

FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS

DOCTOR “ERNESTO CHÉ GUEVARA”

HOSPITAL DOCENTE CLÍNICO QUIRÚRGICO

“ABEL SANTAMARÍA CUADRADO”

**EXPOSICIÓN A PESTICIDAS. SU INFLUENCIA NEGATIVA EN LA FERTILIDAD
MASCULINA.**

**Tesis presentada en opción al grado científico de Doctor en Ciencias
Médicas.**

Autor: Dr. Ihosvani Baños Hernández.

Tutor: Prof Tit, Lic. Julio Héctor Conchado, Dr C

Asesor: Prof Tit, Lic. Idelfonso Cabezas, Dr C

PINAR DEL RÍO.

2009

AGRADECIMIENTOS:

Al Dr. Luc Multigner por sus profundos y sólidos conocimientos sobre la reproducción humana, por sus aportes teóricos y prácticos al desarrollo de esta investigación.

A los Doctores Julio Hector Conchado, René Suarez e Idelfonso Cabezas, por su dedicación y vocación por la investigación, por sus aportes metodológicos.

A todas aquellas personas quienes con su motivación han contribuido al desarrollo de un pensamiento nuevo.

A todos, “gracias”.

DEDICATORIA.

A mis padres, por haber sembrado en mí el germen del estudio y la investigación, porque les debo todo lo que soy.

A mi esposa, por ser todo amor y comprensión, por su infinita ayuda al desarrollo de este trabajo.

A mi pequeña hija, por ser la fuente de inspiración de todos mis actos, porque es la principal razón de mi existencia.

SÍNTESIS

Se realizó un estudio transversal analítico tipo expuestos-no expuestos en la provincia de Pinar del Río como parte de una investigación que abarcó un período de 10 años. Se evaluó el efecto de la exposición a los pesticidas sobre la fertilidad masculina y con ese propósito fueron determinados los principales ambientes laborales relacionados con las exposiciones profesionales. Se precisó el efecto de estos químicos agrícolas sobre las principales hormonas que regulan la función reproductiva y se valoró si el contacto con estas sustancias incrementa la aparición de alteraciones seminales. La principal labor relacionada con la exposición profesional fue el cultivo del tabaco. Quedó demostrado el efecto deletéreo de los pesticidas sobre los principales parámetros seminales y el funcionamiento del sistema endocrino, expresado esto por el incremento en la aparición de oligozoospermia, teratozoospermia y astenozoospermia, así como una elevación de los niveles medios de la hormona estimulante de los folículos (FSH).

TABLA DE CONTENIDOS

	Pág
INTRODUCCIÓN	1-10
CAPÍTULO I. CAMBIOS EN LA FUNCIÓN REPRODUCTIVA MASCULINA Y MEDIO AMBIENTE.	11-26
CAPÍTULO II. EFECTOS DE LOS PESTICIDAS SOBRE LA SALUD HUMANA	27-44
CAPÍTULO III. ALTERACIONES SEMINALES Y HORMONALES ASOCIADAS A LA EXPOSICIÓN A PESTICIDAS.	45-61
CONCLUSIONES	62
RECOMENDACIONES	63
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	64-
	81
ANEXOS	

INTRODUCCIÓN

Concebir ha sido una cuestión de suma importancia desde los orígenes mismos de la humanidad. Se trata este tema desde las primeras civilizaciones, por ejemplo: la egipcia, la mesopotámica, la hindú y la hebrea, también en libros sagrados como la Biblia, el Corán, etc.. En la antigua Grecia y en Roma se invocaban numerosos dioses para aumentar la fertilidad, tal es el caso de Afrodita (Venus), Príapo y Dionisio (Baco), entre otros¹.

Alrededor del 10-15 % de las parejas tienen dificultad en llegar a tener hijos, en estas, el factor masculino se ve afectado en la mitad de los casos ^{2,3}.

La prevalencia de la infertilidad es de 9%, aunque esta varía de un país a otro y entre grupos de un mismo país debido a las condiciones de vida, alimentación, atención sanitaria, educación, herencia genética y uso de medicamentos. En los Estados Unidos de Norteamérica se diagnostican 3 casos por minuto, 228 por hora, 5479 por día, 38461 por semana, 166 666 por mes y 2 millones por año. Se gastan en su tratamiento 18 mil millones de dólares anualmente ⁴⁻⁶.

Entre sus principales causas se encuentra el varicocele, entidad presente en el 15 % de la población masculina y es diagnosticado en el 35 % de los hombres con infertilidad primaria y en un 75-85 % de aquellos con infertilidad secundaria. Respecto a éste se ha establecido claramente que provoca un daño progresivo y dependiente del tiempo en los testículos, además, puede conducir a una disminución en los niveles séricos de testosterona y a un aumento en las cifras

de la hormona estimulante de los folículos (FSH). Esto constituye un claro reflejo del daño en la espermatogénesis ^{7,8}.

También se han invocado en su origen la criptorquidia, los traumatismos testiculares, las enfermedades sistémicas, las infecciones genitales y las alteraciones genéticas⁹⁻¹².

La infertilidad masculina ha ido en aumento durante los últimos 50 años en los países occidentales. De eso, ya no hay dudas. Estudios efectuados por organismos internacionales de salud, por ejemplo, indican que en 1940 los hombres eran capaces de producir, en promedio, 113 millones de espermios por milímetro cúbico, cifra que decae estrepitosamente a 66 millones en 1990 ^{13,14}.

En la actualidad muchos estudios han mostrado un declinar en la calidad del semen humano y un riesgo incrementado de subfertilidad masculina. Se ha planteado como probable causa de este fenómeno, la posible acción nociva que sobre los órganos reproductores parecen tener algunos factores ambientales como: las radiaciones ionizantes, la temperatura elevada, el tabaco, el alcohol, el uso de pesticidas, solventes, y otros^{15,16}.

Se discute hoy en día si muchas sustancias químicas producidas por la humanidad, en especial los pesticidas, que tienen un amplio uso en la agricultura, pueden ser dañinos para la salud reproductiva. Los referidos pueden dañar directamente los espermatozoides, alterar las funciones de las células de Leydig y de Sertoli o provocar una disrupción endocrina en cualquier etapa de la regulación hormonal (síntesis, liberación, transporte, almacenamiento y eliminación). Pueden también perturbar el reconocimiento y la unión de las hormonas a sus receptores, así como la función tiroidea y del sistema nervioso central^{17,18}.

Estos mecanismos han sido descritos con relación a los efectos de la exposición a los pesticidas en animales de laboratorio, *in Vitro e in Vivo*. En los estudios epidemiológicos, las acciones sobre la calidad del semen y el tiempo necesario para concebir han sido reseñados. Efectos evidentes sobre la fertilidad masculina se describen solo en el caso de exposiciones a algunos compuestos determinados y de forma individual, tal es el caso del dibromocloropropano (DBCP) y el etinil dibromide. Pero las consecuencias de exposiciones a múltiples químicos agrícolas, fundamentalmente en circunstancias profesionales, no están del todo esclarecidas. Los resultados de investigaciones recientes son inconsistentes y no arriban a conclusiones uniformes acerca de los efectos de estos compuestos sobre la reproducción masculina^{19,20}.

En la provincia de Pinar del Río se ha descrito con anterioridad una alta frecuencia de exposición a los pesticidas en los pacientes consultados por infertilidad. En esta población se encontró también una disminución en la media de los principales parámetros seminales²¹.

- Novedad y actualidad del tema

En el presente trabajo se describen alteraciones seminales y, sobre todo, diferencias en las concentraciones hormonales relacionadas con exposiciones profesionales en ambientes laborales específicos que no han sido descritas con anterioridad. En Cuba es un tema tratado solamente en las investigaciones realizadas por el autor durante más de 10 años, por consiguiente constituye un tema novedoso y actual. Con esta tesis se espera contribuir al esclarecimiento de algunas de las numerosas interrogantes que en la temática de la infertilidad masculina existen en la comunidad científica a nivel mundial.

➤ Organización general de la tesis

Para lograr una mejor comprensión de la investigación, el informe se ha estructurado en tres capítulos. Los dos primeros están dedicados a un amplio marco teórico conceptual, en ellos se aclaran elementos esenciales del tema tratado y en el tercero aparecen recogidos los principales resultados obtenidos, su discusión y conclusiones. Se incluyen en los anexos algunas de las publicaciones realizadas.

- Problema científico:

No se conoce con certeza si la exposición a múltiples pesticidas en determinadas circunstancias laborales produce alteraciones, tanto de los parámetros seminales como hormonales y si constituye un factor de riesgo de infertilidad masculina.

- Objeto de la investigación:

El efecto de los pesticidas sobre la fertilidad del hombre.

- Hipótesis:

La exposición a múltiples pesticidas aumenta la frecuencia de aparición de alteraciones seminales y hormonales.

- Objetivos:

General:

- Evaluar el efecto de la exposición a los pesticidas sobre la fertilidad masculina.

Específicos:

- Determinar los principales ambientes laborales relacionados con las exposiciones profesionales a los pesticidas.
- Comparar la concentración sanguínea de las principales hormonas que regulan la función reproductiva en los sujetos no expuestos con la obtenida en los expuestos a estos químicos agrícolas.
- Determinar si la exposición a los pesticidas incrementa la aparición de alteraciones seminales.

- **Método**

Se efectuó un estudio transversal analítico en la provincia de Pinar del Río. Se consideraron los siguientes aspectos:

- Lugar y duración del estudio

La investigación se realizó en la provincia de Pinar del Río durante los años 2005-07.

- Población de referencia

Hombres que formaban parte de las parejas que acudieron a consulta por infertilidad en los Hospitales “Abel Santamaría Cuadrado”, “León Cuervo Rubio” y “Comandante Pinares” los cuales brindan asistencia a los 14 municipios de la provincia. Se reciben aquí tanto los hombres con espermograma normal como aquellos con el estudio seminal alterado.

- Criterios de inclusión

1. Edad comprendida entre 20 y 50 años.
2. Residencia en la provincia de Pinar del Río.

3. Ausencia de enfermedades sistémicas con posible impacto sobre la fertilidad.

➤ Criterios de exclusión

1. La presencia de azoospermia o necrozoospermia total en el seminograma.
2. Tratamiento previo para la infertilidad ya sea médico, quirúrgico o ambos.

➤ Características de la muestra

Se utilizó un muestreo aleatorio simple.

El tamaño muestral mínimo necesario se basó en estudios pilotos previos y se tuvieron en cuenta los siguientes elementos:

1. Frecuencia aproximada de la enfermedad en los no expuestos: 15%
2. Odds ratio previsto: 3
3. Nivel de seguridad: 95%
4. Poder estadístico: 80%

El cálculo final mostró que era necesario reclutar un total de 170 participantes.

➤ Análisis hormonales

Para la determinación de las concentraciones séricas de la FSH, la Prolactina (PrL) y la hormona luteinizante (LH) se utilizaron los métodos IRMA-FSH, IRMA-PrL e IRMA-LH, respectivamente. Estos son en esencia ensayos inmunoradiométricos de doble sitio.

➤ Análisis seminal

Las muestras de semen se obtuvieron por masturbación y recolección en frasco estéril, con un período de abstinencia sexual de 5 días. El volumen seminal se midió en una pipeta graduada. La concentración de espermatozoides se determinó después de una dilución apropiada, la motilidad fue evaluada con observación directa bajo un microscopio (400 x) y la morfología se obtuvo también con observación directa bajo microscopio (1000 x). Se siguieron los criterios de la Organización Mundial de la Salud (OMS), que recomienda la siguiente nomenclatura:

- Normozoospermia: Concentración de espermatozoides igual o mayor a 20 millones/mL.
- Oligozoospermia: Concentración de espermatozoides inferior a 20 millones/mL.
- Astenozoospermia: Menos del 50 % de espermatozoides con progresión lineal (movilidad a+b) o menos del 25 % con progresión rápida (movilidad a).
- Teratozoospermia: Menos del 30 % de espermatozoides con morfología normal.
- Azoospermia: Ausencia de espermatozoides en el eyaculado.
- Aspermia: Ausencia de eyaculado externo.
- Leucocitospermia: Presencia de más de un millón de leucocitos/mL.

Cuando se constató la presencia de leucocitospermia en el espermograma, se efectuó cultivo del semen.

A todos los pacientes se les realizó examen físico y ultrasonido escrotal.

- Consideraciones éticas

Previa información general, se solicitó a cada participante la firma de un acta de consentimiento informado (Anexo 1).

➤ Evaluación de las exposiciones

Se utilizó un método cualitativo indirecto, en este caso un cuestionario, que se anexó a cada historia clínica y en el cual se recogieron los datos de interés (Anexo 2).

El grado de las exposiciones fue valorado desde la entrevista inicial con una historia detallada de los empleos actuales y pasados, así como los hábitos y estilos de vida. Se examinaron las recomendaciones de los principales artículos publicados a nivel internacional y la opinión de expertos en esta materia. Se tuvieron en cuenta los siguientes aspectos:

1. Duración de la exposición

Los hombres fueron interrogados sobre su contacto con sustancias químicas en los 5 años previos y se consideraron expuestos a pesticidas (herbicidas, fungicidas, insecticidas, rodenticidas), por un período mínimo de un año.

2. Frecuencia y escenario de la exposición

Se aceptaron como válidas para el estudio las exposiciones continuas y en circunstancias ocupacionales.

Se determinaron las principales labores relacionadas con la exposición profesional a los pesticidas.

➤ Variables estudiadas y su operacionalización

Variables	Operacionalización
Exposición a pesticidas	Expuesto o no expuesto (sí o no)
Labor vinculada a la exposición	Caña de azúcar, cítricos, tabaco, otros. Según la labor predominante
Antecedentes relacionados con la infertilidad	Varicocele, criptorquidia, herniorrafia infecciones genitales, trauma testicular, consumo de alcohol, hábito de fumar Presencia o ausencia (sí o no)
Alteraciones seminales	Oligospermia, astenospermia, teratospermia (sí o no) Según la OMS
Edad	Años cumplidos Según fecha de nacimiento
IMC	Según talla y peso. Fórmula (Kg/m ²).
Dosificación de FSH, LH y PrL	Según resultados de laboratorio clínico

➤ Análisis estadísticos

La comparación entre los grupos expuestos y no expuestos se efectuó mediante tablas de contingencia, el test de chi cuadrado y la razón de disparidad (OR) para las variables seminales categorizadas. Para la valoración de los factores de riesgo se llevó a efecto una regresión logística binaria.

