientos

anti-manchas, pinturas y barnices, muebles, zapatos, espumas contra incendios y sartenes antiadherentes, ropa impermeable, entre otros.^(15,16,33, 58)

Un subgrupo importante de los PFAS, son los sulfonatos de perfluorooctano (PFOS) y el ácido perfluorooctanoico (PFOA) (figura 4). Según el Panel de Contaminantes de la Cadena Alimentaria de la Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria (EFSA), algunos alimentos (especialmente los mariscos), son una fuente importante de exposición a las PFAS. Además, el PFOA se ha utilizado en el pasado en la producción de recubrimientos antiadherentes. Actualmente, los fabricantes italianos de revestimientos para utensilios de cocina no utilizan productos con PFOA, utilizando una marca de Conformidad Europea (CE) para indicarlo.⁽¹⁶⁾

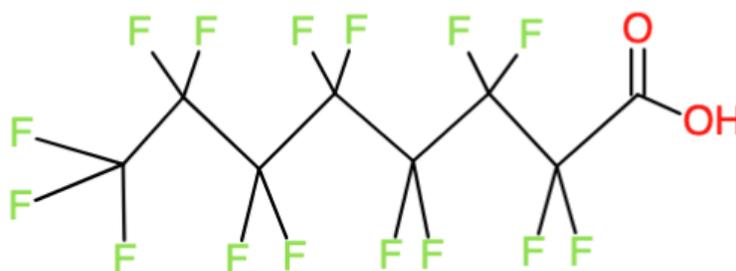


Figura 4. Molécula del ácido perfluorooctanoico (PFOA).

El PFOA es un compuesto rápidamente absorbido después de su administración oral, dérmica o por la inhalación del polvo. Es excretado sin cambios por el riñón o por las heces a través de la circulación enterohepática, teniendo una vida media prolongada en los humanos entre 2 a 4 años. Según la OMS, el PFOA junto al PFOS, son sospechosos de ser cancerígenos, presuntos reprotóxicos y nocivos para la población vulnerable como los lactantes. El valor límite impuesto por la OMS para el PFOA es de 4 µg/L.^(33, 58)

En 2014 se publicó una revisión sistemática sobre la evidencia toxicológica y epidemiológica de los efectos del PFOA en el crecimiento fetal, basada en el trabajo de un equipo con experiencia en el campo de las revisiones sistemáticas, la salud ambiental, la epidemiología, la biología, las estadísticas y la evaluación de riesgos,

y concluyó que existe suficiente evidencia humana, de que la exposición del desarrollo al PFOA reduce el crecimiento fetal. Sin embargo, tres años más tarde, Negri et al., al revisar más la literatura y usar un método específico que combina evidencia toxicológica y epidemiológica, informó que el PFOA y el PFOS tenían un efecto negativo sobre el peso al nacer tanto en humanos como en roedores; sin embargo, las concentraciones séricas extrapoladas en los roedores fueron 102-103 veces mayores que las de los humanos, lo que reduce la plausibilidad biológica de una relación causal.⁽¹⁵⁾

Se sabe que las PFAS causan problemas de desarrollo a través de la alteración de los sistemas endocrino e inmunológico y además de que muchas PFAS tienen actividades similares a las del estrógeno. De acuerdo con esto, varios informes han demostrado asociaciones entre las PFAS con el aumento de IL-6 y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) en sangre periférica materna en el segundo trimestre. Se observó asociaciones similares entre las PFAS y las citocinas proinflamatorias a término del embarazo, en la sangre del cordón umbilical. Estas observaciones son consistentes con los EDC que actúan para afectar la resolución de la respuesta inflamatoria en el embarazo temprano y comprometen la tolerancia a medida que avanza el embarazo, aunque se requieren estudios adicionales para confirmarlo.^(14,18)

El peso al nacer es un indicador importante del crecimiento fetal que ha demostrado ser un factor determinante del riesgo para la salud más adelante en la vida. Múltiples estudios de EDC persistentes, incluidas las sustancias perfluoradas tienen vínculos entre las exposiciones maternas y las alteraciones del peso al nacer.⁽¹²⁾

In vitro, los sulfonatos de perfluorooctano (PFOS) modulan la señalización de las hormonas esteroideas mediante la supresión de la producción de aromatasa, la secreción de estradiol y la producción de progesterona de manera dependiente de la concentración en células citotrofoblásticas, en humanos aislados con efectos observados en dosis tan bajas como 0,001 μ M.⁽⁵⁸⁾

El conocimiento sobre cómo los EDC atraviesan la barrera placentaria es aún escaso. Por un lado, se tiene evidencia de un pasaje pasivo; sin embargo, por otro lado, parece que están involucrados mecanismos de transporte específicos, probablemente dependiendo del EDC específico. Por ejemplo, las diferencias en los grupos polares y las longitudes de las cadenas laterales alquiladas parecen desempeñar un papel importante en el transporte materno-fetal sospechando que las PFAS una vez que llegan al feto, se distribuyen en los diferentes tejidos.⁽¹⁵⁾

6.4.2. Pesticidas, Atrazina (Atz)

La 6-cloro-4-*N*-etil-2-*N*-propan-2-il-1,3,5-triazina-2,4-diamina, comúnmente llamado Atrazina (Atz) (figura 5), -considerado como un EDC- es un herbicida de clorotriazina que se utiliza ampliamente como un herbicida agrícola de primera elección debido a su bajo costo y a su efectividad para el control selectivo de malezas, principalmente en cultivos como caña de azúcar, maíz, sorgo y trigo. El límite de concentración permisible en agua para el uso y consumo humano es de 2 µg/L establecido por la OMS.⁽³⁴⁻³⁶⁾

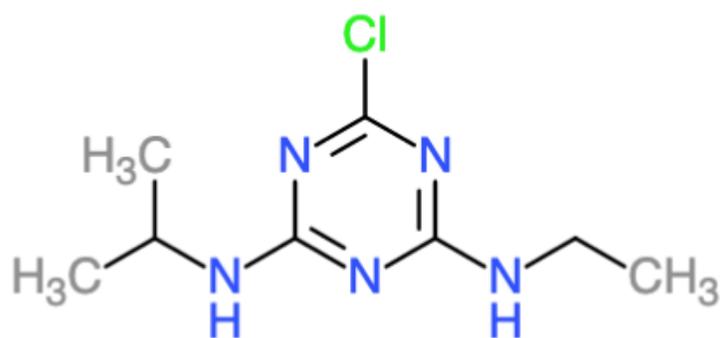


Figura 5. Molécula de Atrazina (Atz).

La Atz es un conocido disruptor endocrino, altamente tóxico para el sistema reproductivo de distintas especies alterando la función reproductiva de peces, anfibios y ratas.^(35,37)

A nivel molecular, se ha visto que la Atz interfiere y modula distintos mecanismos celulares como la expresión del receptor de hormona luteinizante (LH)/gonadotropina coriónica humana (hCG).⁽³⁸⁾ En la mayoría de los casos, las sustancias químicas que alteran el sistema endocrino son mucho menos potentes que el esteroide ovárico estradiol-17 β , en el caso de la Atz a bajas concentraciones se une al receptor de estrógenos y aumenta la expresión de genes que responden a estrógenos.^(13,14,18,32)

Durante el proceso de la gestación humana, los EDC pueden ejercer efectos adversos en los trofoblastos durante las ventanas críticas del embarazo como es la implantación y la placentación.⁽³⁹⁾ La Atz altera la liberación de hCG, disminuyendo su secreción; este efecto se caracteriza principalmente por un comportamiento bifásico, cuando la concentración de Atz incrementa, existe un aumento significativo de aproximadamente el 50% de la liberación de hormonas, contra una caída modesta pero significativa en la viabilidad celular.^(32,40)

La exposición en células del trofoblasto humano a una concentración de 2mM de Atz, resulta ser tóxico para la viabilidad de dichas células, causando su muerte. Esto tendría consecuencias durante el proceso de embarazo debido a que a ciertas concentraciones las células dejan de ser viables y por lo tanto podrían afectar la proliferación de las mismas, generando consecuencias como abortos espontáneos debido a una mala implantación, e incluso problemas de fertilidad en mujeres.⁽⁴¹⁾

