

INFERTILIDAD MASCULINA:**¿UN PROBLEMA DE SALUD EN EL SIGLO XXI?****Doctor Jesús Alfonso Osuna Ceballos****Miembro Correspondiente Estatal****RESUMEN**

La infertilidad es la incapacidad de una pareja para concebir después de 12 meses de relaciones sexuales frecuentes y sin medidas anticonceptivas. Hay una apreciación general de que la infertilidad ha aumentado en las dos últimas décadas. La prevalencia de la infertilidad se estima a nivel mundial en 9,0% con rangos que oscilan entre 3,5 y 16,7% en países desarrollados y entre 6,9 y 9,3 por ciento en países menos desarrollados, con un valor promedio de 9,0% en todas las parejas, valores calculados tomando el lapso de 12 meses sin que ocurra un embarazo espontáneo (subfertilidad). La infertilidad es un problema de salud de la pareja y así debe ser estudiada y tratada. Se acepta que el varón y la hembra comparten las causas de la infertilidad en proporciones más o menos iguales (50/50). Los factores que afectan la infertilidad de la pareja son categorizados de acuerdo con el área sobre el

cual ellos actúan en el sistema endocrino-reproductor del varón: en el hipotálamo (sistema nervioso central-SNC) y en la adenohipófisis (nivel central), o en el nivel periférico, en los testículos y vías seminales. Alteraciones en uno de estos niveles pueden manifestarse como trastornos funcionales o como enfermedad.

La infertilidad guarda relación con otras variables que afectan la dinámica de la población, como la fecundidad y la mortalidad. El comportamiento de dichas variables es diferente en los países desarrollados comparados con los menos desarrollados y son analizadas en el contexto de la transición demográfica. Comentamos aspectos relacionados con variables demográficas de Venezuela y del mundo.

La infertilidad en el varón puede ser causada por sustancias químicas vertidas en el medio ambiente, las cuales pueden actuar en el nivel central (hipotálamo-hipófisis) o en el nivel periférico (testículos). Algunas de estas sustancias actúan mimetizando la acción de las hormonas producidas por el testículo, o alterando su metabolismo y su mecanismo de acción; o por acción directa tóxica a nivel del hipotálamo, de la hipófisis o de los testículos. Estas sustancias se han denominado disruptores endocrinos. En estudios

epidemiológicos se ha comprobado que los agroquímicos, entre ellos los plaguicidas, pueden actuar como disruptores endocrinos, alterando la función reproductiva del varón además de ocasionar daños al medio ambiente y a la biodiversidad. Sobre este tema comentamos resultados de trabajos experimentales realizados en el Centro de Microscopía Electrónica “Doctor Ernesto Palacios Prü” de la Universidad de Los Andes, y dos trabajos en los cuales se analizó la contaminación con agroquímicos de aguas superficiales y agua para el consumo humano en una región de los Andes Venezolanos; además presentamos información sobre lo observado en un grupo de obreros del campo expuestos directamente a organofosforados y carbamatos.

La intención de este trabajo es llamar la atención de los organismos gubernamentales responsables de las políticas y programas relacionados con el desarrollo de la agricultura en nuestro país y sobre el uso de agroquímicos sin controles adecuados. Además, considero que esta información puede ser útil para los médicos especialistas en Medicina de la Reproducción, advirtiéndolos sobre el posible efecto de los disruptores endocrinos como un factor que puede alterar la capacidad reproductiva del varón.

Palabras clave: infertilidad, agroquímicos, disruptores endocrinos

Abstract

Infertility is the couple's inability to conceive after 12 months of frequent sexual relations with no contraception. There is a general perception that the prevalence of infertility on the last two decades is on the rise. The rate of infertility ranges from 3.5 to 16.6% in developed countries and from 6.9 to 9.3% in less developed countries, with a mean value of 9.0 % of all couples. These values have been estimated over a 12 months period until spontaneous pregnancy has not occurred (subfertility). Infertility is a couple health problem and it should be evaluated and treated in these terms. Male and female partners share infertility causes in equal proportions (50/50). Infertility factors have been categorized according to the level they may act in the male endocrine-reproductive system: at the hypothalamus level (central nervous system-CNS) and the hypophysis (central level); and on the testes and seminal ducts (peripheral level). Alterations in one of these areas may be expressed as dysfunction or as a disease.

Infertility is related to other variables that affect population dynamics, like fecundity and mortality. The behavior of these three variables is different in developed countries, compared to underdeveloped countries, and they are analyzed in the context of the demographic transition. I make comments on Venezuelan and world-wide demographic variables.

Chemical substances in the environment may be the cause of abnormalities in male reproductive health. Those compounds may act at any level of the endocrine reproductive system, the hypothalamus (CNS) and the hypophysis or at the testes level. They may behave similarly to biological hormones. These substances interfere with the physiologic functions of the endogenous hormones, by affecting the release, binding, or metabolism of the hormones produced by organs of the male reproductive system; also acting directly on the hypothalamus, the hypophysis or the testes. The term endocrine disruptors have been coined to name these substances. Epidemiological studies have suggested that agrochemical substances, pesticides among them, may alter the male reproductive function acting as endocrine disruptors, simultaneously causing environmental and biodiversity damage. In relation to

this area, I will comment on results of experimental studies from the Centro de Microscopía Electrónica “Dr. Ernesto Palacios Prü”, Universidad de Los Andes, and also results of two studies about the contamination of free surface running water and drinking water in a rural area of the Venezuelan Andes. I will also comment observations on a group of farmworkers directly exposed to organophosphates and to carbamates.

The aim of this work is to call the attention of government organisms responsible for programs and strategies related to agricultural development in our country, in relation to the use of agrochemical substances without rational control. Also, this information may be of some value for clinicians working on Human Reproduction, to consider endocrine disruptors as a potential cause affecting male reproductive capability.

Keywords: infertility, agrochemicals, endocrine disruptors

I. Introducción

Hasta hace pocos años se evaluó la pareja infértil asignándole mayor importancia a los factores que podían alterar la fertilidad de la mujer. Esta forma sesgada de estudiar el

problema no dejó de tener efectos positivos, puesto que contribuyó a generar extraordinario interés por la biología y la medicina de la reproducción, con particular énfasis en el estudio del sistema endocrino-reproductor femenino. Fue así como se incorporaron nuevos procedimientos diagnósticos y tratamientos específicos para patologías del sistema reproductor de la mujer; se progresó en el estudio de la fisiología ovárica; se indagó en profundidad sobre los mecanismos que controlan la ovulación y se estudió detalladamente la fisiopatología de las alteraciones del ciclo menstrual. Todos estos aportes científicos, se enriquecieron en las tres últimas décadas con la incorporación de nuevas tecnologías desarrolladas para el estudio y el tratamiento de las alteraciones del sistema endocrino-reproductor en ambos sexos, cambiando paradigmas existentes y abriendo horizontes insospechados en este campo de la biología y de la medicina.

La infertilidad es un problema de salud de la pareja. Sin embargo, es relativamente reciente cuando se cuestiona el potencial de fertilidad del varón, puesto que desde tiempos remotos se consideró a la mujer como la causante del problema. Por ejemplo, en la Biblia, Antiguo Testamento, Libro del Génesis¹, encontramos la historia de Sara y Abrahán: Sara,

mujer de Abrahán, no le daba hijos; pero tenía una sierva egipcia, que se llamaba Agar, y dijo Sara a Abrahán: "Mira que Yahvé me ha hecho estéril; llégate, pues, te ruego, a mi esclava. Quizás podré tener hijos de ella". Llegóse, pues, él a Agar, la cual concibió; más luego que vió que había concebido, Agar miraba a su señora con desprecio (Genesis 16:vv1-4). Más adelante Yahvé cumplió la promesa alguna vez ofrecida a Sara y ésta concibió y dio un hijo a Abrahán en su vejez. Este no es un hecho aislado en los relatos bíblicos. Una situación similar la encontramos cuando Raquel se queja ante Jacob por no haber tenido hijos, reconociendo ella su incapacidad para lograrlo (Génesis 30vv1-6). El problema en este caso fue resuelto como en el citado anteriormente: Jacob, llegóse hasta Bilhá, sierva de Raquel, y con la anuencia de ésta, la hizo su mujer. Concibió Bilhá y dió a Jacob un hijo.

A estos testimonios, cuyo valor tiene el sustento de cualquier relato histórico, sin otros soportes que los del propio Libro que los trae hasta nuestros días, se suman los no menos importantes de la herencia cultural de nuestros pueblos, esa que como tradición oral se va transmitiendo de generación en generación. Por ejemplo, era común en nuestra cultura que fuesen las abuelas y los abuelos los portavoces de la inquietud

reinante en la familia, cuando los nuevos desposados tardaban en procrear. Entonces surgían consejos no buscados, recomendaciones insospechadas y hasta pócimas para ayudar a ella en tan delicado trance.

Entendida la infertilidad como problema de salud de la pareja, toda consideración

sobre la misma debe ser con base en los factores involucrados en el proceso reproductivo, los cuales como veremos más adelante pueden estar alterados tanto en la mujer como en el hombre, o en ambos miembros de la pareja, en proporciones variables. Por lo tanto, no puede simplificarse su análisis señalando a uno de ellos como el causante del problema, aun cuando existan causas, algunas fundamentadas en la historia de su salud en general o de su sistema endocrino-reproductor en particular.

Tal como lo señalamos en párrafos anteriores, es relativamente reciente cuando surge un mayor interés por el conocimiento de la fisiología y de la patología del sistema endocrino-reproductor masculino. En la segunda mitad del siglo XX se investigan en profundidad los complejos mecanismos de la regulación neuroendocrina de la función testicular y en

particular del control hormonal de la espermatogénesis. Se ponen en evidencia los diversos factores que alteran la homeostasis de dicho sistema; los relacionados con el desarrollo de la gonada y de las estructuras accesorias del sistema reproductor masculino. Se investigan las patologías de la etapa antenatal, las del recién nacido; se estudian las alteraciones de la etapa prepuberal y los trastornos de la pubertad; se reconocen y describen las patologías y las alteraciones funcionales del sistema endocrino-reproductor del adulto en sus diferentes estadios vitales, hasta su culminación con la senectud y la pérdida de su función reproductiva. Por lo tanto, el estudio de la pareja infértil requiere de la participación de diferentes disciplinas integradas, con el fin de ofrecer información y asesoramiento oportunos, lo cual permitirá plantearles un plan de trabajo conducente a la realización de los estudios indispensables, que en el corto plazo, no mayor de seis meses permitan ofrecerles alternativas sustentadas en una aproximación diagnóstica racional, dirigidas a resolver su problema. Una vez conocidos los factores causales, se analizarán los tratamientos posibles, tratando de generar una actitud positiva y optimista por parte de la pareja, pero sin crear falsas expectativas.

