



**Alteraciones Seminales Encontradas en Extrabajadores
Bananeros del Occidente Nicaragüense Producto de la
Exposición Laboral al 1,2 Dibromo-3-cloropropano
(DBCP), Durante la Década de 1970.**



INDICE

	Pág.
1.- Introducción	3-4
2.- Objetivos	5
3.- Marco teórico	6-25
3.1- Infertilidad en el Mundo.	6-9
3.2- Espermatogénesis.	9-14
3.3- Plaguicidas Tóxicos Testiculares.	14-16
3.4- Plaguicidas como disruptores endocrinos.	16-17
3.5- Plaguicidas en Nicaragua.	17-18
3.6- DIBROMOCLOROPROPANO (DBCP).	19-20
3.7- Exposición de los trabajadores al DBCP.	21
3.8- Efectos del DBCP sobre la espermatogénesis humana	21-25
4.- Material y Método	26-34
5.- Resultados y Discusión	35-46
5.1- Características de los participantes	35-36
5.2- Comparación de resultados de los espermogramas	37-40
5.3- Evaluación de la exposición al DBCP	41-45
5.4- Control de sesgo en el estudio	45-46
6.- Conclusión y Recomendaciones	47
7.- Bibliografía.	48-58
8.- Anexos	59-62



DEDICATORIA

Al Dios Desconocido, a quién San Lucas médico nunca llegó a conocer ni a comprender plenamente. El mismo Dios que me permite tener aún conmigo a Carlos y Delia, mis padres, que hoy disfrutan al ver materializado todos los esfuerzos y consejos que siempre me han brindado. Gozando también de tener vida para seguir guiando a sus hijos, nietos y bisnietos.

Este mismo Dios me ha dado una familia, a la que también dedicó este esfuerzo. A mi esposa, mi amiga, Elia Dina, quien me brinda su amor y lealtad en todo momento. A Carlos y Alberto, mis dos amores, mis dos soles, quienes tienen aún mucho camino por recorrer y Dios me permita acompañarlos y tener el gozo que tienen mis padres. A Maria Alejandra, nuestra princesa, heredera de la alegría y tenacidad de su madre. A Edgar, mi amigo, quien va transformando personas y cosas por donde va pasando, porque toca con el corazón.

Para Corina, mi hermana, quien ya conoce a Dios, el mismo que aún no me responde el por qué. A mis dos hermanos, Edgar y Toño, los que siempre están a mi alcance, siempre.

Y para el nuevo miembro de la familia, el Profe Bustos, una bendición de Dios que se desparrama por todo el mundo.



GRACIAS

Este trabajo es el esfuerzo, tiempo y sacrificio de muchas personas, que desinteresadamente contribuyeron a su realización. Por lo tanto, no puedo dejar de decirles gracias por su ayuda.

A todos los extrabajadores de las bananeras que hoy están viviendo lo que no tenían que vivir.

A Edgar, por sus contribuciones, aporte de ideas, su solidaridad y compañía.

Al Dr. Javier Regadera. Aunque se que no le gustaría ver su nombre aquí, pero su contribución para mi y nuestra universidad es invaluable. Gracias Rega.

Gracias también al Dr. Juan Almendarez, a quien tomé por asalto para que enriqueciera este trabajo con su experiencia de docente e investigador.

Para todos los profesores españoles que estuvieron con nosotros y que creyeron en las audaces ideas del Rega, mil gracias.

Finalmente a todas las personas que de una u otra manera me ayudaron y alentaron para realizar este trabajo. Gracias.



INTRODUCCIÓN

Los rápidos avances científicos y tecnológicos han generado grandes desarrollos para la humanidad, pero también han abierto la posibilidad de alterar el equilibrio ecológico del planeta de manera global y afectar la salud de las poblaciones. Entre estos avances, se encuentran los plaguicidas sintéticos; sustancias que se usan para prevenir y destruir las plagas de los cultivos agrícolas. En Centroamérica, se ha producido un incremento constante en el empleo de plaguicidas, alcanzando en los últimos años aproximadamente 45 millones de kilogramos anuales de ingrediente activo, importados y formulados en 42 plantas ubicadas en estos países del área¹.

Nicaragua, con 5,483.447² habitantes, se ha caracterizado en las últimas cinco décadas por un uso intensivo de plaguicidas en el ámbito agrícola, principalmente en la región del Pacífico que posee el mayor riesgo ecológico y corresponde al 15.2% del territorio. Con alta densidad poblacional, albergando el 58% de la población total del país. La demanda interna para el cultivo de granos básicos y la introducción de cultivos de exportación como algodón, tabaco, banano, café y caña de azúcar fueron factores que contribuyeron al uso generalizado e indiscriminado de plaguicidas para la protección de cultivos. Por otro lado, la OPS/OMS estima que las intoxicaciones agudas alcanzan un número aproximado a los 400.000 casos anuales en la región centroamericana y un promedio de 68.000 casos en Nicaragua, a los cuales habría que sumar el número indeterminado de intoxicaciones crónicas en los trabajadores. El uso de plaguicidas representa para el Sector Salud, un monto promedio anual de USD \$ 7, 935,265 en atención a casos de intoxicaciones agudas no intencionales. León y Chinandega, ubicados en el occidente de Nicaragua, han sido los departamentos con mayor número de intoxicaciones agudas causadas por plaguicidas, constituyendo el principal problema de origen ocupacional de todo el territorio nacional, con porcentajes de 62.2 % para León y 69.6 % en Chinandega^{3, 4}.



Uno de los plaguicidas más utilizado en las plantaciones de banano en el occidente Nicaragüense en la década de 1970 fue el 1,2 Dibromo-3-cloropropano (DBCP), hidrocarburo halogenado de cadena corta (halocarburo), que fue descubierto en el año de 1833 por Oppenheim y fabricado comercialmente en la década de 1950 por Dow Chemical Company, Occidental Chemical Company y Shell Oil Company. Este químico se describe por primera vez como causante de daño al sistema reproductor masculino en ratones de laboratorio en 1961 por Torkelson T. R. et al ⁵; luego a finales de la década de 1970 el DBCP fue reportado como causante de oligozoospermia y azoospermia en los trabajadores de las plantas productoras de este químico ⁶. Por otro lado también se hicieron estudios en obreros agrícolas que laboraban en la aplicación del nematocida en Estados Unidos (U.S.A.), Centro y Sur América entre otros donde reportaron de acuerdo a biopsias de testículos, que en los casos más severos, había ausencia generalizada de actividad espermatogénica, muy similar al síndrome de Sertoli Solo Secundario y en casos menos severos se encontró disminución de las células germinales en la pared de los túbulos seminíferos ^{7, 8,9}. Es por ello que la Agencia para la Protección del Medio Ambiente (EPA) de USA. en el año 1977 prohíbe su uso, pero se continuó su exportación a Nicaragua donde se desconocía de sus peligros para la fertilidad masculina, y es por esto que actualmente un grupo de 10 a 12 mil extrabajadores están demandando a las compañías transnacionales que lo comercializaron. Pero no se realiza ningún tipo de estudio científico para determinar cuales son estos daños y si todavía están presentes. Es por ello que surge el siguiente cuestionamiento ¿Podrán tener aun alteraciones en los parámetros del semen y si existen, cuáles son las que están presentes en los extrabajadores bananeros del occidente Nicaragüense que estuvieron expuestos al DBCP durante la década de 1970? ¿Cómo estas alteraciones podrían estar relacionadas con el tiempo de exposición y la actividad laboral realizada?



OBJETIVOS

Objetivo General:

Describir las alteraciones seminales según nivel de exposición, Evaluar el riesgo entre el nivel de exposición al DBCP y la aparición de alteraciones en los seminogramas realizados a los extrabajadores bananeros del occidente de Nicaragua expuestos al DBCP, durante la década de 1970.

Objetivos Específicos.

- 1- Describir las características generales entre el grupo de Exposición Directa y el grupo de Exposición Indirecta.
- 2- Identificar las diferencias entre los promedios de los parámetros seminales en los grupos de estudio.
- 3- Valorar el efecto de la exposición según los parámetros seminales alterados.



MARCO TEÓRICO

Infertilidad en el mundo

Cuando se habla de problemas de fertilidad, se deben definir ciertos conceptos importantes, considerando que esta terminología puede ir cambiando a través del tiempo. *Fertilidad*: se refiere a la capacidad de concebir o inducir un embarazo. *Fecundidad*: es la probabilidad de lograr un embarazo y nacimiento vivo a partir de un ciclo menstrual dado. *Infertilidad Primaria*: se define como la condición de la pareja que no ha logrado concebir un embarazo o que el mismo no ha llegado a término. *Infertilidad Secundaria*: pareja en la que se ha producido una o más gestaciones normales o que ha finalizado en aborto y que no consiguen un nuevo embarazo a término. *Esterilidad*: pareja con completa incapacidad de conseguir una gestación a término ¹⁰.

Se cree que la infertilidad afecta entre 35 a 70 millones de parejas establecidas en todo el mundo. Según la Organización Mundial de la Salud se entiende como infertilidad el que una pareja no consigue una gestación a término después de un año de coitos regulares, sin utilizar ningún método contraceptivo. En este período de tiempo el 90% de las parejas normales logran el embarazo. Si la mujer tiene entre 20 y 29 años, el tiempo medio para obtener el embarazo es de seis meses. Estos tiempos reflejan que una mujer es fértil sólo durante pocos días en el la mitad de su ciclo coincidiendo con su ovulación y, además, el hecho que la mayoría de los embarazos no supera la etapa temprana y se pierden antes de llegar al próximo período menstrual. Aproximadamente el 15% de los embarazos clínicos sufren abortos espontáneos y un 8-10% de las parejas presentan alguna forma de infertilidad durante su vida reproductiva ^{11,12}.

La edad de la mujer es un determinante importante para establecer el embarazo, dado que el tiempo requerido para iniciarlo aumenta progresivamente con la edad de la mujer ¹¹.



En estudios realizados por la OMS en el que se investigó a más de 10,000 parejas, se halló que el factor masculino era responsable de la infertilidad en el 33% de los casos, el factor femenino lo era en el 25%, las causas eran compartidas en un 20% y el restante 15% no se determinó causa alguna de infertilidad en ambos miembros de la pareja ¹⁰.

Los pacientes masculinos que acuden voluntariamente a la consulta andrológica para estudios en relación a su fertilidad son pocos, la mayoría solicitan ayuda cuando ya tienen una vida sexual activa y no logran un embarazo. Los factores que pueden interferir en su potencial fértil son múltiples y dentro de ellos podemos mencionar causas inflamatorias e infecciosas que de primera instancia se encuentran a nivel de testículo, epidídimo y glándulas accesorias.

Las inflamatorias son predisuestas por la localización misma del testículo en el escroto y asociada a la ocupación del paciente como es el permanecer sentado por largo tiempo, exposición al calor, también pueden ser inducidas por traumatismos testiculares ¹³.

En las infecciosas las bacterias más frecuentemente encontradas son gramnegativas y de éstas la *E. coli*, *S. faecalis*, enterobacterias, etc. En años recientes se ha incrementado el hallazgo de *C. trachomatis*. En cuanto a infecciones virales, la orquitis posparotiditis puede condicionar un daño evolutivo que altera el epitelio germinal. ¹³.

La segunda causa de infertilidad es el varicocele que se define como la dilatación del plexo pampiniforme y puede condicionar un daño testicular evolutivo que es debido a la hipertermia, hipoxia y reflujo venoso de catecolamina que provienen de la vena renal. Se puede mencionar que las causas inflamatorias, infecciosas y el varicocele ocupan el 60% de la etiología de infertilidad masculina ¹³.



Entre el 10 y 15% de las causas de infertilidad masculina son de origen endocrino y como las más frecuentes se encuentran: la hiperprolactinemia, que a su vez está condicionada frecuentemente por estrés y múltiples medicamentos. Los tumores hipofisarios son muy raros. La otra causa es el hiperestrogenismo que al momento se está caracterizando su mecanismo fisiopatológico. Puede existir también una alteración en el eje hipotálamo-hipofisario-testículo secundaria a patología hipotalámica como es la deficiencia de la GnRH, como en el caso del Hipogonadismo Hipogonadotrófico ¹³.

Las anomalías genéticas o cromosómicas han sido puestas de manifiesto en los últimos años, con el empleo mayoritario de la inyección intracitoplasmática de espermatozoides (ICSI) en los casos con factor masculino grave. La Mucoviscidosis, o Fibrosis Quística, es una de las enfermedades genéticas más frecuentes en los países occidentales. La frecuencia del gen es de 1/25, por lo que la enfermedad afecta a 1 de cada 2500 recién nacidos ¹⁴.

Un avance importante, aunque en estos momentos aún notoriamente confuso en cuanto a valoración, ha sido el descubrimiento de que muchas azoospermias y oligozoospermias graves se debían a deleciones o microdeleciones del brazo largo del cromosoma Y ¹⁴.

Se sabe que la incidencia de anomalías cromosómicas constitucionales es muy superior en los varones infértiles o estériles, que en la población general. Los mosaicos son especialmente importantes en pacientes con anomalías cromosómicas sexuales como el síndrome de Klinefelter y cariotipo XXY que debe ser azoopérmico; en caso de que produzca espermatozoides, se trata necesariamente de un mosaico XY/XXY ¹⁴.

