

## ORIGINAL

# Exposición a pesticidas y altas temperaturas. Su influencia negativa en la fertilidad masculina

Ihosvani Baños Hernández<sup>a</sup>, Pedro Ricardo Hernández Campos<sup>b</sup>, Ramón Valdés Carrillo<sup>a</sup> e Idelma Castillo García<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Hospital Docente clínico-quirúrgico Abel Santamaría Cuadrado. Pinar del Río. Cuba.

<sup>b</sup>Hospital Docente León Cuervo Rubio. Pinar del Río. Cuba.

## RESUMO

**Introducción:** Los científicos están muy preocupados por una posible declinación de la calidad del semen a escala mundial. Se considera que algunos factores ambientales son la principal causa de este fenómeno. Se investigó el efecto de la exposición a los pesticidas, los solventes y las grandes fuentes de calor en las características seminales y la concentración sanguínea de las hormonas reproductivas.

**Método:** Se realizó un estudio longitudinal retrospectivo analizando a un total de 534 varones que formaban parte de parejas infértilas entre 2000 y 2005 en la provincia de Pinar del Río. Los pacientes fueron divididos en 4 grupos: no expuestos y expuestos a pesticidas, a solventes y a calor.

**Resultados:** La prueba de la  $\chi^2$  mostró una relación significativa entre la exposición a pesticidas y alteraciones en la morfología, la motilidad y la concentración de células espermáticas. La razón de disparidad (OR) demostró un incremento del riesgo de tener un semen con características anormales en este grupo. Estos pacientes tuvieron cifras de folitropina mayores que las de los no expuestos según la prueba de la t de Student. Estos hallazgos fueron más consistentes en los trabajadores del sector tabacalero. En el grupo de pacientes expuestos al calor hubo un incremento del riesgo de anomalías morfológicas en el análisis seminal. No se encontró incremento del riesgo de alteraciones en el espermiograma en el grupo de expuestos a los solventes.

**Conclusiones:** Se debe considerar la exposición a los pesticidas y al calor por períodos prolongados un factor de riesgo de infertilidad masculina.

**Palabras clave:** Semen. Hormonas. Infertilidad masculina.

## ABSTRACT

**Exposure to pesticides and heat. Its negative influence on male fertility**

**Background:** Scientists have a great concern for a possible decrease in semen quality in the world. Environmental factors are considered to be the main cause of this phenomenon. We searched the effect of the exposure to pesticides, solvent and heat on seminal characteristic and the concentrations of reproductive hormones in the serum.

**Method:** A longitudinal retrospective research was carried out. We studied 534 male partners from infertile couples between 2000 and 2005 in Pinar del Río province. Patients were divided in four groups: non-exposed, expose to pesticides, solvent and heat.

**Results:** The  $\chi^2$  test showed a significant association between the exposure to pesticides and alterations in morphology, motility and concentrations of sperm cells. The odds ratio (OR) demonstrated an increased risk of having abnormal semen characteristic in patients exposed to pesticides. These patients had higher FSH values than the non-exposed group according to the t-test. These findings were remarkable in tobacco-farm workers. In heat exposed group there was an increased risk of having morphological abnormalities in sperm analysis. We did not find an increased risk of poor sperm characteristic in the solvent-exposed group.

**Conclusions:** Exposure to pesticides and heat for long time periods should be considered a risk factor of male infertility.

**Key words:** Semen. Hormones. Male infertility.

**Correspondência:** Dr. I. Baños Hernández.  
Edificio 6RV-34, escalera-E, apartamento-4, Reparto Raúl Sánchez. 20100 Pinar del Río. Cuba.  
Correo electrónico: ibanos@princesa.pri.sld.cu

## INTRODUCCIÓN

Concebir ha sido una cuestión de suma importancia desde los orígenes mismos de la humanidad. Se trata este tema desde las primeras civilizaciones, como la egipcia, la mesopotámica, la hindú, la hebrea, etc. En la Antigua Grecia y también en Roma, se invocaba a numerosos dioses para aumentar la fertilidad, tal es el caso de Afrodita (Venus), Príapo y Dionisio (Baco), entre otros<sup>1</sup>.

La infertilidad masculina ha ido en aumento en 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 varones eran capaces de producir, en promedio, 113 millones de espermatozoides por milímetro, cifra que cae estrepitosamente a 66 millones en 1990<sup>2</sup>.

Sin embargo, la ignorancia respecto al tema no ha variado sustancialmente. Una encuesta que se realizó en el Reino Unido reveló que más de dos tercios de la población británica asocian la infertilidad exclusivamente a dificultades en la mujer (específicamente, a malformaciones en las trompas de Falopio) y un cuarto la considera como un problema de gente mayor. Aún más, el 50% piensa que “hablar de infertilidad en el hombre” es un tema “vergonzoso”.

Probablemente es esta visión, que no varía demasiado en el resto de los países, lo que determina el hecho de que los varones sean los últimos en cuestionarse a sí mismos cuando la pareja no logra concebir. Y también que sean los primeros en sorprenderse cuando conocen su real aporte al problema.

Alrededor del 20% de las parejas tienen dificultad en llegar a tener hijos, la incidencia de la infertilidad varía de un país a otro y entre grupos de un mismo país, pues las condiciones de vida, alimentación, atención sanitaria, educación, herencia genética y uso de medicamentos, entre otros factores, influyen en esta incidencia<sup>3</sup>.