A continuación consideramos importante definir cada uno de los conceptos utilizados en el abordaje de nuestro trabajo.

I. Definiciones.

Infertilidad: incapacidad de la pareja para lograr un embarazo después de intentarlo durante un año, manteniendo relaciones sexuales frecuentes y sin medidas anticonceptivas. El lapso de un año ha sido tomado como punto de corte para definir **subfertilidad**, con base en el cálculo de probabilidades para que una pareja logre su primer embarazo espontáneamente, comprende cualquier forma o grado de reducción de la fertilidad en parejas que tratan de concebir sin lograrlo. Se considera que es la condición natural de disminución de la fertilidad. **Subfertilidad** es el vocablo de mayor uso en la clínica de infertilidad a diferencia de **Esterilidad**, término cada vez menos usado cuando estudiamos la pareja infértil ^{2,3}. Esterilidad es la incapacidad absoluta para lograr un embarazo, condición poco frecuente, salvo en condiciones como la obstrucción tubaria bilateral, en casos de amenorrea primaria, particularmente las que tienen una base genética, o las debidas a alteraciones congénitas del útero y/o de las trompas, o la situación del hombre con azoospermia ^{2,3}. En la actualidad, parejas con algunas de estas

patologías pueden concebir mediante el uso de las nuevas tecnologías de reproducción asistida.

En general en la mayoría de la población, la probabilidad más alta de que ocurra un embarazo es en el primer ciclo de relaciones sexuales sin medidas anticonceptivas, y es aproximadamente de 30% por ciclo, probabilidad que aumenta cuando el coito tiene lugar dos días antes de la ovulación ⁴. Las posibilidades de embarazos disminuyen progresivamente en los ciclos siguientes, generando una probabilidad acumulativa para embarazo de 60% en tres ciclos, 70% en seis ciclos y 90% en un año ^{5,6}. Cuando ambos miembros de la pareja son muy fértiles, lograrán embarazos en los primeros ciclos. Mientras que otras parejas los lograrán en 12 meses; pero también están aquellas que pueden concebir espontáneamente después de transcurrido el primer año. Sobre estas estimaciones es que se han establecido las definiciones comentadas anteriormente. Además, permiten al clínico decidir cuándo iniciar la evaluación de la pareja que consulta por el interés de un embarazo, evitando estudios innecesarios y tratamientos apresurados o tardíos.

El tiempo de espera para que una pareja logre un embarazo espontáneo es muy importante; este factor permite establecer

grados en relación con la subfertilidad. En tal sentido Gnoth y col.,² recomiendan un manejo equilibrado de la fertilidad disminuida o subfertilidad, lo cual permite establecer un momento apropiado para investigarla y un momento apropiado para iniciar su tratamiento, con lo cual se evitan excesos o insuficiencias en el manejo del problema. Según estos investigadores esto configura un problema en la investigación epidemiológica en medicina de la reproducción, ya que en la población en general, la definición de subfertilidad interactúa con su prevalencia. Por lo tanto, las estimaciones del momento para lograr el embarazo, las cuales están relacionadas con las probabilidades acumulativas de la concepción, son de particular importancia para encontrar umbrales adecuados para establecer la prevalencia y grados de subfertilidad. Gnoth y col.,² respaldan lo expuesto anteriormente: la mayoría de los embarazos ocurren en los primeros seis ciclos con relaciones en la fase fértil (80%). En parejas probadas fértiles, las probabilidades acumulativas de concepción no son dependientes de la edad. Pero con el progreso de la edad, las probabilidades acumulativas de embarazo disminuyen, porque la heterogeneidad en la fecundidad aumenta, arrojando una alta proporción de parejas infértiles. Con base en sus observaciones, los investigadores mencionados ² señalan que

en circunstancias apropiadas, la evaluación básica de la infertilidad después de seis ciclos no exitosos, con relaciones efectuadas en días fértiles, permitirá identificar parejas con problema significativos de infertilidad, para su orientación definitiva, evitando tratamientos deficientes o excesivos y costosos.

Veamos cuál es la importancia del problema.

III. Importancia del problema.

Se ha estimado que 15% de las parejas sufren infertilidad, si se toma el lapso de un año para clasificarlas como tal ⁷. Sin embargo, la prevalencia de la infertilidad varía de acuerdo con los registros realizados en diferentes países y regiones geográficas del planeta. En los Estados Unidos de Norteamérica la prevalencia de infertilidad se ha estimado entre 15 y 17 por ciento de las parejas ^{8,9}.

La estimación de infertilidad y la proporción de parejas que buscaron ayuda médica por ese problema, con base en estudios realizados en países con diferentes niveles de desarrollo, sobre un universo de 172.413 mujeres, reveló para un lapso de 12 meses de retraso en concebir, una prevalencia actual que varió entre 3,5% y 16,7% en países desarrollados, y entre 6,9% y

9,3% en países menos desarrollados, **con un valor promedio total estimado de 9%** para mujeres entre 20 y 44 años, casadas o en uniones de mutuo consentimiento. En 17 de esos estudios para una muestra de 6.410 mujeres, la proporción de parejas que buscó ayuda médica, fue en promedio 56,1% (con una variación entre 46 y 76,3%) en países desarrollados, comparado con 51,2% (con una variación entre 27 y 74,1%) en países menos desarrollados. La mejor evidencia disponible es consistente con una proporción de 45% de parejas que no buscan tratamiento, en todos los países, con un rango sensible entre 30 y 60%. Los resultados de este estudio, con base en observaciones realizadas a partir de 1990, revelaron que la prevalencia y la demanda de servicios médicos por infertilidad, fue menor a la informada por otros investigadores. Además, no se encontraron mayores diferencias entre países desarrollados y los países en vías de desarrollo. Para el 2007 año de la publicación de estas observaciones, se calculó, con base en la población mundial y a las cifras encontradas, que 72,4 millones de mujeres entre 20 y 44 años, eran infértiles y aproximadamente 40,5 millones estaban buscando ayuda médica por ese problema. Los autores de esta investigación consideran que la prevalencia de la infertilidad estimada en 9% en todos los países, es un valor que

puede tomarse como referencia para calcular la necesidad potencial de servicios médicos para tratar la infertilidad. Sin embargo, señalan la necesidad de realizar más investigaciones para conocer la prevalencia real de la infertilidad, y sobre los comportamientos relacionados con la búsqueda de ayuda médica por esa causa ¹⁰.

En relación con este tema, investigadores del Reino Unido, han informado que aproximadamente 1 de cada 7 parejas (14%) presentaron dificultad para concebir ¹¹⁻¹³. Los resultados de estos estudios han sido cuestionados por sesgos en las metodologías usadas, ofreciendo según algunos investigadores, una imagen incompleta del problema. Sin embargo, en un estudio observacional retrospectivo reciente ¹⁴, otros investigadores, también del Reino Unido, describen la incidencia, la prevalencia y resultados en pacientes infértiles, atendidos en centros de medicina general, posteriormente referidos a especialistas, como es lo usual en el Reino Unido. Los resultados en este estudio revelaron que no han ocurrido cambios en relación con lo observado en los previamente mencionados ¹¹⁻¹³, manteniéndose la incidencia anual en 1 pareja por cada 1000 del total de la población, con una prevalencia de aproximadamente 14%. Además, las mujeres

fueron de mayor edad que las del estudio realizado en 1985 ¹¹, con una duración más corta de la infertilidad, 23 meses, comparada con 29 meses de las del estudio de 1985, sugiriendo que las mujeres británicas están posponiendo la formación de familia, pero buscan ayuda médica más temprano. En todos los casos en este estudio los trastornos de la ovulación y las alteraciones del semen ocuparon, por separado, una cuarta parte de las causas, seguidas por alteraciones de las trompas (una quinta parte) y un tercio de las causas por infertilidad de causa no explicada. La mitad de las parejas requirió tratamiento mediante Técnicas de Fertilización Asistida (TRA): [(Fertilización in vitro (FIV) o Inyección intracitoplasmática de espermatozoides (ICSI)], lo cual corresponde a un incremento de tres veces las cifras de esos procedimientos, para la década 1992-2004 ¹⁵. En éste estudio, los investigadores señalan que la proporción de alteraciones tubarias como causa de infertilidad disminuyó en ese lapso, mientras que fueron más frecuentes otros factores relacionados con la mujer, así como del factor masculino y otros de origen diverso.

IV. Infertilidad y Determinantes Demográficos.

En las últimas 5 décadas la infertilidad como problema de población ha generado interés y preocupación de gobiernos de

diferentes países, con mayor énfasis los de la Comunidad Europea y de algunos países asiáticos. La infertilidad como variable epidemiológica es analizada en el contexto de políticas de Estado, junto con otros factores relacionados con la dinámica de la población, tales como la fecundidad, la mortalidad y los procesos migratorios. La División de Población del Departamento de Asuntos Económicos y Sociales de la ONU en el Informe "World Population Ageing" ¹⁶ presenta datos sobre los cambios en la estructura de la población del mundo en los últimos 60 años. En 1950 la población mundial era de 2.518.630.000 habitantes. En el año 2010 la población mundial llegó hasta 6.972.688.217 habitantes. El crecimiento poblacional entre 1950 y el año 2000 fue de 141%. Mientras que entre 1900 y 1950 fue de tan solo 53%. En los últimos 12 años la población mundial se incrementó en un billón de personas. El mayor crecimiento (global) lo experimentaron los países en vías de desarrollo y los aún menos desarrollados, 2,6% comparado con 1,2% de los países desarrollados ¹⁶. De acuerdo con información de la ONU, en algún momento de la última semana del pasado septiembre de 2011 la población mundial alcanzó los 7 billones de habitantes.

Si tomamos en cuenta el crecimiento global de la población mundial en los últimos 60 años, luce paradójico plantearnos preocupación por el factor fertilidad y más aún por la infertilidad en los humanos. Una explicación lógica de este interés nos conduce necesariamente a revisar el comportamiento de los componentes demográficos que caracterizan el incremento de la tasa de crecimiento de la población mundial en las últimas seis décadas, crecimiento que guarda relación con la “**transición demográfica**”, proceso que subyace en el envejecimiento global de la población. **La transición demográfica es definida como el paso de un estadio caracterizado por niveles elevados de mortalidad y fertilidad, sin control, a otro de niveles bajos y controlados de ambos componentes demográficos** ¹⁷. La transición demográfica es un modelo usado para representar la transición desde altas tasas de natalidad y mortalidad a tasas bajas de ambas variables, lo cual ocurre de acuerdo a como un país se desarrolla y pasa de una fase pre-industrializada a un sistema industrializado. Éste es un proceso de larga duración el cual comenzó en los países desarrollados a comienzos del siglo XIX. En los países en vías de desarrollo la transición demográfica se inició más tarde y en algunos de ellos aún está en una etapa temprana ^{17,18}.