Para el estudio de las variables consideradas cuantitativas se ejecutó la prueba *t* de Student. En el caso de la FSH y la LH se utilizó la transformación del logaritmo de 10 para obtener la normalidad en la distribución, comprobándose esta mediante el test de Kolmogorov-Smirnov. Los análisis fueron realizados con la ayuda del software SPSS al 95 % de certeza.

CAPÍTULO I

CAMBIOS EN LA FUNCIÓN REPRODUCTORA MASCULINA Y MEDIO AMBIENTE

En el ámbito mundial existe gran preocupación por una probable disminución de la capacidad reproductiva del hombre expresada por un descenso en el número de espermatozoides y un aumento de la cantidad de parejas que consultan por infertilidad. Esto se ha acompañado de otros desórdenes del sistema genital masculino, como son: el incremento de los casos de criptorquidia, hipospadias y cáncer de testículo.

No existen evidencias en la actualidad de que este decrecimiento en la calidad del semen tenga un origen genético, en cambio muchos factores medio ambientales en el amplio sentido del término: físicos, químicos y psicológicos han sido identificados como poseedores de un fuerte efecto deteriorante sobre la espermatogénesis. Una gran parte de ellos se han incrementado en el transcurso de los últimos 50 años debido al intenso desarrollo de la agricultura y la industria. Estos factores pueden ser responsables del generalizado declinar en la calidad del semen humano.

Esto hace necesario exponer algunos conceptos de medio ambiente, fertilidad y el vínculo existente entre ambos, así como explicar las tendencias actuales de cambios en la esfera reproductiva del hombre y las principales teorías y publicaciones que en la actualidad tratan estos temas ²².

1.1.1 Medio ambiente

- Origen etimológico

A favor de muchas opiniones, la expresión «medio ambiente» es un pleonasma, y se puede sustituir por otras expresiones más específicas o ambiguas como es el caso de *ambiente* o *entorno*.

Como sustantivo, la palabra *medio* procede del latín *médium* (forma neutra); como adjetivo, del latín *medius* (forma masculina). La palabra *ambiente* procede del latín *ambiens*, *-ambientis*, y ésta de *ambere*, "rodear", "estar a ambos lados".

Su concepto ha evolucionado a lo largo de la historia, fue Hipócrates (460-375 años antes de Cristo) quien en su obra "Aire, aguas y lugares", resalta la importancia del medio ambiente y lo señala como causa de enfermedad. Thomas Sydenham (1624-1689) y Giovanni María Lancisi (1654-1720), formulan la teoría miasmática, en la que el miasma es un conjunto de emanaciones fétidas de suelos y aguas impuras que son causa de enfermedad. En el siglo XIX con Chadwick, Willian Farr (1807-1883) en la mortalidad de los mineros y John Snow (1813-1858) con "Sobre el modo de transmisión del cólera", se consolida la importancia del medio ambiente en epidemiología y la necesidad de utilizar métodos numéricos.

Otras definiciones son las siguientes:

- 1 Se entiende por medio ambiente el entorno o suma total de aquello que rodea al hombre, afecta y condiciona especialmente las circunstancias de vida de las personas o la sociedad en su conjunto.
- 2 Conjunto de valores naturales, sociales y culturales existentes en un lugar, que influye en la vida material y psicológica del hombre y su entorno.
- 3 Es todo lo que rodea al ser humano y que comprende elementos naturales tanto físicos como biológicos, elementos artificiales, elementos sociales y las interrelaciones de estos entre sí.
- 4 Según el Banco Mundial, es el conjunto complejo de condiciones físicas, geográficas, biológicas, sociales, culturales y políticas que rodean a un individuo u organismo y que, en definitiva, determinan su forma y la naturaleza de su supervivencia.
- 5 Medio: elemento en que vive o se mueve una persona, animal o cosa. Ambiente: aplíquese a cualquier fluido que está alrededor de un cuerpo. Se trata de una expresión relativamente moderna que complementa, por eliminación, las de "medio urbano" y "medio rural". En sentido amplio, el "medio ambiente" puede definirse como todas aquellas condiciones, circunstancias, cosas, fenómenos y fuerzas naturales que rodean a las personas.
- 6 Actitud positiva o negativa al interactuar con la naturaleza.
- 7 Se define como "todo aquello que rodea al ser humano y comprende componentes del medio natural, tanto físicos como biológicos, del medio modificado (construcciones, equipamientos e infraestructuras) y del medio

socio-cultural, que se interrelacionan formando un sistema de alta complejidad...”

- 8 Conjunto de los elementos bióticos (flora y fauna) y abióticos (energía solar, agua, aire y tierra mineral) que integran un determinado espacio, afectan la vida, al desarrollo y a la supervivencia de un organismo y permiten el desarrollo de ecosistemas.
- 9 El sistema global constituido por elementos naturales y artificiales de naturaleza física, química, o biológica, socioculturales y sus interacciones, en permanente modificación por la acción humana o natural, que rige y condiciona la existencia y desarrollo de la vida en sus múltiples manifestaciones.
- 10 (Psicobiología): Conjunto de las condiciones naturales (físicas, químicas, biológicas) y culturales (sociológicas) en las cuales los organismos vivos, en particular el hombre, se desarrollan. Se puede subdividir el medio ambiente en medios bien característicos y distintos unos de otros: medio interior, medio uterino, medio cultural.
- 11 Contexto físico y social en el que funciona un sistema (organización, persona, o grupo).

En la Teoría general de sistemas, un ambiente es un complejo de factores externos que actúan sobre un sistema y determinan su curso y su forma de existencia. Podría considerarse como un súper conjunto, en el cual el sistema dado es un subconjunto. Un ambiente puede tener uno o más parámetros, físicos

o de otra naturaleza. El ambiente de un sistema dado debe interactuar necesariamente con él.

En epidemiología:

El ambiente es el conjunto de factores llamados factores extrínsecos, que influyen sobre la existencia, la exposición y la susceptibilidad del agente en provocar una enfermedad al huésped.

Estos factores extrínsecos son:

➤ Ambiente físico: Geografía Física, Geología, clima, contaminación.

➤ Ambiente biológico:

-Población humana: Demografía.

-Flora: fuente de alimentos, influye sobre los vertebrados y artrópodos como fuente de agentes.

-Fauna: fuente de alimentos, huéspedes vertebrados, artrópodos vectores.

-Agua.

➤ Ambiente socioeconómico:

-Ocupación laboral o trabajo: exposición a agentes químicos, físicos.

-Urbanización o entorno urbano y desarrollo económico.

-Desastres: guerras e inundaciones ^{23,24}.

Como se puede apreciar el medio ambiente es un concepto muy amplio que lo incluye todo menos lo genético y puede influenciar en la salud de la siguiente forma:

- Alimentación- desnutrición.
- Hábitos de vida- tabaco, alcohol, etc..
- Agentes biológicos- virus, bacterias, etc..
- Estrés- Estudio sobre Terremoto de Kobe.
- Agentes físicos- radiaciones, calor, etc..
- Agentes químicos- pesticidas, solventes, etc.

1.1.2 Fertilidad

Existen muchas definiciones de esta, algunas de las más utilizadas son las siguientes:

- 1 Término que se usa en Demografía para designar el número proporcional de nacimientos con vida, referidos a una población de mujeres y un tiempo determinados. _
- 2 Es la capacidad de concebir.
- 3 La capacidad fisiológica de una mujer, hombre o pareja para producir un hijo vivo.
- 4 Tierra que produce mucho al año. Se refiere a la cantidad de nutrientes y agua que hacen posible buenas cosechas.

- Definiciones de fecundidad y fertilidad.

La diferencia entre ambos conceptos es similar a la existente entre la realidad y su posibilidad. La fecundidad se refiere a los hijos habidos y la fertilidad a la "capacidad" de tenerlos. Se puede ser fértil y no haber tenido aún ningún hijo, o se puede haber tenido hijos anteriormente (ser fecundo) y, en cambio, haber perdido posteriormente la fertilidad²⁵.

De forma resumida puede decirse que fertilidad es la capacidad biológica de reproducirse y en el sexo masculino depende de:

- Producción de espermatozoides.
- Calidad de los espermatozoides.
- Nivel de hormonas que regulan la función testicular : FSH, LH y testosterona.

El testículo es uno de los órganos más sensibles a la agresión de agentes externos, una de las explicaciones posibles es la presencia de numerosas divisiones celulares (mitosis y meiosis) que ocurren diariamente (espermatogénesis).

1.1.3 Medio ambiente y fertilidad masculina

Un ejemplo de agente químico con impacto sobre la función testicular y la fertilidad masculina es el DBCP.

Dibromocloropropano:

Insecticida empleado entre los años 50 y 80 en cultivos de áreas tropicales.

1957/1961 Los efectos tóxicos testiculares fueron descubiertos y ocultados por los productores.

1957/1977 Comercialización y uso en actividades agrícolas en zonas tropicales.

A partir de 1977, se puso en evidencia sus nocivos efectos sobre la fertilidad masculina en los trabajadores agrícolas²⁶.

En la tabla. 1 se muestran las consecuencias del uso del DBCP en numerosos países.

Tabla 1. Número de casos oficialmente reconocidos de esterilidad masculina por el uso del DBCP.

Área geográfica	País	Casos de esterilidad
América Central	Costa Rica	11933
	Ecuador	73
	Guatemala	721
	Honduras	3784
	Nicaragua	1001
	Panamá	279
Caribe	San Vicente	17
	Dominica	94
	Santa Lucía	279
África	Burkina Faso	91
	Costa de Marfil	708
Asia	Filipinas	7433
América del Norte	Estados Unidos	462
Medio Oriente	Israel	23

Fuente: Archivos de la OMS

A partir de principios de los años noventa aparecen numerosas publicaciones las cuales sugieren que en la población general y desde los años de la post-guerra ha ocurrido lo siguiente:

- Disminución de la calidad seminal.
- Aumento de la incidencia del cáncer de testículo.
- Aumento de las anomalías del desarrollo del sistema reproductor masculino.

Situaciones que conducen a infertilidad.

Se han realizado distintos estudios relacionados con estas situaciones causantes de infertilidad, entre los más importantes pueden citarse:

-Deterioro de la calidad del semen

El meta-análisis de Carlsen en 1992 muestra un decrecimiento del 40% en la calidad del semen desde la década del 40 del pasado siglo¹⁴. Otros autores cuestionan estos hallazgos, pero un reanálisis lo confirma. Numerosos estudios retrospectivos realizados en centros individuales muestra una disminución: París, Dinamarca, etc.^{27,28}.

Se plantea que existe gran variabilidad regional:

-Entre países: Dinamarca *versus* Finlandia.

-Dentro de un país: París *versus* Toulouse.

-A

usencia de estudios en población general.

-Aumento en los casos de criptorquidismo:

El criptorquidismo es la condición congénita más frecuente en recién nacidos. Se ha demostrado que su riesgo es mayor en hijos de mujeres quienes trabajaban con pesticidas (estudio de exposición). Constituye un factor de riesgo de infertilidad masculina y de cáncer de testículo²⁹.

-El hipospadia:

Con tendencia al aumento. La exposición de los padres al Dioxin durante el accidente de Seveso en 1976 resultó en aumento de los casos de hipospadias en sus hijos.

-Cáncer de testículo:

En países occidentales es el tumor maligno más frecuente en jóvenes, sobre todo, en Holanda. Más del 90% son seminomatosos o no seminomatosos lo que revela su origen en las células germinativas primordiales. Se ha demostrado un incremento del riesgo de Seminomas en trabajadores del plástico expuestos a Polynil Chloride³⁰.

Existe consenso general en:

- Aumento de la incidencia del cáncer de testículo.
- Aumento muy importante en países occidentales.
- Cáncer del hombre joven de origen intrauterino probable.

Ante todo esto surge una pregunta :

¿Existe realmente un deterioro de la fertilidad masculina?

- Existe un probable declinar en la calidad del semen, aunque no hay una respuesta definitiva.

-Sus consecuencias podrían ser dramáticas.

¿Cuáles serían las razones?

- Se excluyen factores genéticos, por la rapidez temporal del fenómeno.
- Se sugieren factores ambientales:
 - Nutricionales, hábitos de vida, exposición a agentes químicos.
 - Exposiciones en la edad adulta o durante el desarrollo pre y postnatal.

La teoría más aceptada en la actualidad para explicar estos fenómenos es la Hipótesis de la Disrupción endocrina, que en esencia plantea lo siguiente:

La exposición a ciertas sustancias químicas con potencialidad de interacción con el sistema hormonal o compuestos disruptores del sistema endocrino (CDSE) podría, en ciertos momentos críticos de la vida (etapas del desarrollo intrauterino bajo control hormonal), tener un impacto que se manifestaría en una etapa ulterior de la vida.

Estas sustancias pueden entrar en contacto con el organismo por diferentes vías, ya sea el agua, los alimentos, el aire o el ambiente laboral.

Fue precisamente el campo de la reproducción el que primeramente llamó la atención de la comunidad científica internacional sobre el efecto de estos compuestos en la salud, a partir del uso indiscriminado del dietilestilbestrol (DEEB) para evitar el aborto en las décadas del 40 al 70 del pasado siglo. Las hijas de madres que tomaron esta droga presentaron disminución de la fertilidad, aumento de adenocarcinomas de comienzo temprano, embarazos anormales y desórdenes

del sistema inmunológico; los varones presentaron malformaciones testiculares, alteraciones en el semen y mayor presencia de quistes en el epidídimo³¹.

¿Cómo puede ocurrir esta disrupción?

Puede ocurrir de varias maneras:

- Mímica de una hormona que ocurre naturalmente.
- Antagonismo de una hormona que ocurre naturalmente.
- Actuación directa en la producción.

Pueden aparecer efectos organizativos y de activación durante el desarrollo intrauterino.

Los organizativos aluden a los cambios permanentes en la morfogénesis y diferenciación de sistemas orgánicos. Los efectos de activación de hormonas se refieren a la respuesta de células y sistemas de órganos después de la diferenciación y organización, usualmente estos efectos son transitorios por naturaleza a menos que induzcan daños en tejidos los cuales responden o sintetizan hormonas como los folículos del ovario y las células de Sertoli.

