



THE COLLABORATIVE ON HEALTH
AND THE ENVIRONMENT

WWW.HEALTHANDENVIRONMENT.ORG
info@healthandenvironment.org

VALLOMBROSA

Traducción: Graciela Carbonetto

DECLARACION DE CONSENSO DE VALLOMBROSA SOBRE CONTAMINANTES AMBIENTALES Y SU RIESGO PARA LA FERTILIDAD HUMANA

OCTUBRE DE 2005

NB: Los términos en [tipografía azul y subrayados](#) están definidos en un Glosario de Términos y Uso de Términos específico para este documento.

Introducción

Una encuesta nacional reciente indica que el 12% de la población en edad reproductiva de Estados Unidos, vale decir unos 7,3 millones de parejas, manifiestan tener dificultades para concebir y/o para llevar a buen término un embarazo. Esto se denomina, en términos precisos, trastornos de la [fecundidad](#), pero comúnmente, la experiencia general recibe el nombre de [infertilidad](#). Las causas inmediatas de la infertilidad son muy variadas; por ejemplo, desde alteraciones en la calidad del semen, anormalidades del tracto reproductivo, obstrucción del tubo de Falopio, irregularidades hormonales/del ciclo menstrual y anovulación, hasta dificultades en la implantación del óvulo fecundado y abortos espontáneos recurrentes. Algunas personas buscan asistencia médica para la concepción y su número ha aumentado abruptamente en las últimas dos décadas. En 2002 se gastaron 2.900 millones de dólares aproximadamente en tratamientos de la infertilidad en Estados Unidos. Actualmente, alrededor de 46.000 niños (o uno de cada cien), hijos de estadounidenses, son concebidos mediante las más avanzadas [técnicas de reproducción asistida](#) (TRA).

Estos procedimientos médicos, de efectividad creciente, han ayudado a cientos de miles de parejas en todo el mundo a lograr embarazos exitosos. Sin embargo, también pueden constituir una penuria emocional y/o financiera, y frecuentemente los costos colocan a estas intervenciones fuera del alcance de las parejas que las necesitan.¹ Y para quienes están en

¹ En EE.UU., sólo 14 estados cuentan con algún tipo de mandato que exige que las aseguradoras de salud cubran u ofrezcan cobertura para los tratamientos de la infertilidad, y con mucha frecuencia esta cobertura, en el mejor de los casos, es sólo parcial.

condiciones de obtener esta ayuda, pese a su gran promesa no hay garantía de éxito: Se estima que más de la quinta parte de las parejas sometidas a tratamiento no llegan a tener un bebé tras completar los ciclos de TRA. También hay otras condiciones médicas y/o de salud mental que pueden estar asociadas a la infertilidad en la pareja que la experimenta (y hay investigaciones en curso para determinar si existe un aumento del riesgo para la salud relacionado con el tratamiento o la concepción por medio de las TRA). A la luz de todas estas consideraciones debería valorizarse altamente todo esfuerzo para minimizar las causas prevenibles de infertilidad, al igual que su tratamiento.

Es probable que la interacción de múltiples factores contribuya a los desafíos a los que se enfrenta la fertilidad biológica, entre ellos la edad, la herencia, el estilo de vida, las enfermedades subyacentes, las infecciones del tracto reproductivo y el estado nutricional. Los demógrafos han identificado al retraso voluntario del primer embarazo como uno de los factores principales. Sin embargo, los datos proporcionados por los Centros para el Control y la Prevención de las Enfermedades, de Estados Unidos, muestran que los trastornos de la fecundidad en las últimas dos décadas parecen haber aumentado en todos los grupos de edad reproductiva, pero en forma mucho más intensa en las mujeres *más jóvenes* (menos de 25 años). Estos datos, sumados a la cada vez más amplia literatura [epidemiológica](#) y a los resultados de numerosas investigaciones experimentales que muestran trastornos de la fecundidad masculina y femenina en animales de laboratorio, causados por una amplia variedad de productos químicos modernos, implican también a los factores ambientales como posibles contribuyentes a la infertilidad humana.

La comprensión científica de las relaciones entre medio ambiente y salud humana avanza con rapidez. Revela que aquella parte de los problemas de salud, incluyendo la infertilidad, que es causada por la exposición ambiental, es mucho mayor de lo que se pensaba posible hace apenas una década. Estas exposiciones incluyen las fuentes ocupacionales, pero no se limitan a ellas. En lo que respecta a algunos [agentes ambientales](#) cuyos efectos adversos se han conocido a través de estudios experimentales con animales o en la fauna silvestre, también se están descubriendo sus impactos sobre la salud reproductiva humana, y a niveles de exposición que se ubican dentro del rango habitualmente experimentado por los seres humanos (denominado “ambientalmente relevante”). Si la infertilidad involuntaria *está* aumentando realmente y si los preocupantes resultados de los estudios con animales predicen con exactitud los impactos humanos, los costos personales y sociales del riesgo para la fertilidad podrían ser cada vez más onerosos y podrían ocurrir cambios significativos en materia de salud y normas reproductivas a nivel de poblaciones enteras. Esto tiene implicaciones profundas para la salud pública y sugiere con fuerza que es necesario desarrollar y financiar una agenda de investigación más amplia y coordinada – porque los efectos adversos causados por la exposición ambiental son, en principio, prevenibles.

En respuesta a estas preocupaciones, un grupo multidisciplinario de expertos se reunió en el Centro Vallombrosa, en Menlo Park, California, entre el 27 de febrero y el 1 de marzo de 2005, para evaluar lo que se sabe sobre la contribución de los contaminantes ambientales, específicamente los compuestos sintéticos y los metales pesados, a la infertilidad humana y las condiciones de salud asociadas a ella. Los organizadores del taller escogieron este enfoque debido a que los críticos descubrimientos recientes en este campo han hecho surgir muchos interrogantes científicos, nuevos e intrigantes, y han suscitado interés en los

factores de riesgo ambientales entre las organizaciones de pacientes y las asociaciones profesionales de medicina y ciencias reproductivas. Esta fue la primera vez en EE.UU. que investigadores en epidemiología reproductiva, biología, toxicología y medicina clínica se reunieron con representantes de asociaciones profesionales relevantes y con organizaciones de salud de las mujeres, organizaciones de apoyo frente a la infertilidad y de respaldo a la salud reproductiva, con el fin de revisar el estado de la ciencia de la salud ambiental en lo que respecta a la infertilidad.

Los propósitos de la reunión fueron los siguientes:

- Revisar los hallazgos realizados por distintas disciplinas investigativas sobre los contaminantes ambientales y las bases biológicas del riesgo para la fertilidad, con especial atención a los críticos descubrimientos realizados recientemente en las ciencias básicas relacionadas con el tema;
- Identificar las conclusiones que pueden extraerse con seguridad de los datos existentes;
- Identificar los vacíos críticos de información y las áreas de incertidumbre;
- Establecer los elementos claves de una agenda coherente de investigación, para contribuir a llenar esos vacíos y resolver las incertidumbres;
- Considerar recomendaciones para iniciativas educativas e intervenciones preventivas si se justifican y donde se justifiquen.

