

# Terrenos Fértiles para la Investigación

Efectos  
Ambientales en la  
Reproducción  
Humana

**E**n un mundo cuya población excede los 6.500 millones, el descenso de la fertilidad humana podría no parecer un problema crítico. Después de todo, la sobrepoblación ha sido una preocupación mundial durante décadas. La disminución de las tasas de fertilidad en países más avanzados refleja en gran medida el nuevo rol de las mujeres y su creciente presencia en el lugar de trabajo; la disminución de fertilidad puede deberse en parte a la tendencia moderna a aplazar la maternidad hasta más tarde en la vida, cuando la fertilidad declina naturalmente. Pero esto no explica el hecho que, de acuerdo al informe del CDC de diciembre de 2005 sobre la Encuesta Nacional sobre Crecimiento de la Familia (NSFG), el segmento de crecimiento más rápido de las mujeres de EE. UU. con fecundidad disminuida (la capacidad de concebir y llevar un hijo a término) es el de las menores de 25.

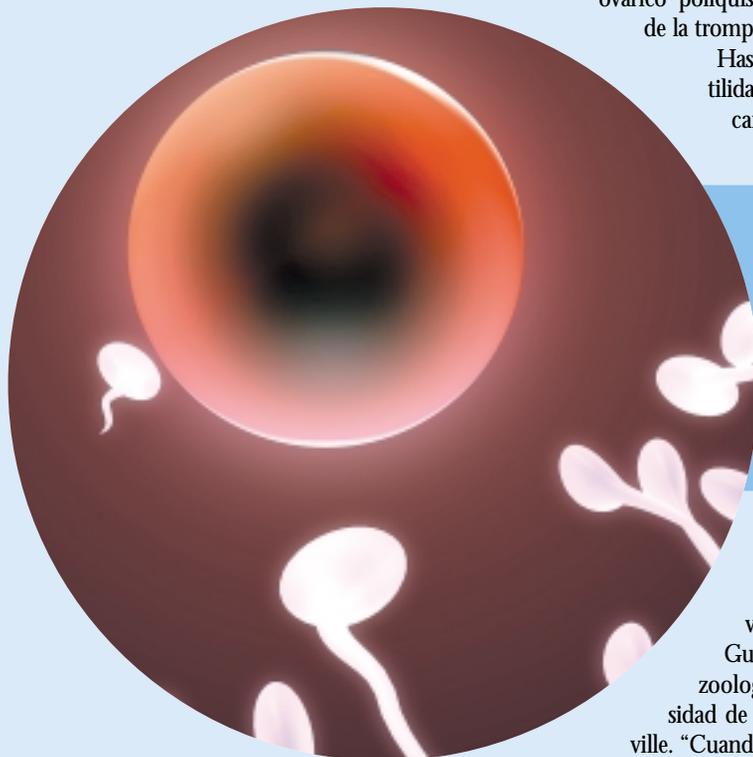
La creciente incidencia de los factores de salud que perjudican la fertilidad tales como la obesidad, probablemente juegan también un rol importante. Indicios derivados de evaluaciones de exposición ambiental, estudios de fauna silvestre, y estudios de animales y seres humanos sugieren factores adicionales: la exposición a bajas concentraciones de contaminantes ambientales tales como ftalatos,

vez solamente sugerida de manera imprecisa, en aproximadamente un 90% de los casos y puede ser multifactorial en un 25% de los casos. Los factores masculinos incluyen bajo recuento y anomalías de los espermios, así como morfología alterada y baja motilidad. Los factores femeninos se derivan de problemas de ovulación tales como falla ovárica prematura (menopausia prematura), irregularidades de la tiroides, síndrome ovárico poliquístico y obstrucción de la trompa de Falopio.

Hasta un 10% de infertilidad no puede explicarse médicamente.

más elevadas asociadas con la falta de acceso a atención médica. Con base en el informe de 2005 de la NSFG, aproximadamente un 12% de las parejas estadounidenses experimentaron problemas de fecundidad en 2002. Esto es un 20% de aumento con respecto a los 6,1 millones de parejas que informaron incapacidad para tener niños en 1995.

