

DIETILESTILBESTROL Y SUS ALCANCES EN LA ACTUALIDAD REVISIÓN DE BIBLIOGRÁFICA

DIETHYLSTILBESTROL AND ITS CURRENT SCOPE LITERATURE REVIEW

¹Gladys Roxana Chiriboga Guartambel

²Carmen Virginia Astudillo Sisalima

³Ebingen Villavicencio Caparó

DOI: <https://doi.org/10.26495/svs.v10i2.2693>

RESUMEN

Introducción: El dietilestilbestrol en 1950 fue administrado a embarazadas para prevenir abortos espontáneos y otras complicaciones que surgen durante el embarazo, con el paso de los años se observan los efectos secundarios que presenta, entre ellos se encuentra asociación que tiene con el adenocarcinoma de células claras sin conocer las consecuencias que produciría a futuro en las mujeres y su descendencia. Objetivo: Conocer Efecto de dietilestilbestrol en la tercera generación de mujeres expuestas este fármaco. Materiales y Métodos: La información de esta revisión bibliográfica se obtuvo de las siguientes bases digitales SCOPUS, Taylor and Francis, Web of Science de los cuales se incluyó los artículos en base a los criterios de selección. Resultados: En esta revisión bibliográfica se encontró varios efectos secundarios en la tercera generación de las embarazadas que fueron expuestas a dietilestilbestrol a nivel del aparato reproductor femenino. Conclusiones: El desconocimiento de los efectos secundarios de este medicamento ocasiona complicaciones en un diagnóstico efectivo.

Palabras Clave: dietilestilbestrol, embarazo, adenocarcinoma de células claras

Abstract

Introduction: In the 1950s, diethylstilbestrol was administered to pregnant women to prevent spontaneous abortions and other complications during pregnancy. Over the years, observed side effects have included its association with clear cell adenocarcinoma, without fully understanding the long-term consequences for these women and their offspring. Diethylstilbestrol is an endocrine disruptor that affects the uterus in women. Objective: To investigate the effect of diethylstilbestrol on the third generation of women exposed to this drug. Materials and Methods: Information for this literature review was obtained from digital databases such as SCOPUS, Taylor and Francis, and Web of Science. Articles were included based on specific selection criteria. Results: This literature review found several side effects in the third generation of women whose mothers were exposed to diethylstilbestrol, particularly affecting the female reproductive system. Conclusions: Lack of knowledge about the side effects of this medication can lead to complications in an effective diagnosis.

Keywords: diethylstilbestrol, pregnancy, clear cell adenocarcinoma

¹ Universidad Católica de Cuenca, Maestría en Salud Pública; <https://orcid.org/0009-0009-0341-2696>; gladys.chiriboga.55@est.ucacue.edu.ec

² Universidad Católica de Cuenca, Maestría en Salud Pública; <https://orcid.org/0000-0001-5470-6680>; virginia.astudillo@saludzona6.gob.ec

³ Universidad Católica de Cuenca, docente; <https://orcid.org/0000-0003-4411-4221>; mdbravog87@est.ucacue.edu.ec

Introducción

El Dietilestilbestrol es un fármaco sintético no esteroideo que se empleaba durante el embarazo para prevenir complicaciones como abortos espontáneos o suprimir la producción de leche materna (1)(2), Este compuesto es un disruptor endocrino que interfiere con la síntesis, secreción, transporte, metabolismo de hormonas que participan en el sistema endocrino(3). Además interfiere en la actividad de los estrógenos y en los andrógenos, por lo que induce una amplia gama de anomalías es el aparato reproductor (4); en otras investigaciones también afectan el desarrollo neurológico más relacionado al aspecto autista(5).

En el mundo alrededor de 10 millones de mujeres has sido expuesta al dietilestilbestrol de igual forma Francia presentan un total de 80.000 mujeres que fueron expuestas a este fármaco entre los años 1950y 1977(2).

La Agencia Internacional para la investigación del Cáncer (IARC) clasifico al dietilestilbestrol como carcinógeno, por lo que en el año 2000 la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA) prohíbe al ser un compuesto que administrado por vía oral es cinco veces más potente que el estradiol(6).