El proceso de implantación es de suma importancia y al no llevarse a cabo de manera correcta pueden existir complicaciones graves en el embarazo. Las células del trofoblasto humano deben inducir la producción de pequeñas cantidades de TNF- α , única y exclusivamente al término de la implantación, para comenzar con el proceso de invasión, pero si se llega a presentar una exposición crónica con Atz, provoca en dichas células una respuesta inflamatoria, ocasionando un mal proceso de implantación y desencadenando escenarios de abortos espontáneos o partos pretérmino.⁽⁴¹⁾

6.4.3. Ftalatos

Los ftalatos (figura 6), también se conocen como una clase de EDC con efectos estrogénicos y antiandrogénicos.⁽¹¹⁾ Los ftalatos son sustancias químicas sintéticas ampliamente utilizados como plastificantes que se han utilizado en una enorme variedad de productos técnicos y de consumo. Este grupo de plastificantes se utiliza para hacer que el plástico sea más flexible y se encuentra en muchos productos de consumo, como detergentes, envases de alimentos, revestimientos para pisos y paredes de vinilo, juguetes, biberones, productos de cuidado personal, así como suministros médicos bolsas de sangre, vías respiratorias flexibles y tubos intravenosos. ^(1,2)

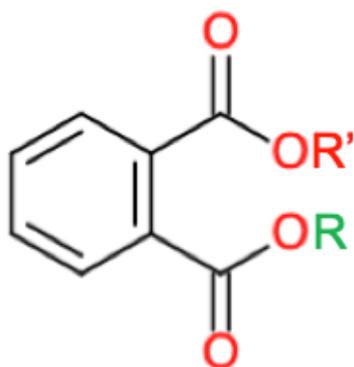


Figura 6. Molécula de Ftalatos.

Debido a que los ftalatos son lipofílicos, no se unen químicamente a los plásticos a los que se añade. En consecuencia, se pueden filtrar fácilmente en el entorno circundante y ser absorbidos fácilmente por inhalación, vía oral o a través de la piel. La exposición humana ocurre principalmente a través de la dieta (>1 µg/ kg/ día) con exposición limitada por inhalación y contacto dérmico. Es posible una exposición adicional a través de los cosméticos, ya que se puede presentar del 0.1 al 25% en los ingredientes.⁽²⁾ Tras la exposición, los ftalatos se metabolizan y se excretan en la orina, teniendo una vida media corta <12h.^(10,13,21)

Según la Encuesta Nacional sobre Salud y Nutrición de los Estados Unidos, de 2013–2014, la mayoría de las mujeres en edad reproductiva (15–44 años de edad), tienen concentraciones urinarias de estas sustancias químicas que están por encima de los niveles de detección de laboratorio (ftalatos: 88–100%). Esto es preocupante, porque los ftalatos son sustancias químicas disruptoras endocrinas conocidas, asociadas con resultados adversos para la salud, especialmente durante el embarazo. Los estudios epidemiológicos en humanos han demostrado que la exposición prenatal a los EDC, específicamente ftalatos o sus metabolitos, afectan principalmente al sistema endocrino y reproductivo humano, lo que lleva a problemas reproductivos y del desarrollo, así como retraso del crecimiento.^(10,11)

La Agencia de Protección Ambiental de los Estados Unidos sugiere un nivel de seguridad de 0.22 mg/kg/día para el ftalato de di (2-etilhexilo) (DEHP), uno de los ftalatos más comúnmente utilizados, mientras que Health Canada-European Medicines Agency sugiere una ingesta diaria tolerable de 0.4 mg/kg/día. Aunque la exposición humana estimada a los ftalatos es baja en comparación con las dosis de seguridad de las agencias reguladoras, un número significativo de estudios informan que la exposición a los ftalatos comparable a los niveles de exposición humana se asocia con efectos significativos de alteración endocrina en estudios con humanos y animales.⁽⁶³⁾

En un estudio preliminar de exposición gestacional al DEHP, los niveles de ftalato de mono (z-etilhexilo) MEHP como su principal metabolito, en la sangre del cordón umbilical se asociaron con una edad gestacional aproximadamente 1 semana más corta en comparación con los bebés MEHP negativos. Sin embargo, los niveles de MEHP en la sangre del cordón umbilical no se asociaron con el parto prematuro (<37 semanas) en este estudio. Se sabe que el DEHP es antiandrogénico y proinflamatorio lo que podría causar inflamación uterina, una causa conocida de parto prematuro.⁽²⁾

En modelos de ratas, múltiples estudios han demostrado toxicidad ovárica derivada de la exposición al DEHP. La administración de DEHP a ratas hembra ha mostrado una disminución de los niveles séricos de E2 y un aumento de la anovulación. En roedores que quedaron preñadas, se observó una disminución en el número de camadas, el tamaño de la camada y la proporción de descendientes nacidos vivos después de la exposición al DEHP. En estudios en humanos de pacientes sometidos a fecundación in vitro, se encontró un número menor de ovocitos maduros en pacientes con concentraciones más altas de ftalato. En estos pacientes también se hallaron tasas de implantación más bajas.

En el endometrio del ratón, se ha descubierto que las dosis de ftalato provocan una expresión génica anormal en el ER y en los receptores de progesterona. Estos productos génicos son importantes para la implantación normal y concordantemente, estos ratones tenían un número menor de sitios de implantación.⁽¹⁾

Otra forma de ftalato, el ftalato de di-n-butilo, confiere un aumento en el aborto espontáneo a mitad del embarazo en ratas. Los niveles de exposición crónicamente altos asociados con la fabricación se han relacionado con el aborto espontáneo y las tasas de fertilidad más bajas en humanos.⁽¹⁾

Los ftalatos interrumpen la fertilidad femenina al alterar el desarrollo y la maduración de los ovocitos. Los datos están disponibles a partir de modelos animales. Los ratones CD-1 adultos que recibieron dosis diarias de un metabolito de ftalato (20–750 mg/kg/día) por vía oral durante 10 y 30 días mostraron una disminución del porcentaje de folículos primordiales y un aumento del porcentaje de folículos primarios, lo que redujo la vida reproductiva.⁽¹⁶⁾

Los metabolitos de ftalatos elevados en la orina se correlacionan con la progresión alterada de la implantación del embrión, ocasionando un aumento más lento o más rápido de la gonadotropina coriónica humana, con diferentes metabolitos que

parecen tener efectos protectores o adversos. Los niveles de citocinas en sangre periférica materna en el primer trimestre se correlacionan con la presencia de varios EDC en la orina, con una asociación notable entre los ftalatos y la interleucina (IL)-8 proinflamatoria y el interferón (IFN).⁽¹⁴⁾

Un estudio examinó muestras de orina de gonadotropina coriónica humana para investigar un posible vínculo entre la exposición a ftalatos y el aborto espontáneo temprano. Los resultados mostraron que la exposición a dosis altas de MEHP se asocia con aborto espontáneo temprano en comparación con la exposición baja a MEHP.⁽²⁰⁾

Los ftalatos pueden cruzar la barrera feto-placentaria, e interrumpen el crecimiento y desarrollo de la placenta en ratones preñados. En una muestra de 378 mujeres embarazadas, al menos el 93% exhibió concentraciones detectables de ocho metabolitos de ftalatos en la orina entre las semanas 18 y 22 de gestación. La excreción de ftalatos en la orina de la madre en el tercer trimestre del embarazo sugirió que la exposición prenatal a los ftalatos se asoció con cambios en el tamaño y la forma de la placenta y que la exposición a ciertos ftalatos podría inducir a la placenta a volverse más gruesa y circular, en lugar de una placenta ovalada con un cordón umbilical insertado centralmente.^(15,17)