Sin embargo, determinar si acaso la infertilidad está realmente aumentando es más complicado que lo que estas cifras sugieren. En un trabajo publicado en la edición de septiembre de 2006 de *Fertility and Sterility*, David Guzick y Shanna Swan de la Escuela de Medicina y Odontología de la



**El lado de ella.** Los factores femeninos de la infertilidad parten desde problemas de ovulación, irregularidades de la tiroides, síndrome del ovario poliquístico y obstrucción de la trompa de Falopio. La tendencia entre las mujeres a retrasar el inicio de la familia también ha impactado las tasas de fertilidad.

bifenilos policlorados (PCBs), dioxinas, pesticidas, y otros productos químicos pueden estar socavando sutilmente nuestra capacidad de reproducción.

Como lo reconoce la Sociedad Americana de Medicina Reproductiva, la infertilidad es una enfermedad biológica que perjudica la capacidad de una pareja para lograr un embarazo viable. Puede ser causada por problemas hormonales, ováricos, uterinos, urológicos y otras condiciones médicas. Entre los factores conocidos de riesgo se incluyen la edad avanzada, sobrepeso o déficit de peso, falta de ejercicio, hábito de fumar, abuso de alcohol y drogas, enfermedades de transmisión sexual y nutrición deficiente.

De acuerdo con la Sociedad Americana de Medicina Reproductiva, una causa médica de infertilidad puede ser identificada o tal

La fertilidad trasciende el sistema reproductivo, señala Louis Guillette, profesor de zoología de la Universidad de Florida en Gainesville. “Cuando se habla acerca de infertilidad, literalmente se está hablando acerca de probablemente cada sistema del cuerpo—la infertilidad es una señal integrada de todos estos diferentes sistemas—”, explica. “Tratar de determinar qué sistema, o más probablemente qué múltiples sistemas han sido alterados, llevando a ese fenómeno, es un trabajo muy complejo”.

Generalmente se dice que hay infertilidad cuando una pareja no logra un embarazo después de tratar de concebir por al menos un año (o seis meses si la mujer tiene más de 35 años). Según el informe de la OMS *Prácticas Actuales y Controversias en la Reproducción Asistida* del 2001, se estima que al menos 80 millones de personas alrededor del mundo están afectadas por infertilidad. Las tasas de infertilidad oscilan desde menos de 5% a más de 30%, dependiendo del lugar y cómo se define la infertilidad, con las tasas

Universidad de Rochester, observaron que la “fecundidad disminuida” tal como la define el NSFG implica una disminución de la fertilidad, pero el mismo estudio también mostró que la fertilidad, definida ahí como una mujer casada capaz de embarazarse dentro de 12 meses, ha aumentado. La ausencia de información definitiva puede frustrar tanto a las parejas que experimentan problemas de fertilidad como a los expertos. “Parece haber más en ello que lo que puede explicar el conocimiento tradicional acerca de los impactos”, dice Joseph Isaacs presidente y ejecutivo principal de RESOLVE: La Asociación Nacional de la Infertilidad. “Como grupo defensor de los pacientes, creemos que se necesita más investigación de los impactos ambientales. Nosotros tememos que las futuras generaciones pueden estar en riesgo debido a exposiciones a sustancias tóxicas ya *in utero*”.

### Fundamentos de la fertilidad

El potencial reproductivo de una persona comienza poco después de su propia concepción. Basándose en la herencia cromosómica del embrión, se crean señales hormonales para dirigir la estructura y función del tracto

reproductivo. El desarrollo normal depende de un correcto equilibrio de señales de andrógeno y estrógeno entregadas en los momentos apropiados.

El desarrollo fetal puede ser alterado por factores externos como lo demuestra la experiencia humana con estrógeno sintético dietilstilbestrol (DES), prescrito para impedir el aborto espontáneo entre 1947 y 1971. La droga no afectó a las madres y no bajó la incidencia de abortos espontáneos, de hecho, la aumentó significativamente. También indujo cambios en el tracto reproductivo en desarrollo de los hijos de sexo femenino.