Como otra causa de infertilidad masculina se encuentran las de autoinmunidad, donde los anticuerpos antiespermáticos desempeñan un papel causal en algunos casos y coadyuvantes en otros. La presencia de anticuerpos



antiespermáticos oscila entre el 8 y el 15% de los hombres infértiles, mientras que entre los fértiles la incidencia es unas diez veces menor. Los efectos deletéreos de los anticuerpos antiespermáticos dependen de sus concentraciones en el semen y sobre todo del grado de unión a la superficie de los espermatozoides. Su capacidad para impedir la fertilidad dependerá de las acciones biológicas que resulten bloqueadas en los gametos masculinos como reducción de la motilidad, alteración de la espermatogénesis, etc.¹⁵.

Espermatogénesis

El desarrollo de una espermatogénesis adecuada exige como requisito previo la presencia de una alta concentración intratesticular de testosterona, que en el intersticio se encuentra entre 50 a 100 veces^{15,17}, más elevada que en sangre periférica, aunque estos niveles de testosterona disminuyen proporcionalmente hacia la proximidad del tubo seminífero¹⁶. El mantenimiento de la espermatogénesis por la testosterona se realiza por la acción de la LH y la FSH, esta última de forma indirecta a través de las células de Sertoli, puesto que las células de la línea germinal carecen de receptores para esta hormona¹⁸.

La Adenohipófisis produce las gonadotropinas: LH, FSH y la Prolactina. La síntesis y secreción de LH y FSH son estimuladas por la GnRH liberada por el Hipotálamo y reguladas por retroalimentación negativa por las hormonas testiculares (testosterona e Inhibina). La LH actúa sobre las células de Leydig del testículo favoreciendo la producción y secreción de testosterona que es transportada en el plasma sanguíneo ligada a una proteína conocida como Globulina Ligadora de Hormona Sexual (SHBG) que es producida tanto en el testículo como en el hígado^{19,20,21}.

Las células de Sertoli poseen receptores específicos para la FSH que son similares estructuralmente a los receptores de la LH²². La acción de la FSH sobre el testículo varía con la edad: estimula la proliferación de las células de Sertoli durante los periodos prenatal y puberal²³, existiendo una correlación entre la



longitud del total del túbulo seminífero y la capacidad de producción de espermatozoides con el número de células de Sertoli; después de la pubertad, la FSH no actúa sobre la proliferación de las células de Sertoli, las cuales se dividen en raras ocasiones ^{24,25}, por lo que el tamaño testicular no va a verse modificado en condiciones normales en la edad adulta. De este modo, la capacidad espermatogénica del testículo queda determinada antes de la pubertad por la acción de la FSH¹⁸, ya que esta hormona estimula la proliferación de las espermatogonias en la etapa prepuberal ²⁶. No obstante, el control hormonal de la primera onda madurativa de la espermatogénesis durante la pubertad es muy probable que sea diferente al bien conocido control del ciclo celular en la vida adulta¹⁸. Así, en el hombre y en primates no humanos, la testosterona por sí sola puede iniciar la espermatogénesis ²⁷, pero el mantenimiento de una correcta espermatogénesis depende no solo de la secreción de testosterona, sino también de la secreción de la LH y FSH ²⁸. En base a estos hechos, se deduce que la FSH es absolutamente imprescindible, de una parte para la proliferación de las células de Sertoli en la etapa prepuberal y, de otra para el mantenimiento, en el hombre adulto, de un número de espermatozoides cuantitativamente normal ¹⁸.

La maduración de las células de la línea germinal durante el ciclo espermatogénico depende de la regulación hormonal de las células de Sertoli y a su vez, de la respuesta de las células de Sertoli a las dos principales hormonas reguladoras de la espermatogénesis, los andrógenos y la FSH, la cual varía durante las diferentes fases del ciclo seminífero ²⁹.

Las células de Sertoli son células epiteliales cilíndricas altas que no se dividen en el adulto y están apoyadas sobre la lámina basal multiestratificada gruesa del epitelio seminífero. Son las células de sostén para los espermatozoides en desarrollo que se adhieren a su superficie luego de la meiosis ²⁹.

El núcleo eucromático de la célula de Sertoli, una característica de esta célula muy activa, suele ser ovoide o triangular y puede tener una o más



indentaciones profundas. Su forma y su ubicación varían. Puede ser aplanada o estar en la porción basal de la célula cerca de la membrana celular basal y paralela a ésta o puede ser triangular y ovoide y estar cerca o a cierta distancia de la base de la célula ²⁹.

Las células de Sertoli están unidas entre si por un complejo de unión poco habitual. Este complejo se caracteriza en parte por una unión muy hermética (zona ocludens) que comprende más de 50 líneas de fusión paralelas en las membranas celulares contiguas ³⁰.

Las uniones célula de Sertoli-célula de Sertoli establecen dos compartimientos epiteliales: un compartimiento epitelial basal y un compartimiento adluminal. Las espermatogónias y los espermatoцитos primarios iniciales están restringidos al compartimiento basal, o sea entre las uniones célula de Sertoli-célula de Sertoli y la lámina basal. Los espermatoцитos más maduros y las espermátides están restringidos al lado adluminal de las uniones célula de Sertoli-célula de Sertoli. Los primeros espermatoцитos de tipo B deben atravesar el complejo de unión para desplazarse desde el compartimiento basal hacia el compartimiento adluminal. Este movimiento ocurre mediante la formación de un complejo de unión nuevo entre las prolongaciones de las células de Sertoli que se extienden debajo de los espermatoцитos de producción reciente, seguida por la degradación de la unión que está por encima. Así, en la diferenciación de las células espermatogénicas, los procesos de la meiosis y la espermiogénesis ocurren en el compartimiento adluminal ³⁰.

En ambos compartimientos, las células espermatogénicas están rodeadas por las prolongaciones complejas de las células de Sertoli. A causa de la relación estrecha poco habitual entre las células de Sertoli y las células espermatogénicas en diferenciación, se ha indicado que las células de Sertoli actúan como nodrizas o células de sostén, es decir que intervienen en el intercambio de sustratos y desechos metabólicos entre las células espermatogénicas en desarrollo y el



sistema circulatorio. Además, las células de Sertoli fagocitan y degradan los cuerpos residuales formados en la última etapa de la espermiogénesis. También fagocitan cualquier célula espermátogénica que no se diferencie por completo ³¹.

Además de la compartimentalización física recién descrita, el complejo de unión célula de Sertoli-célula de Sertoli también crea una barrera de permeabilidad llamada "*barrera hematotesticular*". Esta barrera es indispensable para crear una compartimentalización fisiológica dentro del epitelio seminífero en lo que se refiere a la composición de iones, aminoácidos, carbohidratos y proteínas permitiendo un microambiente especial en el compartimiento adluminal. Por consiguiente, la composición del líquido en los túbulos seminíferos y vías espermáticas difiere considerablemente de la composición del plasma sanguíneo y de la linfa testicular. La barrera hematotesticular es bastante permeable a las hormonas esteroideas, y el compartimiento adluminal es rico en andrógenos y estrógenos. Las proteínas y los anticuerpos circulantes son excluidos de la luz de los túbulos seminíferos. Los productos de secreción exocrinos de las células de Sertoli, en particular la proteína fijadora de andrógenos (ABP) que tiene una alta afinidad de unión a la testosterona y la DHT, están muy concentrados en la luz de los túbulos seminíferos y mantienen una concentración elevada de testosterona, la cual provee un microambiente favorable para las células espermátogénicas en diferenciación ³².

Más importante aún, la barrera hematotesticular aísla las células germinales haploides (espermátocitos secundarios, espermátides y espermatozoides), que son genéticamente diferentes y por ende antigénicas, del sistema inmune del varón adulto. Los antígenos producidos por los espermatozoides o específicos de estos están impedidos de alcanzar la circulación sistémica. A la inversa, las γ -globulinas y los anticuerpos antiespermatozoides específicos que tienen algunos sujetos están impedidos de alcanzar las células espermátogénicas en desarrollo dentro de los túbulos seminíferos. Por lo tanto, la barrera hematotesticular cumple



un papel fundamental en el aislamiento de las células espermatogénicas del sistema inmune.

En síntesis se puede mencionar que las funciones principales de la célula de Sertoli son las siguientes: mantenimiento y coordinación de la espermatogénesis, mantener la barrera hemato-testicular, liberación de Inhibina, secreción de líquido tubular, transporte de espermatozoides, nutrición de las células del epitelio germinal, aromatización de andrógenos a estrógenos, fagocitar cuerpos residuales y secreción de proteína ligadora de andrógenos (ABP)³⁶.

La primera evidencia de la existencia de una regulación intratesticular de la función de las células de Leydig fue presentada por Jonson y Swing en 1971, quienes encontraron que la FSH aumentaba significativamente la producción de testosterona³³. Poco tiempo después, se constató la existencia de una estrecha correlación entre los niveles séricos de la FSH y la respuesta esteroidogénica de las células de Leydig por la acción de la LH durante la maduración sexual en el humano³⁴. No obstante, en fetos humanos, se ha propuesto la existencia de una secreción de andrógenos independiente de la LH³⁵. Por todo esto se deduce la existencia de una serie de factores paracrinós y autocrinós intratesticulares que regulan la actividad esteroidogénica de las células de Leydig en relación con el estado funcional de las células de Sertoli³⁶, el cual se modifica de forma sensible cuando se desencadena una lesión de la espermatogénesis³⁷.

Las células de Leydig humanas tienen dos ciclos diferenciados: uno, bien establecido, durante el desarrollo embrionario y fetal³⁸; el otro, aún no muy bien conocido, durante el crecimiento prepuberal y la transformación desde la pubertad al hombre adulto³⁹. Es un hecho asumido que la maduración de las células de Leydig se produce como consecuencia de la diferenciación de las células precursoras mesenquimales bajo el estímulo de la hCG durante la vida fetal, o por la acción de la hormona LH en el testículo adulto^{40, 41, 42}.



Los elevados niveles de testosterona producida por las células de Leydig maduras tienen una vital importancia en el mantenimiento de la espermatogénesis. Este mantenimiento de la espermatogénesis por la testosterona es paralelo a la secreción de la proteína transportadora de andrógenos (ABP) por las células de Sertoli, lo que sugiere que la regulación androgénica de la espermatogénesis es mediada por las células de Sertoli, sin embargo, el mecanismo de la regulación de la espermatogénesis por los andrógenos aún no se conoce completamente^{43, 44, 45,46.}

Plaguicidas como Tóxicos Testiculares.

En el hombre se conoce que la salud reproductiva de éste está en dependencia de un funcionamiento normal del testículo; órgano importante por ser el responsable de la espermatogénesis, la cual determina en gran manera el potencial fértil del varón. Pero se ha observado un descenso de los parámetros seminales en los últimos años⁴⁷. Ello se puede adjudicar a la gran contaminación ambiental, producida por los más de 80,000 productos químicos que son ampliamente usados en el presente, fuera de los productos químicos que anualmente entran al mercado

Dentro de los contaminantes químicos frecuentemente mencionados como tóxicos testiculares, se encuentran los plaguicidas. Ellos constituyen, además, un serio problema de salud pública. Más de tres millones de intoxicaciones agudas por plaguicidas ocurren en el mundo y el 90% sucede en países en desarrollo (OMS1990). Esto a causa del amplio uso de pesticidas para lograr un mayor rendimiento de los cultivos agrícolas, lo que constituye un riesgo para los trabajadores del campo.

No solo los trabajadores agrícolas están expuestos a este riesgo, también la población en general como consumidores de dichos agro-productos. Un estudio en Chile, en 1985, reveló que estos productos agrícolas poseían residuos, en el 80%



de las frutas y 17% de los vegetales, más allá de las normas permisibles establecidas en esa nación ⁴⁸.

Un alto porcentaje de la población de América Latina y el Caribe se dedica a la agricultura y vive en sectores rurales en donde se hace uso elevado de plaguicidas sintéticos con fines agrarios y en actividades de salud pública, como el control de vectores. Se calcula que un 5% de la población en los países en desarrollo trabaja o vive en áreas donde se usan grandes cantidades de plaguicidas. 5,75 millones de personas se dedican y dependen económicamente de las actividades agrícolas en Latino América ⁴⁹.

De las 70.000 sustancias químicas que se encuentran en el mercado, los plaguicidas sintéticos han venido ocupando desde 1940 un destacado lugar, convirtiéndose en la principal estrategia para el control de las plagas. La producción mundial de plaguicidas se duplicó entre 1970 y 1985 y las ventas, que en 1970 fueron de USD \$ 2.700 millones, alcanzaron al final del siglo USD \$ 40.000 millones anuales en el mundo. Para esta época se vendieron aproximadamente 2.800 millones de kilogramos, representados en 900 ingredientes activos y más de 50.000 formulaciones comerciales. De ellos, el porcentaje utilizado en países menos industrializados ha ascendido en las últimas tres décadas del 20% a cerca del 40%.

Se estima que un 3% de los trabajadores agrícolas expuestos sufren cada año una intoxicación aguda por plaguicidas. Más del 50% de las intoxicaciones agudas por estas sustancias se presenta en los países menos desarrollados, aunque la cantidad utilizada es menor. Esto demuestra las deficientes condiciones de higiene y seguridad bajo las cuales son usados estos productos.

En un estudio publicado en 1998, y realizado en hombres donantes de un banco de semen, se encontró un mayor volumen seminal con baja concentración y motilidad espermática en trabajadores agrícolas en relación a los que no lo eran ⁵⁰.