6.4.4. Bisfenol A (BPA)

El 2,2'-bis (4-hidroxifenil) propano, comúnmente nombrado bisfenol A (figura 7), fue sintetizado por primera vez en 1891 como un estrógeno sintético para la industria farmacéutica, sin embargo, el BPA es un EDC empleado en la fabricación de plásticos de policarbonato y resinas epoxi que, a su vez, son empleados en la elaboración de plásticos usados con frecuencia para el almacenamiento de alimentos y bebidas, en papel térmico para recibos, adhesivos, pinturas y en selladores dentales. Dado que el BPA se utiliza en tantos productos de uso común

y frecuente, no es sorprendente que se encuentren niveles detectables de este compuesto en la población.⁽¹⁻³⁾

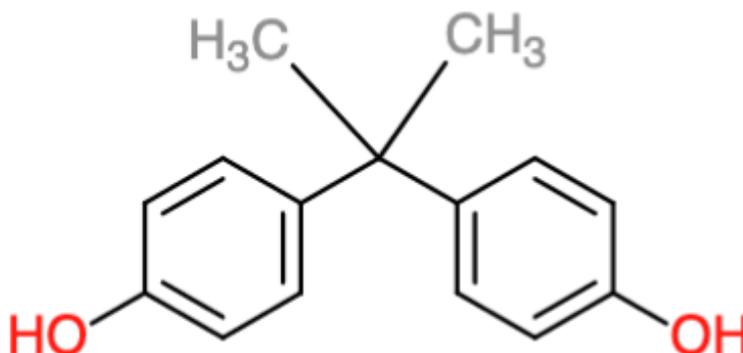


Figura 7. Molécula de Bisfenol A (BPA).

La Agencia de Protección Ambiental de los Estados Unidos, ha establecido que la ingesta diaria segura de BPA es de 50 µg/kg de peso corporal/día basándose en el supuesto de que la principal fuente de exposición es la vía oral a través de la ingestión de alimentos, pero la exposición al BPA por vía oral es particularmente preocupante, ya que esta sustancia química migra de los plásticos de policarbonato. De hecho, los estudios han demostrado que el desprendimiento aumenta por factores ambientales como el calor, la luz solar y la acidez, ocasionando que el BPA y sus derivados se filtren en los alimentos y bebidas.⁽¹⁻³⁾

El BPA ingerido se metaboliza con rapidez y no se acumula en el cuerpo, pero se ha encontrado el BPA en muchas muestras biológicas fetales, incluida la sangre del cordón umbilical y el líquido amniótico, a pesar de su corta vida media (<6 h) y su alta variabilidad, el BPA puede atravesar la barrera placentaria.^(2,4,9)

El BPA se ha relacionado con trastornos reproductivos como infertilidad, pérdida del embarazo, partos prematuros y restricción del crecimiento intrauterino. Se han identificado concentraciones detectables de BPA en tejidos reproductivos, lo que sugiere que la exposición puede ocurrir durante el momento de la implantación y el establecimiento del embarazo temprano.

La alteración de la expresión de genes relacionados con la implantación se ha asociado con el BPA, ya que se une como agonista al receptor de estrógeno, aunque con una afinidad mucho menor que el estradiol, teniendo propiedades agonistas que aumentan la expresión de genes regulados por estrógenos. También se ha demostrado que el BPA afecta la señalización endocrina al regular negativamente la expresión de receptores de estrógenos y receptores de progesterona, así como la síntesis de la hCG. En general, es evidente que el BPA tiene la capacidad de afectar la proliferación de células T y la polarización Th1/Th2 y, por lo tanto, puede predisponer a enfermedades inflamatorias.^(1, 2, 56, 67)

La angiogénesis endometrial también se ve afectada por el BPA al reducir la expresión del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), junto con un deterioro de la proliferación de células trofoblásticas del primer trimestre. Estos cambios pueden inducir una angiogénesis y vasculogénesis deficientes de la placenta, lo que lleva a un suministro inadecuado de nutrientes y a una restricción del crecimiento fetal, indicando que el BPA tiene el potencial de interrumpir la implantación, con los posibles efectos posteriores del aborto espontáneo y las complicaciones prenatales. Además, la exposición al BPA a niveles compatibles con las concentraciones plasmáticas en mujeres embarazadas puede afectar las funciones de la placenta al inducir la apoptosis de las células primarias del citotrofoblasto humano a través de la necrosis tumoral.^(1,9)

Existe evidencia de que el BPA modula el sistema inmunitario y altera el medio inflamatorio de citocinas para favorecer un estado proinflamatorio. Es importante destacar que las vías inflamatorias maternas aberrantes se han relacionado con resultados adversos del embarazo.⁽¹⁷⁾

Estudios *in vitro* sobre líneas celulares de trofoblastos y explantes de vellosidades coriónicas humanas demostraron que concentraciones muy bajas de BPA aumentaron la secreción de hCG y redujeron la migración e invasión del trofoblasto extraveloso, estas modificaciones tempranas se relacionan con problemas en el

embarazo. En un estudio reciente, se administró una dosis considerada segura de BPA (50 µg/kg BPA/día) a ratones preñados durante la ventana de implantación (día 1 a 7 de gestación), induciendo así una remodelación deficiente de las arterias espirales uterinas por parte del trofoblasto placentario, lo que tiene un efecto negativo en la capacidad vasoconstrictora y la velocidad del flujo sanguíneo, lo que limita el suministro de sangre a la placenta y al feto. La remodelación insuficiente de las SA uterinas causada por la exposición al BPA no solo reduce el peso de la placenta, sino que también afecta el crecimiento fetal y provoca una restricción del crecimiento intrauterino.^(16,20,85)

Otro estudio en roedores, demuestra que el BPA atraviesa fácilmente la placenta, estando presente en el feto del ratón y en el líquido amniótico durante la exposición materna en concentraciones más altas que en la sangre materna. De hecho, cuando los ratones se exponen al BPA durante el embarazo, su descendencia tiene vías de señalización del estroma endometrial anormales. También se ha demostrado que el BPA da como resultado un revestimiento endometrial más delgado en estudios en humanos, lo que respalda aún más un impacto negativo en la decidua.^(1-3,9)

El BPA también se ha asociado con un aumento de los ovocitos de aneuploidía en estudios murinos, lo que también podría ser una causa de aborto espontáneo. Se ha demostrado en varios modelos animales que el BPA afecta la meiosis de los ovocitos, lo que lleva a la aneuploidía. Este aumento de la aneuploidía de ovocitos ciertamente puede provocar un aborto espontáneo.⁽¹⁾

En un pequeño estudio de mujeres japonesas, el BPA, se asoció con abortos espontáneos recurrentes. Los niveles de BPA fueron tres veces más altos en mujeres con antecedentes de aborto espontáneo recurrente. De los 13 fetos abortados disponibles para el análisis, se descubrió que cuatro eran aneuploides. Aunque se trataba de un pequeño estudio preliminar, los resultados concuerdan con los de estudios en animales. Se ha demostrado en estudios con ratones que el BPA causa un aumento de la tasa de aneuploidía en ovocitos. Las dosis a las que

estuvieron expuestos los ratones en estos estudios fueron bastante bajas y comparables a las medidas en humanos, proporcionando plausibilidad biológica para la capacidad del BPA para causar aneuploidía y abortos espontáneos.⁽¹⁾

El BPA está vinculado con el descenso de la calidad de los óvulos y a otros aspectos de su viabilidad en mujeres que buscan tratamientos de fertilidad asistida, incluyendo fertilización *in vitro*, efectos muy similares a los vistos en ovarios de modelos animales. Las evidencias proporcionadas por modelos animales, incluyendo primates no humanos cuya biología reproductiva es prácticamente idéntica a la de los humanos, han mostrado también que la exposición al BPA durante el desarrollo compromete el desarrollo ovárico, la estructura uterina y la implantación del embrión. En mujeres danesas, menores de 40 años que trabajaban en la industria del plástico, se observó una mayor probabilidad de haber buscado fertilidad asistida, comparado a las mujeres no expuestas de la misma edad.⁽⁴⁾