En la edición del 15 de abril de 1971 del *New England Journal of Medicine*, se informó que en las hijas con exposición prenatal al DES había aumentado significativamente la incidencia de cáncer vaginal, el que es normalmente bastante raro y virtualmente desconocido en mujeres jóvenes antes del DES. La investigación posterior reveló anomalías estructurales de los tractos repro-

los Estados Unidos, y mostraron una declinación aún más fuerte entre los hombres europeos. Otros estudios han encontrado disminuciones para áreas específicas o ninguna declinación en absoluto.

“Pienso que la evidencia a través de los estudios está mezclada”, dice Russ Hauser, profesor asociado de epidemiología ambiental y ocupacional de la Escuela de Salud Pública de Harvard. “Los estudios históricos no fueron diseñados para explorar esta interrogante. No fue que alguien comenzó hace cuarenta o cincuenta años a diseñar un estudio para ver cómo la calidad del semen iba a cambiar con el tiempo.” Se van a producir limitaciones en los datos debido a ello, explica, de manera que es difícil determinar si acaso existe una verdadera tendencia temporal. “Sin embargo”, agrega, “los datos sugieren que existen diferencias geográficas en calidad de semen entre los países y entre regiones dentro de los países”.

**El lado de él.** La infertilidad masculina puede derivarse de factores tales como bajo recuento de espermios y anomalías espermáticas incluyendo morfología alterada y baja movilidad. Hasta un 10% de infertilidad no puede explicarse médicamente.

ductivos de estas mujeres y efectos en sus hijos de sexo masculino incluyendo aumento del riesgo de criptorquidea (testículos no descendidos) y bajo recuento de espermios.

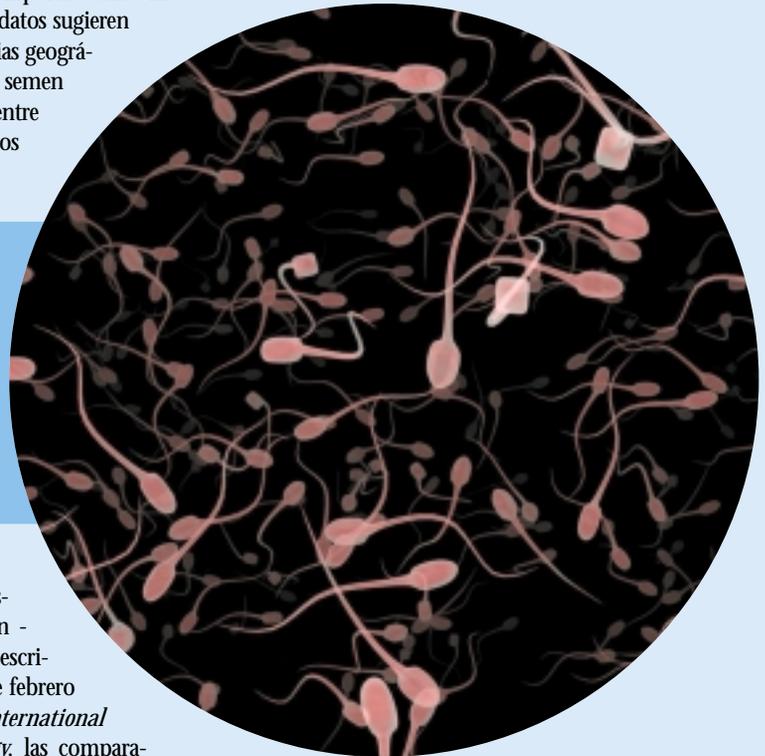
El estudio de disruptores endocrinos ha generado preocupación acerca de los efectos reproductivos de la exposición a ciertos compuestos ambientales que afectan el sistema endocrino vía mecanismos estrogénicos, androgénicos, antiandrogénicos y anti-tiroideos. Un informe clave fue un análisis de septiembre de 1992 del *British Medical Journal* que mostró disminución significativa en el recuento de espermios en muchos países entre 1938 y 1990. Los hallazgos fueron controvertidos debido a que los estudios revisados emplearon diseños y métodos inconsistentes. Sin embargo, en octubre de 1997, un análisis publicado en *EHP* por Swan y otros confirmó estos hallazgos en varones en

