

El finasteride como control positivo en estudios de reproducción

Finasteride as a positive control on reproduction studies

MSc. Ariadne Gutiérrez Martínez, MV. Balía Pardo Acosta, Dr. C. Rafael Gámez Menéndez, Dra. C. Rosa Mas Ferreiro, Téc. Haydeé García Cambián, Téc. Edy Goicochea Carrero

Centro de Productos Naturales, Centro Nacional de Investigaciones Científicas (CNIC). La Habana, Cuba.

RESUMEN

Introducción: el finasteride, inhibidor específico de la 5 α -reductasa prostática, se utiliza en el tratamiento de la hiperplasia prostática benigna. Ha sido descrito que su exposición prenatal inhibe el desarrollo mediado por dihidrotestosterona y produce cambios altamente predictivos de malformaciones del tracto reproductivo de la rata macho.

Objetivo: confirmar los efectos que produce el finasteride cuando se administra a ratas preñadas en el período de diferenciación sexual en condiciones de laboratorio del Centro de Productos Naturales, con vistas a utilizarlo como control positivo del daño sobre el proceso de reproducción.

Métodos: se administró finasteride 10 mg/kg/día por vía oral del día 12 al 21 de la gestación a las ratas Sprague Dawley preñadas.

Resultados: el grupo tratado con finasteride mostró diferencias significativas en relación con el control en cuanto al descenso de testículos. La separación prepucial de las crías estuvo retrasada por el finasteride a los días 40 y 45 posnacimiento, y todas las crías machos presentaron rasgos feminizados como retención de tetillas (100 %), hendidura prepucial (83,9 %) y reducción de la distancia anogenital (90,3 %), siendo significativamente mayor que en los controles. Además, 2 animales presentaron testículos ectópicos (6,5 %), lo que difirió significativamente del control. Los machos

expuestos al finasteride *in utero* mostraron atrofia de estructuras genitales, con reducción significativa del peso relativo de órganos sexuales accesorios con respecto al control.

Conclusiones: estos resultados, coherentes con la literatura, indican que el finasteride indujo alteraciones sobre la respuesta andrógeno-dependiente luego de la exposición *in utero* y confirman la validez de su uso, en nuestras condiciones, como control positivo en estudios de reproducción.

Palabras clave: finasteride, ratas, exposición *in utero*, malformaciones, 5 α -reductasa, dihidrotestosterona.

ABSTRACT

Introduction: finasteride, a specific inhibitor of 5 α -reductase, is used as treatment for benign prostatic hiperplasia. Prenatal exposure to finasteride has proved to inhibit dihydrotestosterone -mediated development and to induce changes that are highly predictive of malformations in the male reproductive tract.

Objective: to confirm the effects caused by finasteride when administered to pregnant rats in the period of sexual differentiation under the laboratory conditions of the Natural Products Center. this is aimed at using it as positive control of damage in reproduction studies.

Methods: pregnant Sprague Dawley rats were gavaged with 10 mg/kg/day of finasteride during the gestation days 12 to 21.

Results: significant differences in finasteride treated groups in relation to control group on testis descension were found. In the finasteride-exposed pups there was a significant delay in preputial separation on postnatal day 40 and 45 and all male pups showed females features such as: increased nipple retention (100 %), cleft prepuce (83.9 %) and a decrease in anogenital distance (90.3 %) This was significantly higher than in controls. Besides, 2 animals , 6.5 %, displayed ectopic testes, what was significantly different from controls. Males exposed in utero to finasteride showed atrophy of genital structures, with significant decrease in the relative weights of accessory sexual organ compared to controls.

Conclusions: these results, coherent with the reviewed literature suggest that finasteride provoked alterations on the androgen-dependent response after the exposure in utero and confirmed its validity, as positive control in reproduction studies under our conditions.

Key words: finasteride, rats, in utero exposure, malformations, 5 α -reductase, dihydrotestosterone.

INTRODUCCIÓN

La producción de andrógenos, tanto testosterona (T) como dihidrotestosterona (DHT), durante la gestación es crítica para el desarrollo reproductivo normal del macho. La T es necesaria para la estabilización y diferenciación de los conductos de Wolffian en los epidídimos, las vesículas seminales y también para el desarrollo normal de los testis fetales; la DHT es requerida para el desarrollo normal del tubérculo genital y del seno urogenital dentro de los genitales externos y la próstata.¹⁻⁵ Durante el desarrollo, los andrógenos estimulan el crecimiento de la región perianal, resultando en un incremento de la distancia anogenital (DAG) en las crías machos.