Se ha estudiado la exposición *in vivo* al BPA durante el embarazo en dosis que oscilan entre 0,002 y 200 mg/kg/día durante todo el embarazo. Gran parte de estos datos ya se han revisado y destacan el impacto del BPA en la inducción de la apoptosis de las células placentarias y la expresión alterada de los receptores hormonales nucleares. Es importante destacar que se han informado fenotipos similares a la restricción del crecimiento intrauterino (IUGR) y similares a la preeclampsia y se planteó la hipótesis de que se debían a una remodelación anómala de la arteria espiral. A dosis más altas (BPA: 0,5 mg/kg/día), se ha informado recientemente en ovejas un fenotipo similar a IUGR acompañado de cambios inflamatorios placentarios. Los estudios sobre los resultados específicos de la placenta después de la exposición a análogos de BPA o productos químicos de "reemplazo" siguen siendo escasos.⁽⁵⁸⁾

En conjunto, se ha demostrado en modelos murinos de estudio que el BPA puede interferir profundamente en el proceso de implantación del blastocisto, lo cual puede aumentar el riesgo de aborto espontáneo o partos pretérmino.^(1,74)

6.5. Correlación de patologías del embarazo humano con la presencia de los EDC

6.5.1. Infertilidad

Infertilidad se refiere a la incapacidad de una pareja de lograr un embarazo después de un año de tener relaciones sexuales sin emplear un método anticonceptivo. Aproximadamente una cuarta parte de los casos de infertilidad femenina se deben a un problema de ovulación. Éste puede ser debido a desequilibrios hormonales, a un bajo o exceso de peso. Otras condiciones hormonales que pueden afectar la fertilidad incluyen problemas de la tiroides, síndrome de ovario poliquístico (PCOS), fallo ovárico prematuro. También puede ser por la edad avanzada (reducción en la cantidad o calidad de los óvulos), fumar, beber alcohol o usar drogas, por medicamentos o haberse expuesto a un EDC, como el herbicida atrazina cuya genotoxicidad puede impactar en la homeostasis de las células placentarias.^(31,76,78)

Las exposiciones ocupacionales a menudo se citan como evidencia de impactos externos en la fertilidad. En un estudio de casos y controles, en el que se compararon 281 mujeres con diagnóstico de infertilidad contra 216 mujeres recién paridas, las mujeres con antecedentes de trabajo en la industria agrícola tenían un riesgo elevado de infertilidad.^(6, 25) En resumen, una exposición continua y prolongada a la acción tóxica de los EDC, constituye un factor de riesgo en la fertilidad reducida.⁽⁷⁴⁾

6.5.2. Aborto

El aborto espontáneo (SAB), se define como la pérdida de un embrión o feto antes de las 20 semanas de gestación, de un feto que pesa menos de 500 g. La mayoría de los SAB ocurren en el primer trimestre y pueden ocurrir incluso antes de que la mujer se dé cuenta de que está embarazada. El aborto espontáneo es la complicación más común del embarazo y afecta aproximadamente al 15% de todos

los embarazos clínicamente reconocidos y el 50% de todos los embarazos terminan con SAB.

Aunque las causas del SAB no se conocen por completo, los factores de riesgo incluyen, la edad materna avanzada, los factores genéticos como las anomalías cromosómicas, los desequilibrios hormonales derivados de patologías como el síndrome del ovario poliquístico (bajos niveles de progesterona), desórdenes autoinmunes, infecciones y las anomalías anatómicas uterinas se consideran causas importantes. Sin embargo, en la última década ha cobrado gran importancia la presencia y exposición de los EDC asociados a las pérdidas gestacionales recurrentes. Existen diversos EDC que contribuyen en el desarrollo de la infertilidad. Por ejemplo, los compuestos perfluorados que disminuyen la calidad de los ovocitos,⁽⁸⁰⁾ los pesticidas agrícolas que inducen la expresión de mediadores inflamatorios en los trofoblastos expuestos al DDT,^(81,82) metales pesados como el cadmio el cual reduce las propiedades invasivas de los trofoblastos humanos,⁽⁸³⁾ químicos y solventes industriales, se han relacionado con la pérdida del embarazo.^(1,2,6)

Las toxinas ambientales no solo pueden afectar al embrión en desarrollo, sino que también existe la posibilidad de alterar el endometrio del embarazo, es decir, la decidua. La implantación exitosa requiere que se produzca un complejo diálogo bioquímico entre el blastocisto y la decidua. Estas interacciones tempranas permiten que se produzca la implantación y en última instancia, el establecimiento del embarazo. La alteración ambiental de estos eventos uterinos tempranos también puede interrumpir un embarazo temprano o potencialmente resultar en un aborto espontáneo u otros resultados adversos del embarazo.^(1,75)

En particular, las vías de señalización hormonal anormales podrían afectar potencialmente no solo la capacidad de un blastocisto para implantarse en el endometrio, sino también la capacidad de la decidua para comunicarse con la unidad fetoplacentaria de forma normal.⁽¹⁾

6.5.3. Parto prematuro o pretérmino

El parto prematuro o pretérmino es una de las principales causas de mortalidad perinatal. La duración de la gestación en humanos, desde el inicio del último período menstrual, tiene un promedio de 280 días. Aunque en el 70% de todos los embarazos humanos el parto ocurre dentro de los 10 días posteriores a la fecha estimada de parto, los partos pueden ocurrir dentro de los 259 días o las 37 semanas completas de gestación; estos partos se designan como nacimientos prematuros (PTB). Aunque la edad gestacional puede verse influenciada por muchos factores, incluidos factores sociodemográficos, nutricionales, médicos, obstétricos y ambientales, la evidencia emergente apunta a las exposiciones de EDC ambientales como factores contribuyentes que interfieren con las señales hormonales,^(2,18,60) por ejemplo, la atrazina y su asociación con esta patología.⁽⁷⁷⁾

Tanto el aborto como el parto pretérmino pueden tener su origen en una alteración en el diálogo molecular y el fenómeno de la tolerancia inmunológica, dado que este evento constituye la piedra angular en la comunicación entre las células del sistema inmune presentes en la decidua como los macrófagos y los trofoblastos en la interface materno-fetal.⁽⁸⁴⁾

Los estados de inflamación y estrés oxidativo en el feto están fuertemente asociados con el parto prematuro. Teniendo en cuenta que la inflamación y el estrés oxidativo van de la mano con el embrión y el feto en desarrollo que tienen una baja capacidad antioxidante, la producción excesiva de especies reactivas de oxígeno puede conducir a un estado oxidativo e inflamatorio adverso que es perjudicial para el crecimiento fetal.⁽¹⁸⁾ Al igual que la alteración en la expresión y actividad de distintos mediadores inflamatorios como las prostaglandinas constituyen un factor fuertemente asociado a una disminución en el tiempo de la gestación.⁽⁷⁹⁾

6.5.4. Restricción del crecimiento intrauterino (IUGR)

La restricción del crecimiento intrauterino (IUGR, por sus siglas en inglés), se define como la disminución del crecimiento intrauterino del feto documentada por al menos 2 mediciones del crecimiento intrauterino. El crecimiento fetal normal depende principalmente del suministro suficiente de oxígeno y nutrientes a través de la placenta.

Los factores que pueden alterar la función placentaria, son factores endocrinos maternos (nutrición, edad, peso, entre otras), placentarias (insuficiencia de nutrientes o anomalías vasculares) y fetales (anormalidades genéticas, malformaciones congénitas o gestaciones múltiples), además de factores ambientales como las exposiciones con los EDC, contribuyen a la IUGR. Al igual que con la duración de la gestación, el impacto de los EDC en IUGR varía según el EDC estudiado, el momento de la medición, la matriz materno/fetal en la que se mide y el sexo fetal.⁽¹⁸⁾ Esta patología gineco-obstétrica está muy asociada a un deficiente remodelamiento de las arterias espirales uterinas y esto puede ser consecuencia de la acción tóxica de los EDC como, por ejemplo el BPA, los ftalatos y PFAS sobre funcionalidad de los trofoblastos y las células del sistema inmune.^(85,87) Al mismo tiempo impactar en la salud y el peso de los fetos y los recién nacidos.^(12,86)

7. CONCLUSIONES

En la actualidad, ha ido aumentando la evidencia científica, basada en investigación de campo con especies silvestres, información epidemiológica sobre los seres humanos e investigación de laboratorio con cultivos de células y modelos animales, que muestra como los EDC provocan daños durante el embarazo. Las exposiciones pueden suceder por ingestión de agua y de alimentos contaminados, por el uso de pesticidas/ herbicidas en la agricultura o en el sitio de trabajo con los productos químicos industriales y en el caso de una mujer embarazada con un EDC en su cuerpo puede transferirlos al feto a través de la placenta.