Según Niels Skakkebæk del Rigshospitalet en Copenhague y colegas que escriben en la edición de febrero de 2006 del *International Journal of Andrology*, las comparaciones de la calidad del semen entre poblaciones de hombres europeos ha revelado que hasta un 30% de hombres jóvenes daneses tiene bajo recuento de espermios y otro 10% puede ser infértil. Dinamarca tiene también una tasa inusualmente alta de cáncer testicular. Las tasas han estado aumentando en muchos países en los últimos 50 años, pero la danesa es notoriamente más alta, por ejemplo, cuatro a cinco veces más alta que la tasa finlandesa.

Esta diferencia llevó a los investigadores a examinar también la incidencia de la hipospa-

dia (en la cual la uretra se abre debajo del eje del pene en vez de en la punta) y criptorquidea. No solamente ambos desórdenes ocurrieron más frecuentemente en niños daneses comparados con niños fineses, sino que las tasas danesas habían subido en décadas recientes. Estas conclusiones como un todo inspiraron a Skakkebæk y colegas a proponer, en la edición de mayo de 2001 de *Human Reproduction*, un desorden superior, el síndrome de disgenesia testicular (TDS), en el cual la alteración del desarrollo testicular en la vida fetal establece el escenario para la hipospadia, criptorquidia, cáncer testicular y reducción de la calidad del semen.

Es razonable sospechar que podría haber un corolario femenino para el TDS. “Real-



mente no tenemos buenas razones para esperar que las mujeres sean tan sensibles a los agentes químicos ambientales como lo son los hombres”, dice Jens Peter Bonde, profesor de medicina ocupacional en el Århus University Hospital en Copenhague. Él señala que es más fácil estudiar la fertilidad masculina porque los hombres pueden proveer fácilmente muestras de semen. “Esa es una razón básica por qué se ha centrado tanta atención en los hombres, pero desde un punto de vista biológico uno esperaría que el sistema repro-

ductor femenino también pudiera ser vulnerable”, dice Bonde.

Según Guillette, otro obstáculo es el dogma aceptado, pero no probado, de que un embrión se desarrollará como una mujer normal a menos que exista cualquier señal hormonal para convertirse en hombre. “No ha sido un área en que se hayan efectuado importantes cantidades de trabajo. Ciertamente hay muy buen trabajo, pero no ha generado la misma cantidad de literatura que uno ve acerca del desarrollo de los testículos y el sistema reproductor masculino”, afirma.

Uno de los pocos estudios epidemiológicos que vinculan la exposición humana de bajo nivel a un contaminante ambiental con un punto final específico, fue la investigación de exposición prenatal al ftalato de Swan y colegas, publicado en la edición de agosto de 2005 de *EHP*. Sus resultados sugirieron un cambio sutil en el desarrollo de niños —un acortamiento del índice anogenital (la distan-

posición prenatal verificada a un resultado específico.