En la evaluación de la infertilidad es muy importante considerar a la pareja como una unidad al valorarla y tratarla, y proceder de manera paralela en la investigación hasta que se descubra un problema importante. La valoración del varón debe proceder en una secuencia lógica, que relacione costo-beneficio, para aclarar las posibles causas de esterilidad<sup>3</sup>.

Hace muchos años se le ha venido dando importancia a la acción nociva de diversos factores medioambientales sobre los órganos reproductores: las radiaciones ionizantes, la temperatura elevada, el tabaco, el alcohol, los pesticidas y los solventes, entre otros.

Muchas sustancias químicas producidas por la humanidad tienen un amplio uso en la agricultura y se ha probado que son dañinas para la salud reproducti-

va. Ejemplos elocuentes de lo anterior son los fungicidas maneb y zineb que, aunque producen poca intoxicación aguda, permanecen muchísimo tiempo en el ambiente y perjudican a los órganos reproductores. Los insecticidas como Dieldrin, Lindano y Thiodan causan cáncer, abortos y esterilidad<sup>4-8</sup>.

## Objetivos

No se han realizado hasta el momento, en la provincia ni en el país, estudios que analicen determinadas influencias medioambientales, en especial las exposiciones a los pesticidas, las altas temperaturas y los solventes, en la fertilidad del varón. Por esta razón se decidió realizar la presente investigación, que tiene como objetivo determinar si algunas influencias ambientales, en especial las exposiciones a los pesticidas, los solventes y el calor, causan alteraciones seminales y hormonales y son factores de riesgo de infertilidad masculina, y plantear posibles hipótesis causales sobre los resultados obtenidos.

## MATERIAL Y MÉTODO

Se efectuó un estudio longitudinal retrospectivo, que abarcó el período desde el 1 de enero de 2000 al 31 de diciembre de 2005, en la provincia de Pinar del Río (Cuba). Universo: 534 parejas que asistieron a la consulta de infertilidad en el Hospital General Universitario Abel Santamaría Cuadrado y el Hospital Comandante Pinares. La muestra estaba integrada por la totalidad de los pacientes varones (n = 534).

Se realizó un formulario, que se anexó a cada historia clínica, en el cual se recogían los datos y los complementarios de interés.

## Análisis hormonales

Para la determinación de folitropina (FSH), prolactina (PrL) y lutropina (LH), se utilizó los métodos IRMA-FSH, IRMA-LH e IRMA-PrL. Éste, en esencia, es un análisis inmunoradiométrico 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 al microscopio ( $\times 400$ ) y la morfología se obtuvo también por observación directa al micro-

copio ( $\times 1.000$ ). Se siguieron los criterios y recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud.

Cuando el número de leucocitos era  $> 10^6/\text{ml}$  en el espermograma, se efectuó a cada paciente un cultivo del semen. A todos los pacientes se les realizó examen físico y ultrasonido escrotal.

### Consideraciones éticas

El médico propuso: *a*) presentar un protocolo y entregar el documento de información que precisó los objetivos del estudio, así como las diferentes modalidades prácticas; *b*) firmar un documento de consentimiento informado, y *c*) un cuestionario estructurado que se llenó con la ayuda del médico u otro personal de la salud.

### Evaluación de las exposiciones

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 tuvo en cuenta las recomendaciones de los principales artículos de publicaciones internacionales, así como la opinión de expertos en esta materia. Se interrogó a los varones sobre su contacto con sustancias químicas o agentes físicos en los 5 años previos. Se dividió a los pacientes en 4 grupos: grupo I, de no expuestos (varones que no declararon ninguna exposición y aquellos cuya ocupación no los expuso a ninguno de los agentes); grupo II, de expuestos a pesticidas (herbicidas, fungicidas, insecticidas, rodenticidas); grupo III, de expuestos a solventes (pinturas, barnices, lacas, tintas, grasas), y grupo IV, de expuestos a altas temperaturas (prolongadas estancias en sección o calor radiante) al menos por un año en todos los casos. Se recogieron las siguientes variantes de exposiciones, de acuerdo con la frecuencia, ocasional o habitual, y de acuerdo con las circunstancias, profesional o no profesional, aunque para evitar los sesgos de la memoria sólo se utilizaron en los análisis estadísticos las exposiciones profesionales y habituales.

Se analizó el comportamiento de la concentración espermática, la motilidad y la morfología en pacientes expuestos y no expuestos, así como FSH, LH y PrL.

### Análisis estadísticos

La comparación entre los grupos se efectuó construyendo tablas de contingencia, realizando el test de la  $\chi^2$  y la razón de disparidad (OR) para las variables séminalas categorizadas. Para el estudio de las variables consideradas cuantitativas (edad, índice de masa corporal, FSH, LH y PrL), se utilizó la prueba de la t de Student. Se excluyó a los pacientes con azoospermia y

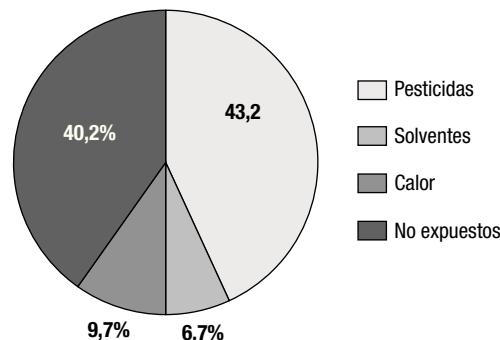


Figura 1. Proporción de pacientes expuestos y no expuestos.

necrozoospermia. Los análisis fueron realizados con la ayuda de los programas EpiInfo versión 6.04. Se consideró significativos los valores de  $p < 0,05$ . Para la presentación de los resultados, la información se resumió en forma de tablas y gráficos.