Rápidos avances y descubrimientos críticos recientes:

- * Incluso dosis muy bajas de algunos contaminantes biológicamente activos pueden alterar la expresión de genes importantes para la función reproductiva.
- * La exposición durante el desarrollo fetal puede afectar en forma negativa la salud del individuo en su edad adulta, incluyendo la salud reproductiva.
- * Los seres humanos están expuestos a mezclas complejas de productos químicos que pueden interactuar para causar efectos aumentados.
- * Las personas difieren en susceptibilidad a la exposición. Si no se identifican y estudian los subgrupos susceptibles, puede fracasar incluso la detección de un riesgo muy elevado.

Durante la reunión se identificaron los siguientes puntos centrales de consenso, que ofrecemos aquí con el fin de ayudar a los científicos, profesionales médicos y defensores de la salud pública a entender, en línea gruesa, el estado actual del conocimiento científico en este campo y a identificar las áreas de investigación que van a resultar cruciales para lograr nuevos avances:

A. Basados en la evidencia que existe, confiamos en la veracidad de lo siguiente:

1. En la actualidad, por lo menos el 12% de la población en edad reproductiva de Estados Unidos afirma experimentar trastornos de la fecundidad. Esta parece ser una tendencia creciente, más marcada en las mujeres menores de 25 años.
2. Las características biológicas humanas relevantes para la fertilidad varían

geográficamente y a través del tiempo. Por ejemplo, la calidad del semen varía en y entre los hombres, y geográficamente entre las poblaciones. La [hispospadi](#), la [criptorquidia](#) y el cáncer testicular están aumentando en algunas áreas, pero no en otras. Otras enfermedades relacionadas con la fertilidad, por ejemplo, la [endometriosis](#) y el [síndrome de ovario poliquístico](#) (SOP), se detectan ahora con mayor frecuencia, lo que puede deberse a un aumento de la prevalencia, a una mejor detección, o a ambos. Los datos actuales son inadecuados para analizar de manera concluyente las tendencias mundiales.

3. Los especialistas pueden identificar las causas o los factores de riesgo inmediatos (o aparentes) en el hombre, la mujer o la pareja, en la mayoría de los casos de infertilidad. Sin embargo, dentro de esta categoría de factores "explicados", algunas veces sí se comprenden las causas y mecanismos últimos (o subyacentes), pero muy a menudo esto no se logra. Hasta en un 10% de los casos no se puede descubrir absolutamente ninguna razón para la infertilidad – y en un porcentaje mucho más alto que ese, sólo se consigue identificar anomalías menores que no son lo suficientemente graves como para ser responsables de la infertilidad. Estos casos se califican como "inexplicados". Es biológicamente posible que los factores ambientales estén contribuyendo a (o sean un componente de) la causalidad última de la infertilidad, tanto en la categoría de casos explicados, como en la de casos inexplicados.

Es útil distinguir entre **causas "inmediatas" y "últimas" de la infertilidad**. Una causa inmediata podría ser la baja calidad del semen, los desequilibrios hormonales, la endometriosis, etc. Es un factor que impide la concepción o el embarazo exitosos. Pero ¿cuál es la causa de la causa inmediata? ¿Por qué baja la calidad del semen, por ejemplo? Una causa última es el factor (o factores) responsables de la causa inmediata.

4. Una cantidad considerable de datos obtenidos en estudios experimentales en animales y en humanos demuestra los efectos negativos del humo del cigarrillo sobre un espectro de [variables de evaluación](#) reproductivas sensibles, tanto en mujeres como en hombres. Se piensa que algunas de las miles de sustancias químicas presentes en el humo del cigarrillo están involucradas en el impacto de este humo sobre la reproducción. Estos compuestos también se encuentran en otras partes en el medio ambiente, y no hay una razón a priori para eliminar estas vías de exposición de la preocupación existente en materia de salud reproductiva. Es probable que los efectos de otras mezclas ambientales sean tan diversos y complejos como estos.

Los efectos de la exposición al humo de cigarrillo incluyen anomalías menstruales, mayor tiempo para lograr un embarazo, aumento del riesgo de pérdida del embarazo, menopausia más temprana, acortamiento de la gestación, restricción del crecimiento intrauterino y menor tasa de fertilización in vitro exitosa. En los hombres, el fumar está asociado con impotencia, subfertilidad, reducción de la calidad del semen y daño al ADN de la esperma. Hay informes que señalan que los hijos de madres que fuman durante el embarazo tienen conteos más bajos de esperma.

5. La considerable experiencia que ya se tiene sobre el fármaco [dietilestilbestrol](#) (DES) ha demostrado claramente que la exposición prenatal a un estrógeno sintético puede afectar de manera negativa la fisiología reproductiva y causar más adelante trastornos

de la fertilidad, con muchas variables de evaluación alteradas. Este compuesto sirve como modelo de los agentes ambientales hormonalmente activos, esto es, los [alteradores endocrinos](#). Los experimentos de laboratorio con animales expuestos al DES han mostrado repetidamente efectos causales que son congruentes con los datos sobre la descendencia DES, especialmente las hijas DES. Si bien las dosis de DES ingeridas por mujeres embarazadas fueron mucho más grandes que las provenientes de la exposición a estrógenos ambientales, muchos mecanismos subyacentes de acción parecen ser similares.

6. Más aún, las concentraciones y/o la potencia de los contaminantes ambientales pueden amplificarse debido a la [persistencia](#) ([biomagnificación](#) y [bioacumulación](#)) y a que siempre se producen en las [mezclas](#).

7. Se ha observado que una amplia variedad de poblaciones de la fauna silvestre es afectada en forma negativa por la exposición a contaminantes que son alteradores endocrinos. Entre los efectos que han sido ampliamente documentados se encuentran: disminución de la fertilidad y aumento de las anormalidades del tracto reproductivo en aves, peces, mariscos y mamíferos; feminización y desmasculinización de los peces, aves, mamíferos y reptiles machos; masculinización y desfeminización de los peces, aves, mamíferos y reptiles hembras.

8. Hace algunas décadas se observó que algunos contaminantes ambientales, a altos niveles de exposición ocupacional, producen trastornos de la fertilidad humana. Este es el caso, por ejemplo, del plomo y del fumigante dibromocloropropano. Es improbable, sin embargo, que estos tipos de exposiciones expliquen algo más que una pequeña fracción de la infertilidad que se observa en la población actual. Más recientemente, una cantidad considerable de datos respalda el argumento de que la exposición a ciertos plaguicidas agrícolas, a niveles moderados o ambientalmente relevantes, está asociada a resultados reproductivos adversos en hombres y mujeres que trabajan o viven cerca de granjas (subfertilidad masculina y daño espermático, alteraciones menstruales, aumento del tiempo para lograr un embarazo e incremento de las tasas de abortos espontáneos).

9. Investigaciones recientes con animales han mostrado los efectos causados en el desarrollo del sistema reproductivo por niveles muy bajos de exposición a contaminantes ambientales (niveles dentro de los rangos experimentados por el público en general). Este es un hallazgo que puede, en última instancia, cambiar la forma en que se establecen los umbrales de seguridad para los seres humanos. En experimentos con animales y con cultivos celulares, en los que se usaron estas exposiciones a dosis bajas, se observó que algunos contaminantes, el [bisfenol A](#) y las [dioxinas](#), por ejemplo, interfieren con las vías de [señalización celular](#) importantes para la fertilidad y la reproducción. Entre los mecanismos a través de los cuales pueden actuar tales sustancias químicas, están la perturbación de la [señalización de las hormonas nucleares](#), la activación inapropiada o la inactivación de los [factores de transcripción](#) y las alteraciones del metabolismo hormonal. En el caso de algunos contaminantes, se han observado [curvas de dosis respuesta no monotónica](#) al examinar las respuestas obtenidas en un amplio rango de niveles de exposición.