La disminución de la fertilidad junto con el aumento en la esperanza de vida ha modificado la estructura de la población en la mayoría de las regiones del planeta, reconfigurándola, al mover el peso relativo de individuos jóvenes a los grupos de mayor edad. La fertilidad y la mortalidad son los factores más importantes de esos cambios demográficos, los cuales no son iguales en todas las regiones del mundo, hecho que se pone en evidencia cuando se comparan las tasas de fertilidad y mortalidad de los países en vías de desarrollo con las de los países desarrollados o industrializados.

La disminución de la tasa de fertilidad es el factor más importante del envejecimiento de la población. La tasa de **fertilidad global**, en la segunda mitad del siglo XX (1950-1955 a 2000-2005) disminuyó casi a la mitad, de 5,0 a 2,7 hijos por mujer (h/m) y se espera que en los próximos 50 años baje aún más, hasta 2,1 h/m. El comportamiento de esa variable es diferente en los países desarrollados comparados con los países en vías de desarrollo. En los primeros, como consecuencia de la disminución sostenida que ocurrió en el siglo XX, el promedio de la fertilidad descendió de un nivel de por sí bajo, de 2,8 h/m (1950-1955) a un nivel extremadamente bajo de 1,5 h/m (2000-2005). Actualmente el promedio total

de la fertilidad en los países industrializados está por debajo del nivel de reemplazo ($<2,1$ h/mujer). En 19 de esos países la tasa de fertilidad es menor de 1,3 h/m ¹⁶. La **fertilidad de reemplazo** es la tasa de fertilidad en la cual cada generación tiene sólo el número de hijos para re-emplazarse así misma. Una vez alcanzado ese nivel de reemplazo, se lograría la estabilidad poblacional de largo plazo.

En los países en vías de desarrollo en las tres últimas décadas del siglo XX, en general, ocurrió la mayor reducción de la fertilidad, y en los últimos 50 años el promedio de la fertilidad disminuyó en más del 60%, de 6,2 h/m (1950-1955), hasta 2,9 h/m (2000-2005). América Latina está en la fase de disminución de la fecundidad; en el mismo lapso presenta un valor de 2,5 hijos por mujer ¹⁶. En los países aún menos desarrollados (subdesarrollados) la declinación de la fertilidad ocurrió mas tarde en el siglo XX, pero la curva de descenso continúa en forma pronunciada. No obstante, hay marcadas diferencias y persisten grandes disparidades entre las regiones en relación con los valores de esa variable. Por ejemplo, en países menos desarrollados (África Subsahariana) el promedio total de fertilidad actual es de 5,2 h/m. Mientras que en regiones como en el Centro-Sur de Asia, en América Latina y el

Caribe la tasa de fertilidad es de 2,5 h/m. En 18 países en vías de desarrollo la tasa total de fertilidad está por debajo del nivel de reemplazo ¹⁶.

La División de Población del Departamento de Asuntos Económicos y Sociales de la ONU ¹⁶ informa que las diferencias actuales desde el punto de vista de la fertilidad entre las regiones serán cada vez menores en el futuro cercano, ya que la tasa total de fertilidad en países en vías de desarrollo se espera que descienda de 2,9 h/m hasta 2,4 para 2025/2030, y hasta un 2,2 en el 2045-2050. Una reducción aún más importante ocurrirá en los países menos desarrollados, en los cuales la tasa total de fertilidad llegará a 2,5 h/m entre 2045-2050¹⁶. Mientras que en los países desarrollados aumentará la fertilidad que actualmente es de 1,5 h/m, hasta 1,7 y 1,9 h/m, en el mismo lapso. Los estudios demográficos señalan que estos cambios poblacionales correrán paralelos con cambios en otras variables, como mortalidad y esperanza de vida, las cuales forman parte de la transición demográfica ^{16,17}.

¿Hay suficiente planeta para tanta gente?, es una de las preguntas que surge frente a estas realidades. Pero no es la capacidad física de nuestro planeta lo que más cuenta para brindarnos albergue cómodo. El crecimiento acelerado de la

población mundial, con las brechas entre diferentes regiones del mundo, plantea algo mucho más preocupante: **el agotamiento de los recursos naturales lo cual guarda relación con la seguridad alimentaria.** La División de Población de las Naciones Unidas¹⁶ calcula el crecimiento demográfico para el año 2045 en tres niveles: una proyección alta en la cual la población mundial sobrepasaría los 10 billones, contando con una tasa alta de fertilidad. Una proyección media en la cual la población llegaría a 9 billones; y una proyección baja donde la población mundial se estabilizaría en 8 billones de habitantes. Esto último se lograría mediante una reducción voluntaria del tamaño de las familias, comportamiento difícil de asegurar por las diferencias entre países desarrollados y los menos desarrollados. Para alcanzar una estabilidad poblacional de largo plazo, alrededor los 8 billones de habitantes para 2045-2050, sería con base en a lograr una tasa de fertilidad de reemplazo. Algunos investigadores la consideran como la probabilidad más segura. Pero las diferencias entre regiones siempre estará presente.

Con base en tales predicciones, el futuro del bienestar de la humanidad estará vinculado con las siguientes variables: la capacidad de producción de la agricultura (alimentos); la

disponibilidad suficiente de agua y abastecimiento energético seguro; y el crecimiento demográfico (tasas de fertilidad). Todos estos factores son objeto de intenso análisis por parte de organismos nacionales e internacionales, porque ya es un hecho la lucha internacional por el control de recursos como el agua y tierras cultivables, para un “desarrollo” vinculado estrechamente con el crecimiento de las economías más poderosas, con efectos deletéreos predecibles sobre el medio ambiente. Escapa a los alcances de esta disertación profundizar sobre esta materia.

Es oportuno recordar una frase de Mahatma Gandhi: **“Hay suficiente en el mundo para cubrir las necesidades de todos los hombres, pero no para satisfacer su codicia”.**

Información sobre cambios demográficos en nuestro país.

V. Venezuela - Transición Demográfica.

Dependiendo de la Tasa de Crecimiento Interanual (TCIA) la transición demográfica se divide en cuatro fases, durante las cuales se va reduciendo progresivamente el valor de la TCIA y el crecimiento natural: la fase I transición incipiente, sociedades pre-industrializadas, con tasas de mortalidad y

fertilidad muy altas, con crecimiento natural moderado (2,5%). Fase II de transición moderada en la cual se reduce la TCIA, baja la tasa de mortalidad y aumenta la esperanza de vida. Con un crecimiento natural de 3%. **Fase III plena transición, tal es el caso de Venezuela**, con tasas de natalidad moderada y mortalidad moderada o baja y un TCIA de 2,0%; y la fase IV transición avanzada, bajan tanto la tasa de natalidad como la de mortalidad, con una TCIA de 1,0% ¹⁹.

Venezuela se encuentra en plena **transición demográfica**, con un patrón de crecimiento demográfico semejante al de la mayoría de los países en vías de desarrollo, con tasas de natalidad moderada (con tendencia a bajar) y mortalidad moderada o baja, con un crecimiento natural moderado, alrededor de 2%. Otros países Suramericanos y del Caribe se encuentran en la misma fase. Mientras que en la cuarta fase, con natalidad y mortalidad moderada o baja, se encuentran Argentina, Uruguay, Chile, Cuba y Puerto Rico, entre otros. En nuestro caso, como el descenso de la fecundidad es reciente, la estructura de la población por edades se mantiene joven ¹⁹.

Las fases de la transición demográfica guardan relación con el grado de desarrollo del país o de la región y de acuerdo con factores como educación (alfabetización), desarrollo científico

y tecnológico, avances de la medicina, la contracepción y el desarrollo de la agricultura intensiva. Factores que a su vez están vinculados con el aumento de la esperanza de vida.

La población de Venezuela en el año 1961 era de 7.523.999 habitantes. De acuerdo con el censo del 2001 la población llegó a 22.621.500. La tasa de crecimiento media anual entre 1950 y 2000 fue de 3,13%. Mientras que la tasa de crecimiento media interanual 2007-2008 fue de 1,64%. La estimación total para el año 2010 es de 28.833.845 habitantes. La tasa de crecimiento para el año 2009 fue de aproximadamente 1,508%. Al disminuir la tasa de natalidad, disminuye progresivamente el crecimiento de la población; la tasa de natalidad que en el quinquenio 1950-1955 fue de 46,4 nacidos/1000 habitantes, disminuyó hasta 25,1 nacidos/1000 habitantes en el quinquenio 2005-2010. **Un cambio importante desde el punto de vista demográfico en Venezuela fue la reducción de la fecundidad, que pasó de 6,46 hijos por mujer (1950-1955) a 2,5 hijos por mujer (2005-2010)** ¹⁹.

La estructura de la población venezolana por grupo de edades es la siguiente: de 0 a 14 años: 29,9 %; **15 a 64 años, 65,0%** y 65 o mas años: 5,1%. Lo cual revela que la población en edad

productiva es mayor que la dependiente (<15 años y >65 años). Venezuela tendrá entre 2010 y 2040 la población más numerosa en edad productiva, un promedio aproximado de 23 millones de personas. Lo cual significa que nuestro país disfruta del denominado **Bono Demográfico o Ventana de Oportunidad**, como resultado de la **transición demográfica**, período que se estima va a terminar en el año 2045¹⁹. **¿Qué significado tiene esto para nuestro país?: significa la posibilidad de crecer y desarrollarse cualitativamente, con la educación, como herramienta fundamental para los cambios necesarios en todos los ámbitos de la sociedad venezolana.** Tema de estudio para los sociólogos, los economistas, los antropólogos sociales y para los educadores en general, el cual escapa a los objetivos de esta disertación.

A propósito de este tema y el debate que se adelanta en muchos países, es necesario señalar que buena parte de la preocupación sobre el mismo lo determina el futuro del crecimiento de la economía mundial. Desafortunadamente, como se ha puesto en evidencia en diferentes foros internacionales, son tímidas las decisiones y menores las recomendaciones que se han hecho efectivas para contrarrestar el efecto del crecimiento

económico de las mayores economías del mundo, sobre el cambio climático y su impacto sobre la biodiversidad y sobre los ecosistemas.

Las variables demográficas fecundidad, fertilidad, mortalidad y migración, deberían ser analizadas en el contexto de los planes de desarrollo de nuestro país, por sus implicaciones sociales, culturales, políticas y económicas. Las proyecciones demográficas que se pronostican para Venezuela en las próximas tres décadas, deberían constituir elementos fundamentales para un proyecto de desarrollo del país, cuya población en el corto plazo demandará más recursos para su alimentación, para la vivienda, para la educación y para la protección social. El disfrutar del **bono demográfico, que ocurre sólo una vez y por un tiempo determinado**, no debiera ser motivo de simple regocijo. Ese importante número de personas que disfrutan la plenitud de sus vidas, además de ser recurso fundamental para el desarrollo del país, constituye el factor que impulsará cambios estructurales en la sociedad venezolana. Los grupos jóvenes de la población en el mundo, son hoy, y seguramente mañana, los protagonistas principales en actividades reivindicativas por cambios, en los sistemas de gobierno y por el rescate de los valores fundamentales del

hombre. Las grandes movilizaciones que ocurren en diferentes países del mundo, particularmente aquellos en los cuales se mantienen grandes desigualdades sociales, son ejemplo de tan loable participación de los más jóvenes.