La regresión de tetillas en los machos es también andrógeno dependiente, ya que se requiere la producción local de DHT.^{6,7}

El finasteride es un inhibidor específico de la 5 α -reductasa, enzima que cataliza la conversión de T a DHT (agonista más potente de los receptores androgénicos), que mejora los síntomas urinarios y reduce el volumen de la próstata en hombres con hiperplasia prostática benigna.⁸⁻¹⁰

La administración prenatal de finasteride en el período de diferenciación sexual, inhibe el desarrollo mediado por DHT, sin afectar el mediado por T produciendo cambios en la distancia anogenital y la retención de las tetillas, altamente predictivos de malformaciones del tracto reproductivo de la rata macho, como hipospadias, testis ectópicos y malformaciones de la próstata.¹¹⁻¹⁵ El tratamiento por 28 días reduce el contenido de espermatozoides en el lumen del epidídimo en la rata.¹⁶ El finasteride administrado por 24-38 semanas reduce la fertilidad de las ratas machos en un 30-40 %, efecto atribuido a un fallo para formar el tapón copulatorio por el decremento del peso de las vesículas seminales y la próstata, efecto específico de la especie,¹⁷ y reversible tras retirar la droga.¹⁸ Su administración a ratas machos desde el nacimiento hasta el comienzo de la pubertad no afecta la histología testicular o la producción diaria de espermatozoides.¹⁹ En humanos, la administración de finasteride se asocia a experiencias adversas como disfunción eréctil, ginecomastia, *rash*, dolor abdominal, disminución de la libido y del volumen de la eyaculación, diarreas e intranquilidad.²⁰

El objetivo de este estudio fue confirmar los efectos que produce el finasteride cuando se administra a ratas preñadas en el período de diferenciación sexual en nuestras condiciones, con vistas a utilizarlo como control positivo del daño sobre el proceso de reproducción.

MÉTODOS

Animales

Se utilizaron ratas adultas jóvenes Sprague Dawley (4-10 semanas) de ambos sexos procedentes del Centro de Producción de Animales de Laboratorio (CENPALAB, Habana, Cuba), de peso corporal entre 100 y 220 g.

Los animales se colocaron en jaulas y se adaptaron durante 7 días a las condiciones del laboratorio. La temperatura se mantuvo en 25 ± 2 °C, la humedad entre el 50-70 % y la iluminación en ciclos de 12 h. El alimento que se les administró fue pienso

estándar para ratas preparado en el CENPALAB. Los animales tuvieron acceso libre al pienso y al agua.

Toda la manipulación de los animales se realizó de acuerdo con los principios éticos para el uso de los animales de laboratorio recomendados en los Lineamientos Internacionales y en la República de Cuba, plasmados en los Procedimientos Normalizados de Trabajo (PNT) establecidos en el Centro de Productos Naturales (CPN).

Administración y dosificación

El finasteride (10 mg/kg) se empleó en este estudio para la evaluación de posible feminización de las crías machos y se administró del día 12 al 21 de la gestación, ya que este esquema de tratamiento induce malformaciones en el aparato reproductor masculino de la descendencia.

La sustancia se administró por vía oral por ser la ruta empleada en humanos, y mediante intubación gástrica por ser el procedimiento que con mayor exactitud garantiza la dosis administrada y el que reduce la posibilidad de oxidación de la sustancia, efecto difícil de controlar cuando se administra en el alimento.

Grupos experimentales: Las ratas se distribuyeron aleatoriamente en 2 grupos: un control, con el vehículo (aceite de girasol), y uno tratado con finasteride (10 mg/kg). El grupo control estaba formado por 27 animales, mientras que el grupo finasteride fue de 11 hembras.

Exámenes realizados

Exudados vaginales: durante 21 días, las hembras se aparearon al azar con los machos en la proporción 2:1 o 1:1, a partir de las 4.30 pm, aproximadamente. A la mañana siguiente, la presencia de espermatozoides en el exudado vaginal fue estimada como evidencia de cópula, y se consideró que las hembras inseminadas estaban en el día 0 de la gestación.