La respuesta de activación a las hormonas puede estar condicionada por exposiciones organizativas tempranas, esto sugiere que las exposiciones en las primeras etapas del desarrollo a CDSE pueden reprogramar la respuesta tardía a las hormonas endógenas durante la vida.

- A nivel molecular

Muchos CDSE son definidos por analogía como 17 Beta-estradiol en términos de actividad en los receptores estrogénicos. A nivel molecular se plantea como hipótesis que actúan ligándose a receptores citosólicos intracelulares que pueden incluir muchos subtipos y en conexión con otros acompañadores moleculares (Chaperonas) translocarse al núcleo e inducir regulación alta o baja de genes específicos. Poco se conoce sobre el mecanismo por el cual la temprana exposición a CDSE puede alterar más tarde la respuesta de activación. Hay evidencias de que pueden interactuar con receptores estrogénicos algo diferentes a los estrógenos endógenos. Hay algunos postulados que son propuestos como posibles rutas para la investigación.

- Alteraciones estructurales

Una consecuencia de los efectos organizacionales sobre la estructura de los órganos hormonalmente sensitivos, podría ser una alteración en las respuestas ulteriores.

- Impresión genómica y silenciamiento de genes

La primera se refiere a la expresión diferencial de alelos genéticos usualmente estudiada en el contexto de entender el rol del genotipo materno o paterno y su contribución al fenotipo. Los patrones de metilación de ADN influyen en el silenciamiento de genes, en la que la secuencia de metilación puede resultar en la expresión del Alelo paterno o en el silenciamiento del gen, una delección funcional del gen CDSE parece alterar la expresión de genes modificando los patrones de metilación del ADN.

- Efectos posteriores a la translación

La familia CYP450 incluye muchas clases de enzimas en la biosíntesis de esteroides. La expresión de éstas difiere en hombres y mujeres. La temprana exposición a andrógenos o estrógenos altera el patrón típico de expresión de genes y la activación de estas enzimas. Se ha demostrado utilizando *E. coli* bioluminiscente que causa genotoxicidad directa.

- Sobre el sistema reproductor masculino

Aceleran la apoptosis celular en el epitelio germinal lo que se traduce en alteraciones de la fertilidad.

En estudios realizados in vitro se utilizaron líneas de células prostáticas estables (PALM) que contienen receptores androgénicos humanos (RAH) para caracterizar la respuesta de RAH a pesticidas organoclorados (OC) y compararlos con el compuesto androgénico sintético R 18881. Se comprobó que todos los OC probados fueron capaces de desplazar de su sitio de unión al agonista del receptor. En adición estos antagonizaron de manera dependiente a la dosis la transcripción mediada por receptores androgénicos (AR). Los resultados demuestran que la actividad de los OC en vivo resulta probablemente de la unión directa y específica a los AR y aunque su potencial antagonista es menor que el de la hidroxiflutamida son capaces de provocar disrupción de las hormonas masculinas por ser persistentes y tender a bioacumularse.

El fungicida Vinclozolin ha demostrado en estudios in vivo una acción antagonista de los receptores androgénicos y puede alterar la conducta andrógeno-dependiente en ratas.

Existe gran interés por la presencia de compuestos androgénicos en el medio ambiente. Se han encontrado hembras de mosquitos masculinizadas en aguas cercanas a las fábricas de papel y en ríos de la Florida, mezclas de compuestos químicos que se unían a receptores androgénicos y producían una expresión de genes andrógeno-dependientes en estudios in Vitro.

En vista de lo anterior es preocupante el uso de geles que contienen andrógenos para normalizar los niveles séricos de testosterona en los hombres con hipogonadismo. Solamente una pequeña parte de la testosterona y la 5 alfa dihidrotestosterona de los geles, es absorbida por la piel y la mayor parte (hasta un 90%) va a parar a las aguas durante el duchado. La diseminación de estos compuestos pudiera estimular el desarrollo de ciertos cánceres dependientes de andrógenos en humanos.

Recientemente se ha hipotetizado que detrás de las alteraciones del sistema reproductor del hombre pudiese subyacer una nueva entidad llamada Síndrome de disgenesia testicular y que explica todo el fenómeno a partir de un desarrollo de las células embrionarias testiculares perturbado por determinados factores medio ambientales³²⁻³⁶.

CAPÍTULO II

EFFECTOS DE LOS PESTICIDAS SOBRE LA SALUD HUMANA

2.1.1 Sobre los pesticidas

El término Pesticidas designa de manera genérica el conjunto de productos destinados a luchar contra los parásitos animales o vegetales. Es un Anglicismo salido de Latín pestis (epidemia) y coedere (matar), señala la intención de luchar contra agentes perjudiciales de origen biológico. Los principales blancos de los pesticidas son organismos vivos variados como los hongos (fungicidas), las malas hierbas (herbicidas), los ácaros (acaricidas), los insectos (insecticidas), los nemátodos (nematocidas), los moluscos (moluscocidas) y los roedores (rodenticidas).

La agricultura es el primer sector que utiliza estos productos en el cuadro de protección de los cultivos (labores fitosanitarias). Las otras áreas de actividad que emplean pesticidas son las relacionadas con los cuidados de las vías rurales y ferroviarias, los parques y jardines, así como la lucha antivectorial, en particular, en los países en vías de desarrollo o la medicina humana y veterinaria (antiparasitarios). Aunque el uso de los referidos tenga lugar preferentemente en un contexto profesional, no se puede descuidar su empleo en el cuadro doméstico o en el entretenimiento como la jardinería. Los pesticidas ya sean naturales o

sintéticos (la mayoría), son productos biológicamente activos y, por consiguiente, tóxicos para los organismos blancos. Del hecho de su peligrosidad intrínseca, el contacto inapropiado de estas sustancias con blancos no específicos o no voluntarios puede producir problemas graves para estos.

El hombre constituye uno de estos blancos involuntarios por el hecho de ser el aplicador de estas sustancias, pero también por la vía del consumo de alimentos contaminados con sus residuos. Estos dos contextos de exposición a los pesticidas, profesional y medio ambiental señalan riesgos bien diferentes, el primero ligado a las exposiciones habitualmente elevadas, el segundo asociado a exposiciones más débiles pero repetidas en el tiempo.

Resumir los efectos nefastos de los pesticidas sobre la salud humana es una tarea bien difícil si se parte del hecho relacionado con la gran diversidad de materias activas, cerca de 2000 puestas en el mercado desde la segunda mitad del Siglo XX. Más de 45000 artículos científicos tratan sobre los pesticidas y de estos 13000 tienen relación directa con el hombre, siendo ubicados en el 2004 en Medline y Toxline, dos de las más importantes bases de datos y bibliografía médica y toxicológica. Sin embargo, los conocimientos están todavía fragmentados o imprecisos para la mayoría de estos productos. La diversidad de sus características físicas, químicas y toxicológicas hace difícil toda generalización. Los análisis pueden ser realizados sólo cuando se hace referencia a materias activas de una misma familia química y a condición de que ellas posean propiedades toxicológicas y tóxico-cinéticas similares.

Los efectos retardados de los pesticidas sobre la salud pueden manifestarse a instancia de una exposición única, generalmente intensa, o como resultado de

exposiciones más débiles en intensidad pero repetidas en el tiempo. Estas últimas son las más frecuentes, conciernen potencialmente al conjunto de la población ya sea expuesta profesionalmente o por el medio ambiente (agua, aire, alimentación). Los efectos observados pudieran resultar de la acumulación de moléculas que se eliminan lentamente, alcanzando un pico de concentración crítica al cabo de cierto tiempo o bien, para las moléculas rápidamente eliminadas deducirse de la adición de efectos subclínicos e irreversibles. No existen hoy estadísticas convincentes sobre los efectos sanitarios retardados imputables a los pesticidas. Mientras que las fracciones atribuibles de morbilidad o mortalidad son calculables para otros riesgos químicos (polución atmosférica) ninguna estimación creíble y debidamente justificada se ha podido hacer todavía referente a los pesticidas.

Los modelos y protocolos toxicológicos empleados, particularmente los que utilizan animales de laboratorio, aportan los elementos pertinentes para prever ciertos daños provocados por los pesticidas. No obstante los animales de laboratorio empleados, esencialmente roedores y lagomorfos de corta vida no pueden siempre predecir o informar sobre los problemas de salud los cuales se desarrollan en el hombre a una edad avanzada^{37,38}. Los modelos toxicológicos *in Vitro*, que aportan elementos interesantes, están limitados por el hecho de que no integran los mecanismos de regulación homeostática existente en los organismos pluricelulares (metabolismo de los xenobióticos, mecanismos de reparación).

Es de este modo que un gran número de los conocimientos disponibles sobre las consecuencias retardadas de los pesticidas no han podido ser adquiridos más que por estudios epidemiológicos.

Estos últimos permiten, según el tipo de estudio realizado y los medios desarrollados para estimar las exposiciones y los efectos sanitarios, aportar una contribución más o menos importante a la causalidad de la asociación analizada. En la mayoría de los estudios efectuados hasta el momento, las exposiciones fueron evaluadas retrospectivamente y por medidas indirectas. Si se tiene en cuenta la lejanía temporal entre el momento de la exposición supuesta y el efecto investigado, es a veces difícil concluir con precisión sobre el agente causal. Los estudios prospectivos, por ejemplo de cohorte, permiten eliminar esta dificultad en la medida en que ellas son evaluadas en el momento de producirse y antes de la aparición de los efectos. Pero esta forma de proceder está frecuentemente limitada por los años de espera antes de poder observar eventuales consecuencias deletéreas.

Realizar una revisión detallada sobre el estado de los conocimientos sobre los efectos nefastos de los pesticidas en la salud humana sobrepasa el marco de este texto. Se señala solamente las certezas y, sobre todo, las numerosas incertidumbres existentes en los diversos estudios epidemiológicos realizados hasta el momento y que se limitan a las principales consecuencias las cuales se pueden manifestar a largo plazo. Los daños en la reproducción, los problemas neurológicos y el cáncer son los aspectos mejor documentados.

2.1.2 Aficciones de la reproducción

La reproducción comprende el conjunto de etapas que van desde la producción de los gametos hasta la madurez sexual de los individuos, pasando por la fecundación y la nidación del huevo, después el desarrollo embrionario y fetal.

Todas estas etapas se caracterizan por las numerosas divisiones celulares extremadamente sensibles a los agentes medio ambientales.

2.1.3 Fertilidad

La peligrosidad de ciertos pesticidas sobre la función reproductora fue tomada seriamente en consideración después de las consecuencias dramáticas ligadas al empleo del DBCP. Este nematocida, desarrollado a finales de los años 1950, fue usado hasta los finales de los años 80 en los cultivos bananeros de América Central, del sudeste asiático y del Caribe. Aunque los datos toxicológicos mostraban que el DBCP reducía la producción de espermatozoides, este recibió la autorización de comercialización en 1964. Es en 1977, entre los obreros quienes trabajaban en la fábricas de producción del DBCP en los E.U.A, cuando fueron señalados los primeros casos de infertilidad. Por esta razón fue prohibido en este país. Sin embargo, su exportación a los países productores de bananos continuó y no es hasta años más tarde que las dramáticas consecuencias sobre la fertilidad fueron puestas en evidencia. Actualmente son decenas de miles los obreros agrícolas de sexo masculino a los que su infertilidad es imputada sin ninguna ambigüedad a la utilización del DBCP.

Es igualmente en 1977 que se descubrió los efectos sobre la fertilidad masculina de un insecticida organoclorado, el Clordecone. Decenas de obreros fabricantes de esta molécula en EUA presentaron en diversos grados un síndrome tóxico el cual asociaba los síntomas neurológicos a un daño en la fertilidad. La toxicidad del clordecone parece estar ligada a sus propiedades hormonales antiestrogénicas y en este título es una de las primeras sustancias a tener en

consideración como perturbador de la función endocrina. Sin igualar la gravedad del DBCP o el clordecone, anomalías del semen fueron igualmente reportadas en los obreros agrícolas que utilizaban moléculas como el Dibromuro de Etileno.

Más recientemente, investigaciones realizadas en Europa entre aplicadores de pesticidas generó conclusiones discordantes. En Dinamarca, dentro de los agricultores trabajadores de invernaderos, se constató una relación inversa entre el número de espermatozoides y la intensidad de la exposición a los pesticidas, mientras que ninguna diferencia de la calidad del semen fue detectada entre un grupo de agricultores quienes no aplicaban estos productos y aquellos que sí lo utilizaban. Otros estudios que usan la medida del tiempo necesario para concebir como indicador indirecto de la fertilidad llegaron igualmente a resultados contradictorios.

Un aumento significativo del tiempo necesario para concebir fue reportado en las parejas en las cuales el hombre estaba expuesto a pesticidas en los países bajos y en Italia (trabajadores de invernaderos). En oposición, ningún efecto de la exposición paterna a los pesticidas sobre el tiempo necesario para concebir, pudo ser puesto en evidencia entre diversas categorías de agricultores daneses (grandes agricultores, agricultores de invernaderos) y franceses. Estos resultados contradictorios se pudieran explicar por la diversidad de pesticidas empleados en función de los cultivos y de las condiciones climáticas. En adición, la exposición simultánea de estas poblaciones a un número importante de materias activas, a veces varias decenas en el curso de una estación, vuelve particularmente difícil el establecimiento de una asociación con un pesticida preciso³⁹⁻⁴³.

Los estudios realizados en las poblaciones de hombres que consultan por infertilidad muestran resultados también contradictorios, unos describen como la exposición profesional a los pesticidas está asociada a características del semen por debajo de las consideradas como necesarias para tener una capacidad de procreación adecuada y otros no encuentran ninguna relación entre las exposiciones profesionales y alteraciones seminales^{37,44}.

Debe notarse finalmente que el impacto de los pesticidas sobre la fertilidad femenina ha sido poco estudiado. En Dinamarca, el empleo de pesticidas en la floricultura de invernadero fue asociada a un aumento del tiempo necesario para concebir. En Estados Unidos dentro de las mujeres que consultan por infertilidad, el uso de herbicidas o fungicidas fue identificado como factor de riesgo mientras que el hecho de residir en una zona rural fue encontrado como factor protector de la fertilidad⁴⁵.