Aunque los EDC han demostrado ser útiles para varios aspectos de la vida, cada vez hay más estudios que demuestran como las exposiciones a estas sustancias químicas, en mujeres antes o durante la concepción, logran alterar la tolerancia inmunológica del embarazo en las distintas ventanas críticas de la gestación, debido a que interfieren con la regulación y el equilibrio hormonal (estrógenos, progesterona, gonadotropina coriónica humana, etc.), los trofoblastos (citotrofoblastos, sincitiotrofoblastos, citotrofoblastos extravelllosos), las citocinas (TNF- α , IL-6, IL-8, IL-10, etc.), los factores de crecimiento (VEGF, FGP, etc.), entre otras, siendo cada molécula fundamental para el desarrollo reproductivo, si se altera la acción de alguna, trae como consecuencias adversas la infertilidad, abortos espontáneos, partos prematuros y/o restricciones del crecimiento intrauterino.

Si bien algunos estudios han evaluado los mecanismos que implican los impactos endocrinos de los EDC en los procesos reproductivos, la investigación científica muestra que los mecanismos son mucho más amplios de lo que se reconoció originalmente y esto hace que sea difícil distinguir entre los efectos directos e indirectos y los efectos primarios y secundarios de la exposición a los EDC. Dada la importancia crítica de la respuesta inmunitaria materna en el embarazo, varias investigaciones muestran evidencias de como los EDC interfieren con la síntesis, las acciones biológicas y el metabolismo de las hormonas, alterando los procesos

homeostáticos en la respuesta inmunitaria relevantes para el embarazo (Figura 2), señalando que los EDC tiene la posibilidad de ejercer una desregulación inmunitaria en el embarazo.

8. PERSPECTIVAS

Se requiere un nuevo tipo de análisis que muestre que los EDC afectan la salud humana, y en este caso el desarrollo del embarazo humano, incluso a los bajos niveles en que están presentes en la vida cotidiana. Realizando evaluaciones de riesgos que simulen en forma más cercana lo que ocurre en la naturaleza, dando importancia a los mecanismos que involucran a las células inmunitarias del embarazo.

También tomar acciones oportunas para identificar y reducir la exposición de estos contaminantes ambientales durante el embarazo, para informar a las mujeres embarazadas, acerca de las fuentes y vías de exposición a estas sustancias químicas con el fin de que puedan adoptar medidas para reducir al mínimo los daños en la gestación.

9. REFERENCIAS

1. Krieg, S. A., Shahine, L. K., & Lathi, R. B. (2016). Environmental exposure to endocrine-disrupting chemicals and miscarriage. *Fertility and Sterility*, 106 (4), 941-947. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2016.06.043>
2. Gore, A. C. (2007). *Endocrine-disrupting chemicals: from basic research to clinical practice*. Humana Press.
3. Diamanti-Kandarakis, E., Bourguignon, J.-P., Giudice, L. C., Hauser, R., Prins, G. S., Soto, A. M., Zoeller, R. T., & Gore, A. C. (2009). Endocrine-Disrupting Chemicals: An Endocrine Society Scientific Statement. *Endocrine Reviews*, 30 (4), 293-342.
4. Gore, A. C., Crews, D., Doan, L. L., Merrill, M. L., Patisaul, H., & Zota, A. (2014). *Introducción a las sustancias químicas que perturban el sistema endocrino (EDC)*. 84.
5. Merrill, M. L., Vandenberg, L. N., Smith, M. T. *et al.* (2020). Consensus on the key characteristics of endocrine-disrupting chemicals as a basis for hazard identification. *Nat Rev Endocrinol* 16, 45-57. <https://doi.org/10.1038/s41574-019-0273-8>
6. Damstra, T., Barlow, S., Bergman, A., Kavlock, R., & Kraak, G. V. D. (2002). *Global assessment on the state of the science of endocrine disruptors*. International Programme on Chemical Safety, World Health Organization.
7. Sarkar, S., Bernardes, J. D., Keeley, J., Möhring, N., & Jansen, K. (2021). *The use of pesticides in developing countries and their impact on health and the right to food*. European Union.
8. Hu, J., Xia, W., Zhang, W., Li, H., Li, J., Peng, Y., Wu, C., Jiang, M., Huo, W., Zhu, Y., Xu, S., Braun, J. M., Zheng, T., Buka, S. L., Liu, S., Shi, K., Zhao, H., Li, J., Zhou, Y., & Li, Y. (2019). Associations of trimester-specific exposure to bisphenols with size at birth: A Chinese prenatal cohort study. *Environmental Health Perspectives*, 127 (10). <https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.1289/EHP4664>

9. Vrachnis, N., Loukas, N., Vrachnis, D., Antonakopoulos, N., Zygouris, D., Kolialexi, A., Pergaliotis, V., Iavazzo, C., Mastorakos, G., & Iliodromiti, Z. (2021). A systematic review of bisphenol a from dietary and non-dietary sources during pregnancy and its possible connection with fetal growth restriction: Investigating its potential effects and the window of fetal vulnerability. *Nutrients*, 13 (7), 2426. <https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.3390/nu13072426>
10. Pacyga, D. C., Sheela Sathyanarayana, & Strakovsky, R. S. (2019). Dietary predictors of phthalate and bisphenol exposures in pregnant women. *Advances in nutrition*, 10 (5), 803-815. <https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.1093/advances/nmz029>
11. Di Napoli, I., Tagliaferri, S., Sommella, E., Salviati, E., Porri, D., Raspini, B., Cena, H., Campiglia, P., La Rocca, C., Cerbo, R. M., & De Giuseppe, R. (2021). Lifestyle Habits and Exposure to BPA and Phthalates in Women of Childbearing Age from Northern Italy: A Pilot Study. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 18 (9710), 9710. <https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.3390/ijerph18189710>
12. Pearce, J. L., Neelon, B., Bloom, M. S., Buckley, J. P., Ananth, C. V., Perera, F., Vena, J., & Hunt, K. (2021). Exploring associations between prenatal exposure to multiple endocrine disruptors and birth weight with exposure continuum mapping. *Environmental Research*, 200. <https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.1016/j.envres.2021.111386>
13. Koppen, G., Govarts, E., Vanermen, G., Voorspoels, S., Govindan, M., Dewolf, M.-C., Den Hond, E., Biot, P., Casteleyn, L., Kolossa-Gehring, M., Schwedler, G., Angerer, J., Koch, H. M., Schindler, B. K., Castaño, A., López, M. E., Sepai, O., Exley, K., Bloemen, L., Knudsen, L., Joas, R., Joas, A., Shoeters, G., & Covaci, A. (2019). Mothers and children are related, even in exposure to chemicals present in common consumer products. *Environmental Research*, 175, 297-307. <https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.1016/j.envres.2019.05.023>