Estudios experimentales en ratones de la cepa CF 1, realizados por Bustos y col. en 1998, tanto en animales sexualmente inmaduros como adultos jóvenes, a los cuales se les aplicó inyección intraperitoneal de Parathion (dosis única), se encontró en ambos grupos disminución en el conteo espermático y un incremento de la teratozoospermia. Esto se evidenció por alteraciones encontradas en cabeza, flagelo y también alteraciones en la cromatina de los espermatozoides.⁵¹

En el 2000 realizaron cuantificación de los niveles hormonales en pacientes expuestos a plaguicidas y encontraron que estos tenían niveles de estradiol más altos en relación a los no expuestos⁵².

Plaguicidas como disruptores endocrinos

Las hormonas desempeñan un papel crucial en la guía de la diferenciación normal de la célula en formas de vida tempranas, y la exposición a las sustancias de disrupción endocrina en el huevo o en la matriz puede alterar el proceso normal del desarrollo. Los animales maduros pueden también ser afectados, pero es el organismo en desarrollo el especialmente vulnerable. La exposición en este momento tan sensible puede causar efectos que no son evidentes hasta posteriormente en la vida, por ejemplo efectos sobre la capacidad de aprendizaje, comportamiento, reproducción y susceptibilidad creciente al cáncer y a otras enfermedades^{53,54}.

El efecto de estos químicos como disruptores hormonales pueden ser causados por el mecanismo de mimetismo hormonal (simular el efecto fisiológico de la hormona) adaptándose a los receptores hormonales normales, bloqueando así la función hormonal. Alternativamente estos disruptores pueden estimular o inhibir la liberación de enzimas responsables de la síntesis y eliminación de estas hormonas, y por lo tanto pueden aumentar o disminuir la función de las mismas. También pueden unirse a los mensajeros químicos y proteínas transportadoras de hormonas sexuales⁵⁵. Hasta la fecha se han identificado aproximadamente 60 productos químicos que actúan como disruptores hormonales⁵⁶.



Estos químicos con actividad hormonal pueden clasificarse en tres categorías:

- 1- Los químicos sintéticos utilizados en la industria, agricultura y productos de consumo.
- 2- Químicos sintéticos utilizados en la industria farmacéutica.
- 3- Químicos naturales que pueden ser encontrados en los alimentos para humanos o alimento animal, conocidos también como fitoestrógenos.

En el año 1997, la EPA en el Estado de Illinois, realizó una lista de posibles disruptores endocrinos, determinando que había evidencia fuerte sobre los efectos producidos por el DBCP. De la misma forma fue incluido en la Keith List y en la Colborn List, como un disruptor endocrino reconocido. Así también el DBCP es clasificado como un potente disruptor endocrino por la World Wide Fund for Nature 57.

Plaguicidas en Nicaragua

La producción del país está fundamentalmente basada en la agricultura, actividad que involucra a aproximadamente el 33% del total de la Población Económicamente Activa. Durante la época de los 50, el algodón desplazó al café como principal producto de exportación. El área de cultivo se incrementó en casi veinte veces entre 1950 y 1960, elevando al país al quinceavo productor de algodón del mundo. Desafortunadamente, la productividad del algodón basó sus resultados en el uso de una sola de tantas alternativas agropecuarias para el control de las plagas, a esto se le suma que esta alternativa no fue aplicada con suficiente conocimiento y cuidado, creándose en la sociedad el mito que una buena producción de algodón dependía directamente de la cantidad de plaguicidas que se usaban.

A partir de 1952 Nicaragua se vuelve un laboratorio de campo de nuevas fórmulas sin suficiente información toxicológica o restringidas en los países de origen, tales como: eldrin, dieldrin, kepone, leptophos, lindane y DDT.



En 1960 Nicaragua inicia la exportación bananera con la siembra de 20 manzanas por la United Fruit Company. En 1969 se inicia el uso del DBCP como nematocida en las plantaciones de bananos en el occidente del país y es traído por la Compañía Química Nicaragüense Sociedad Anónima. Registrado oficialmente el 14 de Agosto de 1973 con el nombre de Nemagón y se utilizó en las bananeras hasta 1985, cuando se agotaron las reservas heredadas. Esto según la Dirección General de Protección y Sanidad Agropecuaria del Ministerio Agropecuario y Forestal de Nicaragua. El DBCP fue prohibido por acuerdo ministerial No. 23-2001 el 27 de Julio del 2001 de acuerdo al Departamento de Insumos Agrícolas, Ministerio Agropecuario y Forestal

Las intoxicaciones por plaguicidas son un importante problema de salud pública en el país, principalmente en el campo de la salud de los trabajadores. El desconocimiento de la magnitud del problema ha sido reconocido históricamente. A pesar de los esfuerzos, de parte del Ministerio de Salud y Organismos no gubernamentales de mejorar los niveles de registro de casos en los últimos diez años, el nivel de subregistro es aún notorio. En diferentes encuestas realizadas en Nicaragua se ha encontrado que aproximadamente el 10% de trabajadores agrícolas expuestos se intoxican cada año⁵⁸. Casi la mitad se han intoxicado al menos una vez en la vida ⁵⁹. En 1991, en la región de más exposición del país, por cada caso hospitalizado se reportaron dos casos ambulatorios y el 10% del total de casos fueron defunciones ⁵⁹.

La FAO estimó que entre 1962 y 1972, Nicaragua presentó unos tres mil casos de intoxicaciones por año, representando una tasa nacional de 176 casos por 100,000 habitantes, ocho veces mayor que la tasa de Estados Unidos, donde se aplicaba el 25% del volumen total de plaguicidas usados en el mundo.



Dibromocloropropano

El Dibromocloropropano (DBCP) es un hidrocarburo halogenado de cadena corta, es decir, halocarburo que fue sintetizado por Oppenheim en 1833 y comercializado en 1950; utilizado ampliamente como un nematocida en las plantaciones de banano en Centro América y se comercializó bajo la marca Nemagón (de Shell Chemical Corporation) y Fumazone (de The Dow Chemical Corporation y también con participación de Occidental Chemical Corporation) ⁶⁰.

Líquido incoloro en forma pura, entre ámbar y marrón oscuro en forma técnica, de olor acre. Puede percibirse el olor cuando se encuentra a una concentración de 2ppm en el aire. Y percibirse en el sabor del agua cuando se encuentra a una concentración de 0.01 mg /L de agua. Su evaporación es tan rápida como el agua y a 20 °C se puede alcanzar muy rápidamente una concentración nociva en el aire ⁶⁰.

Según las fichas técnicas de plaguicidas a prohibir o restringir ⁶¹, el DBCP puede ser utilizado como nematocida en plantaciones de algodón, banano, cítricos, melón, soya, vegetales, ornamentales, piña. También puede ser utilizado como intermediario en la formulación de otras sustancias químicas orgánicas. La sustancia puede ser absorbida por inhalación de vapor, a través de la piel y por ingestión.

Clasificado como extremadamente peligroso. Con DL50 calculada en 200mg/Kg promedio por vía oral en ratones, DL50 123 mg/Kg intraperitoneal y toxicidad aguda CL50 1480mg/m³/1h por inhalación.

Su biodegradación es lenta y su potencial de bioconcentración es bajo. No es dañino para microorganismos benéficos del suelo ni para las abejas. Alta movilidad en el suelo. Vida media atmosférica: cerca de 37 días. Vida media en aguas subterráneas: 141 años ⁶⁰.



En la intoxicación aguda por inhalación puede producir disnea, mareos, náusea y vómito, calambres abdominales, diarrea, irritación de los ojos, pies y del aparato respiratorio, depresión del sistema nervioso central, coma y la muerte. La exposición dérmica causa severa irritación de la piel con severa respuesta inflamatoria de la epidermis y los tejidos subyacentes. Por vía oral se produce un gran malestar gastrointestinal, congestión y edema pulmonar, depresión del sistema nervioso central. Sin importar la ruta de absorción, se pueden presentar lesiones tardías del hígado, los riñones y el corazón ⁶⁰.

Se han reportado casos de intoxicación subaguda que causan efectos adversos en varios órganos y sistemas, incluyendo el hígado, riñones, pulmones, ojos y piel. En los trabajadores que laboran en la formulación del producto se ha observado que pueden presentar exposición por contacto o inhalación, presentándose irritación y daño ocular, congestión pulmonar y edema y posiblemente daño renal ⁶².

La exposición oral se originaría al ingerir agua donde el DBCP se ha decantado. La Agencia para Protección del Medio Ambiente (EPA) autoridad ambiental estadounidense ⁶³, informa que el nivel máximo de contaminante diluido en agua (MCL), es de 0,0002 mg/l. Existe otro valor denominado MCLG que indica la concentración por debajo de la cual no existe riesgo. En el DBCP, dicha concentración es de 0 mg/L. Para entenderlo mejor, la MCLG es la concentración ideal, mientras que la MCL es la concentración máxima y extrema (ambas en agua). Estos valores se compararon con otros químicos orgánicos y el DBCP estaría incluido entre los seis más peligrosos de una lista de más de cincuenta. La misma EPA advierte que, situar el MCLG en un nivel de protección de 0 mg/l evitará los efectos tóxicos del DBCP ⁶³. Estos datos, aparte de descubrir los poderosos efectos del químico, muestran las exigentes medidas de seguridad que se deben tener con manejo del DBCP ⁶⁴.



Exposición de los trabajadores

El Nemagón se transportaba en barriles de aproximadamente treinta y cinco galones, los cuales eran depositados en un barril maestro o tanque, que estaba situado a una altura de un metro y veinte centímetros de suelo. A dicho barril maestro se le acoplaba una manguera que se conectaba a una bomba John Blue que a la vez se acoplaba, a través de otra manguera, a las tuberías del agua potable que venía de los pozos artesianos. Inyectándosele suficiente presión para poder alimentar los pibotes, que irrigaban con sus pistolas en forma aérea las plantaciones de banano. Luego estas mismas tuberías eran usadas por los trabajadores de la finca para beber agua, bañarse y cocinar, ya que la mayoría de los trabajadores vivían en las plantaciones con sus esposas e hijos

El personal utilizado para la aplicación del Nemagón lo integraban: un supervisor, el capitán de riego, los tuberos, el mensajero, un operador de bomba y dos ayudantes. Esto según manual de instrucciones dictadas por la Standard Fruit Company. Según declaraciones de un extrabajador, estas aplicaciones se realizaban por las noches, y al día siguiente por la mañana, todos los trabajadores sin protección alguna entraban a las haciendas a realizar las labores de siempre; cuando el sol salía y calentaba la tierra, aquellas fincas llenas de enormes matas de banano se convertían en ollas de vapor venenoso. Las hojas del banano, anchas, largas y entrecruzadas, formaban un techo verde que dificultaba la ventilación y el tóxico le llegaba al obrero por dos vías: se escurría del techo en forma de agua que se empozaba en las coronas de las plantas y el que se elevaba del suelo en forma de vapores que impregnaban todo^{65, 66,67}.

Efectos del DBCP sobre la espermatogénesis humana

El daño del DBCP en el sistema reproductor fue observado primeramente en la literatura médico-científica en ratones de laboratorio en 1961⁷⁰, y las investigaciones sobre el efecto de este tóxico en humanos, se dieron a partir de



personas que habían estado expuestas, ya sea por su actividad laboral, por accidente o por contaminación de fuentes de agua y ambiental.^{5,68,69,70}

Las observaciones de Torkelson et al., revelaron los aspectos toxicológicos del DBCP, al exponer ratones a concentraciones de 20 partes por millón (ppm), descubriendo que la mayoría de los animales morían luego de 35 a 48 exposiciones⁵. Las necropsias revelaron fuertes anormalidades en los pulmones, mucosa intestinal, riñones y atrofia testicular de los ratones que fueron expuestos. En otro experimento con exposición de ratones a vapores de DBCP a 12 ppm, la autopsia demostró severa atrofia y cambios degenerativos de testículo y conductos seminales, con aumento de la población de células de Sertoli, reducción del número y alteración de la morfología de células espermáticas^{71,72}. Dado que en ratones, la exposición repetida a concentraciones menores, incluso de 5 ppm, demostraron alteraciones similares, Torkelson et al., recomendaron que en exposiciones largas, las concentraciones debían mantenerse por debajo de 1 ppm. Una disposición de la Secretaría de Higiene y Salud Laboral de los Estados Unidos de América, publicada en Septiembre 1977, restringió el uso del DBCP y, entre otras medidas de protección, limitó la exposición al DBCP a 10 partes de DBCP por cada billón de partes de aire (10 ppb), o sea, $10 \times 1.000.000.000$ ⁷³.

El uso del DBCP fue prohibido en los Estados Unidos por la Agencia de Protección al Medio Ambiente el 29 de Octubre de 1979 por ser considerado como un tóxico testicular para los humanos, capaz de afectar adversamente la función testicular e interferir con la espermatogénesis; y como un mutágeno animal y humano que causa mutaciones en células somáticas, así como en células germinales en el hombre. Su peligrosidad también fue reconocida por otras agencias de los Estados Unidos de América que restringen, limitan y/o prohíben su uso. Entre estas autoridades gubernamentales pueden nombrarse: el Ministerio de Trabajo de los Estados Unidos de América (1977) y el Estado de California (1977). Estas restricciones y prohibiciones se aplicaban solamente a los Estados



Unidos de América, por lo que el DBCP se continuó exportando y utilizando en otros países de América Central y Sur América.

El Departamento de Salud de California en conjunto con el Centro para el Control de las Enfermedades de los Estados Unidos de América (CDC), la Agencia para la Protección del Medio Ambiente (EPA) y el Departamento de Agricultura y Alimentos del Estado de California, realizaron un estudio en trabajadores que aplicaron DBCP en el estado de California, entre 1976 y 1977, encontrando alteraciones significativas en el recuento espermático y alteraciones en la morfología de los espermatozoides de los trabajadores expuestos al DBCP por un mínimo de dos meses ⁷³. En otro estudio se descubrió que cuando el tiempo acumulado de exposición al DBCP era superior a las 100 horas, se producía y si la exposición pasaba de las 120 horas, la azoospermia era irreversible. En una fábrica de DBCP, el 33 % de los trabajadores presentaban oligoastenozoospermia y el 13 % azoospermia, frente a un 2 % de la población general ⁷⁴.