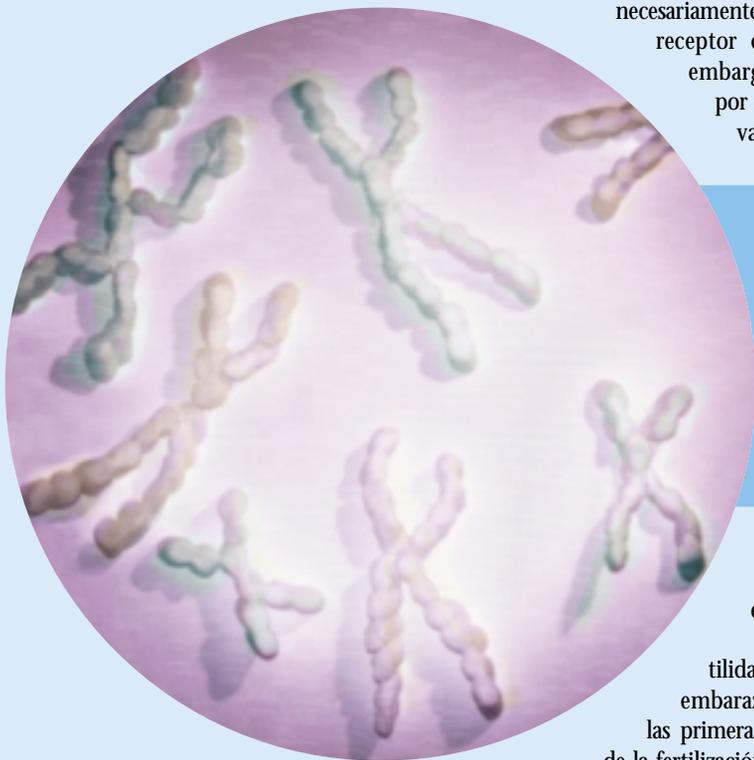
### ¿Hallazgos Animales a Preocupaciones Humanas?

Se han observado consecuencias de alterar el medio hormonal normal en la fauna silvestre. Examinando caimanes en los lagos contaminados del norte de Florida, el grupo de Guillette ha observado una función alterada de los ovarios y testículos, tamaño menor del pene y anomalías que se extienden a la glándula tiroides, hígado y sistema inmunológico. Una gran cantidad de literatura detalla los efectos reproductivos en los peces, anfibios, y reptiles relacionados con su exposición a disruptores endocrinos. También se ha visto evidencia de estos efectos en mamíferos salvajes como los osos polares y focas. Experimentos efectuados con animales en laboratorio han confirmado estos hallazgos de la fauna silvestre, demostrando que los efectos no son necesariamente por alteración del receptor de esteroides, sin embargo, pero pueden, por ejemplo, ser observados en síntesis

estudios en ratones han arrojado alguna luz sobre los posibles contribuyentes ambientales a esta condición.

Durante una investigación de los incrementos de la tasa de aneuploidia relacionada con la edad realizada en 1998, Patricia Hunt, profesora de biociencias moleculares y biólogo de la reproducción en la Universidad del Estado de Washington, y sus colegas se asombraron al ver un repentino aumento de la tasa en su colonia de ratones. Una investigación reveló correlación entre el daño a las jaulas plásticas de los ratones y la anomalía cromosómica. Un examen más a fondo implicó al Bisfenol A (BPA), un supuesto estrógeno ambiental empleado en la fabricación de plásticos, como potencial agente causante. En un estudio publicado en la edición del 1 de abril de 2003 de *Current Biology*, los investigadores reprodujeron la exposición experimentalmente y encontraron que el BPA alteraba la adecuada segregación de los cromosomas durante la meiosis del oocisto.

Una extensión de esta investigación ha finalizado con resultados —no publicados aún— sorprendentes, y Hunt espera que la línea de investigación pueda extenderse a los seres humanos. “Una de las cosas que mi



**El lado salvaje.** Los estudios de los efectos en la salud reproductiva de animales y fauna salvaje, incluyendo datos de aneuploidia en ratones, pueden ayudar a generar conocimiento sobre efectos humanos. Aunque el sistema reproductivo es altamente conservado a través de las especies, las diferencias en exposición, metabolismo y anatomía hacen imposible las comparaciones directas entre las especies.

alterada y control de hormonas endógenas.

El estudio de fertilidad también abarca embarazo, especialmente las primeras semanas después de la fertilización. La pérdida temprana del embarazo es normalmente bastante alta en los seres humanos, con aproximadamente un 30% de embarazos que terminan en aborto espontáneo en las primeras 6 semanas. Una causa frecuente del aborto espontáneo es aneuploidia, un número incorrecto de cromosomas en el embrión, y

nueva investigación sobre el BPA me ha hecho preguntarme es si podría o no haber efectos ambientales que cambiarían la frecuencia o que, en poblaciones específicas, pudiera causar diferencias notorias en aneuploidia”, dice ella.