14. Schjenken, J. E., Green, E. S., Overduin, T. S., Mah, C. Y., Russell, D. L., & Robertson, S. A. (2021). Endocrine Disruptor Compounds-A Cause of Impaired Immune Tolerance Driving Inflammatory Disorders of Pregnancy?. *Frontiers in endocrinology*, 12, 607539. <https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.3389/fendo.2021.607539>
15. Street, M. E., & Bernasconi, S. (2020). Endocrine-Disrupting Chemicals in Human Fetal Growth. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(4), 1430. <https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.3390/ijms21041430>
16. Rolfo, A., Nuzzo, A. M., De Amicis, R., Moretti, L., Bertoli, S., & Leone, A. (2020). Fetal-Maternal Exposure to Endocrine Disruptors: Correlation with Diet Intake and Pregnancy Outcomes. *Nutrients* 12(6), 1744. <https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.3390/nu12061744>
17. Basak, S., Das, M. K., & Duttaroy, A. K. (2020). Plastics derived endocrine-disrupting compounds and their effects on early development. *Birth Defects Research*, 112(17), 1308-1325. <https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.1002/bdr2.1741>
18. Padmanabhan, V., Song, W., & Puttabyatappa, M. (2021). Praegnation Perturbatio-Impact of Endocrine-Disrupting Chemicals. *Endocrine Reviews*, 42(3), 295-353. <https://doi.org/10.1210/endrev/bnaa035>
19. Pandolfini, C., Ricci, C., Siziba, L. P., Huhn, S., Genumeit, J., & Bonati, M. (2021). Intrauterine Exposures and Maternal Health Status during Pregnancy in Relation to Later Child Health: A Review of Pregnancy Cohort Studies in Europe. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 18(7702), 7702. <https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.3390/ijerph18147702>
20. Tang, Z. R., Xu, X. L., Deng, S. L., Lian, Z. X., & Yu, K. (2020). Oestrogenic Endocrine Disruptors in the Placenta and the Fetus. *International journal of molecular sciences*, 21(4), 1519. <https://doi.org/10.3390/ijms21041519>
21. Yu, Z., Han, Y., Shen, R., Huang, K., Xu, Y., Wang, Q. N., Zhou, S. S., Xu, D. X., & Tao, F. B. (2018). Gestational di-(2-ethylhexyl) phthalate exposure causes fetal intrauterine growth restriction though disturbing placental thyroid

- hormone receptor signaling. *Toxicology letters*, 294, 1-10.
<https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2018.05.013>
22. *Contaminación del Medio Ambiente | Portal Ciudadano del Gobierno del Estado de México*. (s. f.). Recuperado 8 de febrero de 2022, de https://edomex.gob.mx/medio_ambiente_2021
23. Vargas M., F. (2005). La contaminación ambiental como factor determinante de la salud. *Revista Española de Salud Pública*, 79(2), 117-127.
<https://doi.org/10.1590/S1135-57272005000200001>
24. Estrada P. A., Gallo G., M., & Nuñez Arroyo, E. (2016). Contaminación ambiental, su influencia en el ser humano, en especial: el sistema reproductor femenino. *Revista Universidad y Sociedad*, 8(3), 80-86.
25. Yilmaz, B., Terekeci, H., Sandal, S. et al. (2020). *Endocrine disrupting chemicals: exposure, effects on human health, mechanism of action, models for testing and strategies for prevention*. *Rev Endocr Metab Disord* 21, 127–147. <https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.1007/s11154-019-09521-z>
26. *Disruptores hormonales—Ámbito Científico IES IBAIALDE*. (s. f.). Recuperado 8 de febrero de 2022, de <https://sites.google.com/a/educacion.navarra.es/ambito-cientifico-ies-ibaialde/cap/disruptores-hormonales>
27. Hernández, A., Parrón, T., Tsatsakis, A., Requena, M., Alarcón, R., & López, O. (2013). *Toxic effects of pesticide mixtures at a molecular level: Their relevance to human health*. *Toxicology* 307, 136-145.
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0300483X12002260>.
28. Wuttke, W., Jarry, H., & Seidlova-Wuttke, D. (2010). *Definition, classification and mechanism of action of endocrine disrupting chemicals*. Department of endocrinology, University Medical Center Goettingen, Georg-August-University, Germany 9(1), 9-15.
29. Yoshinaga, K. (2008). *Review of factors essential for blastocyst implantation for their modulating effects on the maternal immune system*. *Seminars in Cell & Developmental Biology* 19, 161-169. Doi: 10.1016/j.semedb.2007.10.006.

30. Pathak, R., Mustafa, M., Ahmed, T., Ahmed, R., Tripathi, A., Guleria, K., & Banerjee, B. (2011). *Intrauterine growth retardation: Association with organochlorine pesticide residue levels and oxidative stress markers*. *Reproductive Toxicology* 31, 534-539. Doi: 10.1016/j.reprotox.2011.02.007.
31. Cedars, M., & Jaffe, R. B. (2005). La infertilidad y las mujeres. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 90(4), <https://doi.org/10.1210/jcem.90.4.9996>
32. Bechi, N., Sorda, G., Spagnoletti, A., Bhattacharjee, J., Vieira, EA., de Freitas Barbosa, B., Frosini, M., Valoti, M., Sgaragli, G., Paulesu, L., & Letta, F. (2013). *Toxicity assessment on trophoblast cells for some environment polluting chemicals and 17 β -estradiol*. *Toxicol In Vitro*. 27(3), 995-1000. doi: 10.1016/j.tiv.2013.01.013.
33. Amorós, E. A. (s. f.). *ESTUDIO DEL RIESGO Y POSIBLES EFECTOS DERIVADOS DE LA EXPOSICIÓN AL ÁCIDO PERFLUOROOCETANOICO (PFOA) EN EL AGUA DE CONSUMO HUMANO*. 41.
34. PubChem. (s. f.). *Atrazine*. Recuperado 17 de febrero de 2022, de <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/2256>
35. Goodman, M., Mandel, J., DeSesso, J., & Scialli, A. (2014). *Atrazine and Pregnancy Outcomes: A Systematic Review of Epidemiologic Evidence*. Wiley Periodicals, Inc. 101, 215-236.
36. Brender, J., Weyer, P. (2016). *Agricultural Compounds in Water and Birth Defects*. Springer International Publishing AG, 3, 144-152. doi: 10.1007/s40572-016-0085-0.
37. Devos, S., De Bosscher, K., Staels, B., Bauer, E., Roels, F., Berghe, W., Haegeman, G., Hooghe, R., & Hooghe-Peters, E. (2003). *Inhibition of cytokine production by the herbicide atrazine Search for nuclear receptor targets*. *Biochemical Pharmacology* 65, 303-308.
38. Thomas, L., Almborg, K., Jones, R., Graber, J., Pedersen, M., & Turyk, M. (2017). *Atrazine and nitrate in drinking water and the risk of preterm delivery and low birth weight in four Midwestern*

39. Trowsdale, J., & G Betz, A. (2006). *Mother's little helpers: mechanisms of maternal-fetal tolerance*. *Nature immunology*. Vol. 7 No. 3, 241-246. Doi: 10.1038/ni1317.
40. Cooper, R., Laws, S., Das, P., Narotsky, M., Goldman, J., Tyrey, E., & Stoker, T. (2007). *Atrazine and Reproductive function: Mode and Mechanism of Action Studies*. *Birth Defects Research* 80, 98-112. Doi: 10.1002/bdrb.
41. *Tesis Digital*. (s. f.). Recuperado 17 de febrero de 2022, de <http://132.248.9.195/ptd2020/enero/0800285/Index.html>
42. Kölle, S., Hughes, B., & Steele, H. (2020). Early embryo-maternal communication in the oviduct: A review. *Molecular reproduction and development*, 87(6), 650-662. <https://doi.org/10.1002/mrd.23352>
43. Schäfer-Somi, S., Gabriel, C., & Aslan, S. (2020). Embryo-maternal communication in dogs: Immune system related factors. *Theriogenology*, 150, 382–387. <https://doi.org/10.1016/j.theriogenology.2020.02.019>
44. Wang, W., Sung, N., Gilman-Sachs, A., & Kwak-Kim, J. (2020). T Helper (Th) Cell Profiles in Pregnancy and Recurrent Pregnancy Losses: Th1/Th2/Th9/Th17/Th22/Tfh Cells. *Frontiers in immunology*, 11, 2025. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.02025>
45. Piccinni, M.-P., Raghupathy, R., Saito, S., & Szekeres-Bartho, J. (2021). Cytokines, Hormones and Cellular Regulatory Mechanisms Favoring Successful Reproduction. *Frontiers in Immunology*, 12. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.717808>
46. Hedman, A.M., Lundholm, C., Andolf, E. et al. Longitudinal plasma inflammatory proteome profiling during pregnancy in the Born into Life study. *Sci Rep* 10, 17819 (2020). <https://doi.org/10.1038/s41598-020-74722-5>
47. Jarmund, A. H., Giskeødegård, G. F., Ryssdal, M., Steinkjer, B., Stokkeland, L., Madssen, T. S., Stafne, S. N., Stridsklev, S., Moholdt, T., Heimstad, R., Vanky, E., & Iversen, A. C. (2021). Cytokine Patterns in Maternal Serum From