### RESULTADOS

Como se muestra en la figura 1, al sumar las tres poblaciones ( $n = 319$ ) de expuestos a pesticidas (grupo II,  $n = 231$ ; 43,2%), solventes (grupo III,  $n = 36$ ; 6,7%) y calor (grupo IV,  $n = 52$ ; 9,7%), éstos representan casi el 60% (59,6%) respecto al de pacientes no expuestos (grupo I,  $n = 215$ ; 40,4%), lo que constituye un fuerte argumento a favor del papel de agentes medioambientales en la infertilidad masculina.

En la tabla 1 se puede apreciar las diferentes circunstancias ocupacionales de exposición a diferentes agentes medioambientales; el mayor número de casos corresponde a los pesticidas (el 43,2% del total); de ellos, 165 estaban expuestos de forma habitual por su profesión. El promedio de años de exposición fue de 5,3 para los pesticidas, 3 para los solventes y 6,2 para las fuentes de alta temperatura. Es necesario señalar que el bajo número de fumigadores puros que se re-

TABLA 1. Circunstancias ocupacionales de exposición

Grupos	Actividad	n
Pesticidas ( $n = 231$ )	Trabajadores agrícolas	211
	Fumigadores	6
	Otros	14
Solventes ( $n = 36$ )	Mecánicos	21
	Pintores	5
	Carpinteros	10
Calor ( $n = 52$ )	Chóferes	28
	Panaderos	16
	Cocineros	8
Total		319

**TABLA 2.** Tipos de cultivos relacionados con las exposiciones habituales y profesionales a los pesticidas

Cultivo	Pacientes (n)	(%)
Tabaco	141	(85,4)
Cítricos	9	(5,45)
Caña de Azúcar	10	(6,06)
Otros	5	(3,03)
Total	165	

**TABLA 3.** Odds ratio (OR) e intervalo de confianza (IC) del 95% para los parámetros seminales en pacientes expuestos y no expuestos a pesticidas

Parámetro seminal	OR (IC del 95%)	p
Concentración < 20 × 10 <sup>6</sup> /ml	3,74 (2,30-6,08)	8,46E-09
Motilidad < 25%	3,61 (2,21-5,91)	3,19E-08
Morfología < 30%	2,33 (1,27-4,28)	3,01E-03

**TABLA 4.** Parámetros hormonales en pacientes expuestos y no expuestos a pesticidas

Pacientes	FSH	LH	PrL
No expuestos	4,73 ± 2,21	3,36 ± 2,6	294,9 ± 148,7
Expuestos	7,21 ± 4,25	3,58 ± 2,9	289,06 ± 116,5
p	3,54E-11	0,09	0,17
Valor normal	3-7 mUI/ml	2-7 mUI/ml	90-370 mUI/ml

FSH: folitropina; LH: lutropina; PrL: prolactina.

Los datos se exponen como media ± desviación estándar.

**TABLA 5.** Odds ratio (OR) e intervalo de confianza (IC) del 95% para los parámetros seminales en pacientes expuestos y no expuestos a solventes

Parámetro seminal	OR (IC del 95%)	p
Concentración < 20 × 10 <sup>6</sup> /ml	1,05 (0,39-2,76)	9,00E-01
Motilidad < 25%	1,12 (0,41-2,55)	7,90E-01
Morfología < 30%	1,04 (0,28-3,48)	8,20E-01

**TABLA 6.** Parámetros hormonales en expuestos y no expuestos a solventes

Pacientes	FSH	LH	PrL
No expuestos	4,73 ± 2,21	3,36 ± 2,6	294,9 ± 148,7
Expuestos	4,66 ± 1,69	3,45 ± 2,8	282,3 ± 124,6
p	0,43	0,31	0,09
Valor normal	3-7 mUI/ml	2-7 mUI/ml	90-370 mUI/ml

FSH: folitropina; LH: lutropina; PrL: prolactina.

Los datos se exponen como media ± desviación estándar.

**TABLA 7.** Odds ratio (OR) e intervalo de confianza (IC) del 95% para los parámetros seminales en pacientes expuestos y no expuestos a altas fuentes de temperatura

Parámetro seminal	OR (IC del 95%)	p
Concentración < 20 × 10 <sup>6</sup> /ml	1,58 (0,72-3,43)	2,10E-01
Motilidad < 25%	1,41 (0,64-3,16)	6,50E-01
Morfología < 30%	3,68 (1,64-8,26)	3,38E-04

cogen se debe, en lo fundamental, a que la gran mayoría de los expuestos a los pesticidas son del sector agrícola y en especial de campesinos privados y cooperativistas que casi siempre realizan ellos mismos todas las faenas agrícolas: siembra, fumigación, regadío, recolección, etc. Esto es específicamente visible en el cultivo del tabaco.

En la tabla 2 se señalan los principales cultivos relacionados con las exposiciones habituales y profesionales a los pesticidas. La inmensa mayoría (85,4%) de los casos expuestos profesionalmente a los agroquímicos correspondió a trabajadores del sector tabacalero.