A continuación comentaré brevemente las causas de infertilidad del hombre.

VI. Causas de infertilidad del hombre.

Las observaciones de diferentes investigadores señalan al factor masculino como responsable entre 19 y 50% de las causas de infertilidad de las parejas ²⁰⁻²³.

La importancia del problema y el factor masculino como componente del mismo ha sido comparado por algunos investigadores con lo que ocurre con la diabetes mellitus. Spark RF ²⁴ en 1988 comentaba, con base en estimaciones de la Asociación Americana de Diabetes (ADA) que la diabetes la sufrían 10 millones de norteamericanos, de los cuales 4 millones eran hombres. De acuerdo con esa información, la infertilidad en el hombre era tan frecuente como la diabetes mellitus. Según la ADA para el año 2011, la prevalencia de esa enfermedad en los Estados Unidos de Norteamérica, es de 25,8 millones (niños y adultos) que corresponde a 8,3% de la

población. Trece millones de hombres de 20 o más años (11,8%) sufren la enfermedad ²⁵. Lo observado por Spark hace 25 años, comparando la infertilidad en el hombre con la diabetes mellitus, sigue teniendo vigencia. Sin embargo, la infertilidad como problema de salud no tiene el impacto social ni las implicaciones que tiene la diabetes mellitus, sobre la salud de los individuos, ni sobre los programas de salud de una población. No obstante, la infertilidad además de alterar la estabilidad emocional de la pareja, tiene otras implicaciones: culturales, sociales y demográficas, las cuales comentaremos a continuación.

La evaluación de la infertilidad masculina debe conducir a la identificación de sus factores causales. Como su etiología es muy variada, se han diseñado estrategias que facilitan una correcta orientación diagnóstica y un tratamiento adecuado. Con fines prácticos conviene adoptar esquemas que faciliten la identificación de los factores etiológicos, teniendo presente que en un alto porcentaje de casos no se encuentra un factor específico. La fertilidad en el hombre requiere de una espermatogénesis normal, la cual a su vez depende de la normalidad del eje neuroendocrino hipotálamo-hipófisis-testículo; además son esenciales la normalidad de las vías

seminales y de las glándulas accesorias, así como la normalidad de la función sexual que garantice el transporte del semen hasta la vagina, mediante relaciones sexuales en días ideales del ciclo ovárico. Partiendo de esas premisas, es posible agrupar las causas de infertilidad en el hombre en tres categorías: **pre-testiculares, testiculares y post-testiculares** ²⁶ (Tabla 1).

Tabla 1. Factores Etiológicos en la Infertilidad Masculina

(Tomada y modificada de la referencia # 26)

Causas Pre-testiculares	Causas Testiculares	Causas Post-testiculares
Hormonales Hipogonadismo Hipogonadotrópico Hiperprolactinemia Trastornos coitales Frecuencia coital	Congénitas Criptorquidia Síndrome del flagelo inmóvil	Obstructivas Epididimarias Congénitas
Disfunción sexual eréctil Psicosexual	Infecciosas (orquitis) Vascular Torsión testicular	1. Infecciosas De los deferentes
1. Endocrino/neural (neuropatía diabética, paraplejia, drogas)	Varicocele Agentes Antiespermatogénesis Quimioterapia Drogas Radiaciones ionizantes Calor Especies de oxígeno reactivas (ROS).	1. Congénita 2. Adquirida
Disfunción eyaculatoria	Tóxicos ambientales: disruptores endocrinos	Hostilidad epididimaria Astenozoospermia epididimaria Infección de las glándulas accesorias Inmunológicas
1. Psicosexual 2. Cirugía genitourinaria 3. Neural 4. Relacionada con drogas	Inmunológica Idiopática	

La evaluación integral del hombre infértil debe servir de guía para las alternativas terapéuticas y permitirá hacer consideraciones sobre las probabilidades de éxito del tratamiento, ofreciendo suficiente información sobre riesgos y costos del mismo. De no ser así, en el corto plazo surgirán problemas, generados fundamentalmente por las expectativas que hayamos creado en el hombre que junto con su pareja consultan por infertilidad.

El análisis del líquido seminal continúa siendo el estudio fundamental para evaluar la infertilidad en el hombre, el cual se realiza siguiendo las recomendaciones contenidas en el Manual de la OMS ²⁷. Las posibles alteraciones en uno de los niveles del eje funcional hipotálamo-hipófisis-testículo-vías seminales se pondrán en evidencia con este estudio preliminar. Complementan el estudio del hombre infértil, la evaluación endocrino-metabólica: comorbilidades como la obesidad y el síndrome metabólico y determinaciones hormonales, las del nivel hipotálamo-hipofisiario (gonadotrofinas adenohipofisarias: LH y FSH), junto con la prolactina y las hormonas del nivel periférico, en particular la testosterona ²⁸.

A continuación se presentan los efectos de los tóxicos ambientales y de los disruptores endocrinos en particular sobre la infertilidad del varón.

VII. Impacto ambiental. Disruptores endocrinos e infertilidad en el hombre.

Entre los factores causantes de infertilidad en el hombre, los tóxicos ambientales han ganado un papel relevante en las dos últimas décadas. Investigadores en diferentes países han acumulado evidencias sobre el papel de sustancias que vertidas en el medio ambiente actúan como **disruptores endocrinos**. Debido al interés generado por un mejor conocimiento sobre estos factores externos, y por el impacto del deterioro ambiental sobre el sistema endocrino-reproductor, han surgido los estudios sobre **toxicología de la reproducción**, área dentro la cual se desarrolla intensa investigación.

Desde hace varios años se ha advertido sobre los riesgos a los cuales están expuestos los ecosistemas del planeta como consecuencia de la contaminación ambiental. En lo que concierne al sistema endocrino-reproductor del hombre, varios investigadores han presentado evidencias sobre los cambios que han ocurrido en uno de sus atributos biológicos: **el líquido seminal**. Diferentes estudios en las tres últimas

décadas han señalado un deterioro en la calidad del semen en países industrializados²⁹⁻³⁰. Un estudio en Escocia en 1992 reveló que hombres nacidos después del año 1970 tenían cuentas espermáticas 25% más bajas que los nacidos antes de 1959³¹. La información de Carslen y col.³² en 1992 sobre la aparente declinación de la calidad del semen en los 50 años precedentes a su publicación, generó controversia, puesto que el re-análisis de 48 trabajos de los 61 publicadas entre 1938 y 1990 que sustentaron sus conclusiones, arrojaron resultados totalmente opuestos a los de la muestra total. Swan y col., en el 2000³³ estimulados por las observaciones de Carslen y col.,³² realizaron un amplio y actualizado meta-análisis que confirmó la tendencia a la disminución del número de espermatozoides tanto en Europa como en los Estados Unidos de Norteamérica. A su vez, Auger y col.³⁴ reportaron en el área de París, durante un período de 20 años (1973-1992) disminución tanto de la concentración como de la movilidad y morfología de los espermatozoides en hombres fértiles, independientemente de su edad. Los autores consideran que la contaminación ambiental podría estar relacionada con esos cambios.

Skakkebaek y col.,³⁵ observaron un incremento de la incidencia de anomalías tanto de la concentración como de la

morfología de los espermatozoides. Además, éste y otros investigadores relacionan el incremento de la incidencia de malformaciones urogenitales como la hipospadia, la criptorquidia y el cáncer de testículo con la exposición a tóxicos ambientales³⁵⁻³⁶.

Un estudio reciente de Jensen TK y col.³⁷ en Dinamarca, tomando como referencia resultados del Ministerio de Salud que muestran el deterioro tanto del número como de la morfología de los espermatozoides en daneses jóvenes sanos (20%) analizan el problema y observan que la calidad del semen es tan pobre en un segmento de la población que podría estar contribuyendo a un incremento en las Técnicas de Reproducción Asistida (TRA) para superar la infertilidad masculina. En el año 2004, en ese país 6% de los recién nacidos fueron concebidos mediante TRA. Consideran los autores que posiblemente la disminución de la fecundidad podría estar contribuyendo con el descenso de la tasa de fertilidad. Además, relacionan la disminución de la tasa de abortos inducidos, particularmente en pareja jóvenes, con la disminución de la fertilidad, sin descartar otros factores como educación e información sobre salud reproductiva. Alertan estos investigadores sobre la disminución de las tasas de

fecundidad, con serias consecuencias sobre la salud reproductiva en el futuro. Señalan que la subfecundidad ha sido considerada como un problema individual, pero de continuar aumentando, se puede convertir en un problema mayor de salud pública, con profundos efectos en todos los países. Concluyen estos investigadores que así como la subfecundidad y las tendencias de los efectos deletéreos sobre marcadores de salud reproductiva, como el cáncer del testículo son de reciente aparición; la exposición a un medio ambiente adverso, incluyendo el estilo de vida, obesidad entre otros, deben ser considerados como causantes de esos problemas.

Consideraciones generales sobre los disruptores endocrinos.

VIII. ¿Qué son los disruptores endocrinos?

Los disruptores endocrinos (DE) son diversas sustancias a las cuales también se los conoce como xenoestrógenos o xenobióticos. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS) ³⁸: **"disruptor endocrino es una sustancia o mezcla de sustancias exógenas que alteran las funciones del sistema endocrino y en consecuencia causan efectos adversos sobre la salud de un organismo intacto, su progenie o sus poblaciones"**. Se cuentan por miles los compuestos químicos sintéticos creados

a partir de la segunda guerra mundial. De esa numerosa familia por lo menos 51 de ellos ocasionan alteración del sistema endocrino. Entre este grupo están los bifenol policlorinados (PCBs), DDT, dioxinas y algunos pesticidas, los cuales actúan como estrógenos y con acción antiandrogénica.