En Centro y Sur América a inicio de 1977, el DBCP fue reportado como causante de oligozoospermia y azoospermia en los trabajadores de las plantas productoras de este químico y en obreros agrícolas. En los casos más severos se realizaron biopsias de testículos, donde se pudo observar que había ausencia generalizada de actividad espermatogénica muy parecido al síndrome de Solo Sertoli. En los casos menos severos se encontró disminución de las células germinales en la pared de los túbulos seminíferos ^{69, 70, 71, 73,74}.

La observación clínica de 1977 fue un evento centinela de gran importancia para la medicina ocupacional, y observaciones similares fueron realizadas por Potashnik en otros grupos de trabajadores expuestos a DBCP ⁷⁴.

En numerosas publicaciones internacionales se ha encontrado al DBCP como un causante de infertilidad por daño testicular, por lo general irreversible,



manifestado por la muerte de las espermatogónias, que son las células madres de los espermatozoides, con lesión de los túbulos seminíferos, hipertrofia de las células de Sertoli, acompañado de daño a las células de Leydig del testículo, productoras de la testosterona. También produce incremento de las hormonas Luteinizante (LH) y Folículo Estimulante (FSH) en la circulación sanguínea^{72, 74, 75, 76,78}. El DBCP es el dramático y claro ejemplo clásico del tóxico ocupacional en la reproducción masculina.

En un estudio que se realizó para conocer las variaciones diurnas de gonadotropinas y andrógenos y el efecto entre 1 y 7 años de exposición al DBCP en la fisiología testicular humana. Se cuantificaron los niveles de las hormonas sexuales: LH, FSH, androstenediona, testosterona y dihidrotestosterona, y se correlacionaron los resultados con el seminograma y la biopsia de testículo. Se encontraron concentraciones elevadas de FSH en 29 de las 30 muestras y de la LH en 25 de las 30. Los niveles de androstenediona fueron más bajos que los valores normales. Se encontró también daño profundo del epitelio germinal. Los niveles altos de LH sugieren daño a las células de Leydig (responsable de la secreción de la hormona testosterona a nivel testicular)⁷⁶.

Yoshida S., (1998) estudió el daño producido por el DBCP en las células de Leydig y los túbulos seminíferos, así como los cambios a nivel hormonal y morfológico del sistema reproductor en ratas machos. Las células de Leydig, fueron dañadas severamente tanto en su morfología como en la expresión de sus receptores para la hormona sexual Luteinizante al igual que la expresión para los receptores de la FSH a nivel de los túbulos seminíferos. Estos datos corroboraron una vez más que el DBCP es un potente tóxico para el sistema reproductor masculino⁷⁷.

La virulencia con la que el DBCP ataca al aparato reproductor humano es tan fuerte, que sus efectos nocivos pueden trascender de la persona expuesta a su descendencia. Así, en la Orden de Suspensión de Registros de DBCP, la



Agencia de Protección Ambiental de los Estados Unidos de América, determinó el 29 de Octubre de 1979, que: Cuatro estudios demuestran que el DBCP induce la mutación de genes y dos estudios prueban que induce a mutaciones cromosómicas. Aparte de aportar evidencia corroborante sobre carcinogenicidad, también se sospecha que los mutágenos desempeñan un papel en la etiología de defectos hereditarios y de enfermedades del corazón. La mutación de células gaméticas (óvulo o espermatozoide) puede transmitirse de generación en generación, dejando un legado extraño y cruel para la posteridad. La naturaleza mutagénica del DBCP es también consistente con varios estudios epidemiológicos que correlatan la exposición al DBCP con espermatogénesis reducida en aplicadores del pesticida, trabajadores agrícolas y empleados de fábricas.

Aún con todo lo anteriormente expuesto, al testículo como órgano principal de la espermatogénesis se le presta muy poca atención en la salud reproductiva, en la clínica andrológica y en la toxicología. Principalmente para las personas involucradas en la producción, manejo y, aplicación de pesticidas tanto en las áreas urbanas como en las rurales.



MATERIAL Y MÉTODO

- 1- **Tipo de Estudio:** Analítico de Cohorte Retrospectivo.

- 2- **Universo:** Extrabajadores Bananeros del Occidente de Nicaragua que estuvieron expuestos al DBCP en la década de 1970.

- 3- **Muestra:** se incluyeron los resultados de seminogramas, dos por cada extrabajador, que laboraron en las secciones de producción y aplicación de DBCP, personal administrativo, transporte de personal, mantenimiento de infraestructura, cocina y abastecimiento, de las fincas bananeras del occidente de Nicaragua donde se utilizó el DBCP en la década de 1970. Los dos grupos que se estudiaron resultaron tener una edad promedio muy similar.

- 4- **Grupos de Estudio:** Se ingresaran al estudio resultados de seminogramas de varones considerados en edad fértil, que laboraron en las fincas bananeras del occidente de Nicaragua donde se aplicó DBCP en la década de 1970.

Definición Grupo Expuesto Directamente: Un número de 300 trabajadores del área de preparación y mezcla, equipo de aplicación y riego del pesticida en estudio, y todos aquellos jornaleros que desempeñaban labores posterior a la aplicación del toxico (corte de cabezas de banano, abono de los cultivos, limpieza y cultivo de matas) y que no utilizaron algún método de protección personal (trajes de hule, mascarar antigases tóxicos, guantes de caucho, u otro atuendo de protección).

Definición de Grupos Expuestos Indirectamente: Un grupo de 100 trabajadores de las plantaciones bananeras, que laboraban en las siguientes áreas: administrativa, transporte, cocina, abastecimiento,



mantenimiento de la infraestructura de la empresa, y vigilancia. Sin que tuvieran historia de haber ejercido labores de campo como las descritas por el grupo de exposición directa. Este grupo es considerado de exposición indirecta debido a que según la técnica de aplicación del DBCP se contaminaba el agua de consumo humano, y por las características volátiles de este toxico pudo ser inalado por este grupo.

Para poder tener mayor claridad al momento se seleccionar y agrupar los grupos en estudio se diseño la siguiente tabla como una guía sencilla para incluir en su grupo correspondiente a cada trabajador que accedió entrar en dicho estudio.

Criterios de Selección Exp. Directa/Exp. Indirecta		
Criterios de Selección	Exp. Directa (n=300)	Exp. Indirecta (n=100)
Área de trabajo (producción, aplicación del DBCP)	SI	NO
Área de trabajo (administración, transporte, cocina, etc.)	NO	SI
Exposición laboral directa al DBCP antes de iniciar el estudio	SI	NO

Procedimientos de los Expuestos Directamente y Expuestos Indirectamente

Se seleccionarán aleatoriamente 300 extrabajadores bananeros (que cumplieran con los criterios de inclusión establecidos en el estudio para clasificar a los expuestos directamente) y 100 con los criterios descritos para el grupo de exposición indirecta. Esto se debió a la desproporción numérica entre el personal contratado para las labores administrativas, transporte, infraestructura, cocina, abastecimiento y los trabajadores de campo en las distintas fincas bananeras del occidente del país.

Instrumento de recolección de datos:

Se ha diseñado una historia clínica andrológica general, en la cual están inmersas preguntas específicas de acuerdo a los objetivos planteados, siendo esta estructurada en de la siguiente forma: a) antecedentes laborales del trabajador,



edad en que inició a laborar, tiempo en que laboró, tipo de trabajo desempeñado, y un espacio para información adicional. b) formulario donde se reportaron los hallazgos del procesamiento de las muestras de semen del trabajador. Este formulario esta regido por los parámetros internacionales de la OMS, para análisis del semen.

5- Análisis del Semen

Cada una de las dos muestra seminales de los participante de ambos grupos se realizó con el intervalo de tiempo recomendado por la OMS en su Manuel “WHO Laboratory manual for the examination of human semen and sperm-cervical mucus interaction” (manual OMS, 4^a Edición). El seminograma se analizó en dos laboratorios clínicos diferentes, facultados por el MINSA, Nicaragua, los cuales manejan las normas OMS para análisis de semen.

Cada muestra se obtuvo por masturbación y su análisis se realizó a la hora siguiente de la toma o al momento de comprobada la licuefacción de la misma. La muestra fue depositada directamente en un vaso plástico estéril, y posteriormente mantenido en un incubador a 37 ° C. Se hizo la valoración de licuefacción, volumen, y pH. Una alícuota de cada muestra también se evaluó para determinar viscosidad, aglutinación espermática, concentración espermática, porcentaje de espermatozoides con motilidad y el grado de la misma, la concentración y la presencia de eritrocitos y leucocitos así como la morfología de los espermatozoides.

El conteo espermático se realizó en cámara de Mackler tomando una alícuota de 10 microlitros y haciendo la dilución de la misma con 10 microlitros de líquido de recuento (formalina con azul de Tripan). De esta dilución se tomarán 10 microlitros y se observara al microscopio.

Si en la primera observación directa se descubría la presencia de células redondas, se realizaba un recuento de las misma por medio de la tinción de Orto-



Toluidina al 0.15% en agua destilada. Esto se hizo tomando 900 microlitros de dicha solución y añadiéndose 100 microlitros de peróxido de hidrógeno 10 vol. De esta mezcla se tomaron 900 microlitros y se mezclaron con 100 microlitros de muestra de semen y se dejó a temperatura ambiente por 30 minutos. Posteriormente se realizó el recuento de células redondas, clasificándose las células en peroxidasa positiva o negativa (según reaccione o no a la tinción). Si se encontraba una cantidad mayor de un millón de células positivas por campo se procedía a realizar la tinción de May-Grumwald-Giemsa para poder diferenciar entre células germinales y leucocitos.

También se realizó la tinción de Hematoxilina y Eosina para valorar la morfología de los espermatozoides, y se clasificaron en alteraciones de cabeza, cuello y cola. Siempre haciéndose el conteo de 200 espermatozoides por campo y calculándose según su clasificación el porcentaje de los mismos.

6- Clasificación de los trastornos en los parámetros seminales.

Para realizar la clasificación de los trastornos según los parámetros seminales, se tomó de referencia las normas OMS en su manual WHO Laboratory manual for the examination of human semen and sperm-cervical mucus interaction” (manual OMS, 4^a Edición), haciéndose principal énfasis en el recuento espermático, motilidad, morfología y vitalidad espermática de cada una de las muestras. Las alteraciones de cada parámetro en estudio están descritas en la operacionalización de las variables, ya que dicha ficha fue la utilizada tanto por los entrevistadores como por el personal de laboratorio.

7- Análisis Estadístico:

Para el procesamiento de la información, se creó una base de datos en el programa Access 2000, y se introdujeron los datos obtenidos de la ficha de recolección de la Información y los resultados de seminograma, luego se utilizó el programa estadístico SPSS, donde se calcularán medidas de tendencia central (mínimas, máximas y promedios), para las variables de edad, años laborados,



número de hijos, para el cálculo de la información del seminograma se valoró el promedio para los parámetros estudiados y para el cálculo de las alteraciones en el seminograma se evaluó el Riesgo Relativo (RR), todos estos cálculos se usaron por las características propias del diseño.



OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES.

Variable	Definición Operacional	Indicadores	Valores
Código del Paciente	Cifra o signo para proteger su identidad.	Al dar su nombre completo y fecha de nacimiento.	Iniciales del paciente más el año de nacimiento.
Año en que nació	Año en que se dio su nacimiento.	Respuesta espontánea del entrevistado	Año de nacimiento del paciente
Edad en que inició a trabajar:	Edad que tenía el trabajador cuando inicio las actividades laborales.	Respuesta espontánea del entrevistado.	Edad en años al momento en que inicio a laborar.
Fecha de elaboración de la historia	Día, mes y año en que se realizo el llenado de la historia.	Día, mes y año en que se realizo el llenado de la historia.	Día, mes y año en que se realizo el llenado de la historia.
Trabajos realizados en su vida laboral	Labores desempeñadas durante estuvo trabajando en las fincas bananeras.	Respuesta espontánea del entrevistado	Nombres de las labores que realizaba en las fincas bananeras.
Año que inicia la posible influencia	Año en que inició a laborar, estuvo expuesto o inicio el hábito	Respuesta espontánea del entrevistado	Año en que empozó la posible influencia.
Año que termina la posible influencia	Año en que dejó de laborar, de estar expuesto o abandono el hábito	Respuesta espontánea del entrevistado	Año en que concluye la posible influencia.
Tratamiento por testículo no descendido	Tratamiento médico o quirúrgico por testículo no descendido	Respuesta espontánea del entrevistado	SI. NO.
Historia de Eyaculado	Cambios en características del	Olor Color	Sui generis Opalescente



	semen.	Viscosidad Cantidad	Deslizante 2-5 ml
Seminograma	Análisis citomorfológico y bioquímico del semen	Observación de la muestra de semen al microscopio.	Reporte del seminograma de acuerdo a parámetros OMS
Semen	Mezcla de secreciones de epidídimo, ampolla del deferente, vesículas seminales, próstata, glándulas bulbouretrales y de Littré en donde están suspendidos los espermatozoides.	Muestra aportada por el paciente y adquirida por medio de masturbación.	2 a 5 ml. por eyaculado.
-Viscosidad	Consistencia	-Deslizante	Normal Hiperviscoso
-Volumen	Cantidad de líquido seminal al momento del eyaculado	2 a 5 ml < 2 ml > 5 ml	Normal. Hipospermia Hiperespermia
-pH	Coefficiente que caracteriza el grado de acidez de un medio	En papel reactivo: 6.1 a 10.0	7,2 a 7,8
-Concentración - Espermática	Cantidad de espermatozoides por ml de líquido seminal eyaculado	0 mill./ml 1 a 20 mill/.ml 20-250 mill/ml >250 mill/ml	Azoospermia Oligozoospermia Normospermia. Polizoospermia