10. Hay muy pocos datos relevantes en los estudios epidemiológicos que permitan investigar las posibles asociaciones entre exposición ambiental a niveles bajos y salud reproductiva sugeridas por estos estudios. Hay que trabajar mucho más en esta área, dada la importancia que tendría poder trasladar a los estudios en humanos los datos sobre los

efectos de dosis bajas en animales.

11. Los mecanismos de [señalización genética](#) son muy similares entre las distintas clases de vertebrados, especialmente en lo que respecta a la estructura de las moléculas señalizadoras clave, tales como las hormonas esteroideas y sus receptores. Los modelos animales de toxicidad reproductiva ofrecen por lo tanto una orientación útil para identificar tóxicos reproductivos potenciales para los seres humanos. En el caso de algunos compuestos, especialmente el DES, se ha observado una sorprendente concordancia de las respuestas entre los humanos y otros vertebrados. Un patrón similar está emergiendo de los estudios sobre los [ftalatos](#). Aunque existen diferencias, la consistencia del impacto a través de múltiples especies (particularmente si las especies son de distintas clases de vertebrados, por ejemplo, aves, mamíferos y peces) aumenta la utilidad de los datos sobre animales para la identificación de los tóxicos reproductivos humanos.

12. Los contaminantes individuales pueden afectar a múltiples variables de evaluación en más de un tejido, al alterar la expresión de múltiples genes que afectan a múltiples vías. Se ha observado que algunos contaminantes alteran la expresión de cientos de genes, y los efectos pueden variar de acuerdo al tiempo y a la dosis. Distintos contaminantes pueden afectar a la misma variable fisiológica al actuar sobre la misma vía de señalización.

13. La variación genética, o [polimorfismos](#) del ADN, dentro de las poblaciones (seres humanos, fauna silvestre y animales de laboratorio) puede dar como resultado una mayor sensibilidad a contaminantes específicos en algunos individuos. Aunque esta variación/sensibilidad ha sido vinculada a un aumento del riesgo de problemas específicos, como por ejemplo, cáncer de la vejiga y síndrome de alcoholismo fetal, aún queda por descubrir si hay polimorfismos genéticos que afecten la respuesta a los tóxicos ambientales y causen infertilidad o contribuyan a ella.

14. Mediciones recientes de los contaminantes en las personas muestran que los humanos están expuestos, desde la concepción, por lo menos a cientos de productos químicos en forma simultánea – y a algunos de ellos a niveles que están dentro de rangos en los que se sabe, a través de los cultivos de células y/o de los estudios con animales, que individualmente (producto por producto) afectan los procesos fisiológicos relevantes para la reproducción,

15. En estudios de laboratorio se ha observado que los efectos de la exposición a un producto químico individual difieren de los efectos del mismo producto químico dentro de una mezcla. Los experimentos con productos químicos individuales pueden subestimar de manera significativa los efectos de los mismos productos químicos en mezclas.

16. La exposición en diferentes etapas de la vida (pre y peri concepcional, fetal, perinatal, peripuberal y adulta) tiene impactos diferentes, porque los procesos de desarrollo crean discretas ventanas de vulnerabilidad a efectos específicos. Las consecuencias de la exposición se pueden manifestar en distintas escalas de tiempo, en algunos casos con largos períodos de latencia. Por ejemplo, la exposición puede causar anomalías al nacer o más tarde, que tienen impacto sobre la función reproductiva adulta (por ejemplo, lo que se ha observado con el DES). Las anomalías pueden incluir alteraciones estructurales o funcionales, o aumento de la sensibilidad a posteriores exposiciones [endógenas](#) o [exógenas](#).

17. Hasta la fecha, pocos o ningún estudio epidemiológico han incorporado con éxito el conjunto de estas consideraciones (evaluación de las mezclas, etapa de la vida en la que se produjo la exposición, posibilidad de susceptibilidad genética individual diferencial, etc.) al diseño de las investigaciones. La investigación epidemiológica que toma en cuenta estas consideraciones biológicas tendrá una mayor probabilidad de concluir erróneamente que un estudio es "negativo", y una probabilidad menor de confirmar los impactos adversos. Considerando estas limitaciones, cuando los estudios epidemiológicos sí reportan asociaciones positivas, deben ser tomados en serio.

18. Pueden y deben desarrollarse nuevos métodos y herramientas científicas para ampliar el conocimiento científico sobre las contribuciones ambientales a la infertilidad humana e identificar oportunidades para intervenciones preventivas. *Sin embargo, la actual falta de financiamiento adecuado en este campo constituye un impedimento significativo.*

B. Consideramos que lo siguiente es probable, pero requiere confirmación:

1. Es probable que las interacciones gen-ambiente estén involucradas en la etiología de muchos problemas reproductivos, incluyendo baja calidad espermática, SOP, endometriosis, fibromas uterinos, pubertad prematura, falla ovárica y menopausia, y cánceres reproductivos. Más aún, es posible que las exposiciones ambientales (es decir, a bajos niveles en el ambiente) que causan el mayor impacto sean las que ocurren antes de la concepción, in utero y en la etapa neonatal.

2. Un cúmulo de anomalías del tracto reproductivo masculino se asocia con lo que se ha denominado "síndrome de disgenesia testicular" (SDT). Existe la hipótesis de que el SDT se origina a partir de una vía causal común de errores del desarrollo en el teste fetal. El SDT puede producir una variedad de resultados, incluyendo criptorquidia e hipospadia al nacer, disminución de la calidad de la esperma y cáncer testicular en la edad adulta. La calidad del semen ha disminuido en poblaciones específicas (aunque sin uniformidad geográfica), y varios estudios epidemiológicos recientes sugieren que esto puede estar relacionado con agentes ambientales. Los mecanismos no han sido establecidos.

3. Es probable que los alteradores endocrinos ambientales contribuyan a algunas manifestaciones del SDT en los seres humanos. En la etiología del SDT, algunas evidencias indican interferencia con el metabolismo de la testosterona, mediado por la alteración de la señalización genética. Dados los bien conocidos efectos múltiples del DES sobre el desarrollo del tracto reproductivo masculino y femenino, es probable que se llegue a identificar un síndrome análogo al SDT, que incluya interferencia con la señalización de los estrógenos por parte de productos químicos ambientales.

4. Es probable que un amplio espectro de variables de evaluación de la salud reproductiva de las mujeres esté afectado por agentes ambientales, incluyendo metales pesados, [bifenilos policlorados](#) y otros productos químicos hormonalmente activos. Atribuir a estas exposiciones el riesgo de efectos reproductivos adversos constituye un reto, pero varias tendencias seculares relacionadas con el factor femenino en algunas poblaciones otorgan plausibilidad biológica a tal asociación y apoyan la necesidad de llevar a cabo nuevas investigaciones. Por ejemplo, los aumentos en la incidencia de los cánceres reproductivos pueden reflejar factores genéticos no hereditarios, estilos de vida y/o factores o exposiciones ambientales. Se ha informado que la edad de inicio y progresión de la pubertad han ido disminuyendo a lo largo del tiempo en algunos países desarrollados, lo que sugiere una etiología

¿Contaminantes de interés?