2.1.4 Desarrollo embrionario y fetal

La introducción de los herbicidas del tipo chlorophenoxy y su posible contaminación por las dioxinas condujo, a partir de los años 1980, a numerosas investigaciones concernientes a sus implicaciones en la aparición de malformaciones congénitas. La mayor parte de estos estudios no pusieron en evidencia una asociación significativa. A principios de los años 1990, un estudio americano reportó un aumento del riesgo de aparición de anomalías congénitas del tractus digestivo en la descendencia de mujeres residentes en zonas donde se usó el Malathión®, un insecticida organofosforado. En Colombia, la utilización de herbicidas por las mujeres fue asociado de forma significativa con la aparición de anomalías menores en sus hijos.

Un estudio en Estados Unidos remarcó un aumento de ciertas categorías de malformaciones congénitas, anomalías del sistema nervioso central y de labio leporino, en asociación con una exposición a los pesticidas o a lugares de residencia materna próximos a campos cultivados sin otras precisiones sobre los productos empleados. En España, un estudio ecológico mostró un lazo significativo entre la cantidad de pesticidas empleados y la aparición de testículos no descendidos evaluados por la tasa de intervenciones quirúrgicas de esta afección. Una investigación de tipo caso-control realizada en Dinamarca sugiere igualmente una asociación positiva entre la actividad de jardinería de las madres, sin precisión sobre los pesticidas empleados y la aparición de criptorquidia.

Las exposiciones maternas pre o post-concepcionales pudieran estar en el origen de resultados desfavorables del embarazo (aborto, retardo del crecimiento intrauterino y prematuridad). Diversos trabajos sugieren un efecto de la exposición materna a los pesticidas sobre el riesgo de mortalidad intrauterina y sobre la disminución del crecimiento fetal, pero el alcance de las conclusiones es limitado por los numerosos problemas metodológicos. No obstante se pueden señalar dos estudios recientes. Uno es exploratorio y constata que la exposición preconcepcional a pesticidas del tipo chlorophenoxy y triazinas conduce a un aumento moderado de los partos precoces, mientras que la exposición a herbicidas tales como el glyphosate o del tipo thiocarbamatos es asociada a partos tardíos. El otro, suficientemente convincente, muestra una asociación significativa entre prematuridad y concentración sérica materna de DDE, uno de los metabolitos biológicamente activos del DDT, dosificados estos en el curso del embarazo⁴⁶⁻⁵¹.

2.1.5 Los perturbadores endocrinos

Un interés creciente ha aparecido estos últimos años por las sustancias químicas que son susceptibles de interactuar con los procesos endocrinos. Estas sustancias reagrupadas en el término genérico de perturbadores endocrinos (o xenohormonas u hormonas medio ambientales), pueden ser de origen natural, como los phyto-estrógenos presentes en las plantas, o de origen antrópico. Dentro de estos últimos figuran los constituyentes de materiales plásticos, de desechos industriales, metales pesados y también ciertos pesticidas. Aunque una numerosa lista de sustancias consideradas como perturbadores endocrinos, salidos de instituciones gubernamentales o de organizaciones no gubernamentales, ninguna reúne la unanimidad de la comunidad científica. La Unión Europea propuso una lista de sustancias clasificadas por orden de prioridad en términos de evaluación.

No existe una definición consensual del término perturbador endocrino, que en todo estado de causa, no se asemeja a una clase química de sustancias. En una primera aproximación pueden estar definidas como sustancias exógenas al organismo que interfieren en la síntesis, la excreción, el transporte, la unión, la acción o la eliminación de hormonas naturales reguladoras de la homeostasia del medio interno y de funciones como la reproducción. Estas sustancias serían, por consiguiente, susceptibles de inducir efectos nefastos sobre la salud por un daño del funcionamiento del sistema endocrino. Se debe notar que la expresión perturbación endocrina no representa ni una consecuencia sanitaria ni un efecto toxicológico en sí mismo, más bien un cambio funcional el cual pudiera conducir a un efecto deletéreo.

Hoy en día los perturbadores endocrinos han sido caracterizados a partir de pruebas funcionales in Vivo en los animales (prueba uterotrónica en la ratas, prueba vitelogénica en los peces) o pruebas in vitro basadas en la unión a los receptores de hormonas esteroideas con el aprovechamiento de líneas celulares. Frente a la ausencia de estandarización, los procedimientos de normalización a nivel internacional están en curso con el fin de armonizar los procedimientos de detección y caracterización de los perturbadores endocrinos.

Mientras los efectos, que en particular tocan la función de reproducción, han sido observados en la fauna salvaje y atribuidos con un cierto grado de confianza a las exposiciones medio ambientales a los perturbadores endocrinos, no se dispone más que de observaciones limitadas en el hombre. Dos casos merecen ser señalados: Uno se refiere al Chlordecone[®], un insecticida organoclorado mencionado anteriormente, del cual los efectos neurotóxicos y testiculares observados en el hombre adulto están sin duda ligados a sus propiedades antiestrogénicas. El otro es el caso de un producto farmacéutico, el dietilestilbestrol o DEES, un estrógeno de síntesis destinado a prevenir los partos precoces. Este ha estado vinculado con el origen del cáncer de vagina, de malformaciones uterinas y de infertilidad de las hijas de mujeres tratadas con éste en el embarazo, así como de anomalías del aparato genital en los varones.

Estas observaciones están ligadas en gran parte al surgimiento de la hipótesis de que una exposición in útero a perturbadores endocrinos puede provocar daños a la función de reproducción, malformaciones del aparato genital masculino, la disminución del número de espermatozoides, de cánceres hormono-dependientes (mama, próstata) o de la esfera genital (testículo), a modificaciones del

comportamiento sexual, pero también a efectos nefastos sobre el sistema inmunológico, nervioso y la función tiroidea. Los efectos nocivos de los perturbadores endocrinos se pudiera ejercer en el curso del desarrollo del aparato genital durante la vida fetal perturbando la cascada normal de expresión génica implicada en la diferenciación de las gónadas y los mecanismos de regulación endocrina de las gónadas. De la misma forma, los fenómenos de impregnación en momentos críticos del desarrollo intrauterino pudieran favorecer la aparición ulterior de patologías tumorales.

Numerosos pesticidas, de uso antiguo o actual, son considerados como perturbadores endocrinos. Se trata principalmente del DDT, chlordecone, chlordane, dieldrin, metoxiclor, endosulfan, hexachlorohexane, toxaphen y vinclozolin. El DDT fue una de las primeras sustancias descritas como poseedoras de la capacidad de interactuar con los sistemas hormonales y de inducir problemas de la reproducción en los animales. Estudios más recientes han mostrado que uno de sus metabolitos, el DDE, tenía propiedades antiandrogénicas in Vitro.

Sobre el terreno epidemiológico y con la excepción del Chlordecone®, no existen todavía elementos convincentes de que la exposición a pesticidas al actuar por un mecanismo de perturbación endocrina pueda estar relacionada con daños en la reproducción o de patologías cancerosas en el hombre. La exposición a sustancias del tipo perturbador endocrino puede actuar en un marco profesional, pero igualmente por vías medio ambientales. Ciertos perturbadores endocrinos son particularmente persistentes en el medio ambiente por el hecho de su débil degradación biótica y abiótica; otros presentan un carácter lipofílico lo cual facilita

de esta forma su bioacumulación y biomagnificación en la cadena alimentaria. Todas estas propiedades llevan a que el hombre pueda encontrarse expuesto a estas sustancias, aunque estas se hayan dejado de usar hace bastante tiempo³¹.

2.1.6 Padecimientos neurológicos

Los efectos neurotóxicos constituyen una de las manifestaciones más frecuentes de las intoxicaciones agudas con los pesticidas. La posibilidad de efectos neurológicos tardíos seguidos a las exposiciones crónicas y repetidas han constituido una ruta lógica de investigación. Ciertas manifestaciones retardadas pueden producirse seguidas a un episodio de intoxicación único y agudo. Se trata de la aparición de un síndrome denominado intermediario, caracterizado en un primer tiempo por la parálisis de los nervios craneales, una debilidad muscular proximal y una debilidad respiratoria y, más tarde, por la instalación de una polineuropatía. Sin embargo, la mayor parte de los efectos crónicos o retardados de los pesticidas van a aparecer seguidos a exposiciones de intensidad más débil y repetidas, caracterizadas por problemas neuropsíquicos y del comportamiento o por daños en el sistema nervioso central como causa de padecimientos neurodegenerativos⁵².

2.1.7 Problemas del comportamiento y psíquicos

Muchos estudios sugieren que la exposición profesional a los pesticidas, principalmente organoclorados y organofosforados, está asociada a una disminución progresiva de las capacidades neuro-comportamentales y a la aparición de problemas neuro-psicológicos tales como: la dificultad en la

concentración, problemas de la memoria y ansiedad. Un estudio en Estados Unidos en más de 700 agricultores mostró que la exposición a organofosforados a determinados niveles conduce a la aparición de síntomas depresivos independientemente de otros factores de riesgo conocidos.

En Francia, una encuesta epidemiológica realizada en Girinde, puso en evidencia, en obreros agrícolas, que la exposición crónica a los pesticidas altera sus capacidades neuro-psicológicas evaluadas por una batería de test neuro-comportamentales. Estos efectos persisten cuando ellos son ajustados a la edad, el sexo, el nivel de escolarización, consumo de alcohol, tabaco y a los síntomas depresivos preexistentes. Según los autores, los efectos serían atribuibles a los fungicidas que son los más frecuentemente empleados en el cultivo de la uva.

Dos estudios se focalizaron en las consecuencias de la exposición a los pesticidas organoclorados en el desarrollo neurológico del niño. Uno, realizado en Estados Unidos, no mostró ningún vínculo entre exposición perinatal al DDE y el desarrollo psicomotor de niños de dos años de edad mientras que el otro efectuado en España, mostró una asociación significativa entre exposición perinatal al DDE y retardo mental y psicomotor medido a los 13 meses⁵³⁻⁵⁵.

2.1.8 Enfermedades neurodegenerativas

Dentro de las enfermedades neurodegenerativas, la enfermedad de Parkinson ha sido objeto del más apreciable número de trabajos en relación con los pesticidas. En Francia importantes investigaciones epidemiológicas son actualmente realizadas sobre este tópico. En el marco de un cohorte prospectivo de agricultores seguidos en la región suroccidental desde 1992, se mostró que la exposición profesional a los pesticidas estaba asociada a un aumento significativo

en la aparición de la enfermedad de Parkinson. Estas observaciones fueron confirmadas por un estudio de tipo caso control realizado en la misma región que corrobora las observaciones de muchos estudios internacionales. Sin embargo, estos trabajos no permitieron poner claramente en evidencia una relación dosis-respuesta y ninguna materia activa precisa susceptible de ser la causa identificada. Algunos de ellos revelan igualmente que el hecho de haber tenido una actividad profesional agrícola (independiente del empleo de pesticidas) o el consumo de las aguas de pozos aumenta el riesgo de aparición de la referida enfermedad.

A pesar de ser limitadas, las conclusiones de los estudios epidemiológicos son apoyadas por los datos experimentales en los animales y sostienen la hipótesis tóxica del desarrollo de la enfermedad de Parkinson. En esta afección, las neuronas dopaminérgicas situadas en los núcleos nigro-estriados son selectivamente destruidas. El Rotenone[®], un pesticida autorizado en agricultura biológica, así como el Dieldrin[®] y el Maneb[®] inducen selectivamente una destrucción de neuronas dopaminérgicas. Aunque este padecimiento sea asociado a una edad avanzada, la hipótesis de que la muerte progresiva de neuronas dopaminérgicas pudiera ser consecuencia de sucesos iniciados durante el desarrollo intrauterino fue recientemente señalada. Si esto fuera confirmado, las exposiciones maternas periconcepcionales pudieran entonces constituir un riesgo importante de aparición de la enfermedad⁵⁶⁻⁶².

2.1.9 Cáncer

El cáncer constituye el riesgo sanitario relacionado con el empleo de pesticidas más emblemático y mediatizado. El aumento de la incidencia de numerosos tipos

de cáncer en la mayor parte de los países occidentales en el curso de los últimos decenios interroga legítimamente sobre sus causas. El aumento de la esperanza de vida de la población y el consumo creciente de dos cancerígenos mayores, tabaco y alcohol, asociado al diagnóstico precoz explica en parte solamente el incremento de la incidencia de algunos cánceres. En efecto, numerosas observaciones se han hecho sobre los factores del medio ambiente, en particular de las sustancias químicas de origen antrópico como los pesticidas, a los que las poblaciones han estado expuestas de manera creciente desde comienzos y mediados del Siglo XX.

A pesar del gran número de estudios toxicológicos y epidemiológicos, no se dispone hoy en día más que de débiles evidencias que sostengan un vínculo entre exposición a los pesticidas y cáncer. Sin embargo, no poder identificar tal vínculo no quiere obligatoriamente decir que este no existe. Los orígenes multifactoriales de las patologías cancerosas, así como la diversidad de sustancias cancerígenas presentes en el ambiente vuelven a la estimación de las asociaciones muy inciertas y probablemente sean subestimadas cuando estas existen.

Aquí una vez más las poblaciones agrícolas profesionalmente expuestas a los pesticidas han sido objeto del más grande número de estudios en materia de cáncer. Más recientemente, un interés creciente ha surgido sobre la aparición de cánceres en el niño como resultado de exposiciones domésticas. Entre las diversas familias químicas de pesticidas, los organoclorados han sido objeto de numerosas investigaciones en ese dominio y se evoca a título de ilustración, el caso del DDT que suscita todavía en la actualidad numerosos debates.

En el ámbito internacional, la mayoría de las publicaciones muestra que los agricultores de los países desarrollados presentan una esperanza de vida superior a la media por el hecho de tener una mortalidad más baja por enfermedades cardiovasculares y por cáncer, en particular, por los más frecuentes (pulmón, cólon). Esta mortalidad más baja estaría asociada a un menor consumo de tabaco y a una alimentación más equilibrada. Sin embargo, algunos tipos de cáncer parecen presentar una incidencia más elevada en el mundo agrícola. Se trata en general de aquellos menos frecuentes como el de labios, cerebro, la mayoría de cánceres del sistema hematopoyético y el cutáneo. El cáncer de la próstata y el de estómago, que son muy frecuentes han sido igualmente evocados.

Diversos factores han sido propuestos para explicar el aumento de los aludidos en las poblaciones agrícolas. Se trata principalmente de la exposición incrementada al sol, de ciertas características ligadas a la alimentación, del contacto con agentes infecciosos o el empleo de pesticidas. Estos agentes pueden estar implicados en la aparición de ciertos tumores por la vía de una disminución de las defensas inmunitarias.