-Motilidad Espermática	Movimiento lineal y progresivo del espermatozoides	> 50% de motilidad progresiva (grado 2+3) <50% motilidad progresiva.	Normal. Astenozoospermia.
-Morfología Espermática	Presencia de cabeza ovalada de 5.0µm de largo y 3.5µm. Los 2/3 anteriores cubiertos de acrosoma, la cola mide 55 µm, compuesta de cuello, pieza intermedia, pieza principal y pieza Terminal.	> 50% de formas normales. <50% de formas normales	Normal. Teratozoospermia.
-Vitalidad Espermática	Porcentaje de espermios vivos a una hora del eyaculado a 37°C	> 50% de formas vivas. < 50% de formas muertas	Normal Necrozoospermia.
-Aglutinación Espermática	Agrupamiento de los espermios, cabeza-cabeza/cabeza-cola/cola-cola	.Observación al microscopio	Aglutinación Positiva Aglutinación Negativa
-Leucocitos	Presencia de glóbulos blancos en líquido seminal eyaculado	< 1 mill/ml > 1 mill/ml	Normal Piospermia
-Hematíes	Presencia de glóbulos rojos en líquido seminal eyaculado.	Ninguno Presencia Hematíes	Normal Hematospermia



RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Características de los participantes:

Se estudió una población de 400 trabajadores de las bananeras con diferentes grados de exposición, de los cuales 300 desarrollaron actividades de campo que incluían la aplicación del DBCP y el trabajo de campo después de haber aplicado DBCP; las 100 personas restantes desarrollaron diferentes actividades no vinculadas directamente a labores del campo. Encontramos que la edad promedio del grupo expuesto directamente es de 46.9 años, sin mucha diferencia con el grupo de exposición indirecta donde la edad promedio es de

Tabla 1. Edad, años de exposición y número de hijos, según el tipo de exposición en la población de estudio.

Variables	Exposición Directa	Exposición Indirecta
Población	300	100
Edad		
Mínima	37	39
Máxima	69	70
Promedio	46.96	44.73
Años de laborar en el sitio		
Mínimo	1	1
Máximo	10	10
Promedio	4.98	4.27
Número Hijos		
Mínima	0	0
Máxima	10	9
Promedio	1.21	2.65

44.7 años. En esta etapa de la vida, la mujer, a diferencia del hombre, puede dejar de ser fértil abruptamente, dado que, luego de los 35 años de edad, las posibilidades de un embarazo descienden lenta y progresivamente, hasta llegar al período menopausico, aproximadamente a los 48 años de edad, caracterizado por la desaparición de los ciclos menstruales⁷⁸, perdiendo así toda capacidad de concepción. Mientras que el hombre no experimenta un cambio repentino en su fertilidad a medida que envejece, sino que los cambios se presentan de forma gradual, en un proceso que algunos autores llaman andropausia.

Los cambios en la función hormonal y la edad del hombre están muy bien documentados, así como los cambios que con la edad van apareciendo en la morfo-función del testículo del hombre, tales como la disminución del volumen testicular calculado en un 30% en relación al adulto joven⁷⁹, disminución del número de células de Leydig, que va paralela a la producción de testosterona, lesiones arterioscleróticas, engrosamiento de la membrana basal del túbulo



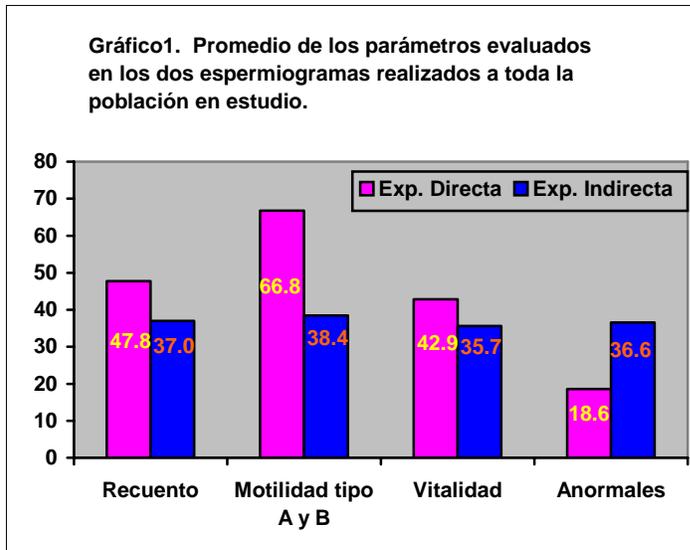
seminífero, y adelgazamiento y fibrosis de la túnica albugínea. Sorprendentemente estos cambios no producen alteraciones ni diferencias significativas en la morfología espermática, tiempo de desarrollo de los espermatozoides o en su función, entre un hombre joven y un adulto mayor. Los reportes sobre la motilidad espermática, el volumen seminal y el recuento espermático, son contradictorios. Pero si se ha encontrado un aumento de aberraciones estructurales cromosómicas del espermatozoide en hombres de mayor edad. Aún con lo antes expuesto, la Sociedad Americana de Fertilidad ha recomendado la edad de 50 años como límite para los donantes de semen⁸⁰.

Es importante destacar que los participantes en este estudio tenían, al inicio de la exposición, como promedio de edad 20 años para el grupo de exposición directa y 18 años para el grupo de exposición indirecta. Coincidiendo esta con la etapa considerada de mayor fertilidad en el hombre, que se encuentra entre los 20 y 45 años, considerando que a los 40 años de edad la fertilidad comienza en un declive lento⁸¹, pero los cambios a nivel de la calidad seminal y capacidad fecundante del individuo se dan paulatinamente a través del tiempo, y se acentúan luego de los 50 años de edad^{82,83}, y el parámetro que menos se altera con la edad es el recuento y concentración espermática⁸⁴. Por lo tanto es presumible que fue durante este periodo que se trastornó en alguna medida el potencial fértil de los trabajadores por el resto de su vida sexual y reproductiva. Esto lo podemos ver reflejado en el número de hijos en donde los de exposición indirecta tiene el doble de hijos en relación a los de exposición directa (ver tabla 1), y si se hace una relación con las estadísticas nacionales, el promedio de hijos por mujer en el área rural de Nicaragua entre los 45 y 49 años de edad es de 6 hijos y la tasa de fecundidad global para Nicaragua es de 5 hijos por mujer en el área rural Nicaragüense⁸⁵, como podemos observar en ambos grupos el promedio de hijos, según este estudio se encuentra por debajo de la media nacional. Al evaluar los años laborados observamos que el grupo expuesto directamente tiene 0.7 años más que el grupo de exposición indirecta (Ver tabla 1).



Comparación de Resultados de los seminogramas.

Para este estudio se tomaron de referencia los resultados de dos seminogramas realizados a los ex trabajadores pertenecientes tanto al grupo de



exposición directa como al de exposición indirecta. De cada seminograma se evaluaron los cuatro parámetros principales (recuento, motilidad, vitalidad y morfología espermática), estos parámetros determinan la calidad de los espermatozoides eyaculados por el hombre. En el recuento espermático

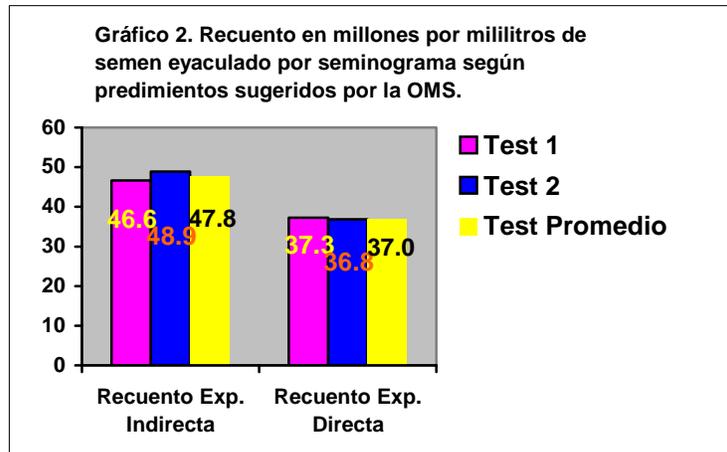
expresado en millones por mililitro de semen eyaculado (mill/ml), el promedio en general fue 10.8 mill/ml. mayor en el grupo de exposición indirecta que en el grupo de expuestos directamente. La motilidad, vitalidad y morfología espermática fue de mejor calidad en el grupo de exposición indirecta que en el de exposición directa (Ver gráfico 1). En general observamos que los parámetros estudiados de forma comparativa entre ambos grupos se manifiestan con una tendencia que muestra a los expuestos directamente con un mayor daño. Los detalles de los parámetros estudiados en el presente trabajo y las comparaciones entre el primer y segundo seminograma en el grupo de exposición directa y de exposición indirecta se pueden observar en los gráficos 2, 3, 4, y 5. Resulta difícil hacer una comparación de los parámetros seminales que determinan la calidad seminal de los extrabajadores bananeros, con la población general Nicaragüense o Centroamericana, ya que hasta el momento no se cuenta con estadísticas sobre los valores promedio en los parámetros seminales de hombres en edad reproductiva. En el gráfico número 2, observamos separadamente el recuento espermático de los otros parámetros estudiados en los seminogramas realizados a cada uno de los pacientes en estudio, según los parámetros de la OMS descritos en su manual en el año 1999. La concentración espermática se considera normal



si el número de espermatozoides es superior a los 20 mill/ml y menor a los 200 mill/ml,

El promedio obtenido en el presente estudio para los extrabajadores bananeros expuestos directamente fue de 37 mill/ml y para los expuestos indirectamente es mayor en 10.8 mill/ml, los dos test realizados en cada grupo del estudio se encuentran con valores muy similares, según estudios poblacionales

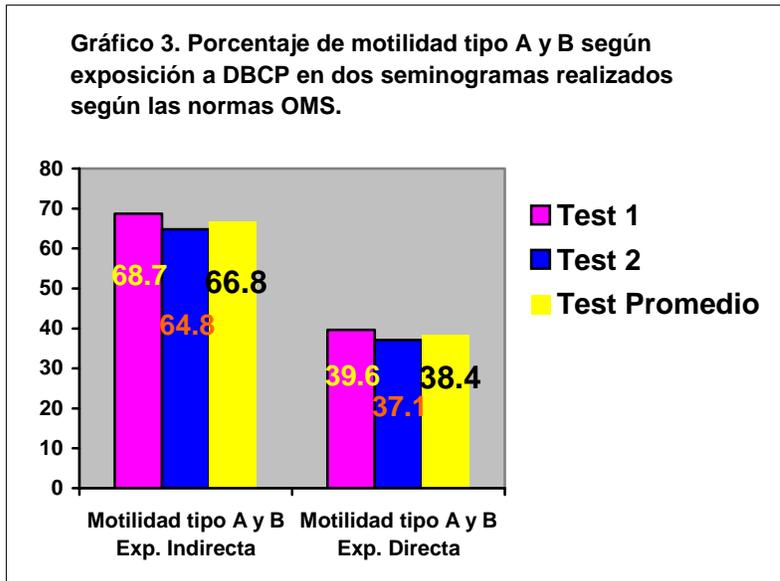
realizados en ciertos países Europeos (Francia y el Reino Unido entre otros) y Estados Unidos (USA), el promedio para Francia en el año 1991 fue de 60 mill/ml⁸⁶ y en USA oscila en los 66 mill/ml⁴⁷, cabe destacar que los estudios poblacionales



realizados en países desarrollados sobre el comportamiento de las concentraciones espermáticas en la población general ha ido en declive^(47, 87, 88, 89,90,91). Al relacionar estos resultados con los del presente estudio, podemos observar que en los extrabajadores bananeros expuestos indirectamente al DBCP tienen entre 12.2 y 18.2mill/ml menos que los porcentajes manejados en la población general de países desarrollados, y si analizamos el promedio de los expuestos directamente esta diferencia aumenta entre 23 y 29 mill/ml,, esto se puede deber al grado de exposición al DBCP el cual actúa como disruptor endocrino.