Los contaminantes que las investigaciones vinculan a efectos sobre la fertilidad y la salud reproductiva, corresponden a distintos tipos de sustancias químicas. Algunos son persistentes, otros no. Las fuentes habituales de exposición incluyen una amplia gama de productos de consumo (por ejemplo, de belleza, cuidado personal y cuidado del hogar, al igual que productos para amoblar y decorar el hogar), alimentos y agua, aficiones, artes y artesanías. La exposición puede producirse en el hogar, el trabajo, la escuela, lugares de juego – y en el útero. Algunas ocupaciones someten a los empleados a un riesgo mayor de exposición a productos químicos tóxicos, por ejemplo, trabajos que involucran el uso de solventes (como en salones de manicure, laboratorios, talleres mecánicos), plaguicidas (trabajadores agrícolas, aplicadores), manufactura y desensamblaje de plásticos, soldadura, pintura, etc. Las vías de exposición son múltiples y varían de un compuesto a otro. Las rutas más comunes son a través del aire, el agua (para tomar y para bañarse), los alimentos, la tierra y el polvo casero – vía ingestión, inhalación y/o absorción a través de la piel.

Ejemplos de productos químicos y metales pesados preocupantes:

Persistentes

Dioxinas/furanos, bifenilos policlorados, [éteres difenil polibromados](#), plaguicidas organoclorados, plomo, [compuestos perfluorados](#).

No persistentes

Herbicidas triazinas (por ejemplo, atrazina), plaguicidas organofosforados, solventes como tolueno, xileno, estireno y percloroetileno, metilmercurio, ftalatos, bisfenol A, humo de tabaco.

ambiental que incluye el estilo de vida y la dieta. De manera similar, así como se informa que la prevalencia de la endometriosis va en aumento, se ha hecho notar también que el diagnóstico ocurre a edades más tempranas. Si bien algunos de estos patrones de tiempo se explican por el mayor acceso a la atención médica, la evidencia acumulada sugiere el rol etiológico de los contaminantes ambientales.

5. Los datos actuales contradicen el supuesto de que los estrógenos ambientales “débiles” no constituyen una preocupación debido a su bajo potencial estrogénico, comparado con el del estrógeno endógeno, el [estradiol](#). Los estudios sobre las mezclas en los cultivos de células y en los animales indican que múltiples estrógenos “débiles” pueden combinarse para causar efectos aún cuando estén presentes a niveles a los que en forma individual no tendrían ningún impacto. Además, algunos estrógenos “débiles” afectan la [señalización celular](#) a través de [receptores de la membrana celular](#) recientemente descubiertos, y también a través de vías mediadas por receptores hormonales nucleares “tradicionales”. En el caso anterior, los estrógenos “débiles”, como el [bisfenol A](#), pueden ser tan poderosos como el estradiol para causar respuestas celulares.

C. Los estudios realizados en torno a numerosos criterios de evaluación sobre la fertilidad sugieren varios temas más amplios que creemos que deben ser retomados en futuras investigaciones científicas:

1. La información sobre tasas de infertilidad/subfecundidad y condiciones de salud contribuyentes específicas, a nivel de *la población en general*, es muy limitada. No tenemos datos de población para la mayor parte de las variables de evaluación relacionados con la fertilidad/fecundidad y debemos depender de las mujeres, los hombres o las parejas que buscan tratamiento médico. Es improbable que estos datos sean representativos del total de parejas en edad reproductiva. Por esta razón, la magnitud de los trastornos de la fertilidad/fecundidad no ha sido totalmente descrita y cuantificada. Esto presenta un desafío a los científicos que intentan evaluar las tendencias o las influencias del medio ambiente sobre la salud reproductiva humana.

Para reforzar la investigación de las asociaciones entre medio ambiente y riesgo para la salud reproductiva se requiere una normalización de las definiciones, una identificación de variables de evaluación consistentes, que puedan ser comparadas a través de distintos estudios, y una mejor detección de las variables de evaluación relacionadas con la fertilidad/fecundidad, a nivel de salud pública. Serían también muy útiles nuevos estudios sobre las variaciones geográficas y los factores que contribuyen a las diferencias entre poblaciones.

2. Los efectos altamente reproducibles de los estudios en animales indican que el esquema usado actualmente para evaluar los riesgos químicos ambientales para la salud reproductiva es inadecuado. El diseño de los estudios debe incorporar explícitamente el complejo esquema causal surgido de la investigación animal, incluyendo largas latencias (de efectos posteriores a la exposición preconcepcional, in utero, neonatales y peripuberales) e interacciones entre múltiples factores (mezclas de contaminantes, interacciones gen-contaminante, productos farmacéuticos, subpoblaciones con variaciones en la susceptibilidad genética, nutrición y estilo de vida, relaciones dosis-respuesta complejas). El diseño de los estudios también debe ampliarse para incorporar la posibilidad de una transmisión de efectos multigeneracional y [epigenética](#), para considerar una multiplicidad de vías causales y criterios de evaluación, y para examinar los impactos sobre variables de evaluación a nivel de población, como por ejemplo, la proporción de sexos.

3. Las investigaciones sobre poblaciones de fauna silvestre y los estudios mecanicistas con animales y con cultivos celulares han sido invaluable para identificar nuevas categorías de riesgo y para dilucidar los mecanismos biológicos que vinculan causa y efecto. Es conveniente proseguir y expandir una vigorosa agenda de investigación que utilice estos enfoques. Idealmente, estos estudios con animales incluirían enfoques multidisciplinarios que desarrollen [marcadores biológicos](#) de exposición y enfermedad en modelos animales y hagan la conversión necesaria para usarlos en estudios epidemiológicos y clínicos. Además de los efectos individuales, los estudios deberían evaluar los síndromes derivados de los impactos. Los datos epidemiológicos humanos que identifican los trastornos de la fertilidad pueden contribuir a orientar la investigación animal.

4. Algunos de los datos humanos son consistentes con los efectos reproductivos observados en animales, pero los estudios epidemiológicos que confirman los impactos sobre los humanos rara vez son definitivos; esto se debe en parte a la multiplicidad de variables de los estudios en humanos. Por consiguiente, debe dársele una alta prioridad a la ampliación de los datos sobre animales y al mejoramiento de la sensibilidad de los protocolos de las pruebas con animales, al igual que al desarrollo de mejores protocolos de los estudios para probar hipótesis en humanos.

5. Probablemente resulten muy útiles los estudios prospectivos de exposiciones, resultados y covariables, con un alto grado de participación y cooperación públicas. Por ejemplo, el [Estudio Nacional sobre la Infancia](#) planea incluir el reclutamiento de parejas antes de la concepción para explorar los trastornos de la fecundidad en relación con una gran cantidad de factores ambientales, incluyendo las sustancias químicas. Este estudio sin precedentes también podría incluir hitos de desarrollo recientemente propuestos, indicativos de la función endocrina en los lactantes, y ampliarse para evaluar la fertilidad/fecundidad en la edad adulta, al igual que los consecuencias a nivel de población (tales como cambios en la proporción de sexos, la gemelaridad y las tasas de natalidad).

6. Los factores que contribuyen a la vulnerabilidad diferencial ante la exposición ambiental son variados e incluyen edad, género, variaciones genéticas y epigenéticas, estado nutricional y obesidad, infecciones, hábitos de vida, uso de fármacos, ocupación, disparidades socioeconómicas y raciales, y proximidad a ciertas industrias o a lugares donde ocurrieron accidentes industriales. Todos estos factores deben ser evaluados para ayudar a identificar a los subgrupos biológicamente sensibles y vulnerables. Al prestar atención en forma más sistemática a estos subgrupos, probablemente mejore la sensibilidad y exactitud de la investigación epidemiológica destinada a evaluar los riesgos asociados a las exposiciones.