Peso corporal: durante el período de tratamiento, se registraron los pesos corporales y cambios en el peso de los machos y las hembras, una vez a la semana. Además, las hembras gestantes se pesaron los días 0, 6, 13 y 21 de preñez. Durante la lactancia, las madres y las crías se pesaron los días 1, 7, 14 y 21 posparto. A las crías machos se les controló el peso hasta su sacrificio.

Consumo de alimentos: se calculó al menos una vez cada semana (excepto durante el apareo). Se midió el consumo de alimentos los días 0, 6, 13 y 21 de la gestación, y los días 1, 7, 14 y 21 de la lactancia.

Observaciones clínicas y conductuales: se observaron signos clínicos y mortalidad al menos una vez al día.

Durante el apareo se realizaron exudados vaginales diarios, se registró la duración de la gestación y la fecha de parto.

Al finalizar el período de gestación, las ratas aparentemente no preñadas fueron sacrificadas, sus úteros se colorearon con una solución (10 %) de sulfito de amonio para determinar reabsorciones mediante el método de Saleswski;²¹ igual procedimiento se siguió con las hembras paridas una vez destetadas las crías.

Se examinaron las hembras los días 21, 22 y 23 de gestación a fin de determinar la fecha y duración del parto. El día del parto se registró el número de crías vivas y muertas y su sexo para cada una de las camadas.

El primer día después del parto se anotó el número de crías muertas y vivas, se determinó su sexo, y se pesaron. Asimismo, se observaron los recién nacidos en busca de malformaciones externas y para ver si las madres estaban amamantando a sus crías. Se registró también la distancia anogenital en ambos sexos, la cual se midió solo para los machos el día 90 posnacimiento (PN). Se utilizaron los valores de las hembras el día 1 PN como controles del estudio ya que las diferencias están informadas para los machos.

A fin de evaluar el desarrollo físico durante la lactancia, se registró el número de animales que presentaron las características físicas siguientes: separación del pabellón de la oreja el día 4 después del nacimiento, crecimiento del pelo el día 10, erupción de los incisivos el día 12, abertura bien definida de las orejas el día 17, separación de los párpados el día 15, descenso de los testículos el día 25 y abertura de la vagina el día 37.²² La presencia de estas dos últimas características constituye un índice de madurez sexual. También se registró la retención de tetillas en los machos el día 13 y la separación prepuccial comenzando el día 38.

Estudios terminales: tras el parto de las hembras, los machos parentales se sacrificaron, anestesiados bajo atmósfera de éter y posteriormente desangrados por la aorta abdominal. Las hembras parentales se sacrificaron tras el destete de las crías.

Las hembras se sacrificaron al terminar las observaciones físicas y conductuales. En el caso de los machos, estos se sacrificaron entre los 93-105 días de nacidos, edad a la que se consideran sexualmente maduros.

Necropsia y exámenes histopatológicos: pasados los 90 días de vida, se seleccionaron al azar 10 camadas del grupo control de las crías machos y todas las correspondientes al finasteride. En la necropsia se examinó el contenido de las cavidades abdominal, torácica y craneana. Se pesaron los órganos y tejidos siguientes: hígado, adrenales, testículos, epidídimos, próstata ventral, vesículas seminales (con glándulas coagulantes y fluido seminal), músculo bulbocavernoso elevador del ano (BCEA) y glándulas bulbouretrales. De ellos, se tomaron muestras de los testículos, epidídimos y la próstata ventral, las cuales se fijaron en formaldehído al 10 % tamponado, se incluyeron en parafina y las secciones se colorearon con hematoxilina y eosina para su posterior observación en un microscopio Olympus BH-2. Se realizó un análisis porcentual del peso de los órganos.

Análisis estadístico: la camada se tomó como unidad experimental. La media y desviación estándar del grupo se calcularon a partir de las medias de cada camada.

Las variables continuas (peso corporal, consumo de alimento, peso relativo de órganos, tamaño de la camada al nacer y número de crías/total de vivos en los días 1, 7, 14 y 21 de la lactancia) se compararon con la prueba de Levene, y de existir

homogeneidad de varianza entre los grupos, las diferencias se analizaron con un análisis de varianza (ANOVA). Si las diferencias resultaban significativas, se evaluaban con la prueba de Tukey. Por el contrario, de no existir homogeneidad de varianza, se utilizó la prueba de Kruskal-Wallis para determinar si los efectos de los tratamientos eran similares, lo cual se aplicó al análisis de la distancia anogenital. Las variables categóricas (incidencia de malformaciones, frecuencias de individuos que presentaban determinado parámetro de desarrollo físico) se analizaron con la prueba chi cuadrado. Ambas pruebas fueron de 2 colas y los sexos se evaluaron independientemente. El análisis estadístico se realizó con el paquete de programas STATISTICA, StatSoft, Inc. (2003), versión 6 y el nivel de significación establecido fue $\alpha = 0,05$.