La motilidad espermática ha sido positivamente relacionada con las tasa de

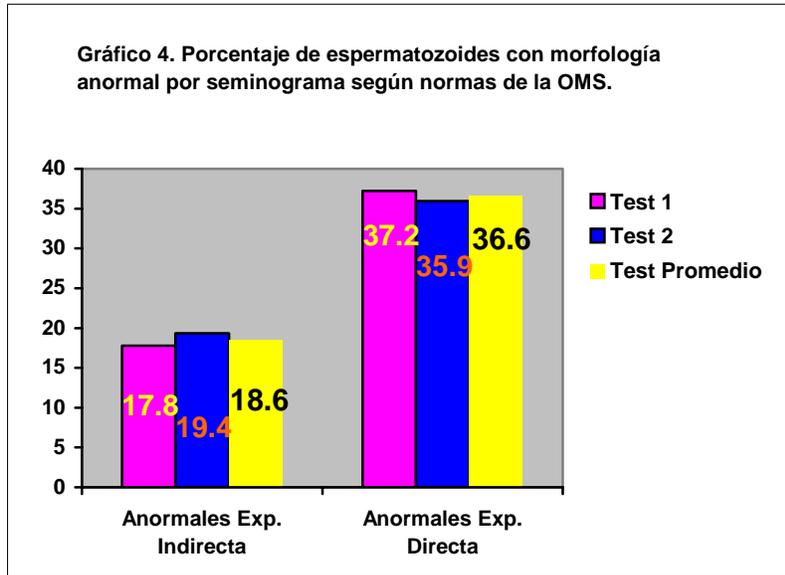


embarazo, el número de hijos vivos y la posibilidad de predecir positiva o negativamente el embarazo ^{92,93}, pero a su vez es un blanco en la calidad espermática cuando se esta expuesto a tóxicos que tienen por órgano

blanco el testículo, y más aun aquellos que tiene afinidad por el epidídimo ⁹⁴. Por ello es de vital importancia su estudio y evaluación en el seminograma de forma rutinaria ya que este parámetro sirve para evaluar el potencial fértil de hombres que tienen algún grado de infertilidad o que han estado expuestos a químicos. Para la realización de la presente tesis se utilizaron los parámetros OMS, obteniendo una diferencia marcada entre el grupo de exposición indirecta, donde la suma de las categorías A y B en promedio fue de 66.8%, siendo casi la mitad de este porcentaje para los de mayor grado de exposición 38.4%. Al comparar estos datos con un estudio longitudinal realizado en USA durante Junio de 1986 y Febrero 1987, en trabajadores no expuestos a químicos o sustancias toxicas, el porcentaje de motilidad normal fue de 59.76% ⁹⁵, y otro estudio prospectivo donde se seleccionaron 210 parejas en edad reproductiva, sin antecedentes de infertilidad para estudiar la calidad del líquido seminal y que habían dejado de utilizar métodos anticonceptivo el rango de motilidad estuvo entre el 17 y 78%, con un promedio de 56.3% ⁹⁶. Estos porcentajes están por debajo del promedio de aquellos trabajadores que tuvieron un menor grado de exposición, pero tienen sobre un 17.9% más que los trabajadores que estuvieron en mayor contacto con el DBCP.



Las características morfológicas de los espermatozoides ha sido utilizada rutinariamente en la elaboración de los espermogramas para evaluar la calidad seminal del hombre, pero desde sus inicios ha sido muy difícil y controvertida su clasificación. Es por ello desde los años 50's se han realizados esfuerzos



por lograr la aceptación de un estándar internacional para su aplicación en los laboratorios de investigación a nivel internacional^{97, 98,99,100,101}. Con el avance de las nuevas tecnologías se han desarrollado diversos sistemas de análisis por imagen computarizada^{102, 103, 104}. En el presente reporte se trabajó según los parámetros de la OMS, y como podemos observar los trabajadores bananeros expuestos directamente al DBCP presentan mayor grado de anormalidades, Al comparar estos hallazgos con un estudio elaborado en diferentes ciudades europeas (Copenhague, París, Edimburgo, y Turku) donde se evaluó la calidad seminal de hombres comprendidos entre los 20 y 45 años de edad y con 92 horas de abstinencia sexual. Allí se reveló una morfología normal oscilante entre el 49 y 52% según los países en estudio¹⁰⁵. Estos resultados son de peor pronóstico en comparación con los nuestros.



Evaluación de Exposición al DBCP:

Se calcula que en la década de 1970, aproximadamente 6,400 personas laboraban cada año en las 16 principales fincas bananeras en el occidente de Nicaragua. Todas estas personas estuvieron expuestas a la acción del DBCP en su organismo debido a las diferentes funciones que realizaban durante sus labores

Tabla 2. Frecuencia de Alteraciones del Espermiograma por grupo de exposición a DBCP.

Efecto	Exp. Directa		Exp. Indirecta	
	No.	%	No.	%
Azoospermia				
Si	21	7.0%	4	4.0%
No	279	93.0%	96	96.0%
Oligozoospermia				
Si	74	24.7%	13	13.0%
No	226	75.3%	87	87.1%
Astenozoospermia				
Si	203	67.7%	56	56.0%
No	97	32.3%	44	44.0%
Teratozoospermia				
Si	63	21.0%	18	18.0%
No	237	79.0%	82	82.0%
Necrozoospermia				
Si	244	81.3%	61	61.0%
No	56	18.7%	39	39.0%
Alguna alteración del Seminograma				
Si	273	91.0%	72	72.0%
No	27	9.0%	28	28.0%
Total	300	100.0%	100	100.0%

de campo. Uno de los principales efectos conocido del DBCP, estudiado y muy bien sustentado por la literatura mundial es como tóxico testicular, causando azoospermia y oligozoospermia en las personas^{5,6,7,9,61,69,70,74,76,77,} y en animales de experimentación^{72,74,77,} expuestas al mismo. En este estudio se ha demostrado que hay una relación directa entre la exposición a DBCP y alteraciones en los parámetros seminales evidenciados en los dos seminogramas realizados a cada uno de los individuos

participantes (Ver tabla 2 y 3) y que estos trastornos han persistido luego de 25 años de desaparecida la exposición. En relación a la azoospermia encontrada en el 7% del grupo de exposición directa, y la oligozoospermia en el 24.7% del mismo grupo se puede explicar por la toxicología del DBCP que ya ha sido descrita y que se manifiesta por la lesión o muerte de las espermátogonias o



células madres, y la hipertrofia de las células de Sertoli, sumándosele el daño por sobre estimulación de las células de Leydig. Esto ha sido demostrado tanto en personas expuestas ¹⁰⁶, luego del estudio de biopsias de testículo y en animales de experimentación ¹⁰⁷.

La motilidad espermática es adquirida luego de su tránsito por el epidídimo, y el conjunto de transformaciones que ocurren durante este tránsito es conocido como maduración espermática. Ya que al momento que el espermatozoide deja el testículo, éste no tiene movimiento propio, ni es capaz de reconocer y fertilizar el óvulo. Dentro del tiempo que dura el ciclo de la espermatogénesis, el espermatozoide pasa entre 1 y 14 días en el epidídimo, proporcionándole éste el ambiente adecuado, y aportando muchas de las sustancias que el espermatozoide necesita para fertilizar el óvulo, además de la protección brindada por la barrera hemato epididimaria de las sustancias inmunológicas, solutos e iones. En contraste con la toxicidad testicular, la toxicidad post-testicular sobre los espermatozoides que han dejado la rete testis parece ser menos frecuente. Se ha visto en animales de experimentación que los espermatozoides son más resistentes al daño de su ADN luego de altas dosis de radiación ionizante, que las células germinales intratesticulares ¹⁰⁸. Se conoce que los plaguicidas inhibidores de la colinesterasa producen alteraciones en los parámetros seminales, y dentro de estos, la motilidad espermática ¹⁰⁹. También se ha observado en estudios experimentales con animales que el uso de fármacos tan conocidos como los nitroimidazoles, pueden alterar la motilidad espermática inhibiendo la maduración espermática en el epidídimo ¹¹⁰. En este trabajo se encontró que la motilidad espermática en el grupo de exposición directa fue afectada un 11.1% más que en los del grupo de exposición indirecta. Resultado que es difícil de comparar con otros grupos o estudios porque hasta el momento no se encontró alguno que hiciese una valoración entre exposición al DBCP y motilidad espermática. Se desconoce si este parámetro ha sido de importancia para otros autores. Nuestros trabajos revelan una evidente relación directa entre exposición a DBCP y alteraciones en la motilidad del espermatozoide. Lo que no



se ha podido conocer es el mecanismo por medio del cual este tóxico produce la alteración durante el tránsito de los espermatozoides por el epidídimo, cómo los metabolitos de éste atraviesan la barrera hemato-epididimaria o si estos mismos llegan a través del líquido testicular que alcanza el epidídimo.

La morfología espermática ha sido reconocida como un indicador del potencial fértil del espermatozoide humano, y ahora con la recién introducción de las nuevas técnicas de micro fertilización se ha proveído a la medicina de la reproducción de un mejor acceso a la morfo-función del espermatozoide. Esta posibilidad puede ser utilizada para estudiar la relación entre calidad seminal y fertilidad del hombre. La teratozoospermia es una condición muy heterogénea que comprende alteraciones en la forma de los diferentes componentes del espermatozoide. Existe una íntima relación entre las alteraciones de la forma y el potencial fértil porque la estructura del espermatozoide maduro provee una mejor organización para sus funciones. La teratozoospermia se debe entender como la combinación de anomalías en la forma que corresponden a la vez con alteraciones en la función del espermatozoide. Tenemos así que una anomalía en la cabeza del espermatozoides puede producir una alteración en la organización y función de la cromatina, la capa perinuclear, o el acrosoma, produciendo ésto a la vez una alteración en el contenido nuclear del espermatozoide. Las alteraciones aisladas de la morfología espermática son muy poco frecuentes y acompañan generalmente a la oligozoospermia, astenozoospermia y necrozoospermia. Puesto que los espermatozoides salen así deformados del testículo, es difícil suponer que las anomalías se produzcan a otros niveles, como sería el epidídimo o resto de la vía seminal. Este trabajo reveló una relación directa entre la exposición a DBCP y la alteración de la morfología espermática, aunque el riesgo relativo de este parámetro es menor que los demás evaluados. El grupo de exposición directa presentó solamente un 3% más de alteraciones en relación al grupo de exposición indirecta. Es difícil hacer una relación con otros estudios ya que hasta el momento no se ha encontrado alguno que haga una relación entre la exposición al DBCP y la presencia de



teratozoospermia. Otra interrogante que surge es que si estas malformaciones se corresponden con alteraciones de su contenido cromosómico, si son defectos de las divisiones celulares que tienen lugar durante la espermatogénesis o, posteriormente durante la espermiogénesis.

La necrozoospermia es una de las alteraciones seminales que se encuentra por lo general asociada a otras alteraciones. Considerada la menos frecuente de todas pero en sí es la que puede alterar con más intensidad el potencial fértil del hombre, ya que un paciente necrozoospermico severo o total es comparable a un paciente azoospermico, ya que aunque presente valores de recuento y morfología dentro de los parámetros normales, según la OMS, los espermatozoides presentes carecen de vitalidad y por lo tanto de motilidad. Está relacionada con infecciones de vías seminales, principalmente a nivel de epidídimo, o próstata por bacterias como la Chlamydia trachomatis y Escherichia coli, notándose en estos casos mejoría luego de la administración de tratamiento antibiótico adecuado ¹¹¹. La presencia de células inflamatorias en el líquido seminal examinado puede orientar hacia este diagnóstico. En el presente trabajo encontramos que la necrozoospermia se presentó en un 81.3% de las personas del grupo de

Tabla 3. Medición del riesgo de alteraciones del espermiograma por exposición a DBCP.

Alteración Espermiograma	RR	Intervalo RR 95% de confianza	Valor de P
Azoospermia	1.75	0.62 – 4.98	0.2837334
Oligozoospermia	1.90	1.10 – 3.27	0.0144438
Astenozoospermia	1.21	1.0 – 1.46	0.0346696
Teratozoospermia	1.17	0.73 – 1.87	0.5184740
Necrozoospermia	1.33	1.13 – 1.57	0.0000358
Alguna de las Alteraciones	1.26	1.11 – 1.44	0.0000018

exposición directa, o sea, 21.3% más que en los de exposición indirecta. Este es un dato que nos ha resultado difícil de interpretar desde diferentes puntos de vista, ya que hasta el momento no se encontró estudio



alguno que relacione esta alteración seminal con la exposición a DBCP. Además que no poseemos dato alguno acerca de la presencia o no de infección de vías seminales o prostatitis en estos individuos.

Posibles sesgos del estudio:

Entre los posibles errores o sesgos que se pudieron dar dentro del presente estudio tenemos el sesgo aleatorio el cual se pudo haber producido al seleccionar la muestra probabilística de la población, pero por la falta de datos estadísticos poblacionales relacionados con la exposición al DBCP y el análisis y evaluación de seminogramas en la población nicaragüense, se decidió trabajar con el casi 10% del total de población expuesta al DBCP en la década de 1970 que es de aproximadamente 6,400 extrabajadores de las principales fincas cultivadoras de banano en la época, siendo éstos escogidos aleatoriamente. Con relación al análisis e interpretación de las muestras de semen, se entrenó al personal de laboratorio para la realización de los seminogramas de acuerdo a los parámetros de la OMS, según manual publicado en el año 1999. Los encargados del análisis de las muestras en los dos laboratorios clínicos participantes, son Licenciados en Bioanálisis Clínico, teniendo como meta 15 a 20 por día. El análisis e interpretación de los resultados fue hecho por un médico, capacitado a través del Programa Latinoamericano de Capacitación e Investigación en Reproducción Humana (PLACIRH), en el Laboratorio de Biología de la Reproducción, Facultad de Medicina, Universidad de Chile. También se aplicó para controlar estadísticamente ambos sesgos el cálculo de Riesgos Relativos (RR). Esto debido a las características especiales del diseño elaborado para dicha investigación. Con relación al sesgo sistémico, el cual consiste en la inclinación que el o los autores podrían adoptar en la interpretación de la información, se trató de controlar por medio del correcto manejo de criterios de inclusión y exclusión, y disminuir el sesgo de selección a su mínima expresión para el estudio, esto con el objetivo de mantener lo mejor posible la validez interna. En relación al sesgo de clasificación se trató de reconocer en todo momento la exposición al DBCP de forma directa o



indirecta, esto debido a la manera de cómo se aplicó el tóxico en las plantaciones de banano, en donde se utilizaban las cañerías de agua potable para la realización del riego, sumándosele a esto las propiedades volátiles del tóxico; se puede presumir que toda persona extrabajadora de las bananeras estuvo expuesta en algún grado mayor o menor. El inconveniente en este diseño para controlar este sesgo, fue que dicho contacto con el químico fue realizado hace más de veinte años, así que la encuesta y ficha de recolección de la información fue la única manera de poder controlar el sesgo de memoria por parte de los participantes, los cuales proporcionaban la información sobre las actividades laborales realizadas en dichas fincas bananeras. Por ultimo tenemos el sesgo de confusión. Este se trató de limpiar por medio de la entrevista médica, tratando de detectar al momento de ser entrevistado el trabajador si éste estuvo expuesto en su vida laboral pasada a otros tóxicos distintos al DBCP o medicamentos que pudieran influir en la reproducción humana masculina en cualquiera de sus niveles, evitando así la influencia de estas sustancias en los resultados obtenidos.