7. El desarrollo de herramientas de [toxicogenómica](#), [proteínómica](#) y [metabolómica](#), y el estudio de las variaciones genéticas (toxicogenética) deben integrarse a la [vigilancia biológica](#) en los estudios epidemiológicos. Hay que desarrollar estas herramientas hasta el punto de poder definir [marcadores biológicos](#) específicos de susceptibilidad, exposición y enfermedad. Deben desarrollarse marcadores específicos para las respuestas ováricas y testiculares. Una mayor sensibilidad y disponibilidad de las pruebas para medir los niveles de contaminación en las personas, junto con precios más asequibles, contribuiría a mejorar la investigación epidemiológica y de ámbito clínico.

8. El síndrome de disgénesis testicular está surgiendo como un constructo útil para organizar las hipótesis sobre algunos aspectos de la salud reproductiva masculina, incluyendo la infertilidad. Las pautas humanas parecen ser consistentes con los datos sobre animales, y la información sobre los impactos de los contaminantes sobre la expresión de los genes, considerada importante para el desarrollo reproductivo masculino, está proporcionando una mejor comprensión de los mecanismos moleculares. Necesitamos un programa nacional amplio, coordinado con los esfuerzos que se llevan a cabo en estos momentos en otros lugares del mundo, a fin de evaluar en su totalidad las hipótesis sobre el SDT, incluyendo la prevalencia y la etiología del SDT. Este programa de investigación debería combinar las perspectivas epidemiológicas y clínicas con la investigación experimental in vivo e in vitro orientada hacia los mecanismos.

9. La investigación sobre las tendencias de la prevalencia y las causas ambientales de la infertilidad femenina tiene una prioridad igualmente alta y debe ser estimulada. La [falla ovárica prematura](#) (FOP), la menopausia prematura, la alteración de la tiroides, las enfermedades autoinmunes, las anomalías del ciclo menstrual, el SOP, los fibromas uterinos, la endometriosis, la [aneuploidía meiótica](#) y las repetidas pérdidas del embarazo son ejemplos de explicaciones causales inmediatas de la infertilidad por factor femenino que demandan un examen específico para lograr un mayor conocimiento de los potenciales vínculos etiológicos ambientales.

10. Una estrategia coherente de investigación sobre salud reproductiva y medio ambiente debe incluir un énfasis deliberado en los compuestos de alta prioridad, esto es, los que han sido poco investigados, los que son bioactivos a dosis bajas, y aquellos respecto de los cuales existe un amplio potencial de exposición debido a su persistencia o uso continuo.

Los compuestos de alta prioridad incluyen (pero no se limitan a):

- plaguicidas de uso habitual
- ftalatos
- bisfenol A
- retardantes del fuego polibromados (PBDE)
- compuestos perfluorados (PFC)
- [octil y nonilfenoles](#)

Conclusión

La evidencia científica que hemos revisado indica que si bien es improbable que los contaminantes ambientales sean el único factor etiológico subyacente de la infertilidad humana, algunas exposiciones causan resultados adversos para la salud reproductiva que contribuyen a la infertilidad. La pregunta sobre qué proporción de la infertilidad es hoy inducida por el medio ambiente tiene una profunda significación humana, científica y desde el punto de vista de las políticas públicas. Los datos existentes sobre animales y humanos sugieren que la proporción causada por el medio ambiente es más grande que la que hasta ahora se ha logrado percibir o se ha podido demostrar con certeza científica.

Nada es más fundamental para la perspectiva futura humana que la capacidad de reproducirse. Pese a lo incierta que pueda ser la ciencia en lo que se refiere a las causas ambientales de la infertilidad, es suficiente para hacer surgir preguntas inquietantes sobre el futuro de la salud reproductiva humana, y crear un debate serio acerca de cómo dar a conocer a los médicos, los pacientes y a todo el público, la información acumulada hasta la fecha. Esto justifica ampliamente un programa acelerado de investigación, estructurado en torno a una colaboración y coordinación interdisciplinarias, a fin de resolver las incertidumbres importantes que prevalecen actualmente, especialmente en torno a los temas relacionados con la exposición a bajos niveles que afecta el desarrollo. Una agenda mejorada y coherente permitirá identificar nuevas estrategias para prevenir la infertilidad, a través de las medidas que puedan adoptar las personas, y también las que puedan llevar a cabo los organismos regulatorios y de salud pública. A medida que progresen estas investigaciones, será cada vez más importante comprometer la participación de médicos, de otros profesionales de la salud, de los pacientes y del público en esfuerzos educativos formales que delinee y propicien las oportunidades de prevención surgidas a partir de la investigación.

Signatarios

Esta lista de afiliación organizacional de los signatarios individuales tiene fines de identificación únicamente y no implica un respaldo organizacional a esta declaración.

Directores de los talleres y redactores principales del borrador:

Linda C. Giudice, MD, PhD (Co-Chair)

Professor and Director,
Center for Research on Reproduction and Women's Health & Genomic Medicine,
Stanford University, School of Medicine,
*desde el 15 de octubre de 2005:
Professor and Chair
Obstetrics, Gynecology & Reproductive
Sciences
University of California, San Francisco

Shanna H. Swan, PhD (Co-Chair)

Professor and Director,
Center for Reproductive Epidemiology,
University of Rochester, School of
Medicine and Dentistry,
Rochester, NY

John Peterson Myers, PhD

CEO/Chief Scientist

Environmental Health Sciences
Charlottesville, VA

Alison Carlson

Senior Research Fellow
Commonweal/CHE
Bollinas, CA

Participantes de la reunión de Vallombrosa en orden alfabético:

Mary Lou Ballweg

President and Executive Director,
Endometriosis Association,
Milwaukee, WI

Edith T. Eddy

Executive Director,
The Compton Foundation, Inc.,
Redwood Shores, CA

Susan Benoff, PhD

Director,
Fertility Research Laboratories,
Assoc. Professor, OB/GYN and Cell
Biology,
North Shore-LIJ Institute for Medical
Research,
Manhasset, NY

Laura Fenster, PhD

Research Scientist,
Occupational Health Branch California
Department of Health Services
Richmond, CA

Marget Lee Braun

Co-Founder and Past Executive Director,
National DES Cancer Network,
Rochester, NY

Elizabeth A. Guillette, PhD

Assistant Scientist in Anthropology
University of Florida
Gainesville, FL

Bruce Carr, MD

Professor,
Obstetrics & Gynecology UT Southwestern
Medical Center,
Dallas, TX

Louis J. Guillette, PhD

Professor of Zoology
Assoc. Dean for Research, CLAS
University of Florida
Gainesville, FL

Sally Perreault Darney, PhD

Acting Director,
Reproductive Toxicology Div., Nat. Health
and
Env. Effects Research Laboratory, ORD,
US EPA Research Triangle Park, NC

Russ Hauser, MD, ScD, MPH

Assoc. Professor of Occupational Health
Dept. of Environmental Health Harvard
School of Public Health
Boston, MA

Michael P. Diamond, MD

Professor and Assoc. Chair,
Obstetrics & Gynecology Wayne State
University and Detroit Medical Center,
Detroit, MI

Steve Heilig, MPH

Director, Public Health and Education
San Francisco Medical Society
San Francisco, CA