Son numerosas y variadas las sustancias químicas artificiales vertidas al medio ambiente, y también algunas sustancias naturales que comparten las propiedades de los DE. Estas sustancias pueden actuar por diferentes mecanismos de acción y en diversos sitios: pueden alterar la síntesis de hormonas, su transporte y su metabolismo, mimetizando o antagonizando la acción de las hormonas. Por ejemplo, pueden causar alteraciones a nivel de la síntesis y liberación de neuropéptidos hipotalámicos y de las gonadotropinas adenohipofisarias, así como de los diversos productos hormonales del nivel periférico testicular, alterando la homeostasis del sistema endocrino-reproductor ³⁸. Los disruptores endocrinos pueden actuar como una hormona, ejemplo el DDT actuando como estrógeno; pueden alterar la estructura de las hormonas sexuales esteroideas, o interferir con la interacción hormona-receptor y provocar cambios después de la unión de la hormona a su receptor. Entre los disruptores endocrinos se encuentran

sustancias persistentes bioacumulativas y organohalógenas como los plaguicidas (fungicidas, herbicidas e insecticidas) así como otras sustancias químicas industriales, productos sintéticos y algunos metales pesados ^{39,40}.

Información epidemiológica y experimental ha puesto en evidencia alteraciones provocadas por estas sustancias químicas sobre la reproducción. La exposición antenatal de la madre o durante la lactancia, exponen al feto y al recién nacido a los efectos deletéreos de esas sustancias. Diferentes alteraciones durante el desarrollo fetal pueden ser a su vez causa de trastornos endocrinos que modifican permanentemente el metabolismo, aumentando el riesgo para el desarrollo de algunas enfermedades, proceso que se conoce como "programación durante el desarrollo". El dietilestilbestrol, conocido con las siglas DES, el cual se administró en las décadas 50 y 60 a mujeres durante el embarazo, para evitar abortos, es uno de los compuestos químicos mejor estudiado ⁴¹. Fue retirado del mercado por provocar malformaciones genitales en recién nacidos. Las denominadas "hijas del DES" presentaban hipoplasia vaginal, malformaciones uterinas, trastornos menstruales, subfertilidad, alta incidencia de abortos y partos prematuros. A su vez, los hijos del DES,

presentaron hipospadia, criptorquidia (mal descenso testicular) y alteración del semen ⁴¹.

Diferentes pesticidas organoclorados y algunos productos químicos industriales tienen propiedades endocrinas estrogénicas o antiandrogénicas, alterando directa o indirectamente la fertilidad y la reproducción ⁴². Se ha comprobado que algunos pesticidas provocan alteraciones en los espermatozoides en el ratón, efecto que junto con la disminución en la concentración espermática, parece ser dosis-dependiente ^{42,43}. Bustos-Obregón y col. ⁴⁴⁻⁴⁶ han presentado evidencias sobre alteración de los espermatozoides humanos y de bovino incubados *in vitro* con parathion, alterando selectivamente la integridad de la membrana plasmática. Además, estos investigadores demostraron que los pesticidas organofosforados pueden afectar varios estadios de la espermatogénesis, actuando localmente o alterando la regulación neuroendocrina del testículo ⁴⁶. En un estudio multicéntrico Swan y col.⁴⁷ informaron sobre el riesgo en el desmejoramiento de la calidad del semen en una región de los Estados Unidos de Norte América, condición que estuvo fuertemente asociada con la exposición de los hombres a diferentes pesticidas a través del agua contaminada,

especialmente al alacloruro, al diazinon y a la atrazina. En otro estudio se comprobó que la exposición a pesticidas órganofosforados aumentó la frecuencia de aneuploidias sexuales en los espermatozoides de hombres sanos ⁴⁸. Además se ha comprobado que el disruptor endocrino p,p'-DDE un antiandrogénico persistente, metabolito del DDT, interfirieron con la función eréctil en un modelo de erección peniana en animales ⁴⁹. Hombres sanos expuestos a solventes orgánicos y pesticidas presentaron un mayor riesgo de sufrir anormalidad en la función sexual ⁵⁰.

Oliva y col., ⁵¹ evaluaron en un grupo de agricultores el efecto de pesticidas y solventes orgánicos, encontrando una asociación significativa entre la exposición a esos compuestos químicos con niveles bajos de variables del semen en relación con fertilidad, presentando además niveles anormalmente elevados en las concentraciones de estradiol. En los hombres expuestos a solventes, observaron niveles bajos de la hormona adenohipofisiaria LH. Los efectos mayores ocurrieron en hombres con infertilidad primaria. Consideran los autores que estos factores ambientales podrían acentuar la severidad de la subfertilidad, pudiendo agravar además los efectos de factores genéticos pre-existentes u otros factores médicos de riesgo.

Las sustancias químicas que pueden actuar como disruptores endocrinos, son objeto de investigación porque entre otros efectos nocivos, pueden provocar alteraciones neurobiológicas ⁵², así como trastornos de las glándulas adrenales y de la función de la glándula tiroides ^{53,54}.

En un estudio diseñado para analizar las características toxicológicas de 48 compuestos químicos (DE) clasificados por el Centro de Prevención y control de Enfermedades (DCC), la revisión de la literatura reveló que 81% producen alteraciones del desarrollo, 79% tienen efectos carcinogénicos, 48% con efecto mutagénico, 52 inmunotoxicidad y 50% con efecto neurotóxico. El efecto estrogénico predominó en los pesticidas mientras que la glándula tiroides fue más afectada por los metales pesados ⁵⁵. En otra investigación, con base en la información de estudios epidemiológicos realizados a partir del año 2000, se encontró que la exposición a tóxicos ambientales alteró en unos casos la concentración espermática, en otros la movilidad y/o la morfología de los espermatozoides, y en relación con fertilidad se comprobó retardo en lograr embarazos, como expresión de probable subfertilidad masculina. Concluyen los autores, reconociendo la heterogeneidad de los resultados, que la

exposición a pesticidas puede afectar la espermatogénesis, alterando la calidad del semen y la fertilidad en el hombre. Sin embargo, reconocen la necesidad de realizar más estudios que permitan identificar con certeza los efectos individuales de cada compuesto químico actuando como disruptor endocrino y los mecanismos de acción que subyacen en cada uno de ellos ⁵⁶.

La información sobre el efecto negativo de los compuestos químicos actuando como disruptores endocrinos, sobre la concentración espermática, sobre la movilidad y sobre la morfología espermática, no es uniforme, la misma presenta variaciones regionales, probablemente relacionadas con el desarrollo industrial local y la capacidad para generar contaminantes ambientales.

En la siguiente sección comentaremos resultados de observaciones sobre este tema, en particular, los encontrados a partir de nuestras propias investigaciones.

IX. Disruptores Endocrinos e Impacto Ambiental en los Andes Venezolanos.

Estudios realizados por El Centro de Microscopia Electrónica.

En las actividades agrícolas que se llevan a cabo en el Estado Mérida, y particularmente, en el Municipio Rivas Dávila (Bailadores, Las Playitas y otras aldeas aledañas) se utilizan alrededor de 30 ingredientes activos de diferentes plaguicidas, algunos de ellos extremadamente tóxicos, con un consumo anual cercano a las 40 toneladas, cifra que fue calculada a partir de los datos sobre costo de producción agrícola anual suministrados por el Ministerio de Producción y Comercio ⁵⁷. Además, es motivo de preocupación que quienes manejan estos productos, lo hacen sin seguir las normas mínimas de seguridad y de protección personal recomendadas por organismos internacionales encargados de la vigilancia sobre estos compuestos químicos; tampoco se ponen en práctica acciones para proteger el medio ambiente circundante: los suelos, las fuentes de agua, y las aguas de quebradas y ríos. A todo lo cual se suman los altos requerimientos de agroquímicos, fertilizantes y plaguicidas, que exige la agricultura intensiva que se lleva a cabo en esta región de los Andes Venezolanos desde hace cinco décadas. A todo lo cual se agrega que estas son tierras con alta fragilidad, por sus características geológicas y por haber sido objeto de mal trato o uso durante muchos años. Todos esos elementos están presentes en Bailadores y aldeas aledañas, conformando un

escenario de alto riesgo para la salud de las personas y para los ecosistemas de la región. Sin dejar de contar los efectos perniciosos sobre poblaciones que a lo largo del Río Mocotíes, consumen agua altamente contaminada, puesto que ninguna de ellas dispone de plantas de tratamiento para convertirla en agua apta para el consumo humano.

En trabajos experimentales se han puesto en evidencia las alteraciones que se producen en el desarrollo de regiones específicas del Sistema Nervioso Central (SNC), al exponer animales de laboratorio a la acción del herbicida Paraquat y del fungicida Mancozeb, plaguicidas que tienen alta capacidad para producir estrés oxidativo ^{58,59}; además, se ha documentado que estos neurotóxicos pueden llegar al feto a través de la placenta y podrían provocar daños en el cerebro en desarrollo, debido a que la barrera hematoencefálica no se ha conformado completamente durante el período prenatal ^{60,61}.

Investigadores del Centro de Microscopía Electronica (CME) de la ULA, han realizado estudios relacionados con los efectos de potenciales contaminantes, de agroquímicos en particular, sobre el medio ambiente y sobre las personas. Como antecedente importante, en el Laboratorio de Neuroquímica del CME-ULA se demostró que el desarrollo de los circuitos

cerebelosos del ratón fue severamente afectado por la exposición prenatal a Paraquat, Mancozeb o la combinación de ambos plaguicidas ⁶². A través de la medición de los neurotransmisores aminoacídicos durante el período crítico del desarrollo, se detectaron alteraciones no solamente en la cronología de la sinaptogénesis sino también, en la magnitud de la transmisión sináptica excitatoria e inhibitoria. Además, los resultados de los estudios morfológicos, obtenidos mediante el método de Golgi y microscopía electrónica de transmisión, mostraron severas alteraciones en la organización histológica de la corteza cerebelosa en ratones de 30 días de edad postnatal expuestos prenatalmente a cada uno ó a una mezcla de los plaguicidas antes mencionados ⁶³. Estos estudios aportan nuevas evidencias sobre el potencial riesgo de una exposición prenatal al Paraquat y Mancozeb en el desarrollo de desórdenes neurodegenerativos, cuyos síntomas aparecen tardíamente en la vida de las personas o de los animales. Otros estudios recientes han demostrado que la exposición a estos dos plaguicidas produce un efecto sinérgico causando daños al sistema dopaminérgico de la sustancia negra, sugiriendo así que las combinaciones de estos plaguicidas podrían ser uno de los factores etiológicos de la enfermedad de Parkinson ^{64,65}.

En relación con los efectos del Mancozeb actuando como disruptor endocrino, se ha demostrado que la exposición crónica al mismo, produce cambios estructurales y funcionales en la glándula tiroides de ratas, causando una reducción en la síntesis de hormonas tiroideas ⁶⁵. Está claramente establecido que estas hormonas son esenciales para el desarrollo normal del SNC en humanos y en primates ^{67,68}.