CONCLUSIONES: Casi todos los estudios sobre el efecto del DBCP en la espermatogénesis, se han centrado en el recuento espermático, donde se describe la azoospermia y la oligozoospermia como los hallazgos más frecuentes y casi únicos en los pacientes expuestos al tóxico. No hemos encontrado hasta este momento estudios o referencias sobre lo que sucede con los otros parámetros seminales como la motilidad, morfología y vitalidad. Parámetros que fueron examinados y descritos en el presente trabajo, encontrándose una relación directa entre la exposición al DBCP y la aparición de estos trastornos, ya sean aislados o combinados. Sabemos que las alteraciones pueden deberse a múltiples patologías propias del aparato genital masculino o debido también a presencia de enfermedades sistémicas; pero llama la atención la relación causal entre la exposición y la presencia de estas alteraciones. Hacemos nuestras propias apreciaciones, ya que carecemos de otros estudios similares para realizar la comparación debida pero se concluye que a largo plazo la exposición directa al DBCP ocasionó disminución de la potencialidad fecundante del semen en esos varones.

Recomendaciones: el registro de Agroquímicos. Como dependencia del MAG, y en conjunto con el MITRAB, Ministerios de Recursos Naturales y del Ambiente, MINSA, Dirección de Control de Sustancias Tóxicas y Desechos; y en base a lo antes expuesto en este trabajo, debería tener en consideración lo siguiente:

- 1- Prohibir la importación de químicos si estos no han presentado estudios sobre la inocuidad de los mismos o que han sido prohibidos en otros países por haberse demostrado ser dañinos para la salud humana y al ecosistema.
- 2- Partiendo de la actual globalización mundial y tratados de libre comercio, promover una revisión y actualización de la Ley Básica para la Regulación y Control de Plaguicidas, Substancias Tóxicas, Peligrosas y Otras Similares



BIBLIOGRAFÍA

1. **Vigilancia Sanitaria de Plaguicidas:** Experiencia de PLAGSALUD en Centro América. Washington, D.C.: OPS © 2004.
2. **Instituto Nicaragüense de Estadísticas y Censos. 2006**
3. **Perfil de exposición de los trabajadores vinculados a plaguicidas.** Noviembre 1996. MINSA. Chinandega. Nicaragua.
4. **Boletín Epidemiológico e Informativo. Programa de Plaguicidas.** 1995. No. 10 año V. MINSA. Nicaragua-OPS-OMS.
5. **Toxicologic Investigations of 1,2-Dibromo-3-chloropropane.** T Torkelson, S Sadek, V Rowe, J Kodama, H Anderson, G Lozuvam and C Hine. J. Toxicol. Appl. Pharmacol Vol 3: 549-559. 1961
6. **Infertility in Male Pesticide Workers.** D Whorton, M Krauss, S Marshall and T. Milby. Lancet Vol 2(8051):1259-1261. 1977.
7. **Dibromochloropropane and its effect on testicular function in man.** L Lipshultz, C Ross, D Whorton, T Milby, R Smith, and R Joyner. J Urol. Oct. Vol 124(4):464-468. 1980.
8. **Sperm Count Depression in Pesticide Applicators Exposed to Dibromochloropropane.** R Glass, R Lyness, D Mengle, K Powell, E Powell and E. Kahn. Am. J. Epidemiol. Vol 109: 346-351.73, 1016-1625. 1979.
9. **Testicular Function in DBCP exposed pesticide workers.** D Whorton, TH Milby, RM Krauss, and HA Stubbs. J Occup Med Vol 21:161-166. 1979.
10. **Conceptos generales y organización de una unidad de reproducción Humana.** Cap.2. J. M. Pomerol. Práctica Andrológica. José María Pomerol Monseny, José Luis Arrondo Arrondo. 1994. Barcelona: 14-19. Ediciones Científicas y Técnicas, S.A. MASSON. Salvat Medicina.
11. **Scope and Goals of Andrology** Cap. 1 E. Nieschlag. Andrology, Male Reproductive Health and Dysfunction, S. Nieschlag, Berling 2001: 1-7, Springer-Verlag Berlin Heidelberg New York.
12. **¿Cómo se define la infertilidad masculina? ¿Cómo se diagnostica? Epidemiología, causas, estudio (historia, examen físico, laboratorio).** Cap. 15. Rj. Rj. Sherins. Manuel de Andrología. Sociedad Americana de Andrología. 1994: 48-5. Sociedad Americana de Andrología.



13. **Panorámica del Factor Masculino.** Cap. 26. Rosario Tapia Serrano. Medicina Reproductiva. Efraín Vásquez Benítez, Dr. Sergio Téllez Velasco, DR. Carlos Hinojosa y Ríos, México, 2003: 205-209. El Manual Moderno. 2ª edición.
14. **Esterilidad Masculina de Causa Genética.** Cap. 36. J. Egozcue. Reproducción Humana. J. Remohí, A. Pellicer, C. Simón, J. Navarro. Madrid. 2003: 309-311. McGRAW-HILL-Interamericana de España, S.A.U. Primera Reimpresión.
15. **Autoinmunidad.** Cap. 26. Lluís Bassas Práctica Andrológica. José María Pomerol Monseny, José Luis Arrondo Arrondo. 1994. Barcelona: 228-233. Ediciones Científicas y Técnicas, S.A. MASSON. Salvat Medicina.
16. **Disorders of Sperm Deposition.** Cap. 10 H. van Ahlen, L. Hertle. Andrology, Male Reproductive Health and Dysfunction, S. Nieschlag, Berling 2001: 191-222. Springer-Verlag Berlin Heidelberg New York.
17. **Hormonal regulation of the testis.** Cap 7. Huhtaniemi I, Toppari J. Male Reproduction. A Multidisciplinary Overview. Martínez-García F, Regadera J (eds). 1998: 67-80 Madrid, Churchill Communications Europe España.
18. **Physiology of Testicular Function.G.F.** Cap. 3 Weinbauer., J. Gromoll., M. Simoni., E. Nieschlag. Andrology, Male Reproductive Health and Dysfunction, S. Nieschlag, Berling 2001: 23-55. Springer-Verlag Berlin Heidelberg New York.
19. **Environmental Influences on Male Reproductive Health.** M.H. Brinkworth., D.J. Handelsman. Andrology, Male Reproductive Health and Dysfunction, S. Nieschlag, Berling 2001: 254-266. Springer-Verlag Berlin Heidelberg New York.
20. **Regulación Hormonal de la Función Testicular.** Gustavo F. González. Cap.3 Andrología. Fertilidad e Infertilidad. Gustavo F. González. Lima. Perú. 1992.35-47. Programa de Reproducción Humana. Organización Mundial de la Salud.. Instituto de Investigación de la Altura. Lima-Peru.
21. **Expresión of follicle-stimulating hormone receptor mRNA in tar testes and Sertoli cells.** L Heckert, MD Briswold. Mol Endocrinol Vol 5: 670-677. 1991.
22. **The role of follicle-stimulating hormone in controlling Sertoli cell proliferation in testes of fetal rats.** JM Orth. Endocrinology Vol 115:1248-1255. 1984.



23. **Proliferation of Sertoli cells in fetal and postnatal rats: a quantitative autoradiographic study.** JM Orth. Anat Rec. Vol 203: 485-492. 1982.
24. **Evidence from Sertoli-depleted rats indicates that spermatid number in adults depends on numbers of Sertoli cells produce durin perinatal development.** JM Orth, GL Gunsalus, and AA Lamperti. Endocrinology Vol 122:787- 794. 1988.
25. **Follicle-stimulating hormona stimulates espermatogenesis in adult monkey.** Van Alphen MMA, Van De Kant HJG, De Rooij DG. Endocrinology Vol 123: 449.1455. 1988.
26. **Is testosterone involved in the initiation of spermatogenesis in humans? A clinic pathological presentation and physiological considerations in four patients with Leydig cell tumors of the testis or secondary Leydig cell hyperplasia.** HE Chemes, T Pasqualini, MA Rivarola, and A Bergada. Int J Androl Vol 5:239-245. 1982.
27. **Hormonal control of human spermatogenesis.** AM Marsumoto, H Burger, C Kretser. The Testis New York, Raven Press. 2ns Edition. 1989: 181-196.
28. **Cell interactions during the seminiferous epithelial cycle.**Parvinen M, Vihko KK, Toppari J. Int Rev Cytol Vol 104: 115-151. 1986.
29. **Aparato Genital Masculino.** Cap 21. Histología. Texto y Atlas con Biología Celular y Molecular. M. Ross. G. Kaye. W. Pawlina. Buenos Aires. 2004: Editorial Médica Panamericana.
30. **Órganos de la Reproducción. Órganos Reproductores Masculinos.** Cap. 22.Histología. Finn Geneser. Argentina. 2000: 638-663. Editorial Médica Panamericana.
31. **Espermatogénesis:conceptos básicos.** M. Gil Salom, J. Bellver, J. L. Romero, L. P. Rossal, A. Gutiérrez, E. Escudero, C. Simón, A. Pellicer y J. Remohí. Cap. 31. Reproducción Humana. J. Remohí, A. Pellicer, C. Simón,J. Navarro. Madrid. 2003: 273-2778. McGRAW-HILL-Interamericana de España, S.A.U. Primera Reimpresión.
32. **Follicle-stimulating hormone and the regulation or testosterone secretion in rabbit testis.** BH Jonson, and L Swing. Science Vol 173: 635-637. 1971.
33. **FSH. Evidence of its mediating role on testosterone secretion in cryptorchidism.** P Sizonenko, A Cuendet, and L Daumier. J. Clin Endocrinol Metab Vol 37: 68-73. 1973;



34. **Testosterone synthesis and adenylate cyclase activity in the early human fetal testis appear to be independent of human chorionic gonadotropin control.** R Word, F George, J Wilson, and B Carr. *J Clin Endocrinol Metab* Vol 69: 204-208. 1988.
35. **Intratesticular regulation of Leydig cell function.** Papadopoulos V. Cap 9. *Male Reproduction. A Multidisciplinary Overview.* Martinez-García F, Regadera J (eds). 1998: 97-111 Madrid, Churchill Communications Europe España.
36. **Intratesticular factors and testosterone secretion.** R Sharpe, DG Doogan, and I Cooper. *Endocrinology* Vol 119: 2089-2096. 1986.
37. **Involution of human fetal Leydig cells. An immunohistochemical, ultrastructural and quantitative study.** J Codesal, J Regadera, M Nistal, J Regadera-Sejas, and R Paniagua. *J Anat* Vol 172: 103-114. 1990.
38. **A quantitative morphological study of human Leydig cells from birth to adulthood.** M, Nistal, R, Paniagua, J Regadera, L Santamaría, and O Amat. *Cell Tissue Res* Vol 246: 229-236. 1986.
39. **Leydig cells.** Christensen AK. *Handbook of Physiology Male Reproductive System.* Hamilton DW, Greep RO. Baltimore. 1975; vol. 5:57-94. Williams & Wilkins.
40. **The fine structure of the testicular interstitial cells in men of normal androgenic status.** De Kretser DB. *Z Zellforsch* 1967; 80: 594-609.
41. **Studies on the fine structure of the mammalian testis. The human interstitial tissue.** D Fawcett and M Burgos. *Am J Anat* Vol 107:245-269. 1960.
42. **Site of action of androgens and follicle stimulating hormone on cells of the seminiferous tubule.** Fritz IB. *Biochemical Actions of Hormones.* Litwack G. New York. Academic Press 1978: 249-281.
43. **Regulation of seminiferous tubular function by FSH and androgen.** V Hansson, S Weddington, W McLean, A Smith, S Nayfeh, F French, and E Ritzén. *J Reprod. Fertil* Vol 44: 363-375. 1975.
44. **Androgen affects on Sertoli cells.** MC Mill. *Int J Androl* Vol 13: 123-124. 1990.
45. **Development and regulation of growth and differentiated function in human and subhuman primate fetal gonads.** J Rabinovici, and R Jaffe. *Endocr. Rev.* Vol 11: 532-557. 1990.