Catherine Dodd, MS RN

District Director Office of US
Congresswoman Nancy Pelosi
San Francisco, CA

Jerrold Heindel, PhD

Scientific Program Administrator
Division of Extramural Research &
Training Cellular, Organ & Systems
Pathobiology Branch
National Institute of Environmental Health
Sciences National Institutes of
Health/DHHS Research
Triangle Park, NC

Patricia Hunt, PhD

Professor,
School of Molecular Biosciences
Washington State University
Pullman, WA

Joseph C. Isaacs, MSPH

President and CEO,
RESOLVE, Inc.: The National Infertility
Assoc.,
Bethesda, MD

David Keefe, MD

Professor and Chair,
Obstetrics & Gynecology University of
South Florida College of Medicine
Tampa, FL

Sophia Kolehmainen, JD

Deputy Director
Cedar Tree Foundation
Boston MA

Arthur Leader, MD, FRCSC

Professor of Obstetrics,
Gynecology and Medicine (Endocrinology)
University of Ottawa
Ottawa, CANADA

Phillip R. Lee, MD

Professor of Social Medicine (Emeritus)
Department of Medicine,
School of Medicine University of
California, San Francisco
San Francisco, CA

Michael Lerner

President
Commonweal
Bollinas, CA

Vivian Lewis, MD

Professor, Obstetrics and Gynecology
Director,
Reproductive Endocrinology University of
Rochester Medical Center
Rochester, NY

Germaine M. Buck Louis, PhD, MS

Senior Investigator & Chief,
Epidemiology Branch Div. of
Epidemiology, Statistics & Prevention
Research National Inst. of Child Health &
Human Development
Rockville, MD

Susan West Marmagas, MPH

Director,
Environment and Health Program
Physicians for Social Responsibility
Washington, DC

Kirsten Moore, MPA

President and CEO
Reproductive Health Technologies Project
Washington, DC

Sharyle Patton

Director,
Health and Environment Program
Commonweal
Bollinas, CA

Julia Quint, PhD

Research Scientist and Chief Hazard
Evaluation System & Information Service
(HESIS
)California Department of Health Services
Richmond, CA

Lisa Rosenthal, MA

Assistant Executive Director
The American Fertility Association
New York, NY

Rhonda Schlangen, MA

Senior Research and Evaluation Manager
Planned Parenthood Global Partners
Washington, DC

Lois Shapiro-Cantor, JD

President and CEO
Saratoga Foundation for Women
WorldWide, Inc.,
Saratoga Springs, NY

Wayne C. Shields

President and CEO
Association of Reproductive Health
Professionals
Washington, DC

Eleni Sotos
National Coordinator
Collaborative on Health and the
Environment
Bolinas, CA

Jeanette Swafford, MHEd
Director of Health Initiatives Collaborative
on Health and the Environment,
Commonweal,
Bolinas, CA

Carol C. Wall
Population/Reproductive Health Program,
The Compton Foundation, Inc.,
Redwood Shores, CA

Linda Williams
President and CEO,
Planned Parenthood Mar Monte,
San Jose, CA

Gayle C. Windham, PhD
Research Scientist,
Epidemiology Environmental Health
Investigations Branch CA Dept. of Health
Services,
Richmond, CA

Glosario de términos y uso de términos específicos para esta Declaración

Agentes ambientales – Incluyen productos químicos sintéticos, metales pesados (como plomo, mercurio, cadmio), y compuestos que se producen en forma natural, como los estrógenos derivados de las plantas. Para los fines del Taller de Vallombrosa y de este documento, el enfoque se limitó principalmente a los agentes que son considerados **contaminantes sintéticos** en el medio ambiente natural. La frase “**factores ambientales**” se refiere por lo general a una gama más amplia de posibles influencias ambientales, incluyendo el alcohol, el uso de fármacos, el estrés, etc. Los contaminantes en los que se han identificado efectos tóxicos sobre la fisiología, la función o la salud reproductiva se denominan **tóxicos reproductivos**.

Alteradores endocrinos – Compuestos ambientales que interfieren con la función normal de las hormonas endógenas. Los alteradores endocrinos pueden estimular o bloquear las acciones de las hormonas, o pueden interferir con su metabolismo. Continúan descubriéndose alteradores endocrinos, pero ya se sabe que incluyen un variado rango de productos químicos, entre ellos plaguicidas, plastificantes, retardantes del fuego, subproductos industriales, fármacos y compuestos derivados de las plantas.

Aneuploidía – La pérdida o ganancia de cromosomas de una célula debido a errores de la división celular. Por ejemplo, la presencia de tres cromosomas 21 (o trisomía 21, llamada también síndrome de Down) es una forma de aneuploidía.

Bifenilos policlorados (PCB, en inglés) – Compuestos persistentes, bioacumulativos, prohibidos en Estados Unidos desde fines de la década de 1970, aunque aún existe una contaminación generalizada. Los PCB se usaron en centenares de aplicaciones comerciales e industriales, entre ellas, lubricantes, plastificantes, aisladores para aplicaciones eléctricas, masilla para calafatear y pinturas.

Bioacumulación – Proceso por el cual los contaminantes recogidos del medio ambiente cercano (aire, alimentos, agua) son retenidos y concentrados en los tejidos con mayor rapidez que la que se necesita para descomponerlos y excretarlos. Con la bioacumulación, el nivel de un contaminante en los tejidos llega a superar los niveles ambientales.

Biomagnificación – Proceso por el cual la concentración de contaminantes aumenta a lo largo de la cadena alimenticia debido a que organismos más grandes van ingiriendo organismos más pequeños que contienen contaminantes. Los seres humanos y otros organismos depredadores acumulan las concentraciones más altas de contaminantes.

Bisfenol A – Un compuesto químico común que constituye el material de construcción de los plásticos de policarbonato y de las resinas epóxicas. El bisfenol A se usa en el plástico de policarbonato de los envases de alimentos, las botellas de agua, los biberones, las cajas de CD, las lentes de los anteojos, el recubrimiento de las latas de conservas, y como sellador dental. Se une a receptores de estrógeno nucleares y extracelulares.

Compuestos perfluorados (PFC, en inglés) – Sustancias químicas persistentes, bioacumulativas, que se encuentran en una amplia gama de productos, entre ellos, recubrimientos resistentes a las manchas para alfombras y ropas (Gore-Tex), utensilios de cocina antiadherentes (Teflón), e insecticidas. Se ha documentado una amplia contaminación de los tejidos humanos, y los niveles más altos han sido encontrados en poblaciones estadounidenses.

Criptorquidia – Defecto congénito en varones recién nacidos en quienes uno o ambos testículos no han descendido hasta el escroto. La criptorquidia es un factor de riesgo de cáncer testicular más tarde en la vida.

Curva de dosis-respuesta no monotónica - Una curva de dosis respuesta tradicional en toxicología asume que la respuesta a la exposición aumentará con el aumento de la dosis. Esto se conoce como una curva monotónica, esto es, una en la cual la pendiente de la curva de dosis respuesta no cambia de positiva a negativa o viceversa. En una curva de dosis respuesta no monotónica, la pendiente de la curva de dosis respuesta cambia de signo al aumentar el nivel de exposición. Algunas curvas DRNM tienen la forma de una U, otras tienen la forma de una U invertida. Las curvas DRNM son importantes desde la perspectiva de la salud pública porque en las curvas de dosis respuesta que son no monotónicas, los efectos de las dosis bajas pueden predecirse a partir de las pruebas con dosis altas. El supuesto tradicional de que las dosis más altas causan un daño mayor ("la dosis hace el veneno") se usa en los estudios estándares de evaluación de riesgo para identificar el nivel de una exposición a un producto químico por debajo del cual la contaminación no debería causar ningún efecto. Este antiguo supuesto puede ser verdadero para muchos productos químicos y para muchos efectos clásicos sobre la salud, pero puede resultar engañoso respecto a las exposiciones que tienen una curva de dosis respuesta no monotónica.