Estudios de correlación geográfica (o ecológica) han sugerido asociaciones posibles entre exposiciones a los pesticidas y el riesgo de cáncer estimado por la morbilidad o la mortalidad. Pero se debe tener en cuenta las limitaciones inherentes a este tipo de estudio de encuestas, los resultados no pueden por sí solos y en ausencia de un mínimo de pausabilidad biológica, suministrar las pruebas de una asociación⁶³⁻⁷¹.

Numerosos estudios de casos y controles han explorado los vínculos entre cáncer y exposiciones profesionales a los pesticidas, pero hay pocas conclusiones definitivas. Nótese que en el caso del cáncer prostático un estudio muy amplio, demostró un incremento del riesgo de su aparición en poblaciones de hombres caucásicos que estaban en contacto con estas sustancias⁷².

2.2.1 Cáncer en el niño

Diversos estudios han señalado un incremento del riesgo de cáncer en los niños expuestos a pesticidas antes del nacimiento (durante el embarazo) o durante la infancia. La exposición pudiera de esta forma provenir del trabajo agrícola de los padres o de la contaminación doméstica del hábitat o la alimentación. La exposición de los niños fue asociada con más frecuencia a los tumores cerebrales y a las leucemias.

Para no mencionar más que algunos estudios recientes, una asociación fue encontrada entre la aparición de linfomas no hodgkinianos en el niño y la utilización por los padres de pesticidas en el ámbito doméstico o profesional al momento de la concepción. Resultados similares muestran un riesgo acrecentado de estos cánceres en Alemania y Estados Unidos. A pesar de todo lo anterior, no existe consenso a causa de las incertidumbres ligadas a la falta de datos experimentales sobre los mecanismos biológicos subyacentes, pero también, a la falta de precisión en la determinación de las exposiciones a los pesticidas. Estos estudios donde la exposición es evaluada a partir del interrogatorio de los padres, son generalmente criticados por las distorsiones propias de la memorización⁷³⁻⁷⁸.

2.2.2 Pesticidas organoclorados

El diclorodifeniltricloroetano o DDT es la molécula más simbólica y conocida dentro de los insecticidas organoclorados. El DDT, a pesar de su contribución sustancial a la protección de la salud de la población por su uso en la lucha contra el mosquito y el control de numerosas enfermedades transmisibles, ha sido estigmatizado por Rachel Carlson en su obra: “La primavera silenciosa” en la cual señala los daños que este podría producir en largos plazos sobre el medio ambiente y, en general, sobre la salud del hombre, particularmente por el hecho de su persistencia en el medio ambiente.

Sobre los efectos de tipo perturbador endocrino evocados precedentemente, el DDT y en menor medida los otros pesticidas organoclorados, existen vivas inquietudes concernientes a su potencial cancerogénico. Diversas observaciones en los animales de laboratorio y estudios epidemiológicos han mostrado asociaciones significativas entre la exposición al DDT y la aparición de tumores hepáticos, del pulmón o de los tejidos hematopoyéticos y de de la glándula mamaria^{79,80}.

CAPÍTULO III.

ALTERACIONES SEMINALES Y HORMONALES ASOCIADAS A LA EXPOSICIÓN A PESTICIDAS

En el presente capítulo se realiza una valoración del efecto que sobre los parámetros seminales y hormonales ejercen determinadas influencias ambientales, en especial, la exposición a los pesticidas.

- **Resultados**

3.1.1. Características generales de la población estudiada

La edad promedio en la muestra estudiada fue de 30,3 años en el grupo de expuestos y 30,9 en los no expuestos, el IMC de 22,8 y 22,9 para expuestos y no expuestos respectivamente, no existe diferencia significativa en ambos grupos, tabla 1.

En la tabla 2 y gráfico 1 se muestran las principales labores relacionadas con la exposición profesional a los pesticidas. La inmensa mayoría de las exposiciones (72,9%) están vinculadas al sector tabacalero, son menos frecuentes el cultivo de cítricos, caña de azúcar y otros.

Tabla 1. Edad e IMC en ambos grupos de pacientes. Pinar del Río, 2005-07.

Grupo	Edad Media(DE)	IMC Media(DE)
Expuestos	30,3 (4,9)	22,8 (2,03)
No expuestos	30,9 (4,8)	22,9 (2,94)
P (t-Student)	0,44	0,85

Tabla 2. Principales labores relacionadas con las exposiciones ocupacionales a los pesticidas. Pinar del Río, 2005-07.

Labor	Número	%
Tabaco	62	72,9
Cítricos	8	9,4
Caña de azúcar	10	11,7
Otros*	5	5,8
Total	85	100

*Jardinería, campaña antivectorial.

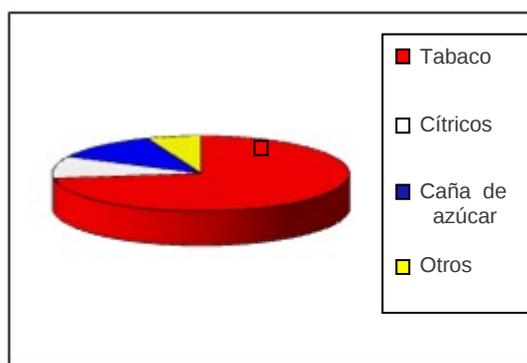


Gráfico 1. Principales labores relacionadas con las exposiciones ocupacionales a los pesticidas.

Fuente: Tabla 2

En la tabla 3 se indican los principales antecedentes recogidos con posible impacto sobre la fertilidad y como puede observarse el varicocele ocupa el primer

lugar (44,7% de los expuestos) , seguido del hábito de fumar. El consumo de alcohol predominó en los no expuestos (35,3%). No se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos en el caso de la criptorquidia, las infecciones genitales, la herniorrafia y los traumatismos de los testículos.

En cuanto a las infecciones predominaron las orquiepididimitis y las epididimitis, seguidas de la infección seminal en cuyo caso los cultivos de semen arrojaron 15,1 % de gérmenes gram negativos, 8,6 % de gérmenes gram positivos y 76,3 % de cultivos negativos, o sea, la mayoría de los realizados (datos no mostrados).

Tabla 3. Antecedentes personales, médicos y quirúrgicos relacionados con la infertilidad. Pinar del Río, 2005-07.

Antecedentes	No expuestos n=85		Expuestos n=85		X ²	p
	No.	%	No.	%		
Varicocele	22	25,9	38	44,7	6,5	0,01
Criptorquidia	2	2,4	5	5,9	Fisher	0,4
Infecciones Genitales	6	7,1	11	12,9	1,6	0,2
Herniorrafia	5	5,9	8	9,4	0,7	0,3
Trauma testicular	7	8,2	3	3,5	Fisher	0,3
Hábito de fumar	15	17,6	33	38,8	9,4	0,002
Consumo de Alcohol	30	35,3	15	17,6	6,8	0,009

3.1.2 Parámetros hormonales y exposición a pesticidas

En la tabla 4 se muestran las concentraciones hormonales en ambos grupos de pacientes. Es en el caso de la FSH donde se encuentran diferencias significativas en ambos grupos. Aunque la media se encuentra en los valores normales, esta es superior en los expuestos a pesticidas, siendo el contraste aun mayor y muy significativo en los cultivadores de tabaco donde la media se halla en el límite superior de la normalidad, tabla 5.

Tabla 4. Parámetros hormonales en pacientes expuestos y no expuestos a pesticidas.

Pacientes	FSH Media (DE)	LH Media (DE)	PrL Media (DE)
No expuestos n=85	0,71 (0,16)	0,56 (0,1)	215,2 (71,6)
Expuestos n=85	0,77 (0,16)	0,57 (0,2)	194,7 (63,1)
P(t-student)	0,03	0,7	0,1
Valor normal (mUI/ml)	0,48-0,85	0,30-0,85	90-370

Tabla 5. Parámetros hormonales en cultivadores de tabaco y no expuestos.

Pacientes	FSH Media (DE)	LH Media (DE)	PrL Media (DE)
No expuestos n=85	0,71 (0,16)	0,56 (0,1)	215,2 (71,6)
Cultivadores n=62	0,84 (0,19)	0,54 (0,2)	216,9 (57,7)
P(t-student)	0,004	0,5	0,2
Valor normal(mUI/ml)	0,48-0,85	0,30-0,85	90-370

3.1.3 Indicadores de alteraciones seminales y exposición a pesticidas

En las tablas 6-8 se expone la comparación estadística de diferentes parámetros seminales en pacientes expuestos y no expuestos a pesticidas. El test de Chi cuadrado mostró una asociación significativa entre la exposición y la aparición de determinados trastornos seminales. La razón de disparidad (OR) evidencia que es mucho más frecuente la oligospermia, astenospermia o teratospermia en el grupo de los expuestos a los químicos agrícolas.

Tabla 6. Asociación entre la exposición a pesticidas y oligozoospermia.

Exposición	Oligozoospermia		No oligozoospermia		Total	
	No.	%	No.	%	No.	%
No expuestos	9	20,0	76	60,8	85	50,0
Expuestos	36	80,0	49	39,2	85	50,0
Total	45	100	125	100	170	100

$X^2 = 22,03$, gdl =1; p =0,000
OR =6,2; IC al 95 % 2,7- 14,001

Tabla 7. Asociación entre la exposición a pesticidas y astenozoospermia.

Exposición	Astenozoospermia		No astenozoospermia		Total	
	No.	%	No.	%	No.	%
No expuestos	10	24,4	75	58,1	85	50,0
Expuestos	31	75,6	54	41,9	85	50,0
Total	41	100	129	100	170	100

$X^2 = 14,1$, gdl =1; p =0,000
OR =4,3; IC al 95 % 1,9- 9,5

Tabla 8. Asociación entre la exposición a pesticidas y teratozoospermia.

Exposición	Teratozoospermia		No teratozoospermia		Total	
	No.	%	No.	%	No.	%
No expuestos	6	25,0	79	54,1	85	50,0
Expuestos	18	75,0	67	45,9	85	50,0
Total	24	100	146	100	170	100

$X^2 = 6,9$, gdl =1; p =0,008
OR =3,5; IC al 95 % 1,3- 9,4

3.1.4 Exposición a pesticidas como posible factor de riesgo de infertilidad masculina

En la tabla 9 se expone el análisis de regresión logística binaria para la valoración de factores de riesgo. Como se puede observar la exposición a los pesticidas incrementa casi cuatro veces el riesgo de padecer de infertilidad.

Tabla 9. Análisis de regresión logística para la valoración de factores de riesgo de infertilidad masculina.

Factor de riesgo	X ² (Wald)	Gdl	P	OR	IC al 95%	Inferior	Superior
Varicocele	7,3	1	0,007	2,7	1,3	5,8	
Exposición Pesticidas	10,9	1	0,001	3,6	1,7	7,9	
Alcoholismo	0,03	1	0,8	0,9	0,3	2,1	
Hábito de fumar	45,1	1	0,03	2,3	1,07	4,9	

- **Discusión**

3.1.5 Sobre los factores de riesgo de infertilidad

No existe duda del lugar cimero que ocupa el varicocele al estudiar la parte varonil de los trastornos de la fertilidad, es el hallazgo causal más común en varones estériles. Constituye casi el 70% de las operaciones ambulatorias por infertilidad en los Estados Unidos⁸¹.

A las clásicas teorías las cuales explican las razones de su negativa influencia, se le han sumado hoy en día las que plantean un aumento en los niveles de óxido nítrico en el semen, alteraciones en la cromatina espermática y daños en el DNA, por consiguiente, esto explicaría las alteraciones en la espermatogénesis de los pacientes afectados por esta patología⁸²⁻⁸⁵. Recientes descubrimientos en los mecanismos de flujo muestran que como resultado del varicocele se establece una columna vertical de sangre causante de una presión hidrostática patológica en la microcirculación venosa que excede la capacidad de la microcirculación arteriolar provocando una hipoxia severa y una disminución de la producción de testosterona. Se plantea por ello que puede acelerar el envejecimiento del hombre y por tanto su tratamiento pudiera enlentecerlo⁸⁶.

El hábito de fumar y el consumo de alcohol han sido evaluados como posibles factores de riesgo de infertilidad y aunque las opiniones al respecto no son uniformes, sí existe una mayoría de autores que los consideran dañinos para la salud reproductiva⁸⁷⁻⁸⁹.

La criptorquidia o falta de descenso testicular constituye un factor de riesgo de infertilidad encontrado en la mayoría de los estudios al respecto. A las principales teorías que fundamentan su origen embriológico y hormonal se unen en la actualidad algunas que vinculan su aparición a influencias medio ambientales adversas como es el caso de la exposición tanto materna como paterna a los pesticidas. En el presente estudio no se encontraron diferencias significativas en cuanto a la aparición de esta patología en los individuos expuestos y no expuestos⁹⁰⁻⁹².

El predominio de espermocultivos negativos puede estar dado por la ausencia de medios apropiados para el diagnóstico de la Clamydia, el Ureaplasma Urealyticum y los gérmenes anaerobios, que sin duda representan en la actualidad agentes etiológicos de importancia⁹³.

3.1.6 Sobre los efectos de la exposición a los pesticidas en los parámetros hormonales y seminales

Pocos estudios han investigado el impacto de la exposición a pesticidas sobre las concentraciones sanguíneas de hormonas reproductivas en el ser humano. Aumentos significativos en los niveles de FSH han sido descritos solamente en el caso de la exposición a un solo compuesto, en este caso el DBCP, el ethylparathion o el methamidophos⁹⁴⁻⁹⁶.

No se han descrito con anterioridad aumentos en los niveles medios de esta hormona en trabajadores expuestos a múltiples pesticidas y en relación a un cultivo específico, en este caso el tabaco. Los resultados de la presente investigación solo coinciden en parte con los obtenidos en trabajadores mexicanos expuestos a insecticidas organofosforados, aquí solo se describe un número mayor de casos con cifras de FSH por encima de lo normal y se establece una relación entre estos hallazgos y los niveles urinarios de metabolitos organofosforados⁹⁷.