En la tabla 3 y la figura 2 se expone la comparación estadística de diferentes parámetros seminales en pacientes expuestos y no expuestos a pesticidas (n = 215 no expuestos y n = 165 expuestos de forma habitual en circunstancias profesionales). El test de la  $\chi^2$  muestra una asociación significativa entre la exposición a los pesticidas y los parámetros seminales alterados ( $\alpha = 0,05$ ). La OR evidencia que son mucho más frecuentes la oligospermia, la astenospermia o la teratospermia en el grupo de los expuestos a los químicos agrícolas.

En la tabla 4 se analizan las concentraciones hormonales en ambos grupos de pacientes. Como se

hace evidente, es sólo en el caso de la FSH donde se encuentran diferencias significativas.

En la tabla 5 y la figura 3, se muestran los parámetros seminales de los pacientes no expuestos (n = 215) y los expuestos a solventes (n = 36). No hubo diferencias significativas en ninguno de los parámetros analizados, tampoco se obtuvieron diferencias en los estudios de FSH, LH y PrL (tabla 6).

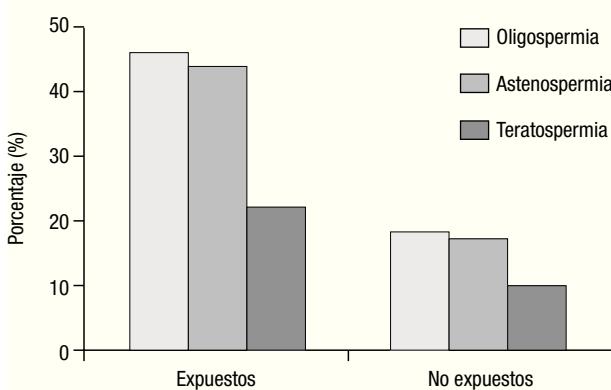


Figura 2. Proporción de pacientes con parámetros seminales alterados en ambos grupos (expuestos y no expuestos a pesticidas).

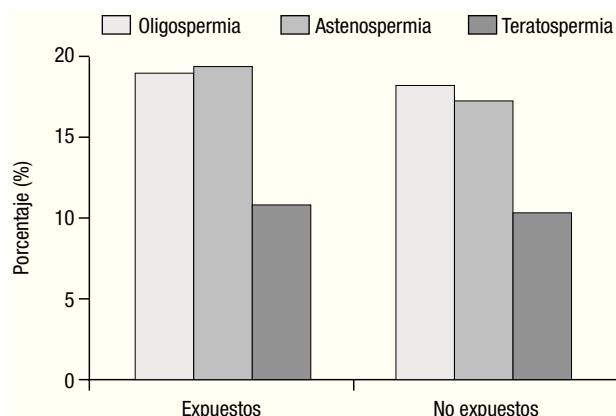


Figura 3. Proporción de pacientes con parámetros seminales alterados en ambos grupos (expuestos y no expuestos a solventes).

En la tabla 7 y la figura 4, se observan las características del seminograma de pacientes expuestos o no a focos de altas temperaturas. Aquí se encontró una significativa diferencia en cuanto a la morfología de los espermatozoides, que era más precaria en los pacientes expuestos al calor. Esto se vio asociado sobre todo a los ambientes de cocina y panadería (datos no mostrados) y adquiere especial significado si se tiene en cuenta que la variable morfología espermática es menos dependiente de las variables número y motilidad. La OR (tabla 3) muestra que es mayor el riesgo de morfología espermática alterada si se está expuesto por períodos prolongados a fuentes de alta temperatura. Lo mismo ocurre con la concentración y la motilidad, aunque en menor proporción.

No se encontraron diferencias entre ambos grupos en lo que se refiere al análisis del balance hormonal (tabla 8).

## DISCUSIÓN

Estos resultados concuerdan con dos estudios publicados en Estados Unidos en 2003. Uno compara<sup>9</sup> 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

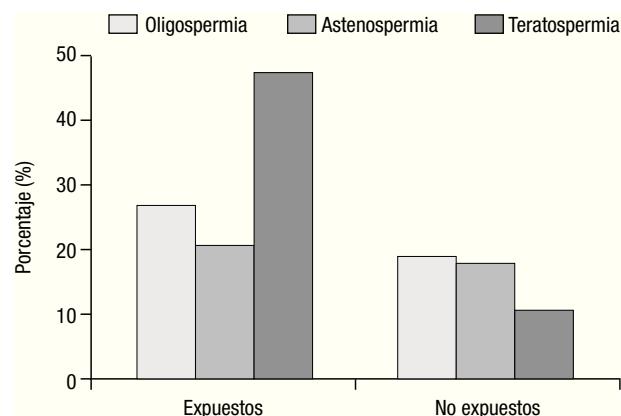


Figura 4. Proporción de pacientes con parámetros seminales alterados en ambos grupos (expuestos y no expuestos al calor).

alachlor y atrazina y el insecticida Diazinon. Los autores concluyeron que en los varones expuestos eran más frecuentes los parámetros seminales alterados. La otra investigación asocia la concentración urinaria de ciertos compuestos pesticidas con las características seminales. Se encontró gran correlación entre elevada concentración urinaria de ciertos metabolitos de insecticidas y herbicidas con la aparición de trastornos en el semen de los varones de las comunidades estudiadas. Una investigación realizada en el sur de Argentina<sup>10</sup>, en una población de varones infériles, encontró que la exposición medioambiental a pesticidas y solventes estaba asociada a drásticos cambios en la características seminales. Otras observaciones son coinciden en ello, como las realizadas en poblaciones de sujetos expuestos a pesticidas específicos: DBCP, Chlordcone, Carbaryl y ethilene dibromide.