Hunt señala que es difícil conocer el número exacto de casos de aneuploidia humana. “No podemos conocer la pérdida que ocurre antes de la implantación, pero suponemos que hay bastantes, basándonos en lo que podemos ver y en lo que pensamos debe suceder”, dice. Pero no puede saberse si ha habido un aumento en aneuploidia con el paso del tiempo. “Los estudios de aneuploidia

cia entre el ano y el escroto, dividido por el peso— asociado con exposición pre-natal a varios ftalatos. Esta conclusión no es predictor de fertilidad en el futuro y necesita confirmación, pero vale la pena mencionarlo como el primer estudio que vincula la ex-

humana se realizaron principalmente en los años 70 y principios de los 80" dice Hunt. "¿Es esta tasa de aneuploidia la misma en todas las poblaciones?" Hasta donde sabemos, ha sido así, al menos en esos estudios previos. Pero, ¿es la tasa la misma de entonces? No podemos saber. No podremos ver un aumento espectacular en abortos espontáneos cromosómicamente anormales, porque esa clase de estudios no se está realizando actualmente".

Proyectar los estudios de animales a la salud humana es, sin embargo, un desafío.

Futuras Familias financiado por EPA, del cual Swan es el investigador principal, ella y sus colegas vieron reducciones significativas en la concentración del semen, movilidad, y espermios móviles totales en hombres de Columbia, Missouri, comparado con hombres en Nueva York, Minneapolis y Los Angeles. En un estudio de seguimiento en profundidad en el que se compararon variables entre los hombres

razón por la que fuimos a Groenlandia y Suecia, donde se sabe que los pescadores tienen niveles de exposición muy altos; nosotros tenemos otras poblaciones con bajos

**Una mirada al interior.** Comprender que la salud reproductiva de una persona puede estar vinculada a la más temprana de las exposiciones, posiblemente incluso exposiciones del padre o madre antes de la concepción, señala la necesidad crítica de dilucidar los efectos en la salud de los agentes químicos ambientales.

Genéticamente hablando, el sistema reproductor es altamente preservado a través de las especies, haciendo probable que las respuestas a los inputs sean similares. Pero las diferencias en exposición de las especies, metabolismo y anatomía impiden hacer una comparación directa.

"Los estudios de la fauna silvestre no pueden relacionarse con los humanos uno a uno", dice Guillelte. "Si, por ejemplo, uno está mirando el funcionamiento del ovario, o el funcionamiento del cerebro y hormonas, o incluso los genes que parecen verse involucrados en la proliferación, el crecimiento del útero o el desarrollo de un huevo, ellos están increíblemente preservados". Explica que si se ven problemas en estos animales a cierto nivel, y los investigadores pueden identificar los mecanismos que están siendo responsables de dichas anomalías, entonces es posible plantear que los humanos también pueden estar siendo afectados, incluso si éstos están expuestos en una manera ligeramente diferente.

### Preocupación Mundial

Las diferencias geográficas pueden sugerir exposiciones ambientales que necesitan investigación, escribió Swan en un trabajo publicado en la edición de febrero de 2006 de *Seminars in Reproductive Medicine*. Por ejemplo, en la primera fase del Estudio para