- First Trimester to Term and Beyond. *Frontiers in immunology*, 12, 752660. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.752660>
48. Azizieh, F. Y., & Raghupathy, R. (2017). IL-10 and pregnancy complications. *Clinical and experimental obstetrics & gynecology*, 44(2), 252–258.
49. Kalagiri, R. R., Carder, T., Choudhury, S., Vora, N., Ballard, A. R., Govande, V., Drever, N., Beeram, M. R., & Uddin, M. N. (2016). Inflammation in Complicated Pregnancy and Its Outcome. *American journal of perinatology*, 33(14), 1337–1356. <https://doi.org/10.1055/s-0036-1582397>
50. Mullins, E., Prior, T., Roberts, I., & Kumar, S. (2013). Changes in the fetal and neonatal cytokine profile in pregnancies complicated by fetal growth restriction. *American journal of reproductive immunology (New York, N.Y.: 1989)*, 69(5), 441–448. <https://doi.org/10.1111/aji.12052>
51. Piccinni, M. P., Robertson, S. A., & Saito, S. (2021). Editorial: Adaptive Immunity in Pregnancy. *Frontiers in immunology*, 12, 770242. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.770242>
52. Raghupathy, R., & Szekeres-Bartho, J. (2022). Progesterone: A Unique Hormone with Immunomodulatory Roles in Pregnancy. *International journal of molecular sciences*, 23(3), 1333. <https://doi.org/10.3390/ijms23031333>
53. Ding, H., Dai, Y., Lei, Y., Wang, Z., Liu, D., Li, R., Shen, L., Gu, N., Zheng, M., Zhu, X., Zhao, G., & Hu, Y. (2019). Upregulation of CD81 in trophoblasts induces an imbalance of Treg/Th17 cells by promoting IL-6 expression in preeclampsia. *Cellular & molecular immunology*, 16(1), 302–312. <https://doi.org/10.1038/s41423-018-0186-9>
54. Casazza, R. L., Lazear, H. M., & Miner, J. J. (2020). Protective and Pathogenic Effects of Interferon Signaling During Pregnancy. *Viral immunology*, 33(1), 3–11. <https://doi.org/10.1089/vim.2019.0076>
55. Pantos, K., Grigoriadis, S., Maziotis, E., Pistola, K., Xystra, P., Pantou, A., Kokkali, G., Pappas, A., Lambropoulou, M., Sfakianoudis, K., & Simopoulou, M. (2022). The Role of Interleukins in Recurrent Implantation Failure: A

- Comprehensive Review of the Literature. *International journal of molecular sciences*, 23(4), 2198. <https://doi.org/10.3390/ijms23042198>
56. Rogers, J. A., Metz, L., & Yong, V. W. (2013). Review: Endocrine disrupting chemicals and immune responses: A focus on bisphenol-A and its potential mechanisms. *Molecular Immunology*, 53(4), 421-430. <https://doi.org/10.1016/j.molimm.2012.09.013>
57. Lu, X., Li, M., Wu, C., Zhou, C., Zhang, J., Zhu, Q., & Shen, T. (2019). Bisphenol A promotes macrophage proinflammatory subtype polarization via upregulation of IRF5 expression in vitro. *Toxicology in Vitro*, 60, 97–106. <https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.1016/j.tiv.2019.05.013>
58. Gingrich, J., Ticiani, E., & Veiga-Lopez, A. (2020). Placenta Disrupted: Endocrine Disrupting Chemicals and Pregnancy. *Trends in Endocrinology & Metabolism*, 31(7), 508–524. <https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.1016/j.tem.2020.03.003>
59. Nico P. E. Vermeulen, & Jelle Reinen. (2015). *Biotransformation of Endocrine Disrupting Compounds by Selected Phase I and Phase II Enzymes - Formation of Estrogenic and Chemically Reactive Metabolites by Cytochromes P450 and Sulfotransferases*.
60. Busse, M., Redlich, A., Hartig, R., Costa, S.-D., Rathert, H., Fest, S., & Zenclussen, A. C. (2021). Imbalance between inflammatory and regulatory cord blood B cells following pre-term birth. *Journal of Reproductive Immunology*, 145, 103319. <https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.1016/j.jri.2021.103319>
61. Ding, J., Zhang, Y., Cai, X., Diao, L., Yang, C., & Yang, J. (2021). Crosstalk Between Trophoblast and Macrophage at the Maternal-Fetal Interface: Current Status and Future Perspectives. *Frontiers in Immunology*, 12, 1–10. <https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.3389/fimmu.2021.758281>
62. Staud, F., & Karahoda, R. (2018). Trophoblast: The central unit of fetal growth, protection and programming. *International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, 105, 35–40. <https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.1016/j.biocel.2018.09.016>

63. Warner, G. R., Dettogni, R. S., Bagchi, I. C., Flaws, J. A., & Graceli, J. B. (2021). Placental outcomes of phthalate exposure. *Reproductive Toxicology*, *103*, 1–17. <https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.1016/j.reprotox.2021.05.001>
64. Huang, X., Cai, Y., Ding, M., Zheng, B., Sun, H., Zhou, J. (2020). Human chorionic gonadotropin promotes recruitment of regulatory T cells in endometrium by inducing chemokine CCL2. *Journal of Reproductive Immunology*, *137*, 102856. doi: 10.1016/j.jri.2019.102856
65. Schumacher, A. (2017). Human Chorionic Gonadotropin as a Pivotal Endocrine Immune Regulator Initiating and Preserving Fetal Tolerance. *Int J Mol Sci*, *18*(10), 2166. doi: 10.3390/ijms18102166
66. Schumacher, A., Zenclussen, AC. (2019). Human Chorionic Gonadotropin-Mediated Immune Responses That Facilitate Embryo Implantation and Placentation. *Front Immunol*, *10*, 2896. doi: 10.3389/fimmu.2019.02896
67. Gridelet, V., Perrier, d'Hauterive S., Polese, B., Foidart, JM., Nisolle, M., Geenen, V. (2020). Human Chorionic Gonadotrophin: New Pleiotropic Functions for an "Old" Hormone During Pregnancy. *Front Immunol*, *11*, 343. doi: 10.3389/fimmu.2020.00343
68. d'Hauterive, SP., Close, R., Gridelet, V., Mawet, M., Nisolle, M., Geenen, V. (2022). Human Chorionic Gonadotropin and Early Embryogenesis: *Review*. *Int J Mol Sci*, *23*(3), 1380. doi: 10.3390/ijms23031380
69. Rafiee, M., Rezaei, A., Alipour, R., Sereshki, N., Motamedi, N., Naseri, M. (2021). Progesterone-induced blocking factor (PIBF) influences the expression of membrane progesterone receptors (mPRs) on peripheral CD4+ T lymphocyte cells in normal fertile females. *Hormones (Athens)*, *20*(3), 507-514. doi: 10.1007/s42000-021-00291-5
70. Raghupathy, R., Al-Mutawa, E., Al-Azemi, M., Makhseed, M., Azizieh, F., Szekeres-Bartho, J. (2009). Progesterone-induced blocking factor (PIBF) modulates cytokine production by lymphocytes from women with recurrent miscarriage or preterm delivery. *J Reprod Immunol*, *80*(1-2), 91-9. doi: 10.1016/j.jri.2009.01.004