RESULTADOS

El tratamiento con finasteride (10 mg/kg), durante los días 12 al 21 a ratas hembras gestadas, no indujo signos clínicos de toxicidad, mortalidad, ni afectó la ganancia de peso corporal ni el consumo de alimento en los animales tratados durante la gestación y la lactancia. De igual modo, no modificó la duración de la gestación, el número de ratas preñadas, de madres que parieron crías vivas, de las que lactaron a sus crías y los índices de gestación. Por otra parte, no se encontraron diferencias significativas en la viabilidad de las crías (número de fetos vivos y muertos al nacer y cantidad de crías vivas por sexo los días 1, 4, 7, 14 y 21 de la lactancia), ni se observaron alteraciones macroscópicas en las crías nacidas muertas y el peso de las crías hasta el día 91 posparto entre controles y tratados.

Sin embargo, el tratamiento con finasteride redujo significativamente el número de animales con descenso de los testículos el día 21, único indicador de desarrollo físico, sensorial y de reflejo afectado ([tabla 1](#)), lo que evidencia una acción selectiva del finasteride sobre el sistema genital masculino. En consonancia con este resultado, la separación prepucial también fue retrasada por el finasteride a los días 40 y 45 PN y se redujo significativamente la distancia anogenital en los machos recién nacidos de manera marcada e irreversible ([tabla 2](#)).

Tabla 1. Desarrollo físico, sensorial y de los reflejos de las crías durante la lactancia

	Control	Finasteride
Separación de las orejas el día 4	199/199	61/61
Enderezamiento en superficie el día 4	127/199	45/61
Crecimiento de pelo el día 7	199/199	60/60
Geotaxis negativa el día 10	199/199	60/60
Erupción de los incisivos el día 12	187/199	60/60
Enderezamiento en el aire el día 14	135/199	33/60
Separación de los párpados el día 15	199/199	60/60
Abertura de las orejas el día 17	199/199	60/60
Respuesta auditiva el día 17	199/199	60/60
Respuesta visual el día 17	198/199	60/60
Reflejo corneal el día 20	199/199	60/60
Reflejo parpebral el día 20	199/199	60/60
Reflejo pupilar el día 21	199/199	60/60
Descenso de los testis el día 25	97/97	29/31*
Abertura de la vagina el día 37	101/102	28/29

* $p < 0,05$, prueba de chi cuadrado.

La frecuencia de crías machos tratadas *in utero* con finasteride, con malformaciones externas fue del 100 %. Las crías machos presentaron rasgos feminizados como retención de tetillas (100 %), reducción de la distancia anogenital (90,3 %) y presencia de hendidura prepucial (83,9 %). Además, 2 animales tratados con finasteride presentaron testículos ectópicos (6,5 %), difiriendo significativamente del control ([tabla 3](#)).

Tabla 3. Malformaciones externas en las crías machos

	Control	Finasteride
Retención de tetillas (día 13 PN)	0/97* (0 %)	31/31± (100 %)
Disminución de la distancia anogenital	0/97 (0 %)	28/31± (90,3 %)
Hendidura prepucial	0/97 (0 %)	26/31± (83,9 %)
Testículos ectópicos	0/97 (0 %)	2/31± (6,5 %)

*No. positivos/examinados (%).

† $p < 0,05$, ‡ $p < 0,001$, prueba de chi cuadrado.

Los daños inducidos por el tratamiento de finasteride *in utero* pudieron ser observados en machos de 90 días tomando como criterio el grado de maduración de órganos dependientes de T. Los animales tratados con finasteride evidencian una reducción significativa en relación con los controles, del peso de los epidídimos, la próstata ventral, las vesículas seminales, el músculo BCEA y la vesícula seminal-glándula coagulante ([tabla 4](#)).