Dietilestilbestrol (DES) – Estrógeno sintético que se le da al ganado como aditivo del alimento y que entre 1947 y 1971 se les recetaba a las mujeres embarazadas para evitar el aborto espontáneo (su uso experimental comenzó en 1941). Se ha observado que el DES interfiere con el desarrollo normal del tracto reproductivo, lo que causa problemas de fertilidad en los hijos e hijas de mujeres que tomaron DES durante el embarazo. Las hijas DES también corren el riesgo de sufrir una rara forma de cáncer vaginal.

Dioxinas – Categoría que abarca a cientos de sustancias químicas persistentes afines, algunas de ellas de alta toxicidad reconocida, que resultan de los procesos industriales de combustión e incineración; de la quema de basura domiciliar o de combustibles como leña, carbón y petróleo; del blanqueo de pulpa y papel con cloro, y de algunos tipos de fabricación de productos químicos. El humo de cigarrillo también contiene dioxinas.

Endógeno – De, o relativo a, una sustancia producida dentro del cuerpo, o una sustancia química que se produce en forma natural. Por ejemplo, los estrógenos producidos por el ovario son hormonas endógenas.

Endometriosis – Condición crónica que afecta a 5,5 millones de mujeres y niñas estadounidenses, en la cual el tejido que recubre el útero (endometrio) crece en lugares anormales fuera del útero, como las trompas de Falopio, los ovarios y la cavidad abdominal y pélvica. La endometriosis causa sangrado interno, y por lo

tanto, dolor, inflamación y formación de cicatrices, y se asocia a menudo con infertilidad.

Epidemiología – El estudio de la distribución y los determinantes de los estados de enfermedad (y relacionados con la salud) de una población humana o de una muestra definida en el tiempo y el espacio. Los determinantes de enfermedad pueden incluir factores sociodemográficos, geográficos, conductuales, biomédicos o ambientales y pueden ser evaluados en un contexto de factores genéticos.

Epigenética – Se refiere a las modificaciones del ADN que no involucran cambios en la secuencia del ADN (genotipo). Los cambios epigenéticos pueden afectar la expresión de los genes (fenotipo) y pueden transmitirse de una generación a otra.

Estradiol – El más potente y biológicamente activo de los estrógenos producidos por el ovario. Es responsable de muchas funciones biológicas de la mujer, incluido el desarrollo de los senos y el desarrollo del revestimiento uterino durante la primera mitad del ciclo menstrual. El estradiol también puede ser producido por las células grasas de hombres y mujeres y puede interferir con la fertilidad en los casos de obesidad.

Estudio Nacional sobre la Infancia – Conducido por un consorcio de agencias gubernamentales de Estados Unidos (<http://nationalchildrensstudy.gov>), este estudio se propone examinar en forma prospectiva los efectos de los factores ambientales sobre la salud y el desarrollo de más de 100.000 niños desde antes de su nacimiento hasta los 21 años.

Éteres difenil polibromados(PBDE, en inglés) – Productos químicos persistentes, bioacumulativos, incorporados a artículos electrónicos, espumas para tapicería, textiles y otros muchos materiales para hacerlos más resistentes al fuego. Los PBDE tienen una estructura química muy similar a los PCB y se han ido acumulando con rapidez en los tejidos de la fauna silvestre y de los humanos.

Exógeno – De o relativo a una sustancia producida fuera del cuerpo, o una sustancia química sintética (por ejemplo, los estrógenos de los contraceptivos orales son hormonas exógenas).

Factor de transcripción – Una proteína que se une al ADN y regula la expresión de los genes.

Falla ovárica prematura (FOP) – Ocurre entre el 1 y el 4 por ciento de las mujeres estadounidenses, y se caracteriza por la reducción o disfunción de los óvulos de una mujer –o de la función ovárica– en forma prematura, antes de los 40 años. En casos extremos la FOP puede ocurrir en edades tan tempranas como en la adolescencia.

Fecundidad – Capacidad biológica de hombres y mujeres para la reproducción.

Ftalatos – Sustancias químicas agregadas a los productos de cuidado personal para fortalecer la penetración y mantener el aroma/color, e incorporadas como plastificantes en plásticos rígidos, como el PVC, para dar flexibilidad. Los ftalatos se encuentran en numerosos y variados productos de consumo, incluyendo, por ejemplo, pisos vinílicos, cortinas de baño plásticas, cosméticos y fragancias,

champúes y lociones, juguetes, fármacos y recubrimiento de píldoras herbales - y en los equipos hospitalarios, incluyendo bolsas y cánulas IV.

Hipospadia – Defecto congénito en el cual la apertura urinaria (uretra) no se encuentra en la ubicación normal en la punta del pene, sino que en su lado inferior. En los casos graves, la apertura uretral puede estar en la base del pene o debajo del escroto.

Infertilidad – Las definiciones y mediciones de la infertilidad pueden variar de manera considerable, pero generalmente se diagnostica cuando una pareja no logra concebir después de seis meses o un año de relaciones sexuales regulares no protegidas. Con frecuencia el término se usa en forma más amplia que en su sentido diagnóstico estricto, esto es, haciéndolo coincidir con **trastorno de la fecundidad** o **subfecundidad**, para describir y abarcar cualquier problema biológico que las personas puedan encontrar al intentar concebir y/o llevar adelante un embarazo (incluyendo retraso de la concepción, incapacidad de concebir, pérdida del embarazo o mortinato). La **infertilidad primaria** es la infertilidad de los individuos que nunca han tenido hijos. La **infertilidad secundaria** es la experimentada después de haber tenido uno o más hijos. La **fertilidad**, en sentido estricto, se refiere a la capacidad de las mujeres de dar a luz un hijo nacido vivo, y de los hombres, de engendrar un hijo que nazca vivo. **Sobre las cifras de prevalencia:** La fuente principal de datos sobre la prevalencia de la infertilidad en Estados Unidos, la Encuesta Nacional de Crecimiento Familiar (NSFG, en inglés) que realiza periódicamente el Centro Nacional de Estadísticas de Salud del US CDC, define la infertilidad como una duración mayor de 12 meses de estar expuesta a la posibilidad de embarazarse, pero sin embarazarse. Para efectuar esta medición la NSFG encuesta únicamente a mujeres casadas en edad reproductiva, y para el año 2002 la cifra entregada correspondió al 7,4%. En esta medición se halla implícito el deseo de concebir; por lo que no incluye a quienes usan métodos anticonceptivos y/o no están intentando concebir. La NSFG también encuesta a todas las mujeres de la muestra que están en edad reproductiva (casadas o no), sin esterilidad quirúrgica de acuerdo al diagnóstico médico o autoinformado sobre **alteración de la fecundidad**, y señala que en lo que corresponde a 2002, el 11,9% por ciento de las mujeres estadounidenses entre 15 y 44 años informaron de alteración de la fecundidad, comparadas con el 10,2% en 1995 y el 8,4% en 1988. Debido a que las definiciones/mediciones de la infertilidad varían, existe un amplio rango de otras estimaciones de prevalencia. En un estudio sobre mujeres de más edad, en el que usaron cinco definiciones de la palabra, la prevalencia ajustada a la edad de una historia de infertilidad variaba desde el 6,1% (cuando las mujeres informaron sobre un diagnóstico médico) hasta un 32,6% (relaciones sexuales no protegidas durante 12 meses, con base en un calendario personal que registra los intentos para embarazarse