Estos hallazgos parecen confirmar lo que se ha obtenido en modelos animales, como los efectuados en Japón<sup>11</sup>. 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 emplean las luciferasas. Fue demostrada una actividad antiandrogénica comparable a la de la flutamida (antiandrógeno utilizado en el tratamiento del cáncer de la próstata). Estos compuestos también se detectaron en las aguas de los ríos cerca de las ciudades de Osaka, y aunque su concentración era 3 veces menor en magnitud que la necesaria para su acción endocrina, la encontrada en el arroz y en los aceites de consumo humano eran más que suficientes para ejercer una acción antiandrogénica. Las modificaciones metabólicas de la actividad de los interruptores del sistema endocrino es un factor muy importante que determina la toxicidad de estos compuestos. Por ejemplo, el vinclozolín, un agen-

TABLA 8. Parámetros hormonales en pacientes expuestos y no expuestos al calor

Pacientes	FSH	LH	PrL
No expuestos	4,73 ± 2,21	3,36 ± 2,6	294,9 ± 148,7
Expuestos	5,90 ± 3,19	3,8 ± 2,5	308,5 ± 193,4
p	0,07	0,06	0,17
Valor normal	3-7 mUI/ml	2-7 mUI/ml	90-370 mUI/ml

FSH: foltropina; LH: lutropina; PrL: prolactina.

Los datos se exponen como media ± desviación estándar.

te 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 bisfenilos se convierten en metabolitos hidroxilados en animales y muestran actividad estrogénica y contra hormona tiroidea.

Pocos estudios han investigado el impacto de la exposición a pesticidas en las concentraciones sanguíneas de hormonas reproductivas. Estos estudios han investigado sólo el efecto del DBCP y el ácido benzoico parabutírico en la producción de testosterona, FSH y LH. Estos estudios han tenido resultados contradictorios y su interpretación se vuelve difícil debido a que los valores hormonales varían con el tiempo de la última exposición y el tiempo de realizar la evaluación hormonal. En adición, las concentraciones hormonales fluctúan considerablemente en el tiempo, y las conclusiones obtenidas de una sola muestra deben ser interpretadas con sumo cuidado.

Los resultados del presente trabajo coinciden parcialmente con los obtenidos por Sumner et al<sup>12</sup>. Otros estudios hechos en México muestran aumentos significativos de FSH y LH en trabajadores agrícolas expuestos a insecticidas organofosforados y establecen una relación entre esos hallazgos y la concentración urinaria de sus metabolitos.

Se sospecha que estos pesticidas alteran la función reproductiva reduciendo la actividad de la acetilcolinesterasa y la cantidad de monoaminas en el cerebro, con lo que se dañan las funciones hipotalámicas, pituitarias y gonadales. Estudios epidemiológicos han señalado 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 han mostrado que algunos inhibidores de la acetilcolinesterasa, como el disopropil fluorofosfato (DFP), en dosis repetitivas aumentan significativamente la acetilcolina, el ácido gammaaminobutírico, la adrenalina, la noradrenalina y la dopamina. Además, los pesticidas carbamados y fosfatados han mostrado alterar el eje pituitario-tiroideo y pituitario-adrenal, lo que afecta a

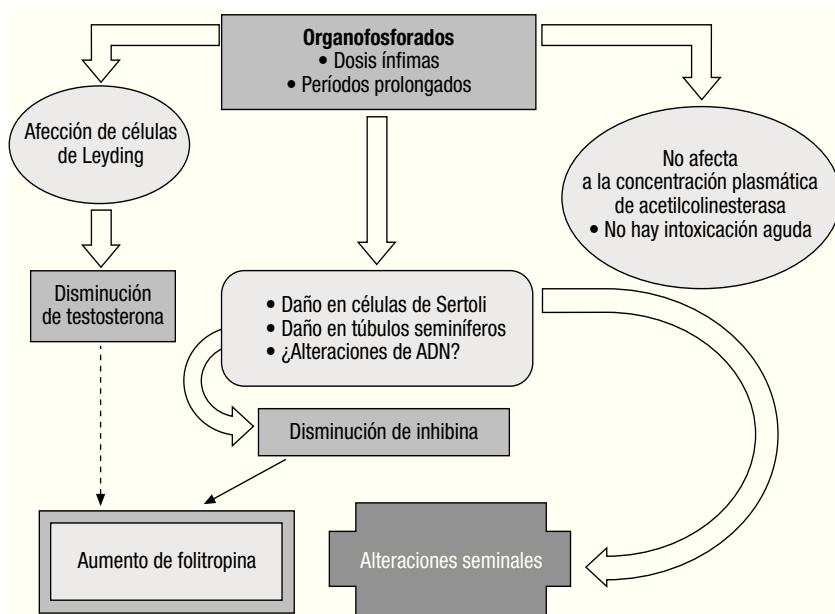


Figura 5. Posibles acciones de los pesticidas organofosforados.

la concentración sérica de PrL. Recientemente se ha comunicado aumentos en la concentración sérica de corticotropina, cortisona y aldosterona en ratas expuestas a acephate y metamidol, lo que indica que los excesos de acetilcolina estimulaban la liberación del factor hipotalámico liberador de corticotropina, que estimularía la secreción de ésta. La administración subcrínica oral de Quinalfos (7-14 mg/kg/día) a ratas macho resultó en un incremento de las concentraciones séricas de LH, FSH, prolactina y testosterona, sin ningún efecto significativo en la dopamina, la noradrenalina o la serotonina. En el hipotálamo o la hipófisis se produce una significativa inhibición de las monoaminoxidasa A y B (MAO-A y MAO-B), las dos principales enzimas de degradación de las dopaminas en el cerebro de ratas expuestas a organofosforados. De esta forma, la información obtenida de estos experimentos señala que la exposición a los organofosforados (OP) altera las concentraciones cerebrales de neurotransmisores y que el eje hipotálamo-hipofisario es un blanco directo de estos compuestos en los roedores<sup>12-15</sup>.