DISCUSIÓN

En el presente estudio, la administración prenatal de finasteride (10 mg/kg) en el período de diferenciación sexual produjo cambios en la distancia anogenital, la retención de las tetillas y en la separación prepucial. También se corroboraron malformaciones del tracto reproductivo de la rata macho, como hendidura prepucial, testis ectópicos y atrofia de la próstata y otros órganos sexuales accesorios, lo cual constituye una evidencia de que la dosis administrada, durante este período, inhibió la conversión de T a DHT en los fetos machos.

Los últimos 10 días de la gestación (12 al 21) constituyen un período crítico en el desarrollo del sistema reproductor masculino en ratas.¹¹ Está descrito que el finasteride induce alteraciones significativas en el desarrollo órganos y tejidos dependientes de la acción de la DHT y T en su maduración y desarrollo. La exposición prenatal al finasteride produce una disminución significativa y permanente de la distancia anogenital, incrementa la retención de tetillas, la incidencia de hendidura prepucial y testículos ectópicos, fenómeno descrito para el finasteride¹¹ y otros antidrógenos.²³⁻²⁵

La exposición *in utero* de diferentes antagonistas de los receptores androgénicos como la flutamida y el vinclozolin, inducen una alta incidencia de feminización de los machos, caracterizada fundamentalmente por un incremento en la frecuencia de retención permanente de tetillas.²³⁻²⁶

Por otra parte, la exposición prenatal a finasteride induce un incremento de testículos ectópicos. El descenso normal de los testículos es dependiente de los niveles de DHT, por lo que la inhibición de la conversión de T a DHT desempeña una función importante en este evento.⁹

En este estudio se observó una significativa reducción de la próstata ventral, lo cual está condicionado al hecho de que el desarrollo de la próstata depende de la formación local de DHT durante la gestación.²⁷ Este efecto está bien documentado para el finasteride (10-320 mg/kg).^{2,11,13} Sin embargo, en esta investigación se observó una reducción del peso de los epidídimos en los animales expuestos a finasteride de modo significativo en relación con el control, efecto que no había sido reportado con anterioridad.

Las vesículas seminales (con la glándula coagulante) evidenciaron una reducción significativa de su peso en los animales expuestos a finasteride. Estudios farmacológicos han demostrado que la inhibición de la actividad de la 5 α -reductasa se asocia a una inhibición del crecimiento de las vesículas seminales.²⁸

La exposición *in utero* del finasteride disminuyó el peso del músculo BCEA. Este efecto es consistente con los de otros antiandrógenos como la flutamida, procymidona, vinclozolin y linuron.^{23,25,29}

Esta disminución de peso de órganos sexuales accesorios es consecuencia de trastornos en su desarrollo por la inhibición fetal de la conversión de T en DHT, efecto bien documentado para el finasteride y otros antiandrógenos, como el vinclozolin y la flutamida.¹³

Los resultados obtenidos coinciden con lo descrito para los inhibidores de la 5 α -reductasa cuando son administrados en el período gestacional, los cuales inducen alteraciones significativas en la maduración y formación de los tejidos dependientes de la DHT durante el desarrollo fetal. Por lo que se puede concluir que el finasteride a dosis de 10 mg/kg administrado en ratas (del día 12 al 21 de la gestación) puede ser empleado como control positivo en estudios de reproducción.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Berman DM, Tian H, Russell DW. Expression and regulation of steroid 5 α -reductase in the urogenital tract of the fetal rat. *Mol Endocrinol*. 1995;9:1561-70.
2. Clark RL, Anderson CA, Prahalada S, Robertson RT, Lochry EA, Leonard YM, et al. Critical developmental periods for effects on male rat genitalia induced by finasteride, a 5 alpha-reductase inhibitor. *Toxicol Appl Pharmacol*. 1993;119(1):34-40.
3. Imperato-McGinley J, Binienda Z, Arthur A, Mininberg DT, Vaughan ED, Quimby FW. The development of a male pseudohermaphroditic rat using an inhibitor of the enzyme 5 α -reductase. *Endocrinology*. 1985;116:807-12.
4. Veyssiere G, Berger M, Jean-Faucher C, Turckheim M de, Jean C. Testosterone and dihydrotestosterone in sexual ducts and genital tubercle of rabbit fetuses during sexual organogenesis: effects of fetal decapitation. *J Steroid Biochem*. 1982;17:149-54.
5. Wilson JD, Lasnitzki I. Dihydrotestosterone formation in fetal tissues of the rabbit and rat. *Endocrinology*. 1971;89:659-68.
6. Imperato-McGinley J, Binienda Z, Gedney J, Vaughan ED. Nipple differentiation in fetal male rats treated with an inhibitor of the enzyme 5 α -reductase: definition of a selective role for dihydrotestosterone. *Endocrinology*. 1986;118:132-7.
7. Kratochwil K. Development and loss of androgen responsiveness in the embryonic rudiment of the mouse mammary gland. *Dev Biol*. 1977;61:358-65.
8. Gormley GJ, Stoner E, Bruskewitz RC. The effect of finasteride in men with benign prostatic hyperplasia. *N Engl J Med*. 1992;327:1185-91.
9. McConnell JD, Wilson JD, George FW, Geller J, Pappas F, Stoner E. Finasteride, an inhibitor of 5 α -reductase, suppresses prostatic dihydrotestosterone in men with benign prostatic hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab*. 1992;74:505-8.