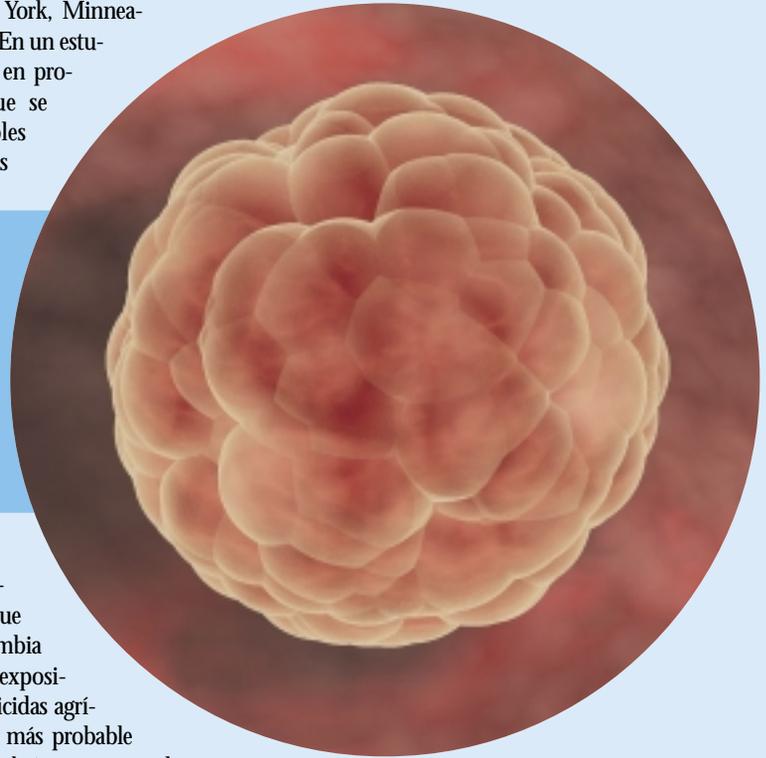
de Columbia y Minneapolis, el investigador descubrió que el grupo de Columbia había tenido una exposición más alta a pesticidas agrícolas. Mas aún, era más probable que los hombres con bajos recuentos de espermios tuvieran niveles de metabolito de orina más elevados de los pesticidas alaclor, atrazina, metolaclor y diazinon.

Otro estudio basado geográficamente, INUENDO, investiga los riesgos para la fertilidad humana derivados de organoclorados persistentes en el ambiente. El proyecto de la Comisión Europea se centra en poblaciones árticas incluyendo pescadores suecos y los esquimales de América del Norte y Groenlandia, cuya exposición a contaminantes orgánicos persistentes tales como metabolitos DDT y PCB está entre las más altas del mundo. "Hay muchos indicios resultantes de estudios animales y de fauna silvestre, pero pocos indicios de estudios humanos que nos digan si acaso tenemos un problema o no", dice Bonde, quien se desempeña como coordinador de INUENDO. "La idea básica [detrás de INUENDO] era ir a lugares en el mundo donde sabemos que la gente tiene altos niveles de exposición a sustancias que se sospecha causan estos efectos en la fertilidad", dice Bonde. "Esa es la

niveles de exposición, que podemos usar como contraste".

Los resultados publicados en marzo de 2006 en *Human Reproduction* sugieren un mayor retraso en lograr el embarazo relacionado con concentraciones en el suero de PCB y DDE en madres y padres. Otros resultados publicados en la edición de mayo de 2006 de *EHP* sugirieron una proporción alterada de sexo en los hijos (menos niños de lo que se hubiera esperado en otras circunstancias) relacionado con exposición a PCB y DDE.

La exploración de exposiciones a múltiples compuestos es otro desafío en epidemiología ambiental. "Los individuos están expuestos a muchos ftalatos diferentes, una variedad de pesticidas persistentes y no-persistentes, diferentes patrones de congéneres PCB, así como otros productos químicos, dice Hauser. ¿Cómo tomamos toda esa información, basada en la evaluación química de la orina o la sangre, y la usamos para



asignar exposición para ese individuo a diez o doce, o muchos más compuestos distintos? dice. En la edición de abril de 2006 de *EHP*, el grupo de Hauser describió evidencia que sugiere una relación entre los PCB y ftalatos y la motilidad del espermio humano, posiblemente debido a que el PCB inhibe una enzima clave en el metabolismo del ftalato.

Los genes mismos ofrecen otra plataforma para investigación. Hugh Taylor, director del Centro para la investigación en Biología Reproductiva de Yale, dirige un equipo que investiga el rol de los genes *Hox* regulados por estrógeno que comandan el desarrollo uterino. Los investigadores inicialmente se centraron en los efectos del DES y descubrieron que el compuesto altera la expresión del gene *Hoxa10* en ratones, afectando el tipo de tejido que crece en el útero, cuello del útero y vagina. Los efectos se desencadenaron solamente con la exposición durante el desarrollo, pero no durante la adultez, y experimentos posteriores revelaron que el pesticida metoxicloro tenía efectos similares.