¿Cómo se puede explicar 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. La atención se centra rápidamente en los compuestos no clorados (paratón, malation, Carbaryl, etc.) usados durante más de 20

años. Hasta el presente no hay estudios 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 señalado<sup>16,17</sup> que en ratones tratados con ínfimas dosis de malatión se produce una disminución del diámetro de los túbulos seminales, una disminución de la altura del epitelio germinal y de los valores de testosterona. En estos la actividad de la acetilcolinesterasa no se modificó, por lo que no hubo intoxicación aguda. También se ha descrito alteraciones en el tejido epididimario de estos animales<sup>18</sup>. Los compuestos fosforados parecen tener la capacidad de actuar sobre las células de Leyding y originar un descenso de los valores de testosterona sin modificar los de LH, pueden alterar el ADN del epitelio germinal y perturbar el funcionamiento de las células de Sertoli. Esto explicaría perfectamente el aumento de la FSH (disminución de la inhibina) y la aparición de oligozoospermia, astenozoospermia y teratozoospermia (daño directo del epitelio germinal y el ADN)<sup>19,20</sup> (fig. 5).

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

En lo referente a la exposición a fuentes de alta temperatura, los resultados concuerdan con otros obtenidos en el ámbito internacional. Muchos estudios epidemiológicos han indicado el posible efecto de varios tipos de exposición profesional en la fertilidad masculina, dos del tipo comunicación de casos describen una fertilidad reducida debido a exposición ocupacional a fuentes de calor, uno en panaderos y otro en mecánicos que tomaban baños de calor regularmente. En Hungría se encontró que 291 (9,4%) de los 2.984 pacientes consultados por infertilidad eran chóferes profesionales, mientras esta ocupación se estimaba solamente en el 3,8% de la población general en la misma área. La incidencia de las más graves alteraciones en el semen (oligoastenozoospermia y azoospermia) se correlacionó con el número de años en su profesión y con el uso de la maquinaria industrial pesada. En un estudio de casos y controles de un registro de cuestionarios médicos de 1977 a 1980, se encontró relación entre infertilidad y exposición ocupacional a fuentes de alta temperatura (con la exposición al calor deducida por la descripción del trabajo). En una comparación de 1.069 parejas infértiles, con 4.305 parejas fértiles como control, la razón de exposición al calor para los varones con alteraciones en el semen fue de 1,8 (1,2-2,6), mientras que para los varones con infertilidad idiopática fue de 1,6 (0,9-2,7). Usando como marcador el tiempo necesario para concebir como indicador (en 1 año y después de

1 año), la razón de proporción fue 1,8 (1,4-2,4) para una concepción demorada (hasta un año) en las parejas en que el varón estaba ocupacionalmente expuesto al calor. En 1982 se demostró que 23 varones parapléjicos en sillas de ruedas y con daños en la médula espinal tenían una temperatura escrotal promedio 0,9 °C mayor que 13 varones normales. Hubo una significativa correlación entre la más alta temperatura escrotal y un bajo recuento de la motilidad espermática. En una investigación descriptiva de 44 varones con temperatura escrotal elevada por ser parapléjicos en sillas de ruedas, se halló una significativa reducción de la motilidad en las células espermáticas. Un estudio de casos y controles obtuvo 112 (OR = 50,8; 0,4-1,5) para los varones que normalmente permanecían sentados en el trabajo. Un estudio prospectivo no encontró diferencias en el número y la motilidad de las células espermáticas en expuestos y no expuestos. En un estudio retrospectivo de 402 parejas, el tiempo necesario para concebir fue mayor para las parejas expuestas al calor y que se mantenían sentadas en sus vehículos por más de 3 h al día. Otros investigadores encuentran más baja prevalencia de espermatozoides normales en el grupo de expuestos (chóferes de taxi) comparados con los no expuestos. Un estudio caso control no encuentra correlación del uso de trusas apretadas y mantenerse sentado en el trabajo por largos períodos con la azoospermia y la oligozoospermia. En 1992 se compararon los indicadores reproductivos y las características seminales de 92 obreros de la cerámica que permanecían por largos períodos expuestos a altas temperaturas y 87 trabajadores no expuestos. Ellos observaron una significativa diferencia en el porcentaje de varones sin hijos entre los grupos de expuestos y no expuestos (7,6 comparado con 1,1). Los trabajadores expuestos tenían dos veces más dificultades para tener hijos (el 23 y el 12%). El análisis del semen por cada grupo no mostró diferencias en la concentración ni en la morfología, pero mostró menor porcentaje de motilidad espermática en los expuestos (el 7 y el 28%). En Dinamarca se comparó el semen de trabajadores de la industria de metales pesados, expuestos a altas temperaturas, antes de comenzar sus labores y tiempo después de haber dejado de estar expuestos a esas fuentes de calor. El recuento y la motilidad espermática no fueron significativamente diferentes pero, en cambio, la proporción de espermatozoides con forma normal declinó significativamente 6 semanas después de la exposición al calor y se incrementó nuevamente al dejar de estar expuestos a él. En 1996 se estudió a 72 chóferes de taxi y 50 sujetos como control (de edad y hábitos de fumar similares) en Roma; se comparó la concentración salival de testosterona, la calidad del semen (concentración, mor-