10. Boyle P, Gould AL, Roehrborn CG. Prostate volume predicts outcome of treatment of benign prostatic hyperplasia with finasteride: meta-analysis of randomized clinical trials. *Urology*. 1996;48:398-405.
11. Bowman CJ, Barlow NJ, Turner KJ, Wallace DG, Foster PM. Effects of *in utero* exposure to finasteride on androgen-dependent reproductive development in the male rat. *Toxicol Sci*. 2003;74(2):393-406.
12. Hib J, Ponzio R. The abnormal development of male sex organs in the rat using a pure antiandrogen and a 5 alpha-reductase inhibitor during gestation. *Acta Physiol Pharmacol Ther Latinoam*. 1995;45(1):27-33.
13. Imperato-McGinley J, Sanchez RS, Spencer JR, Yee B, Vaughan ED. Comparison of the effects of the 5 alpha-reductase inhibitor finasteride and the antiandrogen flutamide on prostate and genital differentiation: dose-response studies. *Endocrinology*. 1992;131(3):1149-56.
14. Anderson CA, Clark RL. External genitalia of the rat: normal development and the histogenesis of 5 alpha-reductase inhibitor-induced abnormalities. *Teratology*. 1990;42(5):483-96.
15. Clark RL, Antonello JM, Grossman SJ, Wise LD, Anderson C, Bagdon WJ, et al. External genitalia abnormalities in male rats exposed *in utero* to finasteride, a 5 alpha-reductase inhibitor. *Teratology*. 1990;42(1):91-100.
16. Kolasa A, Marchlewicz M, Wenda-Rozewicka L, Wiszniewska B. Morphology of the testis and the epididymis in rats with dihydrotestosterone(DHT) deficiency. *Rocz Akad Med Bialymst*. 2004;49(Suppl 1):117-9.
17. Cukierski MA, Sina JL, Prahalada S, Wise LD, Antonello JM, Mc Donald JS, et al. Decreased fertility in male rats administered the 5 alpha-reductase inhibitor, finasteride, is due to deficits in copulatory plug formation. *Reprod Toxicol*. 1991;5(4):353-62.
18. Wise LD, Minsker DH, Cukierski MA, Clark RL, Prahalada S, Antonello JM, et al. Reversible decreases of fertility in male Sprague-Dawley rats treated orally with finasteride, a 5 alpha-reductase inhibitor. *Reprod Toxicol*. 1991;5(4):337-46.
19. George FW, Johnson L, Wilson JD. The effect of a 5 alpha-reductase inhibitor on androgen physiology in the immature male rat. *Endocrinology*. 1989;125(5):2434-8.
20. Mc Connell JD, Roehrborn CG, Bautista OM, Andriole GL, Dixon CM, Kusek JW, et al. The long-term effect of doxazosin, finasteride, and combination therapy on the clinical progression of benign prostatic hyperplasia. *N Engl J Med*. 2003;349:2387-98.
21. Salewski E. Färbemethode zum makroskopischen Nachweis von Implantationsstellen am Uterus der Ratte. *Naunyn-Schmiedeberg Arch Exp Pathol Pharmacol*. 1964;247:367.
22. Austisier C. Behavioural reproductive toxicology: Regulatory requirements, technical problems, data interpretation. What attitude to adopt? In: Assandri A, Bussi

R, Fumero S, editors. Topics in Reproductive Toxicology RB Meetings 2. Ivrea: RBM; 1987. p. 282-8.