“Lo importante es que estos agentes realmente parecen imprimir el patrón de expresión incluso largo tiempo después que se retira el agente o no hay más exposición,” dice Taylor. “Cuando tenemos un modelo animal bien definido y conocemos los genes que son afectados, podemos comenzar a pensar acerca de evaluar esa exposición buscando cambios en la expresión del gen más precozmente y ver si tiene un efecto significativo, en vez de esperar toda una generación”.

Esta es una meta de investigación en epigenética, el estudio de cómo pueden editarse mensajes genéticos a través de la metilación u otros medios sin cambiar la secuencia del DNA. Por ejemplo, Rebecca Sokol y colegas

en la Universidad de California del Sur, están investigando si acaso la metilación del DNA en espermios podría servir como un biomarcador de exposición ambiental y un medio de evaluar fertilidad masculina. Además, un trabajo preliminar de la Universidad del Estado de Washington y el NIEHS indica que un evento epigenético en una generación puede “reprogramar” la línea germinal y afectar generaciones posteriores. En esencia, las exposiciones del bisabuelo de alguien pueden aún tener importancia hoy.

### Ampliando la Comprensión

Sería muy útil contar con la información de exposición de generaciones anteriores, señala Hunt. “Lo que realmente necesitamos son datos de generaciones pasadas y simplemente no tenemos esos datos” dice ella. “Tenemos que esperar una generación para ver. Tenemos que esperar hasta que... hombres jóvenes expuestos crezcan al punto en que podamos evaluar los recuentos espermáticos”.

Esto requerirá estudios prospectivos para determinar exposiciones tempranas. “Si usted desea dar una mirada a la fertilidad —y es difícil hacerlo— idealmente desearía hacer un estudio en el cual comience a evaluar las exposiciones ambientales antes de la concepción”, dice Hauser. “Usted tendría que identificar parejas que están pensando en intentar concebir y tratar de entender sus exposiciones ambientales, y luego seguirlos en el tiempo”.

Según Alison Carlson, miembro antiguo de El Colaborativo en Salud y el Ambiente (CHE) en Bolinas, California, hay otra necesidad que es muy básica: hacer seguimiento de las incidencias de la infertilidad y causas comunes conocidas. “Para nosotros tratar de progresar estudiando influencias ambientales en la fertilidad es realmente difícil

cuando no tenemos buenos datos de referencia”, dice ella. “No conocemos la incidencia real y tasas de prevalencia de la falla ovárica prematura y del síndrome del ovario poliquístico y muchos otros puntos finales que la gente estudia. No sabemos qué son, de manera que ¿cómo podemos estudiar tendencias y las contribuciones ambientales?”, pregunta ella.

Una exploración minuciosa de los efectos ambientales sobre la fertilidad requerirá de los conocimientos técnicos de demógrafos, epidemiólogos, clínicos, biólogos, investigadores de la fauna silvestre, genetistas, biólogos moleculares, especialistas en evaluación de exposición, toxicólogos y otros—y la discusión requiere que alguien “ponga la mesa”, dice Carlson. Un taller realizado en febrero de 2005 titulado: “Entendiendo los Contaminantes Ambientales y el Compromiso de la Fertilidad Humana: Ciencia y Estrategia” demostró que existe fervor multidisciplinario por la investigación, y una conferencia más en profundidad, la “Cumbre sobre Desafíos Ambientales para la Salud Reproductiva y Fertilidad,” co-auspiciado por CHE y la Universidad de California, San Francisco, estaba programada para el 28—30 de enero de 2007. “La reproducción es una cosa codificada tan humana, profundamente asentada y profundamente psíquica”, dice Carlson. “Es difícil no preocuparse por el compromiso de la fertilidad”.

**Julia R. Barrett**

*Artículo original en Environmental Health Perspectives • VOLUMEN 114 / NUMERO 11 / Noviembre 2006*