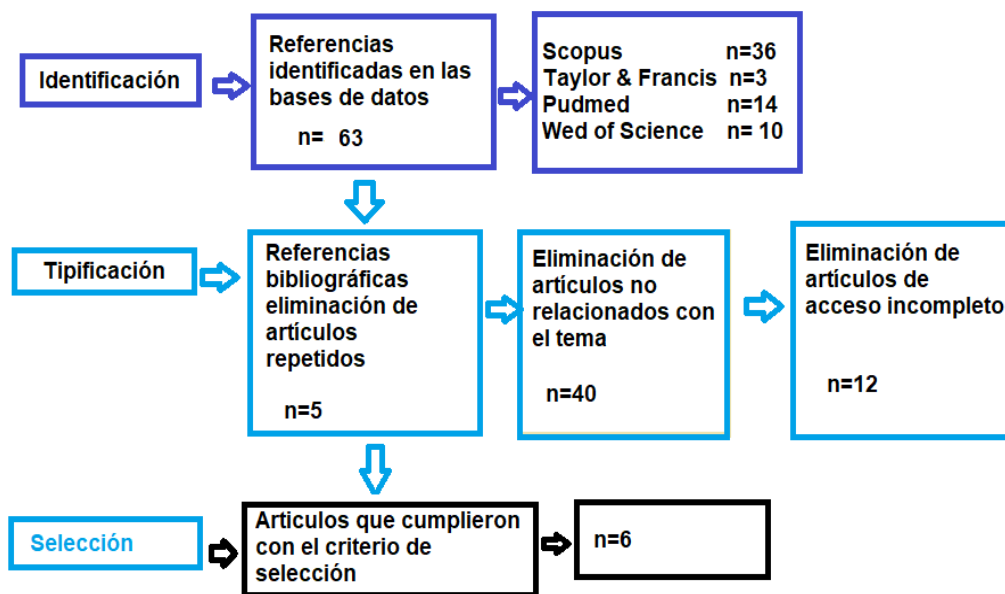
El desarrollo de cáncer de cuello está relacionado con la exposición a dietilestilbestrol y presentan un mayor riesgo de padecer adenocarcinoma de células claras de cuello de útero (1)este es un tipo de adenocarcinoma muy invasivo, su etiología y patogénesis no está claro todavía ya que lo asocian al virus del papiloma humano a la exposición previa a dietilestilbestrol (7).

Por lo que este de revisión objetivo conocer la presencia de adenocarcinoma en la descendencia de las mujeres expuesta a dietilestilbestrol.

Materiales y Métodos

En esta revisión bibliográfica se analizó cuatro bases de datos: Scopus, Taylor & Francis, Web of Science, Pubmed, las palabras claves empleadas en esta búsqueda fueron seleccionadas de "DECS", "MESH", usando operadores booleanos como AND, los términos usados en la búsqueda fueron: diethylstilbestrol " and " cancer " and " pregnancy. Entre los criterios de inclusión fueron todos los documentos de libre acceso, publicados en los años 2019 al 2023 sin distinción de idioma, artículos originales, ensayos, estudios prospectivos y retrospectivos, estudios observacionales, caso clínico, con 5 años Se excluyeron artículos que fueron publicados en los años anteriores, junto con los artículos duplicados y aquellos que no guardaban relación con el tema bajo revisión. Para una adaptación efectiva de la información, se empleó un diagrama de flujo que facilitó la validación de los datos en la selección de los artículos.

Figura 1 Diagrama de flujo artículos seleccionados con dietilestilbestrol



Resultados

Tabla 1 Artículos de revisión relacionados con dietilestilbestrol (DES)

Titulo de artículo	Autor	Año	Resultados	Conclusiones
Like mother, like daughter, like granddaughter... Transgenerational ignorance engendered by a defective reproductive health technology	Fillion, E;Tomy, D.	2022	Existe un desconocimiento de los médicos y de las familias expuestas a DES sobre los efectos que produce, además de un falta de seguimiento de los casos.	En Francia existe una desinformación de las exposion a DES genera alteraciones en la futuras generaciones como son los Nietos del DES
Are the effects of des over? A tragic lesson from the past	Zamora-León, P	2021	DES genera cambios en las anomalias del aparato reproductor, cancer de mama y tiene efecto en la tercera generación	Para la administración de un fármaco no solo se debe conocer su toxicidad , sino los efectos secundarios o por lo menos mejorar la regulación , conocer sobre su eficacia o ineficiencia
The heritable legacy of diethylstilbestrol.	Robotti S.	2021	Las desendencia de las hijas de DES presenta mayor riesgo de cancer de ovario, irregularidades del ciclo menstruación además de tmastorno por déficit de atención con hiperactividad	DES ha generado cambios fisiológicos y sociológicos en la s generaciones de ebrazadas expuestas a DES

Tabla 2 Artículos de revisión relacionados con dietilestilbestrol (DES)