Debido a su baja toxicidad y poca persistencia ambiental, la utilización de Mancozeb ha aumentado mundialmente ⁶⁹, también en Venezuela. En el Municipio Rivas Dávila la utilización de este plaguicida alcanzó aproximadamente nueve toneladas en el año 2001, cifra que también fue calculada del informe anual del costo de producción agrícola suministrado por el Ministerio de Producción y Comercio ⁵⁷. Adicionalmente, al uso indiscriminado de Mancozeb, se une el hecho de que nos encontramos en una región donde las enfermedades de la glándula tiroides, como el bocio, son endémicas. No existe la menor duda que las alteraciones funcionales de la glándula tiroides crean un alto riesgo para que ocurran trastornos en el SNC, usualmente presentes con severidad en individuos con hipotiroidismo congénito.

Durante el año 2008 se realizó un estudio en relación con la contaminación de aguas superficiales por agroquímicos, en el Municipio Rivas Dávila, Estado Mérida ⁷⁰. Se comprobaron las condiciones en las cuales los trabajadores cumplen sus labores, sin medidas de protección para el manejo de agroquímicos y plaguicidas. Se obtuvo información sobre la contaminación de aguas superficiales. El estudio se llevó a cabo en tres ríos: Las Tapias, Las Playitas y Mocotíes, (Mayo y Junio de 2008). Se evaluaron 13 plaguicidas de diferentes grupos químicos. Los plaguicidas detectados con mayor frecuencia (> 60%) fueron los del grupo de los organofosforados; y con mayor concentración fueron: diazinon, mancozeb, cloropirifos, metamidofos y malation. Los niveles detectados no superaron los niveles máximos permitidos por la Legislación de la República Bolivariana de Venezuela, pero al compararlos con los de la legislación restrictiva desarrollada por la Comisión de la Comunidad Europea, se pone en evidencia que la suma de plaguicidas organofosforados y carbamatos encontrados en los tres ríos objeto de este estudio, supera los niveles aceptables en cada caso, lo cual indica que sus aguas están contaminadas por esa clase de pesticidas. El río Mocotíes se forma por la unión de los ríos Las Playitas y Las Tapias, y es el principal recurso

hidrológico de la región, nutriendo acueductos de varios pueblos del Valle del Mocotíes.

En otra investigación realizada en el año 2008 en el Municipio Rivas Dávila, Estado Mérida, se estudió la contaminación con agroquímicos del agua para el consumo humano ⁷¹. Se evaluaron 13 plaguicidas de diferentes grupos químicos, entre los 30 más usados en la región: organofosforados, carbamatos y derivados de úrea. El plaguicida detectado con mayor frecuencia fue el carbofuran, del grupo de los carbamatos (35%). Los plaguicidas encontrados en mayor concentración en todo el período de muestreo fueron los organofosforados: diazinon, metamidofos y malatión, seguidos del mancozeb, luego carbofuran, linuron y atrazina. La concentración total de la mezcla de plaguicidas fue mayor en el acueducto de las Tapias. Le siguieron en orden decreciente, el de Bailadores, La Otra Banda, Bodoque, Las Playitas y La Cebada. Los niveles detectados de estos plaguicidas no superan los niveles máximos permitidos por la Legislación de la República Bolivariana de Venezuela; pero igual a como lo expresamos en el trabajo anterior, están por encima de los límites establecidos por la Comisión de la Comunidad Europea. Por lo tanto, las aguas para consumo humano en el Municipio Rivas del Estado

Mérida pueden catalogarse como aguas contaminadas por agrotóxicos. Se constató que en las poblaciones del Valle del Mocotíes no existen plantas de tratamiento del agua para consumo humano.

*HPLC: cromatografía líquida de alto rendimiento.

Estos trabajos y los realizados por diferentes investigadores en Bailadores y zonas vecinas en los últimos cincuenta años, muestran el grado de deterioro continuo y persistente del medio ambiente y de la biodiversidad en esta región de los Andes Venezolanos, ocasionado entre otras causas por el mal uso de agroquímicos y plaguicidas. Al daño ocasionado a ecosistemas, se agrega la contaminación de fuentes de agua, las usadas para riego y las destinadas para consumo humano. Hecho que se suma a la mengua en el recurso agua, en nuestra región y en todo el país, como consecuencia de lo que se ha dejado de hacer en relación con las nacientes de ríos y quebradas: **la escasa o nula protección de las cuencas hidrográficas**. Todos estos factores, en buena parte en nuestro caso, son consecuencias de un desarrollo agrícola caracterizado por el mal uso de las nuevas tecnologías creadas para el cultivo de la tierra (**agricultura intensiva**), lo cual ha contribuido a su empobrecimiento y al desmejoramiento del

medio ambiente, creando además riesgos para la salud de las comunidades campesinas y para quienes consumimos los productos del agro.

En relación con estudios del sistema endocrino-reproductor, el análisis de 2.313 muestras de semen en el período de 1981-1995, en el Laboratorio de Andrología, Centro de Microscopía Electrónica de la ULA, Unidad de Endocrinología, Mérida, Venezuela, no se observaron cambios significativos en la concentración espermática al analizar la muestra en su totalidad. Nos llamó la atención que en el grupo de hombres con concentraciones mayores de 200 millones/mL se observó reducción progresiva en la concentración espermática a lo largo del período de observación ⁷². Cuando realizamos este trabajo, hace 15 años, no observamos en el semen de los hombres de nuestro estudio cambios como los informados por otros investigadores, este hecho lo relacionamos con una de las características de Mérida, una ciudad sin industrias contaminantes, factor importante relacionado con lo observado en otras latitudes, como lo hemos comentado anteriormente. No hicimos especulaciones en relación con fertilidad y lo observado en los especímenes de semen del estudio mencionado, puesto que la muestra no fue la de hombres

probados fértiles, ya que todos los que participaron en nuestro estudio fueron referidos para evaluar problemas diversos de su sistema endocrino-reproductor, y en otros casos por el interés de los hombres en conocer su potencial de fertilidad. Llama la atención que en la 5ta. Edición, año 2010 del Manual de la Organización Mundial de Salud ²⁷ que es una referencia internacional para el análisis del semen, el valor normal del número de espermatozoides es de 15 o más millones/mL. A lo largo de los años, a partir de la década del 50, este valor de referencia ha venido disminuyendo desde 60 o más millones /mL., hasta el valor de referencia actual. Esto ha generado mucha controversia sobre el posible desmejoramiento de la calidad del semen en el hombre en las últimas cinco décadas, lo cual se puede apreciar en algunos de los trabajos comentados en páginas anteriores. Tal desmejoramiento lo relacionan muchos investigadores con el impacto ambiental y en particular con las sustancias químicas que actúan como disruptores endocrinos.

Continuamos explorando el campo de la toxicología de la reproducción. El pasado año 2010, investigadores del Centro de Microscopía Electrónica, del Laboratorio de Andrología, del Centro de Inmunología Clínica y de la Unidad de

Endocrinología, de la Escuela de Medicina de la ULA y del IAHULA, evaluamos en 64 trabajadores del campo de la comunidad rural de Bailadores, Municipio Rivas Dávila, Estado Mérida, Venezuela, expuestos directamente a organofosforados y carbamatos, el grado de estabilidad de la cromatina espermática (ADN espermático). A cada trabajador se le midieron niveles de acetil-colinesterasa eritrocitaria (AChE) y de butiril-colinesterasa plasmática (BuChE); además se les analizó la estabilidad de la cromatina espermática mediante la técnica Sperm Chromatin Structure Assay (SCSA) y las variables del semen según los criterios de la OMS. La mayoría de los trabajadores (83%) presentaron niveles de BuChE anormalmente bajos; el grupo con edades entre 18 y 28 años fue el más afectado. No se encontraron alteraciones importantes en el líquido seminal, pero 72% de los trabajadores presentaron alteración del ADN espermático. Se encontró una correlación significativa entre el índice de fragmentación de la cromatina espermática y los niveles de BuChE ($p < 0.01$). En este trabajo se pone en evidencia el efecto del manejo inadecuado de plaguicidas y sus acciones nocivas sobre la salud de los trabajadores, particularmente sobre su sistema reproductor ⁷³. Nuestros resultados son comparables con los de otros investigadores ^{74,75}.

(Este trabajo fue aceptado para su publicación en la Revista Venezolana de Endocrinología y Metabolismo).

X. Conclusiones

El campo de la medicina de la reproducción amplió su ámbito con la incorporación de nuevas tecnologías para el diagnóstico y tratamiento de la pareja infértil. Con el advenimiento de las Técnicas de Reproducción Asistida (TRA) surgieron planteamientos de orden diverso, de particular importancia: los aspectos éticos, en relación con los procedimientos diagnósticos y las alternativas terapéuticas que se pueden ofrecer a una pareja infértil. Las TRA de alta complejidad comienzan en 1979, cuando Robert G. Edwards y Patrick C. Steptoe, comunicaron el embarazo logrado mediante la implantación en el útero de un embrión humano cultivado *in vitro*. Fue así como nació Louise Brown el primer ser humano concebido mediante estas tecnologías. Este logro de la ciencia marca un hito en la historia de la Medicina y de la Biología de la Reproducción. Por este importante aporte científico en su carrera como investigador, el Doctor Robert G. Edwards, recibió el Premio Nobel de Medicina el pasado 2010. Paralelamente con estos aportes tecnológicos, el estudio del sistema endocrino-reproductor en ambos sexos ha continuado

con renovado vigor. En el caso del hombre, los aportes de la biología del desarrollo, de la biología molecular, la genética, la bioquímica, la fisiología y la endocrinología, se han integrado en una nueva disciplina, la **Andrología**, la cual engloba tanto la biología como la medicina de la reproducción específicas del varón.

En el estudio de la pareja infértil cada vez gana más importancia la investigación de los factores externos que pueden alterar la homeostasis del sistema endocrino, particularmente los ambientales. En la búsqueda de un mejor conocimiento sobre esos factores externos y en particular del impacto del deterioro ambiental sobre el sistema endocrino-reproductor, surgieron los estudios de **Toxicología de la Reproducción**, área dentro la cual se lleva a cabo intensa investigación.

Los factores causales de la infertilidad masculina pueden alterar la producción, maduración y capacidad fertilizante de los espermatozoides. Muchas evidencias señalan la relación de ciertos tóxicos químicos presentes en el medio ambiente con la declinación de la salud reproductiva y la fertilidad del varón. Factor que para algunos investigadores ha sido subestimado. Por tal razón, la etiología, el diagnóstico y el

tratamiento del factor masculino representan un reto para el especialista en reproducción humana. Las nuevas tecnologías de reproducción asistida, corrigen la infertilidad, pero no su causa. Por lo tanto, cobran particular importancia los estudios sobre el proceso reproductivo de los humanos y los complejos mecanismos que lo regulan.