Se sospecha que estos pesticidas alteran la función reproductiva al reducir la actividad de la acetilcolinesterasa y los niveles de monoaminas en el cerebro, dañando de esta forma las funciones hipotalámicas, pituitarias y gonadales. Estudios epidemiológicos sugieren una asociación entre la exposición a organofosforados y efectos a largo plazo, tales como: infertilidad, malformaciones congénitas, embarazos retardados, mortalidad perinatal y neurotoxicidad (polineuropatías, enfermedad de Parkinson, etc.). Estudios experimentales en animales de laboratorio muestran que algunos inhibidores de la acetilcolinesterasa (AChE) como el disopropil fluorofosfato (DFP), en dosis repetitivas aumentan significativamente los niveles de acetilcolina, ácido gamma-aminobutírico, epinefrina, norepinefrina y dopamina.

A lo anterior debe adicionarse que los pesticidas carbamados y fosfatados han mostrado alterar el eje pituitario-tiroideo y pituitario-adrenal, afectando los niveles séricos de prolactina. Recientemente se reportó aumentos en los niveles séricos de las hormonas ACTH, cortisona y aldosterona en ratas expuestas a Acephate® y Metamidofs®, sugiriéndose que los excesos de acetilcolina estimulaban la liberación del factor hipotalámico liberador de corticotropina, el cual estimularía la

secreción de ACTH. La administración subclínica oral de Quinalfos, (7-14 mg/Kg/día) a ratas masculinas resultaba en un incremento de las concentraciones séricas de LH, FSH, prolactina y testosterona, sin ningún efecto significativo sobre la dopamina, la noradrenalina o la serotonina^{97,98}.

En el hipotálamo y la hipófisis se informa una significativa inhibición de monoamino oxidasa-a (MAO-A) y MAO-B, las dos principales enzimas degradativas de las dopaminas en el cerebro de ratas expuestas a organofosforados. De esta forma, la información obtenida de estos experimentos sugiere que la exposición a los organofosforados (OP) altera los niveles cerebrales de neurotransmisores y que el eje Hipotálamo-hipofisario es un blanco directo de estos compuestos en los roedores⁹⁷.

Dos estudios epidemiológicos recientes han evaluado las concentraciones hormonales en sujetos expuestos profesionalmente a contaminantes orgánicos persistentes (COP) y a agroquímicos no persistentes^{99,100}. En el primero solo se encontró una asociación positiva entre determinados metabolitos del DDT y los niveles de LH y FSH. En el segundo solo se observó una reducción en los niveles de testosterona, no encontrándose cambios en los de la FSH y LH.

Los resultados obtenidos en los parámetros seminales concuerdan con dos estudios publicados en Estados Unidos^{101,102}. Uno comparaba las características seminales de dos regiones diferentes del país, una Missouri, con gran potencial agrícola y la otra Minnesota donde esta actividad es escasa. Se analizaron, sobre todo, las exposiciones a los herbicidas Alachlor® y Atrazina® y el insecticida Diazinon®. Los autores concluyeron que los hombres expuestos eran más susceptibles de tener los parámetros seminales alterados. La otra investigación asociaba los niveles urinarios de ciertos compuestos pesticidas con las

características seminales. Se encontró gran correlación entre los niveles urinarios elevados de ciertos metabolitos de insecticidas y herbicidas con la aparición de trastornos en el semen de los hombres de las comunidades estudiadas. En una investigación realizada en la región sur de Argentina³⁷, en una población de hombres infértiles, se detectó que la exposición medio ambiental a pesticidas y solventes estaba asociada a cambios dramáticos en las características seminales. Estos hallazgos parecen confirmar lo obtenido en modelos que han empleado animales¹⁰³. Aquí los autores examinan la acción de perturbador endocrino de algunos insecticidas organofosforados como el Fenthion® y sus metabolitos, centrándose en su actividad estrogénica o antiandrogénica, empleando los ensayos de Hershberger y los que utilizan las luciferasas. Fue demostrada una actividad antiandrogénica comparable a la de la flutamida (antiandrógeno aplicado en el tratamiento del cáncer de la próstata). Estos compuestos fueron también detectados en las aguas de los ríos cerca de las ciudades de Osaka, y aunque su concentración era tres veces más baja en magnitud que la necesaria para su acción endocrina, la encontrada en el arroz y en los aceites de consumo humano era más que suficiente para ejercer una acción antiandrogénica.

Las modificaciones metabólicas de la actividad de los disruptores del sistema endocrino es un factor muy importante que determina la toxicidad de los compuestos referidos. Por ejemplo, el Vinclozolin®, un agente antifúngico, después de su hidrólisis se activa y muestra actividad antiandrogénica en animales. El DDT es metabolizado a DDD y DDE, respectivamente, el primero muestra actividad estrogénica y el segundo, antiandrogénica. Los bifenilos son convertidos en metabolitos hidroxilados en animales y muestran actividad estrogénica y anti hormona tiroidea.

3.1.7 Relación entre el ambiente laboral de las exposiciones y las alteraciones tanto hormonales como seminales

¿Cómo pueden explicarse las alteraciones hormonales y seminales encontradas en esta investigación?

Si se tiene en cuenta que la inmensa mayoría de los pacientes estudiados proviene del sector tabacalero, el análisis debe partir de los plaguicidas empleados frecuentemente en este cultivo, (Anexo 3). La atención se centra rápidamente en los compuestos no clorados (Paratión®, Malation®, Carbaryl®, Glyphosate®, etc.) usados durante más de 20 años. No existen hasta el presente estudios convincentes de sus efectos directos en el ser humano, pero los resultados obtenidos recientemente en animales de laboratorio tienen algunas semejanzas con este estudio. Se ha señalado¹⁰⁴⁻¹⁰⁶ que en ratones tratados con ínfimas dosis de Malation® se produce una disminución del diámetro de los túbulos seminales, una disminución de la altura del epitelio germinal e incluso atrofia de los túbulos seminíferos. En estos la actividad de la acetilcolinesterasa (ACE) no se modificó, por lo que no existió intoxicación aguda. También se han descrito alteraciones en el tejido epididimario de estos animales¹⁰⁷.

Los compuestos fosforados parecen tener la capacidad de actuar sobre las células de Leydig provocando un descenso de los niveles de testosterona sin modificar los de LH, pueden alterar el DNA del epitelio germinal y perturbar el funcionamiento de las células de Sertoli¹⁰⁸. Esto explicaría perfectamente el aumento de los niveles de FSH (¿disminución de la inhibina?)^{109,110} y la aparición de oligozoospermia, astenozoospermia y teratozoospermia (¿daño directo del epitelio germinal y el DNA?), (Anexo 4).

Nuevas investigaciones sobre el efecto de los pesticidas sobre los niveles de inhibina y la fragmentación del DNA pudieran llegar a conclusiones definitivas al respecto.

Un estudio epidemiológico preliminar publicado recientemente sugiere una disminución de la concentración espermática en sujetos expuestos a pesticidas organofosforados y piretroides¹¹¹. Estos últimos se han comenzado a utilizar ampliamente en el cultivo del tabaco, ya sea solos o combinados y han demostrado tener actividad antiandrogénica¹¹².

La gran proporción de casos provenientes del sector tabacalero sugiere una relación entre este tipo de profesión y la infertilidad masculina y hasta donde se conoce no ha sido descrita con anterioridad; pero estos resultados deben ser evaluados con precaución ya que pueden expresar un sesgo de la selección. La prevalencia de la exposición pudiera ser incrementada artificialmente por el área geográfica seleccionada para el estudio, en este caso la provincia de Pinar del Río, que ocupa el primer lugar a nivel nacional en la producción de tabaco. Este tipo de sesgo se trató de evitar mediante la utilización de una muestra aleatoria. Otras posibles fuentes de sesgos son la utilización de una valoración cualitativa e indirecta de la exposición y la ausencia de mediciones biológicas de los pesticidas o sus derivados, pero su uso está limitado por su elevado costo y el gran número de compuestos químicos a los que está expuesto cada individuo¹¹³.

No obstante existen varias cuestiones importantes a tener en cuenta:

1-La producción tabacalera se caracteriza, a diferencia de otros cultivos, por tener una mano de obra muy estable a lo largo de los años. Con frecuencia unas tras otras generaciones se dedican a la misma labor, en los mismos lugares y bajo las

mismas condiciones, hecho que daría lugar a exposiciones repetidas y con efecto acumulativo en el tiempo.

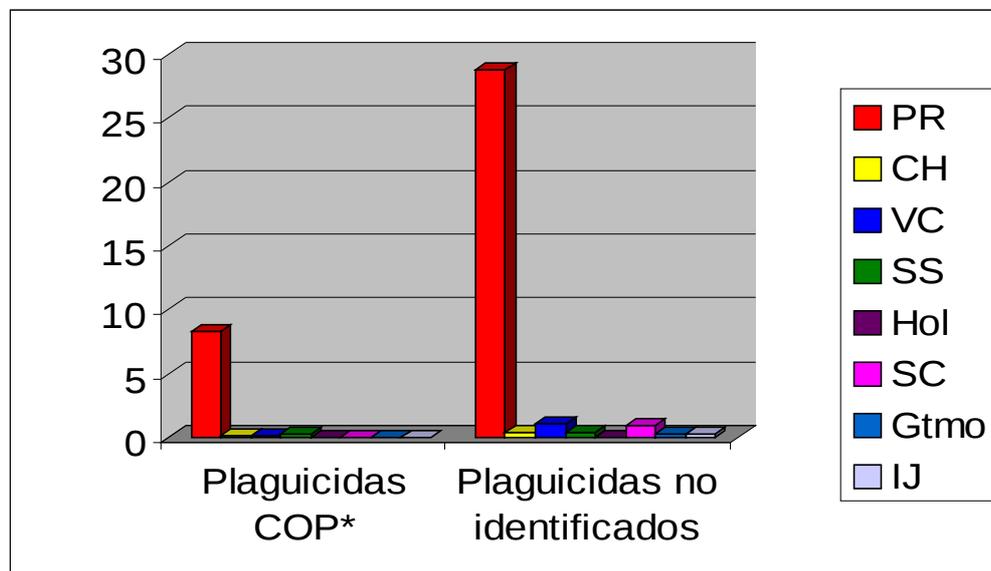
2-Como ya se ha señalado con anterioridad muchos de estos compuestos químicos usados por períodos prolongados han probado ser tóxicos para la salud en general y, en especial, para la esfera reproductiva. En adición, estos productos son empleados de forma no profesional en la producción y almacenamiento de comestibles como el arroz, los frijoles y el maíz. Esto traería como resultado un sinergismo entre exposición ocupacional y no ocupacional, así como una posible acumulación de los pesticidas en las aguas y los alimentos asimilados por el hombre. En relación a lo anterior, es necesario señalar que existen en la provincia peligros adicionales relacionados con el almacenamiento y uso de plaguicidas. Según estudios realizados por el Ministerio de Ciencia, Tecnología y Medio ambiente (CITMA)¹¹⁴, Pinar del Río ocupa el primer lugar a nivel nacional en la existencia y almacenamiento de plaguicidas COP y plaguicidas no identificados, tabla 10, gráfico 2.

Tabla 10. Distribución provincial de las cantidades plaguicidas COP y plaguicidas no identificados.

Provincia	Cantidad de Plaguicidas COP*	Cantidad de Plaguicidas no identificados
Pinar del Río (PR)	8,27	28,8
Ciudad de La Habana	0,18	0,42
(CH)		
Villa Clara (VC)	0,08	1,12
Sancti Spíritus (SS)	0,21	0,42
Holguín (HO)	0,064	0,03

Santiago de Cuba (SC)	0	0,91
Guantánamo (GT)	0	0,22
Isla de la Juventud (IJ)	0	0,25
Total (toneladas)	8,8	32,2

Fuente: CITMA



*Contaminantes orgánicos persistentes.

Gráfico 2. Distribución provincial de las cantidades plaguicidas COP y plaguicidas no identificados.

Fuente: Tabla 10

Durante la visita realizada a varias instituciones se constató que las existencias de plaguicidas en desuso no contaban con las condiciones de almacenamiento requeridas y que en algunas de ellas se observaba dispersión de los productos, incluyendo mezclas de productos no identificados, como resultado de los derrames originados durante la manipulación de los envases.

Al mismo tiempo, en varias instalaciones objeto de inspección, fueron identificadas otras insuficiencias de manejo, que incluyen la carencia de medios de protección y otros medios destinados a la manipulación de las existencias en desuso y la contención de las mismas ante la ocurrencia de derrames eventuales.

Las mayores cantidades de formulaciones de plaguicidas con características COP y formulaciones de plaguicidas en desuso se encuentran localizadas en territorios asociados a cuencas hidrográficas no priorizadas; mientras que las mayores cantidades de plaguicidas no identificados se hallan en territorios asociados a cuencas hidrográficas de interés provincial, como se muestra en la tabla 11.

Tabla 11. Distribución de plaguicidas en las Cuencas hidrográficas de interés provincial.

Provincia	Cuenca Hidrográfica	Cantidad (t)
Pinar del Río	San Juan, Bayate	1,49
Pinar del Río	Guamá	5,2
Pinar del Río	Guamá	0,28
Pinar del Río	Mantua	0,15
Pinar del Río	Cuyaguaje	0,36
Pinar del Río	Los Palacios	0,7
Ciudad de La Habana	Almendares, Vento	0,12
Ciudad de La Habana	Bahía Habana	0,05
Villa Clara	Sagua la Grande	0,01
Villa Clara	Costa Norte	0,004
Villa Clara	Sagua la Grande	0,01
Sancti Spíritus	Zaza	0,14
Sancti Spíritus	Zaza	0,07

Holguín	Cauto	0,06
---------	-------	------

Fuente:CITMA

Todo lo anterior confirmaría tanto la teoría de la disrupción endocrina como los resultados obtenidos en animales de laboratorio los cuales han mostrado que estas sustancias pueden ejercer sus efectos, ya sea a través del aire, el agua, nutrientes o el ambiente laboral.

No es posible considerar mediante este tipo de estudio¹¹⁵ una relación causa-efecto entre la exposición y la aparición de determinadas alteraciones ya que la medición de la exposición y la enfermedad se realizan simultáneamente, pero sí se puede establecer una asociación entre el hecho de estar expuesto profesionalmente a los pesticidas y tener un estudio seminal anormal, así como valorar el contacto con estos químicos agrícolas como un posible factor de riesgo de infertilidad.