23. Barlow NJ, McIntyre BS, Foster PMD. Permanent alteration of anogenital distance and nipple retention in male rats exposed to di(n-butyl) phthalate *in utero*. Toxicol Sci. 2002;66:233.

24. McIntyre BS, Barlow NJ, Foster PMD. Androgen mediated development in male rat offspring exposed to flutamide *in utero*: permanence and correlation of early postnatal changes in anogenital distance and nipple retention with malformations in androgen-dependent tissues. Toxicol Sci. 2001;62:236-49.

25. McIntyre BS, Barlow NJ, Foster PMD. Male rats exposed to linuron *in utero* exhibit permanent changes in anogenital distance, nipple retention, and epididymal malformations that result in subsequent testicular atrophy. Toxicol Sci. 2002;65:62-70.

26. Gray LE, Ostby J, Monosson E, Kelce WR. Environmental antiandrogens: Low doses of the fungicide vinclozolin alter sexual differentiation of the male rat. Toxicol Ind Health. 1999;15:48-64.

27. George FW, Peterson KG. 5 α -Dihydrotestosterone formation is necessary for embryogenesis of the rat prostate. Endocrinology. 1988;122:1159-64.

28. Blohm TR, Laughlin ME, Benson HD. Pharmacological induction of 5 α -reductase deficiency in the rat: Separation of testosterone-mediated and 5 α -dihydrotestosterone-mediated effects. Endocrinology. 1986;119:959-66.

29. Ostby J, Kelce WR, Lambright C, Wolf CJ, Mann P, Gray LE . The fungicide procymidone alters sexual differentiation in the male rat by acting as an androgen-receptor antagonist *in vivo* and *in vitro*. Toxicol Ind Health. 1999; 15:80-93.

Recibido: 2 de julio de 2011.

Aprobado: 8 de agosto de 2011.

Ariadne Gutiérrez Martínez. Centro de Productos Naturales, Centro Nacional de Investigaciones Científicas (CNIC). Calle 198 entre 19 y 21, Atabey, municipio Playa, La Habana, Cuba. Apartado Postal 6880, Correo electrónico: ariadne.gutierrez@cnic.edu.cu

Tabla 2. Separación prepucial y distancia anogenital de las crías machos expuestas *in utero*

	Separación prepucial*		Distancia anogenital (mm)	
	Control	Finasteride	Control	Finasteride
Día 1	-	-	4,05 ± 0,05	2,55 ± 0,04 ⁺
Día 38	1/96	0/31	-	-
Día 40	14/96	0/31 ⁺	-	-
Día 45	82/96	17/31 [‡]	-	-
Día 50	96/96	31/31	-	-
Día 55	96/96	31/31	-	-
Día 90	-	-	43,33 ± 0,14	34,45 ± 0,22 [§]

*No. positivos/examinados ⁺ p < 0,05, [‡] p < 0,001, prueba de chi cuadrado.

[§] p < 0,001, comparación con el grupo control. ANOVA.

[Regresar](#)

Tabla 4. Relación peso de órganos/peso corporal de ratas machos de 90 DPN expuestas *in utero* al tratamiento. (Media $\pm$ desviación estándar)

Parámetros	Control	Finasteride 10 mg/kg
Hígado	3,24 $\pm$ 0,38	3,54 $\pm$ 0,41
Glándulas adrenales	0,011 $\pm$ 0,003	0,011 $\pm$ 0,002
Testículo derecho	0,34 $\pm$ 0,04	0,32 $\pm$ 0,07
Testículo izquierdo	0,34 $\pm$ 0,04	0,32 $\pm$ 0,07
Epidídimo derecho	0,122 $\pm$ 0,011	0,110 $\pm$ 0,022*
Epidídimo izquierdo	0,121 $\pm$ 0,014	0,110 $\pm$ 0,020*
Próstata ventral	0,127 $\pm$ 0,024	0,085 $\pm$ 0,020***
Vesículas seminales y GC	0,413 $\pm$ 0,071	0,327 $\pm$ 0,078***
Músculo BCEA	0,257 $\pm$ 0,025	0,146 $\pm$ 0,036***
Glándulas bulbouretrales	0,028 $\pm$ 0,004	0,023 $\pm$ 0,005

* $p < 0,05$; ** $p < 0,001$, comparación con el grupo control. ANOVA.
Músculo BCEA: músculo bulbocavernoso elevador del ano, GC: glándula coagulante.

[Regresar](#)