Titulo de artículo	Autor	Año	Resultados	Conclusiones
Evidence of intergenerational transmission of diethylstilbestrol health effects: Hindsight and insight.	Titus, L.	2021	La tercera generación presenta irregularidades del ciclo menstruación, amenorrea, existe mayor riesgo de parto prematuro	DES nos enseña el riesgo de exponer a embarazadas y sus posibles consecuencias
Reproductive and hormone-related outcomes in women whose mothers were exposed in utero to diethylstilbestrol (DES): A report from the US National Cancer Institute DES Third Generation Study.	Titus L, Hatch EE, Drake KM, Parker SE, Hyer M, Palmer JR, Strohsnitter WC, Adam E, Herbst AL, Huo D, Hoover RN, Troisi R.	2018	Los efectos de DES en las futuras generaciones en especial en el desarrollo reproductivo al reducir la fertilidad y la tasa de embarazo	Es importante un monitoreo y la regulación de políticas a la exposición a químicios
Diethylstilbestrol exposure during pregnancy with primary clear cell carcinoma of the cervix in an 8-year-old granddaughter: a multigenerational effect of endocrine disruptors?	Laura Gaspari, Françoise Paris, Nathalie Cassel-Knippling, Julia Villeret, Arnaud Verschuur, Marie-Odile Soyler-Gobillard, Xavier Carcopino-Tusoli, Samir Hamamah, Nicolas Kalfa, Charles Sulta	2021	Niña de 8 años con adenocarcinoma por exposición de la abuela a DES	La identificación del DES por parte de los pediatras y ginecólogos

Dietilestilbestrol

El dietilestilbestrol (DES) es un compuesto que tiene actividad estrogénica y antiandrogénica por lo que fue empleado como anticonceptivo, terapia de remplazo hormonal o píldora de emergencia, además se utilizaba en tratamientos de vaginitis, eliminación de producción de leche materna o en la regulación de los síntomas de la menopausia (6)(8). También es conocido como un disruptor endocrino (4), es decir que interfiere en la estabilidad y regulación del sistema endocrino(3), este atraviesa la placenta del embrión por lo que induce una amplia gama de anomalías en el aparato reproductor(6).

En el mundo alrededor de 10 millones de personas han sido expuestas a este fármaco, debido a la serie de trastornos que genera, por lo que en el año de 1970 fue prohibida la prescripción (9)(5) y el año 2000 fue clasificada como cancerígena para los seres humanos(6).

Los efectos secundarios que presenta este compuesto son problemas de fertilidad, embarazos ectópicos, abortos espontáneos, partos prematuros, cáncer en el cuello del útero, adenocarcinoma de las células claras de la vagina en niñas y mujeres jóvenes (4) (9)(2)(8). En nuevas investigaciones se ha relacionado con autismo, infarto de miocardio y enfermedad coronaria(5)(2).

Este compuesto al ser un disruptor endocrino transplacentario atraviesa la placenta de las embarazadas expuestas a este compuesto durante su período de gestación por lo que se transmiten los efectos secundarios a la siguiente generación(4) (6). La presencia de dietilestilbestrol en el feto genera alteraciones en su órgano reproductor que se evidencian durante las diferentes etapas de crecimiento(4).

Debido a estas alteraciones son conocidos como como hijos de dietilestilbestrol (DES) y entre las alteraciones que se producen tenemos los quistes epididimarios, hipospadias, criptorquidia, testículos hipoplásicos, micropene y cáncer de cuello uterino (4)

Cáncer

El cáncer de cuello de útero es el cuarto cáncer más frecuente en las mujeres y también la cuarta causa de muerte en el sexo femenino(9), este tipo de cáncer está relacionado con la exposición al virus de papiloma humano VPH-18 y VPH45.12 o a la exposición a dietilestilbestrol en su etapa embrionaria intra uterina(4) (9).Según su histología se clasifica en carcinoma cervicouterino y adenocarcinoma de células claras presenta el 4% (1), aunque otros artículos mencionan un 40% en esta zona, la población más afectada por este tipo de cáncer son los pacientes jóvenes (4) (9).