Sobre los disruptores endocrinos, son importantes los planteamientos que hace un grupo de científicos sobre este tema y en particular la comunicación de resultados de estudios como los que hemos comentando ⁷⁶. Estos investigadores reconocen que este es uno de los temas contemporáneos más controversiales, sobre el cual no se han desarrollado criterios o guías internacionales que orienten sobre el particular. En este contexto, en relación con evidencias de riesgo real para la salud humana contenidas en el Programa Internacional en Seguridad Química - El Estado Actual de la Ciencia Sobre Disruptores Endocrinos - Programa que fue actualizado y evaluado cualitativamente, usando tres criterios simples relevantes para la aplicación práctica del Principio de Precaución (PP): tendencias en la incidencia, asociaciones y consecuencias; con base en estos criterios, este grupo de científicos analizan la información existente en relación con el riesgo de efectos

nocivos por la exposición a sustancias químicas que actúan como disruptores endocrinos, sobre el sistema reproductor de hombres y mujeres. El análisis crítico que hacen estos investigadores sobre el tema, es de gran importancia para comprender el alcance del problema, y para no señalar indiscriminadamente a todo compuesto químico como potencial disruptor endocrino, sin tomar en cuenta otros factores que pueden estar asociados con un problema de salud de una comunidad.

En todo caso, una investigación responsable, debe regirse por principios éticos, no sólo en su realización, sino también en la comunicación de los resultados obtenidos. Nosotros nos hemos adherido a esos principios.

En relación con la interrogante que expresamos en el título de esta disertación "**LA INFERTILIDAD MASCULINA: ¿UN PROBLEMA DE SALUD EN EL SIGLO XXI ?**". La respuesta la intentamos con base en la información existente sobre las tendencias en la dinámica de la población en diferentes regiones del mundo, en particular en Latinoamérica y en Venezuela, tendencias que deben ser analizadas en el contexto del proceso de **Transición Demográfica**, iniciado en el siglo XIX en países industrializados y aún presente en

países en vías de desarrollo. Recordemos que la transición demográfica, es un modelo usado para representar la transición desde tasas altas de natalidad y mortalidad, hacia tasas bajas de ambas variables, lo cual está relacionado con el grado de desarrollo de un país. La fertilidad y la mortalidad son los factores más importantes de esos cambios demográficos los cuales no son uniformes en el mundo.

En párrafos anteriores nos referimos a la disminución de la tasa de fertilidad como el factor más importante del envejecimiento de la población. Tomamos como referencia la información suministrada por la División de Población del Departamento de Asuntos Económicos y Sociales de la ONU, organismo que señala que la tasa de **fertilidad global**, en la segunda mitad del siglo XX (1950-1955 a 2000-2005) disminuyó a casi la mitad, de 5,0 a 2,7 hijos por mujer, con el pronóstico de que en los próximos 50 años bajará aún más, hasta 2,1 hijos por mujer. El comportamiento de esta variable muestra diferencias entre los países desarrollados comparados con los países en vías de desarrollo. Venezuela se encuentra en plena transición demográfica, con un crecimiento demográfico semejante al de la mayoría de los países en vías de desarrollo, con tasas de natalidad moderada y mortalidad moderada o

baja, con un crecimiento natural moderado, alrededor de 2%. Un cambio demográfico importante en nuestro país en esta fase de la transición demográfica, es la reducción de la fecundidad, que paso de 6,46 hijos por mujer (1950-1955) a 2,5 hijos por mujer (2005-2010).

Basándonos en documentos que hemos comentado sobre la dinámica de la población y en particular, en los cambios demográficos que revelan una disminución mundial de la tasa de fertilidad, no podemos considerar el comportamiento de la fertilidad masculina aisladamente. Además, se ha comprobado que no hay información suficiente sobre uno de los factores que hemos analizado en párrafos anteriores: diferentes compuestos químicos actuando como disruptores endocrinos. Sobre sus efectos nocivos para la salud en general, y sobre el sistema endocrino-reproductor, se ha señalado la necesidad de analizar y presentar resultados de los estudios realizados en esta área, con base en criterios de riesgo real para los individuos y para una población; por lo tanto, los resultados deben ser analizados tomando en cuenta otros factores que pueden estar relacionados con la incidencia local o regional de algunas enfermedades.

El interés en mostrar resultados de estudios preliminares sobre el posible efecto de compuestos químicos vertidos en el medio ambiente en labores agrícolas, es llamar la atención en relación con el incumplimiento de normas esenciales para la protección de la salud de las personas que los manipulan. Pero además, con el fin de señalar el efecto dañino sobre el medio ambiente de algunos agroquímicos, comercializados y usados sin controles adecuados. Igualmente, desde el punto de vista médico, informar para quienes trabajan en medicina de la reproducción humana, sobre otros factores que guardan relación con la etiología y el diagnóstico de la infertilidad masculina, factores posiblemente relacionados con desmejoramiento de la calidad del semen, en trabajadores expuestos directamente a plaguicidas. Sin olvidar que son numerosos los productos químicos presentes en la vida cotidiana, muchos de ellos con efectos nocivos para la salud de los individuos y del medio ambiente.

“La vida es muy peligrosa. No por las personas que hacen el mal, sino por las que se sientan a ver lo que pasa”.

Albert Einstein.

Muchas gracias Señoras y Señores Académicos, por vuestra generosidad, permitiéndome esta disertación, condición exigida para mi incorporación como Miembro Correspondiente Estatal de esta Institución. Muchas gracias a todos ustedes señoras y señores invitados a este acto solemne.

Bibliografía.

1. Sagrada Biblia. La Prensa Católica, Chicago, México, 1978. Antiguo Testamento. Génesis. Capítulo 16, vv 2-4., Capítulo 30 vv,2-6.
2. C Gnoth, E. Godehardt, P. Frank-Hermann, K. Friol, Jürgen Tigges and G. Freundl. Definition and prevalence of subfertility and infertility. *Human Reproduction* 2005, 20;(5):1144-1147.
3. Gordon Baker HW. Clinical Management of Male Infertility. En: DeGroot LJ, and Jameson JL (Eds). *Clinical Management of Male Infertility*. Elsevier Saunders, 5th. Ed. Philadelphia 2006. pp 3199-3226.
4. Evers JL.: Female subfertility. *Lancet* 360:151-159, 2002.
5. Bagshawe A, Taylor A: ABC of subfertility: Counseling. *Br Med J* 327:1038-1040, 2003.
6. Eimers JM, te Velde ER, Gerritse R., et al: The prediction of chance to conceive in subfertility couples. *Fertil Steril* 61:44-52, 1994.
7. Irvine DS. Epidemiology and aetiology of male infertility. *Hum Reprod* 13 (Suppl 1):33-44,1998.
8. Wyshak G. Infertility in American college alumnae. *Intl J Gynecol Obstet.* 2001;73:237-242.
9. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Optimal evaluation of the infertile female. *Fertil Steril* 2004;82(Suppl 1):S169-S172.
10. Boivin J, Bunting L, Collins JA and Nygren KG. International estimates of infertility prevalence and treatment-seeking: potential need and demand for infertility medical care. *Hum Reprod* 22(6):1506-1512,2007.
11. Hull MG, Glazener CM, Kelly NJ et al. population study of causes, treatment, and outcome of infertility. *Br Med J Clin Res Ed* 1985;291:1693-1697.
12. Oakley L, Doyle P, Maconochie N. Lifetime prevalence of infertility and infertility treatment in the UK: results from a population-based survey of reproduction. *Hum Repro* 23:447-450, 2008.
13. Templeton A, Fraser C, Thompson B. The epidemiology of infertility in Aberdeen. *Br Med J* 301:148-152, 1990.

14. Wilkes S, Chinn DJ, Murdoch A and Rubin G. Epidemiology and management of infertility: a population-based study in UK primary care. *Family Practice* 26:269-274, 2009.
15. Terävä AN, Gissler M, Hemminki E, Luoto R et al. Infertility and the use of infertility treatments in Finland: prevalence and socio-demographic determinants 1992-2004. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 136(1):61-66, 2008.
16. ONU – World Population Ageing 1950-2050. Department of Economic and Social Affairs. Population Division.
17. Warren Thompson. *Encyclopedia of Population*. 2 . McMillan Reference. 2003. pp 939-944.)ISBN 0-2-865677-6.
18. BID/CEPAL/CELADE. Impacto de las Tendencias Demográficas sobre los Sectores Sociales en América Latina. Santiago, Chile, Agosto 2000.
19. Instituto Nacional de Estadística. Venezuela (INE).
20. Crosignani PG, Rubin B. The ESHRE Capri Workshop. Guidelines to the prevalence, diagnosis, treatment and management of infertility. *Hum Reprod* 1996;11:1775-1807.
21. Templeton A, Fraser C, Thompson B. Infertility-Epidemiology and referral practice. *Hum Reprod* 1991;10:1391-1394.
22. Thoneau P, Marchand S, Tallec A et al. Incidence and main causes of infertility in a resident population (1.850.000) of three French regions (1988-1989). *Hum Reprod* 1991;6:811-816.
23. Wilkes S, Jones K. Retrospective review of the prevalence and management of infertility in women in one practice over a five year period. *Br J Gen Pract* 1995;45:75-77.
24. Spark RF. *The Infertile Male. The clinician's Guide to Diagnosis and Treatment*. Plenum Medical Book Co., New York and London. 1988.
25. American Diabetes Association (Homepage). *Diabetes basics. Diabetes Statistics. Living with diabetes*.
26. De Kretser DM, Baker HWG. *Human Infertility: The Male Factor*. En: Adashi EY, Rock JA, Rosenwaks Z, (eds). *Reproductive Endocrinology, Surgery, and Technology*. Philadelphia: Lippincott-Raven 1996: 2031-2061.
27. WHO Laboratory manual for the examination of human semen and sperm-cervical mucus interaction. Fifth edition. Cambridge University Press: 2010.
28. Sokol R, Swerdloff RS. *Endocrine Evaluation*. En: Lipshultz LI, Howard SS (eds). *Infertility in the male*. 3d. ed. St. Louis: Mosby, 1997: 210-218.