fología y motilidad) y el tiempo necesario para concebir. Los chóferes de taxi tenían significativamente menor prevalencia de espermatozoides normales que el grupo control (el 45,8 y el 64,9%). Estas observaciones fueron más pronunciadas en quienes habían trabajado por más tiempo como chóferes. En Francia, la relación entre la exposición ocupacional al calor y el tiempo necesario para concebir fue estudiada en una investigación retrospectiva de 402 parejas fértiles. La mediana de tiempo empleado por el subgrupo de expuestos al calor para poder concebir fue 54 (media,  $511,8 \pm 513,3$ ) meses; para los que permanecían sentados en vehículos por más de 3 h/día (mediana, 54,5; media,  $514,4 \pm 528,5$ ) fue significativamente más prolongado ( $p = 0,05$  para ambos grupos) que para los controles (mediana, 58,2; media,  $57,8 \pm 513$ ). Los resultados obtenidos de dos ocupaciones masculinas por excelencia, panadería y soldadura, fueron coherentes en estos hallazgos: el 14% de las parejas de los panaderos obtenían el embarazo dentro de 3 meses, comparado con el 55% de los controles ( $p = 0,05$ ), mientras el 29% de sus parejas se embarazaron dentro de 6 meses, comparado con el 74% de los controles ( $p = 0,02$ ).

En el varón en condiciones medioambientales normales, el sistema de termorregulación escrotal es capaz de mantener una “normal” hipotermia escrotal. En los varones repetidamente sujetos a condiciones anormales (tales como chóferes o trabajadores expuestos a altas temperaturas) y también quizás varones con daño en el sistema arteriovenoso testicular puede haber una crónica termodesregulación que puede, con el tiempo, resultar en cambios sustanciales en las características del semen, tales como motilidad y morfología, como se ha demostrado en modelos animales. El conocimiento de los efectos de la exposición ocupacional a altas temperaturas proviene casi exclusivamente de un pequeño número de estudios epidemiológicos. Una extensa revisión de esas publicaciones se centra en la metodología y los diseños (prospectivos o retrospectivos, grupos de referencia, número de sujetos) y principales resultados (usando indicadores como el tiempo necesario para concebir o las características del semen). Se puede plantear que la exposición ocupacional a altas temperaturas es factor de riesgo de infertilidad masculina, que afecta a la morfología y resulta en retardos en el tiempo necesario para obtener embarazos<sup>21-30</sup>.

Debido a las dificultades para realizar estudios del semen en poblaciones industriales, se ha efectuado pocos estudios sobre el efecto de los solventes orgánicos sobre la fertilidad humana y la evidencia epidemiológica es limitada. Un estudio reciente sobre el disulfuro de carbono muestra marcados efectos en la

concentración, motilidad y morfología de los espermatozoides, pero esto no fue confirmado en poblaciones con menores grados de exposición. Algunos efectos menores en el semen fueron encontrados en poblaciones expuestas a 36 percloroetileno, tricloroetileno, estireno y éteres de glicol. Estas observaciones concuerdan con las de estudios con animales expuestos a solventes de pinturas, tintas, etc. Dos investigaciones en pacientes consultados por infertilidad dan nuevas evidencias de sus efectos en varones. Un estudio de casos y controles llevado a cabo en Bélgica mostró que los metabolitos urinarios de los éteres de glicol eran un hallazgo más frecuente en varones con semen alterado que en aquellos en que ese estudio era normal. Otro similar en los Países Bajos indicó que los individuos con infertilidad primaria estaban expuestos con más frecuencia a solventes aromáticos que los que tenían las variables seminales normales. Otros trabajos epidemiológicos han demostrado leves aumentos de FSH en trabajadores expuestos a solventes<sup>31-36</sup>.

Los resultados de la presente investigación, en cuanto a la exposición a solventes, pueden deberse al menor número de casos analizados, sólo 36, o quizás el menor tiempo de exposición promedio a estos químicos, con un promedio de 3 años.

## CONCLUSIONES

Se debe considerar la exposición a los pesticidas y al calor por períodos prolongados un factor de riesgo de infertilidad masculina. Sin embargo, no se encontró incremento del riesgo de alteraciones en el espermograma en el grupo de expuestos a los solventes.

## AGRADECIMIENTOS

A todo el personal de la salud pública en la provincia, que contribuyó de manera importante al desarrollo de esta investigación.