El avance de este cáncer es rápido por lo que su detección en estadios tempranos es escasa, lo que da como resultado un mal pronóstico y una menor tasa de supervivencia (9). Los indicadores que se toman en cuenta para determinar el pronóstico del carcinoma son: el estadio propuesto por la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO)(10),el tamaño del tumor, la atipia nuclear, la actividad mitótica, el patrón de crecimiento y la profundidad de invasión del estroma(1)

Dietilestilbestrol y presencia en las siguientes generaciones

Con de los años se ha evidenciado los efectos nocivos de este medicamento hasta la segunda generación lo cuales son conocidas como a las hijas de dietilestilbestrol (DES), pero en la actualidad han surgido nuevos casos clínicos que presentan los efectos de este medicamento hasta la tercera generación por lo que las afectas se les conocerían como las nietas del dietilestilbestrol (DES) (4)(8), uno de estos casos es de una niña de 8 años que presenta cáncer de cuello uterino durante el historial se descubre que la abuela recibió DES durante los 9 meses de gestación de la madre de la niña en el caso del otro hijo presento micropene (4)

El Dietilestilbestrol genera cambio epigenéticos en las células germinales primordiales en los primeros meses de gestación los cuales afectaran a la siguiente generación, una de estas alteraciones es en los marcadores epigenéticos de la vía EZH2 que se encarga de regular la tumorigénesis que de la glándula mamaria y del útero ,además de generar tumores dependientes de estrógenos(4)

En la tercera generación afectada por DES las niñas presentan cambios ginecológicos como ciclos menstruales irregulares, amenorrea además de un mayor porcentaje de infertilidad, alteraciones en la fertilidad (6)(11)

El adenocarcinoma de células claras a pesar de existir muchos artículos que lo relacionan con la exposición con dietilestilbestrol , los autores Kong Y, Zong L, Yang J, Wu M, Xiang Y.(9) en su artículo sobre cáncer del cuello del útero explica que el adenocarcinoma es el segundo más frecuente que encontraron en su población y en específico el de células claras 61,1%(9) ninguno de los pacientes a bia esto expuesto a ese compuesto y por el rango de edad tampoco a un infección por VPH ellos atribuyen su presencia a factores

exógenos, genéticos, inestabilidad de la secuencia en los microsatélites (9).por lo que la presencia de este tipo de cáncer no está exclusivamente relacionado al dietilestilbestrol ya que se puede generar por varios factores.

Una de las limitaciones que presentaron los países donde distribuyó este medicamento fue la falta de seguimiento de controles médicos subsecuentes para ellas y sus generaciones (8).

Referencias

1. Palaiologos K, Theofrastou SS, Gerovasileiou E, Flynn M. A Rare Case of Clear Cell Cervical Carcinoma to a Woman, 50 Years After Diethylstilbestrol Exposure for Lactation Suppression. *Cureus*. 2021;13(8).
2. Tournaire M, Devouche E, Lafaye N, Levadou A. Screening for cancers of the cervix and vagina for women exposed to diethylstilbestrol (DES) in utero. *J Gynecol Obstet Hum Reprod*. 2021;50(7).
3. Tang ZR, Xu XL, Deng SL, Lian ZX, Yu K. Oestrogenic endocrine disruptors in the placenta and the fetus. *Int J Mol Sci*. 2020;21(4).
4. Gaspari L, Paris F, Cassel-Knipping N, Villeret J, Verschuur A, Soyer-Gobillard MO, et al. Diethylstilbestrol exposure during pregnancy with primary clear cell carcinoma of the cervix in an 8-year-old granddaughter: A multigenerational effect of endocrine disruptors? *Hum Reprod*. 2021;36(1):82–6.
5. Soyer-Gobillard MO, Gaspari L, Courtet P, Sultan C. Diethylstilbestrol and autism. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;13(November):1–12.
6. Zamora-León P. Are the effects of des over? A tragic lesson from the past. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(19).
7. Yim G, Roberts A, Wypij D, Kioumourtzoglou MA, Weisskopf MG. Grandmothers' endocrine disruption during pregnancy, low birth weight, and preterm birth in third generation. *Int J Epidemiol*. 2021;50(6):1886–96.
8. Fillion E, Torny D. Like mother, like daughter, like granddaughter... Transgenerational ignorance engendered by a defective reproductive health technology. *Reprod Biomed Soc Online [Internet]*. 2022;14:101–10. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.rbms.2021.10.001>
9. Kong Y, Zong L, Yang J, Wu M, Xiang Y. Cervical cancer in women aged 25 years or younger: A retrospective study. *Cancer Manag Res*. 2019;11:2051–8.
10. Lou T, Liu C, Qu H, Zhang Z, Wang S, Zhuang H. FOXA1 can be modulated by HDAC3 in the progression of epithelial ovarian carcinoma. *J Transl Med [Internet]*. 2022;20(1):1–14. Available from: <https://doi.org/10.1186/s12967-021-03224-3>
11. Robotti S. The heritable legacy of diethylstilbestrol. *Biology of Reproduction*. 2021;105(August):687–9.