Nuevos estudios de cohortes prospectivos, que incluyan la medición de las concentraciones de determinados metabolitos de los pesticidas en la sangre y en la orina de los pacientes, así como su presencia en los suelos y aguas que son utilizadas para el consumo humano deben contribuir a esclarecer aún más el origen de los trastornos de la esfera reproductiva del hombre.

CONCLUSIONES

- El cultivo del tabaco constituye la principal fuente de exposición profesional a los pesticidas en la población estudiada.
- Los niveles medios de FSH son superiores en los sujetos expuestos con relación a los no expuestos. Esto es más significativo en los trabajadores del sector tabacalero y puede expresar la probable vía de alteración en el funcionamiento del sistema endocrino.
- En los hombres que acuden a consulta por trastornos de la fertilidad, la exposición a estos químicos agrícolas se asocia a alteraciones de los parámetros seminales y debe ser considerada como un posible factor de riesgo de infertilidad masculina.

RECOMENDACIONES

- Realizar estudios de cohortes prospectivos sobre el efecto de los pesticidas en la salud reproductiva. Se deben incluir aquí investigaciones sobre la concentración de determinados metabolitos de los pesticidas en la sangre y en la orina de los pacientes, así como su presencia en los suelos y en las aguas que son utilizadas en el consumo de la población.
- Debe exigirse un estricto cumplimiento de todas las medidas de seguridad en el almacenamiento, transporte y utilización de los plaguicidas.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Glenn JF, Boyce HW, Ambrose S, Everett A, Ansell JS, Thomas P, et al. Cirugía Urológica. Ciudad de La Habana: Editorial Científico Técnica; 1986. Pp.809.
2. Álvarez Nieto C. Infertility: the magnitude of this problem. Rev Enferm. 2006; 29(5):59-62.
3. Anne M. Jequier. Clinical andrololgy, still a major problem in the treatment of infertility. Human Reproduction. 2004; 19(6), 1245-1249.
4. Benagiano G, Bastianelli C, Farris M. Infertility: A global perspective. Minerva Ginecol. 2006; 58(6):445-57.

5. Boivin J, Bunting L, Collins JA, Nygren KG. International estimates of infertility prevalence and treatment-seeking: potential need and demand for infertility medical care. *Hum Reprod.* 2007; 22(6):1506-12.
6. Meacham RB, Joyce GF, Wise M, Kparker A, Niederberger C. Male infertility. *J Urol.* 2007; 177(6):2058-66.
7. Peter TK. Medical backgrounder of Varicocele. *Drugs of Today* 2002; 38: 38-59.
8. Bach T, Pfeiffer D, Tauber R. Baseline follicle-stimulating hormone is a strong predictor for the outcome of the gonadotrophin-releasing hormone test in young men with unilateral medium- or high-grade varicocele. *BJU Int* 2006; 98(3):619-22.
9. Krausz C, Giachini C. Genetic risk factors in male infertility: *Arch Androl.* 2007; 53(3): 125-33.
10. Hadziselimovic F, Hocht B, Herzog B, Buser MW. Infertility in cryptorchidism is linked to the stage of germ cell development at orchidopexy. *Horm Res.* 2007; 68(1):46-52.
11. Kojima Y, Hayashi Y, Mizuno K, Kurokawa S. Future treatment strategies for cryptorchidism to improve spermatogenesis. *Hinyokika Kiyo.* 2007; 53(7):517-22.

12. Radhouane G, Wien K, ChirazChaari, Abir Znazen, Leila K. Ureaplasma urealyticum, Ureaplasma parvum, Mycoplasma hominis and Mycoplasma genitalium infections and semen quality of infertile men. BMC Infectious Diseases 2007, 7:129.
13. Skakkebaek NE, Jørgensen N, Katharina M, Rajpert-De Meyt E, Leffers H, Andersson AN, et al. Is human fecundity declining? International Journal of Andrology 2006; 29: 2.
14. Carlsen E, Giwercman A, Keidin N, Skakkebaek N. Evidence for decreasing quality of semen during past 50 years. BMJ 1992; 305: 609-613.
15. Guo H, Zhang HG, Xue BG, Sha YW, Liu Y, Liu RZ. Effects of cigarette, alcohol consumption and sauna on sperm morphology. Zhonghua Nan Ke Xue. 2006; 12(3): 215-7.
16. [Sheynkin Y, Jung M, Yoo P, Schulsinger D, Komaroff E](#). Increase in scrotal temperature in laptop computer users. Hum. Reprod. 2005; 20(2):452-5.
17. Zhang SY, Ito Y, Yamanoshita O, Yanagiba Y, Kobayashi M, Taya K, et al. Permetrin may disrupt testosterone biosynthesis via mitochondrial membrane damage of Leydig cells in adult male mouse. Endocrinology. 2007; 148(8):394-9.

18. Andersen HR, Bonefeld-Jørgensen EC, Nielsen F, Jarfeldt K, Jayatissa MN, et al. Estrogenic effect in vitro and in vivo of the fungicide Fenarimol. *Toxicol Lett.* 2006 25; 163(2):142-52.
19. Bretveld R, Bruwers M, Ebisch I, Roeleveld N. Influence of pesticides on male fertility. *Scand J Work Environ Health.* 2007; 33(1):13-28.
20. Hauser R. The environment and male fertility: recent research on emerging chemicals and semen quality. *Semin. Reprod. Med.* 2006; 24(3):156-67.
21. Hernández Campos P, Castañeda Chala Y, Baños Hernández I, Acosta Fuentes A. Algunos factores de riesgo en la infertilidad masculina. Pinar del Río 2001-2005. *Rev Int Androl.* 2006; 4(3):98-135.
22. Multigner L, Oliva A. Secular variations in sperm quality: fact or science fiction? *Cad. saúde Pública.* 2002; 18(2):403-12.
23. Biblioteca de Consulta Microsoft Encarta 2003. Disponible en:

[HTTP://es.encarta.msn.com/encyclopedia_761566249/Medio_ambiente.html](http://es.encarta.msn.com/encyclopedia_761566249/Medio_ambiente.html)

Acceso en febrero 2007.
24. Bellamy D. *Salvemos la tierra.* España: Ediciones Aguilar; 1991.
25. Definiciones de fecundidad y fertilidad. Disponible en:

- HTTP://www.ced.uab.es/jperez/pags/demografia/glosario.htm. Acceso en febrero 2007.
26. Whorton D, Milby TH, Krauss RM, Stubbs HA. Testicular function in DBCP exposed pesticide workers. *J Occup Med.* 1977; 21: 161-166.
27. Olsen G, Bodner K, Ramilov J, Ross C, Lipshultz L. Have sperm counts been reduced 50 percent in 50 years? A statistical model revisited. *Fertility and Sterility* 1995; 63:887-893.
28. Guzick DS, Swan S. The decline of infertility: apparent or real? *Fertil Steril.* 2006; 86(3):516-23.
29. Hadziselimovic F, Hocht B, Herzog B, Buser MW. Infertility in cryptorchidism is linked to the stage of germ cell development at orchidopexy. *Horm Res.* 2007; 68(1):46-52.
30. Skakkebaek NE, Rajpert-De Meyts E, Jorgensen N, Main KM, Leffers H, Andersson AM, et al. Testicular cancer trends as whistle blowers´ of testicular developmental problems in population. *Int J Androl.* 2007; 30(4):198-204.
31. [Cravedi JP](#), [Zalko D](#), [Savouret JF](#), [Menuet A](#), [Jégou B](#). The concept of endocrine disruption and human health. [Med Sci \(Paris\)](#). 2007; 23 (2):198-204.

32. Choi SM. Toxicological characteristic of endocrine-disrupting chemicals: developmental toxicity, carcinogenicity and mutagenicity. *J Toxicol Environ Health* 2004; 7(1) 1-24.
33. Gu MB. Toxicity monitoring and classification of endocrine disrupting chemicals using recombinant bioluminescent bacteria. *Chemosphere* 2002; 46(2) 289-294.
34. Ellen K. Organizational and activational effect of estrogenic endocrine disrupting chemicals. *Cad Saude pública* 2002; 18(2).
35. Lemaire G, Terouanne B, Mauvais P, Michel S, Rahmani R. Effect of organochlorine pesticides on human androgen receptor activation in vitro. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2004 15; 196(2):235-46.
36. [Virtanen HE, Rajpert-De Meyts E, Main KM, Skakkebaek NE, Toppari J.](#) Testicular dysgenesis syndrome and the development and occurrence of male reproductive disorders. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2005; 207(2 Suppl):501-5.
37. Oliva A, Multigner L, Spira A. Contribution of environmental factors to the risk of male infertility. *Human Reproduction.* 2001; 16(8): 1768-1776.
38. Veeramachaneni DN, Palmer JS, Amann RP. Sequelae in male rabbits following developmental exposure to p, p'-DDT or a mixture of p,p'-DDT and

- Vinclozolin: cryptorchidism, germ cell atypia, and sexual dysfunction. [Reprod Toxicol](#). 2007; 23(3):353-65.
39. Abel A, Ernst E, Bonde JP. Semen quality and sexual hormones in greenhouse workers. *Scand J Work Environ Health*. 2000; 26: 492-500.
40. Larsen SB, Spano M, Giwercman A, Bonde JP. Semen quality and sex hormones among organic and traditional Danish farmers. *Occup Environ Med*. 1999; 65:139-144.
41. [Bretveld R](#), [Zielhuis GA](#), [Roeleveld N](#). Time to pregnancy among female greenhouse workers. *Scand J Work Environ Health*. 2006; 32(5):359-67.
42. Queiroz EK. Occupational exposure and effects on the male reproductive system. *Cad Saude Pública*. 2006; 22(3):485-93.
43. Barrett JR. Fertile grounds of inquiry: environmental effects on human reproduction. *Environ Health Perspect*. 2006; 114(11):A644-9.
44. Clarisa Gracia Mary, Sammel Christos C, David S. Occupational Exposures and male infertility. *American Journal of Epidemiology* 2005 162(8):729-733.
45. [Bretveld RW](#), [Thomas CM](#), [Scheepers PT](#), [Zielhuis GA](#), [Roeleveld N](#). Pesticide exposure: the hormonal function of the female reproductive system disrupted? *Reprod Biol Endocrinol*. 2006; 4:30.

46. Longnecker MP, Klebanoff MA, Dunson DB, Guo X, Chen Z, Zhou H, et al. Maternal serum level of the DDT metabolite DDE in relation to fetal loss in previous pregnancies. *Environ Res.* 2005; 97(2):127-33.
47. Waliszewski SM, Infanzon RM, Arroyo SG, Pietrini RV, Carvajal O, Trujillo P, et al. Persistent organ chlorine pesticides levels in blood serum lipids in women bearing babies with undescended testis. *Bull Environ Contam. Toxicol.* 2005; 75(5):952-9.
48. [Paris F, Jeandel C, Servant N, Sultan C.](#) Increased serum estrogenic bioactivity in three male newborns with ambiguous genitalia: a potential consequence of prenatal exposure to environmental. *Environ Res.* 2006; 100(1):39-43.
49. Bhatia R, Shiau R, Petreas M, Weintraub JM, Farhang L, Eskenazi B. Organ chlorine pesticides and male genital anomalies in the child health and development studies. *Environ Health Perspect.* 2005; 113(2):220-4.
50. Stemp-Morlock G. Reproductive health: Pesticides and anencephaly. *Environ Health Perspect.* 2007; 115(2):A78.
51. Benachour N, Sipahutar H, Moslemi S, Gasnier C. Time- and dose-dependent effects of roundup on human embryonic and placental cells. *Arch Environ Contam Toxicol.* 2007; 53(1):126-33.

52. Sathiakumar N, Delzell E, McLennan PA, Anne M, Rosenberg NL. A cross-sectional study of Triallate exposure and neurological health among workers at a pesticide manufacturing and formulating facility. *Occup. Environ Med.* 2004; 61(11):936-44.
53. Baldi I. Neuropsychological effect of long-term exposure to pesticides: results from French Phytoner study. *Environ Health Perspect.* 2001; 109: 839-844.
54. Barnes G, Baxter J, Litva A. The social and psychological impact of the chemical contamination incident in Weston Village, UK: a qualitative analysis. *Soc Sci Med.* 2002; 55(12):2227-41.
55. Ribas-Fitó N, Torrent M, Carrizo D, Júlvez J. Exposure to hexachlorobenzene during pregnancy and children's social behaviours at 4 years of age. *Environ Health Perspect.* 2007; 115(3):447-50.
56. Barlow BK, Cory-Slechta DA, Richfield EK, Thiruchelvam M. The gestational environment and Parkinson's disease: evidence for neurodevelopmental origins of a neurodegenerative disorder. *Reprod Toxicol* 2007; 23(3):457-70.
57. Vehovszky A, Szabó H, Hiripi L. Behavioural and neural deficits induced by rotenone in the pond snail *Lymnaea stagnalis*. A possible model for Parkinson's disease in an invertebrate. *Eur J Neurosci.* 2007 r; 25(7): 2123-30.

58. Elbaz A. Parkinson's disease and rural environment. *Rev. Pract.* 2007; 57(11 Suppl):37-9.
59. Dick FD, De Palma G, Ahmadi A, Osborne A, Scott NW. Gene-environment interactions in Parkinsonism and Parkinson's disease: the Geoparkinson study. *Occup. Environ Med.* 2007; 64(10):673-80.
60. Kamel F, Umbach D, Hoppin J, Alavanja M. Pesticide exposure and self-reported Parkinson's disease in the agricultural health study. *Am J Epidemiol.* 2007; 165(4):364-74.
61. Peng J, Stevenson FF, Andersen JK. Iron and Paraquat as synergistic environmental risk factors in sporadic Parkinson's disease accelerate age-related neurodegeneration. *J Neurosci.* 2007; 27(26):6914-22.
62. Dick FD. Parkinson's disease and pesticide exposures. *Br Med Bull.* 2006; 79-80:219.
63. Dreiherr J, Kordysh E. Non-Hodgkin lymphoma and pesticide exposure: 25 years of research. *Acta Haematol.* 2006; 116(3):153-64.
64. [Fritschi L, Glass D, Tabrizi J, Leavy JE, Ambrosini GL.](#) Occupational risk factors for prostate cancer and benign prostatic hyperplasia: A case-control study in Western Australia. *Occup Environ Med.* 2007;64(1):60-5.