Marcador biológico – Sustancia biológica encontrada en fluidos corporales (sangre, orina, leche materna) o tejidos (grasa) que puede medirse y que está asociada a la exposición a un contaminante. Los marcadores biológicos pueden contribuir al seguimiento puntual de la exposición a contaminantes y ayudar a caracterizar las susceptibilidades individuales a la exposición. Un **marcador biológico de exposición** mide el contaminante o un metabolito producido poco después de la exposición. Un **marcador biológico de efecto** es un cambio genético persistente causado por una exposición a contaminantes, que puede medirse por los cambios en el ADN o en las estructuras de los cromosomas (por ejemplo, mutaciones del ADN). Los marcadores biológicos de efecto no son

necesariamente específicos de la exposición a un contaminante. Un **marcador biológico de susceptibilidad** es un gen o la expresión de un gen (polimorfismos) que hace que un individuo sea más vulnerable a los efectos negativos de la exposición a contaminantes. Por ejemplo, debido a las diferencias de las enzimas, algunos individuos pueden no ser capaces de detoxificar un contaminante con tanta eficiencia como otros, lo que causa niveles más altos de exposición y ma

Metabólica – Los metabolitos son pequeñas moléculas producidas por procesos bioquímicos en las células que concentran y/o descomponen sustancias. La metabólica, llamada también caracterización metabólica, es el estudio de los metabolitos producidos por una célula y puede revelar mucho sobre el estado fisiológico de una célula en respuesta a la exposición a un producto químico.

Mezclas – En este contexto, se refiere a los efectos de dos o más contaminantes de modo tal que el resultado de la exposición es diferente de sus efectos separados. La interacción puede ser aditiva (la suma de los efectos individuales), sustractiva (una sustancia es estimuladora y otra es inhibidora), o multiplicativa (el efecto es mayor que la suma de los efectos individuales).

Octil y nonil fenoles – Productos químicos que pertenecen a una clase más amplia de compuestos conocida como etoxilatos de alquilfenol (APEs). Los APEs son productos químicos que se han usado por más de 40 años como detergentes, emulsificantes y agentes humectantes y dispersantes. Entre sus usos están: como ingredientes de espermicidas, cosméticos y detergentes; y como ingredientes inertes en los plaguicidas. Algunos son alteradores endocrinos. Varios son reconocidos contaminantes de los ambientes acuáticos.

Persistencia – Se refiere a la estabilidad de un contaminante en el medio ambiente. Los contaminantes persistentes se caracterizan por su habilidad para resistir la degradación natural de modo que con el tiempo se van concentrando en el ambiente. A menudo los contaminantes persistentes son transportados globalmente por las corrientes de viento o de agua.

Polimorfismos – Variaciones de la secuencia del ADN (genes) detectados en una amplia parte de la población. Los polimorfismos pueden o no hacer a un individuo más susceptible a la toxicidad de la exposición a un contaminante, o estar relacionados con una enfermedad específica.

Proteinómica – Estudio de la estructura y función de las proteínas producidas por los genes dentro de una célula y de la forma en que estas proteínas interactúan entre ellas dentro de la célula. La exposición a contaminantes puede afectar la expresión de las proteínas y puede estudiarse como un marcador biológico de exposición.

Receptores de la membrana celular – Proteína que se halla en la superficie de una célula y que sólo se une a mensajeros químicos específicos, como otra proteína u hormona. La unión de la sustancia química específica al receptor de la membrana celular gatilla procesos al interior de la célula, tales como el flujo de iones o la activación de las enzimas.

Señalización celular – Proceso por el cual una célula se comunica con células

vecinas para regular y coordinar su función. La comunicación puede ocurrir a través del contacto directo célula a célula, o a través de la secreción de sustancias biológicamente activas que inhiben o estimulan la función celular. La exposición a contaminantes puede afectar la señalización celular al estimular o inhibir estas señales biológicas.

Señalización de las hormonas nucleares –Un tipo de señalización genética mediante el cual una hormona (estrógeno u hormona tiroidea, por ejemplo) se une a su receptor en la membrana nuclear dentro de una célula y gatilla la expresión de genes asociados con la hormona. Los alteradores endocrinos pueden interferir con la señalización hormonal normal, ya sea estimulando o inhibiendo la acción hormonal normal.

Señalización genética – Proceso por el cual una sustancia endógena o exógena estimula una cascada de eventos al interior de una célula para regular en última instancia la expresión de los genes. La sustancia puede inhibir o estimular la expresión de los genes a través de una ruta de señalización celular.

Síndrome de ovario poliquístico (SOP)– Condición médica en la que los ovarios producen un exceso de hormonas masculinas (andrógenos), desarrollan muchos pequeños quistes y no liberan un óvulo mensualmente. Esta condición afecta al 5-10% de las mujeres en edad reproductiva y es una de las causas principales de infertilidad. Los síntomas incluyen períodos irregulares y abundantes (heavy), excesivo crecimiento de vello, acné y obesidad.

Técnicas de reproducción asistida – La manipulación de óvulos y espermatozoides fuera del cuerpo para fines de concepción. La sigla TRA se usa a veces en forma poco precisa para referirse al rango completo de tratamientos de la infertilidad, incluyendo las terapias de “baja tecnología”, como el uso de medicamentos que inducen la ovulación, o la inseminación intrauterina, y las terapias de “alta tecnología”, esto es, la fertilización in vitro, la transferencia intratubárica de gametos y la transferencia intratubárica de cigotas. Sin embargo, la definición de TRA de la Sociedad Americana de Medicina Reproductiva, la Sociedad de Tecnología de Reproducción Asistida y los Centros para el Control y la Prevención de las Enfermedades, de Estados Unidos, (para los fines de su colección de datos) sólo incluye las terapias de “alta tecnología”. Por lo tanto, la cifra que manejan los CDC sobre el número de niños que nacen anualmente como resultado de las TRA (46.000) excluye el número de niños concebidos y nacidos como resultado de terapias de tecnología más baja.

Toxicogenómica – El estudio de cómo cambia la expresión de los genes en respuesta a la exposición a una sustancia tóxica.

Variables de evaluación (Endpoints) – En un estudio científico, el efecto o resultado que está siendo medido. Este puede ser un marcador biológico, un efecto tóxico, un resultado de la enfermedad, o cualquier otra medición sobre la que se hubiera anticipado que habría diferencias entre las poblaciones expuestas y no expuestas.

Vigilancia biológica – Evaluación de la exposición a contaminantes mediante la medición de los marcadores biológicos de exposición en los tejidos o los fluidos corporales (por ejemplo, sangre, orina, leche materna, líquido amniótico, pelo, tejido adiposo, hueso). Puede usarse para verificar no sólo las exposiciones en la población sino

también los cambios en los niveles de contaminantes a lo largo del tiempo.

<http://www.ourstolenfuture.org/Consensus/2005/2005-1030vallombrosa.htm>