## Bibliografía

- Glenn JF, Boyce HW, Ambrose S, Everett A, Ansell JS, Thomas P, et al. Cirugía Urológica. La Habana: Científico-Técnica; 1986. p. 809.
- De la Osa JA. Consulta médica. Infertilidad masculina. La Habana: Científico-Técnica; 1997. p. 19-20.
- Shefi S, Turek PJ. Definition and current evaluation of subfertile men. Int Braz J Urol. 2006;32:385-97.
- Skakkebaek NE, Jørgensen N, Katharina M, Rajpert-De Meyt E, Leffers H, Andersson AN, et al. Is human fecundity declining? Int J Andrology. 2006;29:2.
- Carlsen E, Giwercman A, Keidan N, Skakkebaek N. Evidence for decreasing quality of semen during past 50 years. BMJ. 1992;305:609-13.
- Multigner L, Oliva A. Secular variations in sperm quality: fact or science fiction? Cad Saude Publica. 2002;18.

7. Weasel C. Plaguicidas. Costa Rica: Universidad Nacional; 1990.
8. De Faz A. Control de plagas y enfermedades en los cultivos. La Habana: Facultad de Agronomía. ISCAH; 1985. p. 5-102.
9. Swan SH. Semen quality in relation to biomarkers of pesticides exposure. *Environ Health Perspect*. 2003;111:503-8.
10. Oliva A, Multigner L, Spira A. Contribution of environmental factors to the risk of male infertility. *Human Reprod*. 2001;16:1768-76.
11. Kitamura S, Suzuki T, Ohta S, Fujimoto N. Antiandrogenic activity and metabolism of the organophosphorus pesticides fenthion and related compounds. *Environ Health Perspect*. 2003;111:503-8.
12. Sumner M, et al. Effects of pesticides on testicular function. *Fertil Steril*. 1978;21(3).
13. Recio R, Ocampo-Gómez G, Morán-Martínez J, Víctor Borja A, López-Cervantes M, Uribe M. Pesticide exposure alters follicle-stimulating hormone levels in mexican agricultural workers. *Environ Health Perspect*. 2005;113(9).
14. Sarkar R. Effects of an organophosphate pesticide, quinalphos, on the hypothalamo-pituitary-gonadal axis in adult male rats. *J Reprod Fertil*. 2000;118:29-38.
15. Whorton D, Milby TH, Krauss RM, Stubbs HA. Testicular function in DBCP exposed pesticide workers. *J Occup Med*. 1977;21:161-6.
16. Bustos-Obregón E, González-Hormazabal P. Effect of a single dose of malathion on spermatogenesis in mice. *Asian J Androl*. 2003;5:105-7.
17. Sorbarzo C, Bustos-Obregón E. Acute effect of Parathion on the seminiferous epithelium of immature mice. *Rev Chil Anat*. 2000;18:61.
18. Catrifil P, De Grazia J, Espinoza R, Esveile C, Faivovich D, Bustos-Obregón E, et al. Efectos de Diazinón sobre el Epitelio Epididimario y la Médula Ósea de Ratón. *Int J Morphol*. 2006;24 Suppl 1:125-32.
19. Giri S, Prasad SB, Giri A, Sharma GD. Genotoxic effect of malathion : an organophosphorus insecticide, using three mammalian bioassays in vivo. *Mutat Res*. 2002;514:223-31.
20. Ashok A. Inhibin B good marker of spermatogenesis. *Fertil Steril*. 2006;86:332-8.
21. Tonneau P. Occupational heat exposure and male infertility. *Human Reprod*. 1998;13:2122-5.
22. Yaeram J, Setchell BP, Maddocks S. Effect of heat stress on the fertility of male mice in vivo and in vitro. *Reprod Fertil Dev*. 2006;18:647-53.
23. Sheynkin Y, Jung M, Yoo P, Schulsinger D, Komaroff E. Increase in scrotal temperature in laptop computer users. *Hum Reprod*. 2005;20:452-5.
24. Swan SH. Does our environment affect our fertility? Some examples to help reframe the question. *Semin Reprod Med*. 2006;24:142-6.
25. Karaca AG. Elevated body temperature directly contributes to heat stress infertility of broiler breeder males. *Poult Sci*. 2002;81:1892-7.
26. Figa-Talamanca I. Fertility and semen quality of workers exposed to high temperatures in the ceramic industries. *Reprod Toxicol*. 1992;6:517-23.
27. Figa-Talamanca I. Effects of prolonged automobile driving on male reproductive function. *Am J Indust*. 1996;30:750-8.
28. Miesusset R. Testicular heating and its possible contribution to male infertility. *Int J Androl*. 1995;18:169-84.
29. Parazzini F. Tight underpants and trousers and risk of dysfermia. *Int J Fertil*. 1995;18:125-8.
30. Thonneau P. Effect of male occupational heat exposure on time to pregnancy. *Int J Androl*. 1997;20:274-8.
31. Gladen BC. Effect of perinatal polychlorinated biphenyls and dichlorodiphenyl dichloroethene on later development. *J Pediatr*. 1991;119:58-63.
32. Luderer U, Bushley A, Stover BD, Bremner WJ, Faustman EM, Takaro TK, et al. Effects of occupational solvent on reproductive hormones concentrations and fecundability in men. *Am J Indust Med*. 2004;46:614-26.
33. Ratcliffe JM, Schrader SM, Clapp DE, et al. Semen quality in workers exposed to 2-ethoxyethanol. *Br J Ind Med*. 1989;46:399-406.
34. Welch LS. Effects of exposure to ethylene glycol ethers on shipyard painters. *Am J Ind Med*. 1989;15:239.
35. Lifeng T. Effects of fenvalerate exposure on semen quality among occupational workers. *Contraception*. 2006;73:92-6.
36. Manetje A. The use of occupation and industry classifications in general population studies. *Int J Epidemiol*. 2003;32:419-28.