29. James WH. Seculary trend in reported sperm counts. *Andrologia* 1980;12:381-388.
30. Bendvold E. Semen quality in Norwegian men over a 20-year period. *Int J Fertil* 1989;34:401-404.
31. Brake A, Krause W, Decreasing quality of semen. *BMJ* 1992; 305: 1498.
32. Carlsen E, Giwercman A, Keiding N, Skakkebaek NE. Evidence for decreasing quality of semen during past 50 years. *BMJ* 1992;305:609-13.
33. Swan SH, Elkin EP, Fenster L. The question of declining of sperm density revisited: an analysis of 101 studies published 1934-1996. *Environmental Health Perspectives* 2000;108:961-966.
34. Auger J, Kunstmann JM, Czyglik F, Jouannet P. Decline in Semen Quality Among Fertile Men in Paris During the Past 20 Years. *N Engl. J Med* 1995;332:281-5.
35. Skakkebaek NE, Rajpert-De Meyts, Main KM. Testicular dysgenesis syndrome: an increasingly common development disorder with environmental aspects. *Hum Reprod* 2001;16:972-978.
36. Damgaard IN, Main KM, Toppari J, Skakebaek NE. Impact of exposure to endocrine disrupters in utero and childhood on adult reproduction. *Best Practice & Research Clin Endocrinol Metab.* 2000;16:289-309.
37. Jensen TK, Sobotka T, Hansen MA, Pedersen AT, Lutz W, and Skakkebaek NE *Journal of Andrology* 2008;31:81-92.
38. WHO. Global Assessment of the State-of-the Science of Endocrine Disruptors. En: Damstra T, Barlow S, Bergman A, Kavlock R, Der Kraak Van (ed). WHO 2002.
39. Lindzey J, Korach KS. Enviromental Agents and the Reproductive System. En: De Groot L, Jameson JL (eds): *Endocrinology* (4th ed). W.B. Saunders Co, Phladelphia, 2001. pp 1965-1973.
40. Cheek AO, McLachlan A. Enviromental hormones and the male reproductive system. *J Androl.* 1998;19:5-10.
41. Guzmán C, Zambrano E. Compuestos disruptores endocrinos y su participación en la programación del eje reproductivo. *Revista de Investigación Clínica (Mex)* 2007; 59 (1):73-81.
42. Wyrobeck A, Bruce W. Chemical induction of sperm abnormalities in mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 1975;72:4425-4429.
43. Pandey N, Gundevia F, Prem A, Ray P. Studies on the genotoxicity of endosulfan, an organochlorine insecticide, in mammals germ cells. *Mut Res* 1990;242:1-7.

44. Contreras HR, Badilla J, Bustos-Obregón E. Morphofunctional disturbances of human sperm after an incubation with organophosphate pesticides. *Biocell* 1999;23:135-141.
45. Bustos-Obregón E, Pinto Ortiz C. Alteraciones morfofuncionales en espermatozoides de toro incubados con pesticidas organofosforados. *Actualidad Andrológica*. 2002;48-53.
46. Bustos-Obregón E, Valenzuela-Estrada M, Rojas M. En: Martínez-García F y Regadera J (eds). *Male Reproduction. A Multidisciplinary Overview*. Churchill Communications. Europe, España 2002. pp257-264.
47. Swan SH, Kruse RL, Liu F, Barr Dbm, Drobnis EZ, Redmon JB, Wang C, Brazil C, Overstreet JW, and the Study for Future Families Research Group. *Environ Health Perspec*. 2003;111:1478-1484.
48. Recio R, Robbins WA, Ocampo-Gómez G, Borja-Aburto V, Morán Martínez J, Froines JR, García Hernández R Ma, Cebrian ME. Organophosphorous Pesticide Exposure Increases the Frequency of Sperm Sex Null Aneuploidy. *Environmental Health Perspectives*. 2001;109:1237-1240.
49. Brien SE, Heaton JP, Racz WJ, Adams MA. Effects of environmental anti-androgen on erectile function in an animal penile erectil model. *J Urol*. 2000;163:1315-1321.
50. Oliva A, Giami A, Multigner L. Environmental Agents and Erectile Dysfunction: A Study in a Consulting Population. *J Androl*. 2002;23:546-550.
51. Oliva Alejandro, Alfred Spira. Luc Multigner. Contribution of environmental factors to the risk of male infertility. *Hum Reprod* 2001;16(8):1768-1776.
52. Panzica GC, Viglietti-Panzica C, Ottinger MA. Introduction: neurobiological impact of environmental estrogens. *Brain Res Bull*. 2005;65:187-191.
53. Bisson M, Hontela A. Cytotoxic an Endocrine-Disrupting Potential of Atrazine, Diazinon, Endosulfan, and Macozeb in Adrenocrtical Steroidogenic Cell of Rainbow Trout Exposed in Vitro. *Toxicol and Appl Pharmacol*. 2002;180:110-117.
54. Kackar E, Srivastava MK, Raizadat RB. Studies on Rat Thyroid after Oral Administration of Mancozeb: Morphological and Biochemical Evaluations. *J Appl Toxicol*. 1997;17:369-375.
55. Choi SM, Yoo SD, Lee BM. Toxicological Characteristics of Endocrine-Disrupting Chemical: Develomental Toxicity, Carcinogenicity, and Mutagenicity.

Journal of Toxicology and Environmental Health, Part B, 2004; 7:1-32.

56. Roeleveld N, Bretveld R. The Impact of pesticides on male infertility.

Current Opinion Obstetrics and Gynecology 2008;20:229-233.

57. UEMPC, Mérida. Potencialidades Agrícolas, Mérida Año 2001. Costo de la Producción, Mérida Año 2001. Unidad Estatal del Ministerio de Producción y Comercio, República Bolivariana de Venezuela, pp 1-30.

58. Jenner P. Parkinson's Disease, Pesticidas and Mitochondrial Function. Trends Neurosci. 2001; 24:245-247.

59. Barlow BK, Thiruchelvam MJ, Bennice L, Cory-Slechta DA, Ballatori M, Richfield EK. Increased Synaptosomal Dopamine Content and Brain Concentration of Paraquat Produced by Selective Dithiocarbamates. J Neurochem. 2003; 85:1075-1086.

60. Carrizales L, Batres L, Ortiz MD, Mejía J, Yáñez L, García E, Reyes H, Díaz Barriga F. Efectos en Salud Asociados con la Exposición a Residuos Peligrosos. Scientiae Naturae 1999; 2:5-28.

61. Foster W, Chan S, Platt L, Hughes C. Detection of Endocrine Disrupting Chemicals in Samples of Second

Trimester Human Amniotic Fluid. J Clin Endocrinol Metab. 2000; 85:2954-2957.

62. Miranda-Contreras L, Dávila-Ovalles R, Benítez-Díaz P, Peña-Contreras Z, Palacios-Prü E. Effects of Prenatal Paraquat and Mancozeb Exposure on Amino Acid Synaptic Transmission in Developing Mouse Cerebellar Cortex. The 9th International Symposium on Neurobehavioral Method and Effects in Occupational and Environmental Health, Gyeongju, Korea, September 25-29, 2005. Enviado a Dev Brain Res., 2005.

63. Palacios-Prü E, Miranda-Contreras L, Peña-Contreras Z, Dávila-Vera D, Rivera-Valecillos S, Mendoza-Briceño RV, Dávila-Ovalles R, Benítez-Díaz P. Prenatal Exposure to Paraquat and Mancozeb Affects Mouse Cerebellar Cortex Histogenesis. The 9th International Symposium on Neurobehavioral Method and Effects in Occupational and Environmental Health, Gyeongju, Korea, September 25-29, 2005.

64. Thiruchelvam M, Brockel BJ, Richfield EK, Baggs RB, Cory-Slechta DA. Potentiated and Preferential Effects of Combined Paraquat and Maneb on Nigrostriatal Dopamine Systems: Environmental Risk Factors for Parkinson's Disease?. Brain Res. 2000; 873:225-234.

65. Thiruchelvam M, Richfield EK, Goodman BM, Baggs RB, Cory-Slechta DA. Developmental Exposure to the Pesticides Paraquat and Maneb and the Parkinson's Disease Phenotype. *Neurotoxicology* 2002; 23:621-633.
66. Panganiban L, Cortes-Maramba N, Dioquino C, Suplido ML, Ho H, Francisco-Rivera A, Manglicmot-Yabes A. Correlation between Blood Ethylenethiourea and Thyroid Gland Disorders among Banana Plantation Workers in the Philippines. *Env Health Perspect.* 2004; 112:42-45.
67. Koibuchi N, Chin WW. Thyroid Hormone Action and Brain Development. *Endocrinol Metab.* 2000; 11:123-128.
68. Zoeller RT, Dowling ALS, Herzig CTA, Iannacone EA, Gauger KJ, Bansal R. Thyroid Hormone, Brain Development, and the Environment. *Env Health Perspect.* 2002; 110:355-361.
69. Eddleston M, Karalliedde N, Buckley N, Fernando R, Hutchinson G, Isbister G, Konradsen F, Murray D, Piola JC, Senanayake N, Sheriff Singh S, Siwach SB, Smith L. Pesticide Poisoning in the Developing World – A Minimum Pesticides List. *Lancet* 2002; 360:1163-1167.
70. Molina-Morales, YC. Determinación de la Contaminación por Plaguicidas Mediante HPLC-DAD en Aguas Superficiales del Municipio Rivas Dávila, Estado Mérida. Venezuela. Tesis-Licenciada en Química. Unidad de Neuroquímica. Centro de Microscopía Electrónica "Doctor Ernesto Palacios Prù". 2009.
71. Flores García, ME, Molina-Morales Y, Balza-Quintero A, Benítez-Díaz PR, Miranda-Contreras L. Residuos de Plaguicidas en aguas para consumo humano en una comunidad agrícola del Estado Mérida, Venezuela. *Invest Clin* 2011;52(4):295-3111.
72. Tortolero I, Bellabarba-Arata G, Lozano R, Bellarba C, Cruz I, Osuna JA. Semen analysis in Men from Mérida, Venezuela, Over a 15-year Period. *Arch Androl* 1999;42:29-34.
73. Gómez-Pérez R., Rojas G, Miranda-Contreras L, Cruz I, Berrueta L, Salem S, Contreras CA, Balza-Quintero A, Zavala L, Colmenares M, Barreto S, Morales Y, Osuna JA. Efectos de exposición ocupacional a Plaguicidas Sobre la Integridad de la Cromatina Espermática. *Rev Ven Endocrinol Metab* 2011;9(2):67-78.
74. Mármol M., L; Fernández D., J; Sánchez B. y Sirit Y. Perfil seminal en trabajadores expuestos a plaguicidas inhibidores de la colinesterasa. *Invest. Clin* 2003, v 44, n.2.
75. Evenson DP., Wixon R. Environmental toxicans cause sperm DNA fragmentation as detected by the Sperm

Chromatin Structure Assay (SCSA). Toxicol Appl Pharmacol. 2005 Sep 1;207(2 Suppl):532-7

76. Martin OV, Lester JN, Voulvoulis N, and Boobis R. Human Health and Endocrine Disruption: A Simple Multicriteria Framework for the Qualitative Assessment of End Point-Specific Risk in a Context of Scientific Uncertainty. Toxicological Sciences 2007;98 (2):332-347.

Doctor Jesús Alfonso Osuna Ceballos.

Profesor Titular-Jubilado Activo

Facultad de Medicina, Universidad de Los Andes.

Unidad de Endocrinología – IAHULA.

Laboratorio de Andrología, Centro de Microscopía Electrónica.

Mérida, Venezuela.

e-mail: jesusosuna.oc@gmail.com

Mérida, 23 de Noviembre de 2011.