71. Raghupathy, R., Szekeres-Bartho, J. (2022). Progesterone: A Unique Hormone with Immunomodulatory Roles in Pregnancy. *Int J Mol Sci*, 23(3), 1333. doi: 10.3390/ijms23031333
72. Szekeres-Bartho, J., Halasz, M., Palkovics, T. (2009). Progesterone in pregnancy; receptor-ligand interaction and signaling pathways. *J Reprod Immunol*, 83(1-2), 60-4. doi: 10.1016/j.jri.2009.06.262
73. AbdulHussain, G., Azizieh, F., Makhseed, M., Raghupathy, R. (2020). Effects of Progesterone, Dydrogesterone and Estrogen on the Production of Th1/Th2/Th17 Cytokines by Lymphocytes from Women with Recurrent Spontaneous Miscarriage. *J Reprod Immunol*, 140, 103132. doi: 10.1016/j.jri.2020.103132
74. Caserta, D., Costanzi, F., De Marco, MP., Di Benedetto, L., Matteucci, E., Assorgi, C., Pacilli, MC., Besharat, AR., Bellati, F., Ruscito, I. (2021). Effects of Endocrine-Disrupting Chemicals on Endometrial Receptivity and Embryo Implantation: A Systematic Review of 34 Mouse Model Studies. *Int J Environ Res Public Health*, 18(13), 6840. doi: 10.3390/ijerph18136840
75. Grindler, NM., Vanderlinden, L., Karthikraj, R., Kannan, K., Teal, S., Polotsky, AJ., Powell, TL., Yang, IV., Jansson, T. (2018). Exposure to Phthalate, an Endocrine Disrupting Chemical, Alters the First Trimester Placental Methylome and Transcriptome in Women. *Sci Rep*, 8(1), 6086. doi: 10.1038/s41598-018-24505-w
76. Pivonello, C., Muscogiuri, G., Nardone, A., Garifalos, F., Provisiero, DP., Verde, N., de Angelis, C., Conforti, A., Piscopo, M., Auriemma, RS., Colao, A., Pivonello, R. (2020). Bisphenol A: an emerging threat to female fertility. *Reprod Biol Endocrinol*, 18(1), 22. doi: 10.1186/s12958-019-0558-8
77. Albouy-Llaty, M., Limousi, F., Carles, C., Dupuis, A., Rabouan, S., Migeot, V. (2016). Association between Exposure to Endocrine Disruptors in Drinking Water and Preterm Birth, Taking Neighborhood Deprivation into Account: A Historic Cohort Study. *Int J Environ Res Public Health*, 13(8), 796. doi: 10.3390/ijerph13080796

78. Ibrahim, F. S., Ali, M. M., Issak, M., Ewaiss, M. (2015). Atrazine Genotoxicity on Human Placental Cells. *American Journal of Clinical and Experimental Medicine*, 3(4), 194-199. doi: 10.11648/j.ajcem.20150304.21
79. Mustafa, M., Garg, N., Banerjee, BD., Sharma, T., Tyagi, V., Dar, SA., Guleria, K., Ahmad, RS., Vaid, N., Tripathi, AK. (2015). Inflammatory-mediated pathway in association with organochlorine pesticides levels in the etiology of idiopathic preterm birth. *Reprod Toxicol*, 57, 111-20. doi: 10.1016/j.reprotox.2015.05.018
80. Martínez-Quezada, R., González-Castañeda, G., Bahena, I., Domínguez, A., Domínguez-López, P., Casas, E., Betancourt, M., Casillas, F., Rodríguez, JJ., Álvarez, L., Mateos, RA., Altamirano, MA., Bonilla, E. (2021). Effect of perfluorohexane sulfonate on pig oocyte maturation, gap-junctional intercellular communication, mitochondrial membrane potential and DNA damage in cumulus cells in vitro. *Toxicol In Vitro*, 70, 105011. doi: 10.1016/j.tiv.2020.105011
81. Dominguez-Lopez, P., Diaz-Cueto, L., Aguilar-Rojas, A., Arechavaleta-Velasco, F. (2017). Synergistic effect of DDT and its metabolites in lipopolysaccharide-mediated TNF- α production is inhibited by progesterone in peripheral blood mononuclear cells. *J Biochem Mol Toxicol*, 31(7). doi: 10.1002/jbt.21907
82. Dominguez-Lopez, P., Diaz-Cueto, L., Olivares, A., Ulloa-Aguirre, A., Arechavaleta-Velasco, F. (2012). Differential effect of DDT, DDE, and DDD on COX-2 expression in the human trophoblast derived HTR-8/SVneo cells. *J Biochem Mol Toxicol*, 26(11), 454-60. doi: 10.1002/jbt.21444
83. Diaz-Cueto, L., Dominguez-Lopez, P., Paniagua, L., Martinez-Quezada, R., Arechavaleta-Velasco, F. (2021). Cadmium exposure reduces invasion of the human trophoblast-derived HTR-8/SVneo cells by inhibiting cell adhesion and matrix metalloproteinase-9 secretion. *Reprod Toxicol*, 100, 68-73. doi: 10.1016/j.reprotox.2021.01.001
84. Xu, L., Li, Y., Sang, Y., Li, DJ., Du, M. (2021). Crosstalk Between Trophoblasts and Decidual Immune Cells: The Cornerstone of Maternal-Fetal

Immunotolerance. *Front Immunol*, 12, 642392. doi: 10.3389/fimmu.2021.642392

85. Meyer, N., Zenclussen, AC. (2020). Immune Cells in the Uterine Remodeling: Are They the Target of Endocrine Disrupting Chemicals? *Front Immunol*, 11, 246. doi: 10.3389/fimmu.2020.00246
86. Szilagyi, JT., Avula, V., Fry, RC. (2020). Perfluoroalkyl Substances (PFAS) and Their Effects on the Placenta, Pregnancy, and Child Development: a Potential Mechanistic Role for Placental Peroxisome Proliferator-Activated Receptors (PPARs). *Environ Health Rep*, 7(3), 222-230. doi: 10.1007/s40572-020-00279-0
87. Szilagyi, JT., Freedman, AN., Kepper, SL., Keshava, AM., Bangma, JT., Fry, RC. (2020). Per- and Polyfluoroalkyl Substances Differentially Inhibit Placental Trophoblast Migration and Invasion In Vitro. *Toxicol Sci*, 175(2), 210-219. doi: 10.1093/toxsci/kfaa043
88. McLachlan, J. A., & Simpson, M. E. M. (2006). Endocrine disrupters and female reproductive health. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*, 20(1), 63–75. <https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.1016/j.beem.2005.09.009>
89. Jiménez, B. E. (2001). La contaminación ambiental en México: causas, efectos y tecnología apropiada. México: Limusa, Colegio de Ingenieros Ambientales de México, A. C., Instituto de Ingeniería de la UNAM y FEMISCA, pp. 43-45, 88
90. *Contaminación del Medio Ambiente | Portal Ciudadano del Gobierno del Estado de México*. (s. f.). Recuperado 28 de junio de 2022, de https://edomex.gob.mx/medio_ambiente_2021
91. Marie, C., Cabut, S., Vendittelli, F., & Sauvant-Rochat, M. P. (2016). Changes in Cosmetics Use during Pregnancy and Risk Perception by Women. *International journal of environmental research and public health*, 13(4), 383. <https://doi.org/10.3390/ijerph13040383>
92. Braun, J. M., Just, A. C., Williams, P. L., Smith, K. W., Calafat, A. M., & Hauser, R. (2014). Personal care product use and urinary phthalate

metabolite and paraben concentrations during pregnancy among women from a fertility clinic. *Journal of exposure science & environmental epidemiology*, 24(5), 459–466. <https://doi.org/10.1038/jes.2013.69>

- 93.** Lang, C., Fisher, M., Neisa, A., MacKinnon, L., Kuchta, S., MacPherson, S., Probert, A., & Arbuckle, T. E. (2016). Personal Care Product Use in Pregnancy and the Postpartum Period: Implications for Exposure Assessment. *International journal of environmental research and public health*, 13(1), 105. <https://doi.org/10.3390/ijerph13010105>