65. Hepworth SJ. The UK adult brain tumors study personal interview and expert's assessment of job-self report collected by a computer assisted assigning exposure to pesticides and solvents. *Environ Med.* 2006; 63: 267-272.
66. Fortes C, Mastroeni S, Melchi F, Pilla MA. The association between residential pesticide use and cutaneous melanoma. *Eur J Cancer.* 2007; 43(6):1066-75.
67. Lee WJ, Sandler DP, Blair A, Samanic C. Pesticide use and colorectal cancer risk in the Agricultural Health Study. *Int. J Cancer.* 2007; 121(2):339-46.
68. Mahajan R, Blair A, Coble J, Lynch CF, Hoppin JA. Carbaryl exposure and incident cancer in the Agricultural Health Study. *Int J Cancer.* 2007; 121(8):1799-805.
69. Merhi M, Raynal H, Cahuzac E, Vinson F. Occupational exposure to pesticides and risk of haematopoietic cancers: meta-analysis of case-control studies. *Cancer Causes Control.* 2007; 18(10):1209-26.
70. Boada LD, Lara PC, Álvarez-León EE. Serum levels of insulin-like growth factor-I in relation to organ chlorine pesticides exposure. *Growth Horm IGF Res.* 2007; 17(6):506-11.

71. Lo AC, [Soliman ASEI, Ghawalby N](#), Abdel-Wahab M. Lifestyle, occupational and reproductive factors in relation to pancreatic cancer risk. *Pancreas*. 2007; 35(2):120-9.
72. Meyer TE, Coker AL, Sanderson M. A case control study of farming and prostate cancer in African-American and Caucasian men. *Occup Environ Med*. 2007; 64:155-60.
73. Monge P, Wesseling C, Guardado J, Lundberg I. Parental occupational exposure to pesticides and the risk of childhood leukaemia in Costa Rica. *Scand J Work Environ Health*. 2007; 33(4):293-303.
74. Walker KM, Carozza S, Cooper S, Elgethun K. Childhood cancer in Texas counties with moderate to intense agricultural activity. *J Agric Saf. Health*. 2007; 13(1):9-24.
75. Pearce MS, Hammal DM, Dorak MT, McNally RJ. Paternal occupational exposure to pesticides or herbicides risk factors for cancer in children and young adults: a case-control study from the North of England. *Arch Environ Occup Health*. 2006; 61(3):138-44.
76. Nasterlack M. Pesticides and childhood cancer: An update. *Int J Hyg. Environ Health*. 2007; 210(5):645-57.

77. Lafiura KM, Bielawski DM. Association between prenatal pesticide exposures and the generation of leukaemia-associated T (8; 21). *Pediatr Blood Cancer*. 2007; 15; 49(5):624-8.
78. Alavanja MC, Ward MH. Carcinogenicity of agricultural pesticides in adults and children. *J Agro medicine*. 2007; 12(1):39-56.
79. Carlson R. *Silent Spring*. New York. Houghton-Mifflin, 1962.
80. Cohn BA, Wolff MS, Cirillo PM, Sholtz RI. DDT and breast cancer in young women: new data on the significance of age at exposure. *Environ Health Perspect* 2007; 115(10):1406-14.
81. Meacham RB, Joyce GF, Wise M, Kparker A. Male infertility. *Journal Urol*. 2007; 77(6):2058-66.
82. Mehraban D, Ansari M, Arab D. Comparison of Nitric Oxide Concentration in Seminal Fluid between Infertile Patients with and without Varicocele and Normal Fertile Men. *Urol J*. 2005; 2(2):106-10.
83. Tang J, Yan SW, Zhang N, Wang MX, Lu HO. Influence of varicocele on sperm chromatin structure and sperm motility. *Zhonghua Nan Ke Xue*. 2007;13(8):690-2.

84. Dada R, Kumar R, Shamsi MB, Sidhu T. Azoospermia factor deletions in varicocele cases with severe oligozoospermia. : Indian J Med Sci. 2007; 61(9):505-10.
85. Kadyrov ZA, Teodorovich OV, Zokirov OO. Bilateral varicocele: epidemiology, clinical presentation and diagnosis. Urologiia. 2007; (3):64-8.
86. Lvinger U, Gornish M, Gat Y, Bachar Gn. Is varicocele increasing with age? Andrología. 2007; 39(3):77-80.
87. Stutz G, Zamudio J, Santillán ME, Vincenti L. The effect of alcohol, tobacco, and aspirin consumption on seminal quality among healthy young men. Arch Environ Health. 2004; 59(11):548-52.
88. Künzle R, Mueller MD, Hänggi W, Birkhäuser MH. Semen quality of male smokers and non-smokers in infertile couples. Fétil Steril. 2003; 79(2):287-91.
89. Guo H, Zhang HG, Xue BG, Sha YW. Effects of cigarette, alcohol consumption and sauna on sperm morphology. Zhonghua Nan Ke Xue. 2006 r;12(3):215-7.
90. Damgaard IN, Skakkebaek NE, Toppari J, Virtanen HE, Shen H, Schramm KW, et al. Persistent pesticides in human breast milk and cryptorchidism. Environ. Health Perspect. 2006; 114(7):1133-8.

91. Carbone P, Giordano F, Nori F, Mantovani A, Taruscio D, Lauria L, et al. The possible role of endocrine disrupting chemicals in the aetiology of cryptorchidism and hypospadias: a population-based case-control study in rural Sicily. *Int J Androl*. 2006;4.
92. Tohda D. Cryptorchidism and assisted reproductive technique. *Hinyokika Kyo*. 2007; 53(7):513-6.
93. Salta A, Stivala A, Garozzo A, Morello A, Vicari E, Salmeri M, et al. Experimental Chlamydia Trachomatis infection causes apoptosis in human sperm. *Human Reproduction* 2006; 21(1): 134-137.
94. Potashnik G, Yanai-Inbar I. Dibromochloropropane (DBCP): 8-year reevaluations of testicular function and reproductive performances. *Fertil Steril*. 1987; 47(2):317-23.
95. Whorton D, Krauss RM, Marshall S, Milby TH. Infertility in male pesticides workers. *Lancet*. 1977; 2(8051):1259-61.
96. Padungtod C, Lasley BL, Christiani DC, Ryan LM, Xu X. Reproductive hormone profile among pesticide factory workers. *Occup Environ Med*. 1998; 40(12):1038-47.
97. Rogelio R, Guadalupe O, Javier M, Víctor B, Malaquías L. Pesticides exposure alters Follicle-stimulating Hormone Levels in Mexican Agricultural Workers. *Environ Health Perspect*. 2005; 113(9): 1160-63.

98. Sarkar R. Effects of an organophosphate pesticide, Quinalphos on the hypothalamo-pituitary-gonadal axis in adult male rats. *J Reproduction and Fertility*. 2000; 118:29-38.
99. Giwercman AH, Rignell-Hydbom A, Toft G, Rylander L, Hagmar L, et al. Reproductive hormone levels in men exposed to persistent organohalogen pollutants: a study of three European cohorts. *Environ Health Perspect*. 2006; 114(9):1348-53.
100. Meeker JD, Ryan L, Barr DB, Hauser R. Exposure to nonpersistent insecticides and male reproductive hormones. *Epidemiology*. 2006; 17(1):61-8.
101. Swan Sh. Semen quality in relation to biomarkers of pesticides exposure. *Environ Health Perspect*. 2003; 6(18):35-47.
102. Swan SH. Semen quality in Fertile U.S men in relation to geographical area and pesticide exposure. *Int. J. Androl*. 2006; 29(1):62-8.
103. Shigeyuki, K. Antiandrogenic activity and metabolism of the organ phosphorus pesticides Fenthion and related compounds. *Environ Health Perspect*. 2003; 111(4).
104. Bustos-Obregón E, González-Hormazabal P. Effect of a single dose of Malathion on spermatogenesis in mice. *Asian J Androl* 2003; 5:105-107.

105. Narayana K, Prashanthi N, Nayanatara A, Bairy LK. An organophosphate insecticide methyl parathion (o- o- dimethyl o-4-nitrophenyl phosphorothioate) induces cytotoxic damage and tubular atrophy in the testis despite elevated testosterone level in the rat. *J Toxicol Sci.* 2006; 31(3):177-89.
106. Liu P, Song XX, Wen WH, Yuan WH. Effects of cypermethrin and methyl parathion mixtures on hormone levels and immune functions in Wistar rats. *Arch Toxicol.* 2006; 80(7):449-57.
107. Catrifil P, De Grazia J, Espinoza R, Esveile C, Faivovich D, Bustos-Obregón E, et al. Efectos del Diazinón sobre el Epitelio Epididimario y la médula ósea del ratón. *Int. J. Morphol.* 2006; 24 (Suppl. 1):125-132.
108. Giri S, Prasad SB, Giri A, Sharma GD. Genotoxic effect of Malathion: an organ phosphorus insecticide, using three mammalian bioassays in vivo. *Mutat Res* 2002; 514:223-31.
109. Ashok A. Inhibit B good marker of spermatogenesis Fertile Sterile 2006; 86:332-338.
110. Murono EP, Derk RC, Akgul Y. In vivo exposure of young adult male rats to methoxychlor reduces serum testosterone levels and ex vivo Leydig cell testosterone formation and cholesterol side-chain cleavage activity. *Reprod Toxicol.* 2006; 21(2):148-53.

111. [Perry MJ](#), [Venners SA](#), [Barr DB](#). Environmental pyrethroid and organophosphorus insecticide exposures and sperm concentration. [Reprod Toxicol](#). 2007; 23(1):113-8.
112. Sun H, Xu XL, Xu LC, Song L, Hong X, Chen JF, et al. Antiandrogenic activity of pyrethroid pesticides and their metabolite in reporter gene assay. *Chemosphere*. 2007; 66(3):474-9.
113. Nieuwenhuijsen M, Colvile R, Brig. D, Wolfgang A, Stewart P, et al. Exposure assessment in occupational and environmental epidemiology. New York: Oxford University Press; 2004.Pp 1-103.
114. Mathew G, Abó Balanza M, De la Paz Álvarez JA, Romero Socorro I, Valentín Rabelo R, et al. Inventario nacional de PCB y plaguicidas COP en desuso. La Habana. Cuba. Ministerio de Ciencia, Tecnología y Medio Ambiente. 2004.
115. Hernández B, Velasco E. Encuestas transversales. *Salud pública de México*. 2000; 42(5):447-455.

ANEXOS.

Anexo 1.

ACTA DE CONSENTIMIENTO.

Por medio de la presente yo: _____ ofrezco mi disposición a colaborar en la investigación: Exposición a pesticidas. Su influencia negativa en la fertilidad masculina. Y para que así conste firmo el presente documento a los:

_____ días del mes _____ del año _____

Firma del paciente

Anexo 2.

ENCUESTA DE SALUD PÚBLICA.

1.No. de identificación _____

2.No. de HC _____

3 Fecha de realización del cuestionario día _____ mes _____ año 200 _____

4.Circunstancias de realización del cuestionario:

Consulta _____ Hospitalización _____ Precisar servicio _____

5.Fecha de nacimiento día _____ mes _____ año 19 _____

6. Talla _____ cm Declarada _____ medida _____

7. Peso _____ Kg Declarado _____ medido _____

8.Lugares de residencia desde el nacimiento:

Años P.del Río Otra provincia Otro país No sabe

Desde _____ a _____ _____ _____ _____ _____

Edad

Desde _____ a _____ _____ _____ _____ _____

9.Lugar actual de residencia:

Años

Desde _____ a _____ _____ _____ _____ _____

Edad

Desde _____ a _____

10.Escolaridad.

Ninguna__ Primaria__ Secundaria__ Preunivresitaria__ Universitaria__

11. Empleo/ Profesión actual.

Activo__ Trabajo_____ desde_____ a _____

Jubilado__

Sin empleo__

12.Trabajos anteriores/Profesiones anteriores.

_____ desde_____ a _____ Edad desde_____ a _____

_____ desde_____ a _____ Edad desde_____ a _____

_____ desde_____ a _____ Edad desde_____ a _____

13.Actividad (presente o pasada) en el sector agrícola.Trabajador agrícola

No__ Sí__

En caso de sí, del año _____ a _____ o de edad _____ a _____

Lugar:

P.del Río__ Otra provincia_____ otro país_____

Cultivos:

Caña de azúcar__ Tabaco__ Plátano__ Cítricos__ Otros (precisar)_____

14. Empleo de pesticidas en escenario ocupacional No__ Sí__

En caso de sí, del año_____ a_____ o de edad_____ a_____

15. Hábito de fumar No__ Sí__

16. Consumo de alcohol No__ Sí__

17. Enfermedades uro-andrológicas infecciosas.

No__ sí__ (precisar)_____

En caso de sí, infección urinaria única__ recidivante__ enfermedad de
transmisión sexual__

18. Antecedentes de infecciones virales No__ Hepatitis B__ Hepatitis C__
HIV__ Otras (precisar)_____

19. Diabetes No__ Sí__ Tipo 1 Insulino dependiente__ tipo 2 Insulino
independiente__ en caso de tipo 2, usa insulina Sí__ No__

20. Enfermedades del Tiroides No__ Sí__ (precisar)_____

Otras (precisar):_____

21. Tratamientos hormonales No__ Sí__ (precisar)_____

Anexo 3.

PRINCIPALES PLAGUICIDAS USADOS EN CUBA

Tabaco

Insecticidas		Fungicidas	
M-Paration	Bi-58	Antracol	Acrobat 69
Carbaryl	Tamaron	Oxicloruro de Cobre	Amiclor
Dipterex	Rogor	Maneb	Positrón Dúo
Dieldrin	Phosdrin	Zineb	Bión
Lindano	Buldock	Ridomil	Sereno
Thiodan	Larvin	Muralla	Fusilade
Acefate	Diazinón	Gramaxone	Glyphosate

Caña de azúcar

Herbicidas

Gesopax, Diuron-80, Ansulox 40, Dalapan, Gramaxone, Bi-éster, Aminol, Gesatop, Butapan.

*Los plaguicidas no se utilizan.

Plátano y cítricos

Insecticidas		Fungicidas
M-paration	Primicid	Maneb
Malation	Azufre	Zineb

Carbaryl Terracur

Bi-58

Tinox

Arroz

Insecticidas

Fungicidas

M-Paration DDT**

Antracol Hinosan

Metarystox Toxafeno

Zineb Buffen

****En el pasado**

Anexo 4.

Posibles acciones de los insecticidas organofosforados.