46. **Regulation of spermatogenesis.** R Sharpe. The Physiology of Reproduction. Knobil E, Neill JD. New York. 1994: 1363-1434. Raven Press. 3er. Edición.
47. **Evidences of decreasing quality of semen during the past 50 years.** E Carlsen, A Guivercman, N Keidin, and N Skakkeback. British Medical Journal. Vol 305: 322-327.1992.
48. **Efecto de dosis única de un insecticida órgano fosforado, Parathion, en la espermatogénesis de ratón.** (1998). Paredes, V. Msc. Tesis. Escuela de Medicina de la Universidad de Chile. 46 pp. Santiago de Chile. Revista Chilena de Anatomía. 2000.
49. **Pesticides and Health in the Central American Isthmus.** PAHO. WHO. L, Galvao., J, Escamilla., S, Henao., E, Loyola., C, Castillo., P, Arbelaez. December 2002.
50. **Association of semen quality and occupational factors: comparison of case-control analysis and analysis of continuous variables.** P.L. Bigelow, J. Jarrel. Murray, R. Young, Thomas J, Keefe and Edgar J. Fertility and Sterility, Vol. 69, Issue I, pag.11-18. January 1998.
51. **Agropesticidas and testicular damage.** E. Bustos-Obregón, M. Valenzuela-Estrada, M. Rojas. Cap. 20 Male Reproduction. A Multidisciplinary Overview. Martinez-García F, Regadera J (eds). 1998: 97-111 Madrid, Churchill Communications Europe España.
52. **Contribution of environmental factor to the risk of male infertility.** A Olivas, A Spira, and L Multigner. Human Reproduction. Vol. 16(8):1768-1776. 2000.
53. **The impact of endocrine disruptors on oocyte competente.** P. Pocar, T.A.L. Brevini, B. Fischera and F. Gondolfi. Reproduction. Vol 125: 313- 325. 2003.
54. **Developmental effects of endocrine-disruption chemical in wildlife and humans.** T Colborn, F vom Saal, and A Soto. Environmental Health Perspectives Vol 101: 378-384. (1993).
55. **Occupational exposure to estrogens-problems and approaches.** Zaebs, D.D., Tanaka, S and Haring, M. Estrogens in the Environment. Edited by J.A. McLachlan. New Cork: Isevier/North-Holland, pp. 377-389.1980.
56. **Are problem with male reproductive health caused by endocrine disruptions?** M Joffe. Occup Environ Med. Vol 58: 281-288. 2001.



57. **Endocrine disrupting pesticides.** World Wide Fund of Nature Pesticide Action Network UK: (<http://217.154.68.186/pestnews/actives/endocrine.htm>)
58. **Evaluación del Componente de Salud del Programa Uso Seguro y Racional de Plaguicidas.** M Corriols, y F. Rivas. Ministerio de Salud de Nicaragua (MINSa). 1992.
59. **Intoxicaciones Agudas por plaguicidas en Nindirí Masaya, Nicaragua en 1981-1991. Monografía:** R Castillo, y M Manzanares. Universidad Nacional Autónoma de Nicaragua (UNAN-Managua).
60. **Toxicological Profile for 1,2-Dibromo-3-chloropropane.** Agency for Toxic Substances and Disease Registry U.S. Public Health Service. Sept. 1992.
61. **Fichas técnicas de plaguicidas a prohibir o restringir incluidos en el acuerdo No. 9 de la XVI Reunión del Sector Salud de Centroamérica y República Dominicana (RESSCAD).** Oscar Nieto Z. OPS. OMS. PLAGSALUD. San José, Costa Rica. Julio 2001.
62. **1, 2-dibromo-3-chloropropane in drinking water.** California Public Health Goal (PHG) February 1999.
63. **List of Drinking Water & MCL.** Julio 2002. <http://www.epa.gov/safewater/mcl.htm/>.
64. **Consumer Factsheet.** On: Dibromochloropropane. EPA <http://www.epa.gov/safewater/dwh/c-soc/dibromoc.html>
65. **Pueblos.** Revista de Información y Debates. Edición Digital. 15 Junio 2006.
66. **Revista Envío.** Edición Digital. No. 279. Junio 2005.
67. **Víctimas del Nemagón.** Reportaje Especial. José Adán Silva Mendieta. 2003. Nicaragua.
68. **Suppressive affect of 1,2,dibromo-3-chloropropane on Human Spermatogenesis.** G Potashnik, N Ben-Aderet, R Israeli, I Yanai-Inbar and I Sober. Fertil. Steril. Vol 30:444-447. 1978.
69. **Dibromochloropropane (DBCP): A review.** Babich and K.L. Davis. G Stotzky Environmental Law Institute. Toxic Substance Program.



70. **Exposición de Trabajadores al 1,2,dibromo-3- chloropropane (DBCP).** Ministerio de Salud de los Estados Unidos de América. Sistema de Higiene y de Salud Laboral. Boletín Oficial de Leyes y Regulación Federal (Federal Register Sept. 1977.
71. **Factores tóxicos, medicamentosos y laborales.** Cap. 28. S. Marina. Práctica Andrológica. José María Pomerol Monseny, José Luís Arrondo Arrondo. 1994. Barcelona: 228-233. Ediciones Científicas y Técnicas, S.A. MASSON. Salvat Medicina.
72. **In Vitro Toxicity of 1, 2, Dibromo-3-chloropropane (DBCP) in Different Testicular Cell Types from Rats.** C Bjorge, R Wiger, J Holme, G Brunborg, R Andersen, E Dybing, and E Soderlund. Department of Environment Medicine, National Institute of Public Health. Oslo, Norway.
73. **Reproductive effects of Dibromochloropropane.** M Kharrazi, G. Potashnik and J. R. Goldsmith. *Isr. J. Med. Sci.* Vol 16: 403-406. 1980.
74. **Age-dependent differences in the effects of 1,2,dibromo-3-chloropropane (DBCP) on Fertility, Sperm count, Testicular Histology and Hormonal Profile in rats.** Sod, Moriah UA., CEMT D., Potashnik G., Kaplanski J. Department of Biology. Faculty of Natural Sciences. Ben Gurion University of the Negev. Beer Sheva/Israel.
75. **DBCP and testicular effects in chemical workers: an epidemiological survey in Midland, Michigan.** D Egnatz, M Ott, J Townsend, R Olson, and D Johns. *J Occup Med.* Vol 22(11):727-732. 1980 Nov.
76. **Effects of Dibromochloropropane Upon Diurnal Variations of Gonadotropins and Androgens.** Cortes Gallegos, G Castañeda, R Alonso, H Arellano, C Cervantes and A Parra. *J Andro* Vol 1(6): 277-280. 1980.
77. **Effect of Dibromochloropropane (DBCP) on the hormone receptors of the male rat reproductive system.** S Yoshida, H Yamada, I Sugawara, and K Takeda K. *Biosci Biotechnol Biochem* Vol 62:479-483. 1998.
78. **Tratamiento de la Menopausia.** Cap. 32. Tratado de Ginecología de Novak. H.W. Jones /G.S. Jones. México. D.F. Última Edición. Nueva Editorial Interamericana.
79. **Testicular volume in relation to hormonal indices of gonadal function in community-dwelling elderly men.** A Mahmoud, S Goemaere, Y El-Garem, I Van Pottelbergh, F Comhaire, and J Kaufman. *J Clin Endocrinol Metab* Vol 88:179-184. 2003.



80. **Effects of aging on male fertility?** E Plas, P Berger, M Hermann, and H Pfluger. *Andrología*. Volu 34:116. Abril 2002
81. **Effects of male age on semen quality an fertility: a review of the literature** A Sharon, B Kidd, And A Wyrobek. *Fertil Steril* Vol 75: 237-248. 2001.
82. **Quantitive effects of male age on sperm motion.** E. Slotter., T.E. Schmid., F. Narchetti., B. Eskenazi., J. Nath and A.J. Wyrobek. The Author 2006. Published by Oxford University Press on behalf of the European Society of Human Reproduction and Embryology.
83. **Comparison of semen quality in older and younger men attending an andrology clinic.** A. Jung, H-C. Schuppe, and W-B. Schill. *Human Reproduction* Vol 21(11):2868-2875. 2006.
84. **Fathers over 40 and increased faililure to conceive: the lessons of in vitro fertilization in France.** E de La Rochebrochard, and J de Mouzon,. Tha Apot,Francois;Thonneau, Patrick.pp 1420-1424.
85. **Instituto Nacional de Estadísticas y Censos (INEC). Encuesta Nicaragüense de Demografía y Salud (ENDESA).**Nicaragua, 2005.
86. **Decline in semen quality among fertile man in Paris during the past 20 years.** J Auger, J Kunstmann, F Czyglik and P Jouannet. *The New England Journal of Medicine* Vol 332 (5) 281-285. 1995.
87. **Changing parameters of donors' semen.** S Leto and F Frensilli. *Fertil Steril* Vol. 36: 766-770. 1981.
88. **Relation between number of immobile sperm and pregnancies obtained during a 20 years follow-up period.** E Bostofte, J Serup and H Rebee. *Andrologia* Vol 16:136-140.1984.
89. **Prognostic parameters in predicting pregnancy.** E Bostofte. *Acta Obstet Gynecol Scand* Vol 66:617-624.1987.
90. **Male factors and the likelihood of pregnancy in infertile couples. I. Study of sperm characteristics.** P Jouannet, B Ducot, D Feneux and A Spira. *Int J Androl* Vol 11:379-394. 1988.
91. **Association of sperm, vaginal cytology, and reproductive organ weight data with results of continuous breeding reproduction studies Swiss (CD-1) mice.** E Morrissey, JC Lamb, B Schwetz, JL Teague, and R Morris. *Fundam Appl Toxicol* Vol 11:359-371. 1988.



92. **Longitudinal study of semen quality of unexposed workers sperm motility characteristics.** S Schrader, T Turner and S Simon. Journal of Andrology. Vol 12(2): 126-131. 1991.
93. **Semen quality and human fertility: a prospective study with healthy couples.** M Zinaman, Ch. Brown, S Selevan and E Clegg. Journal of Andrology Vol 21(1): 145-153. 2000.
94. **Semen quality in 1000 men of known fertility and in 800 cases of infertile marriage.** J MacLeod. Fertil Steril Vol 2: 115-139. 1951.
95. **Morphologic evaluation of spermatozoa in different laboratories.** B Fredricson. Andrología Vol 11:57-61.1987.
96. **Comparison of laboratories conducting sperm morphology.** LJ Hanke. NIOSH report TA78-28. NIOSH. Cincinnati, OH ; 1981.
97. **Quantification of human sperm morphology and motility by means of semi automatic image analysis system.** A Schmassmann, G Mikuz, G Bartsch, and H Rohr. Microsc Acta Vol 82 :163-178. 1979.
98. **Integrated assessment of the motility, morphology, and morphometry of human spermatozoa.** DF Katz, JW Overstreet, and RJ Pelprey. INSERM Vol 103:97-100. 1981.
99. **Morphometric analysis of human spermatozoa.** SM Schrader, T Turner, B Hardin, R Niemeier, and J Burg. J Andol Vol 2:22.1984.
100. **Morphometric of spermatozoa using semiautomatic image analysis.** J Jagoe, P Washbrook and E Hudson. J Clin Pathol Vol 39:1347-1352. 1986.
101. **Automated semen analysis in large epidemiologic studies.** F DeStefano, J Annest, M Kresnow, M Flock and M Schrader. J Androl Vol 8:24. 1987.
102. **Sperm head morphometry as measured by three different computer systems.** T Turner, S Schrader, and S Simon. J Androl Vol 9:45. 1988.
103. **Quantification and classification of human semen morphology by C.A.I.A.** J Moruzzi, A Wyrobek, B Mayall, and B Gledhill. Fertil Steril Vol 50:142-152.1988.
104. **Longitudinal study of semen quality of unexposed workers: sperm head morphometry.** S Schrader, T Turner and S Simon. Journal of Andrology Vol 11(1):32-29. 1990.



105. **Regional differences in semen quality in Europe.** N Jorgensen, A Andersen, F Eustache, D Irvine, J Suominen, J Holm, AN Andersen, J Auger, C Cawood, A Horte, T Kold, P Jouannet, N Keiding, M Vierula, J Toppari, and N Skakkebaek
106. **The toxicology of 1,2-Dibromo-3-chloropropane (DBCP). A Brief Review.** D. Thau Teitelbaum. Int. J Occup Environ Health. 122-126. 1999.
107. **Dibromochloropropane inhibits spermatogonial development in rats.** M. Meistrich. G. Wilson, G. Shuttlesworth. K. Porter. Reprod Toxicol Vol. 17:263-271.2003.
108. **Immediate rearrangements of rats sperm chromosomes following in vivo irradiation.** S. Rousseaux, B. Sele, J. Cozzi, E. Cevret. Hum Repro Vol.8:903-907 1993.
109. **Perfil seminal en trabajadores expuestos a plaguicidas inhibidores de la colinesterasa.** L. Mármol, J. Fernández, B. Sanchez y Y Sirit. Invest. Clin Vol. 44 No.2 Maracaibo. Junio 2003.
110. **Effect of metronidazole, Ipronidazole and Dibromochloropropane on rabbit and human sperm motility and fertility.** Robert H. Foote. Reproduction Toxicology Vol. 16: 749-755.2002
111. **Transmission electron microscopy; immunocytochemical and fluorescence in situ hybridization studies in a case of 100% necrozoospermia: case report.** E. Morreti, B. Baccetti, . Collodel. Andrología. Vol. 38 No. 6: 233-238.2006



ANEXOS

EL ESTUDIO DE ALTERACIONES REPRODUCTIVAS MASCULINAS.

Iniciales:

Año en que nació

Edad en años al momento de la entrevista:

Edad en que inició a trabajar:

Fecha de elaboración de la historia:

Día Mes Año

Trabajos Realizados en su vida laboral

Lugar de Trabajo	Fecha	Trabajo Realizado	Observaciones

INFORMACIÓN ADICIONAL



HISTORIA DE FECUNDIDAD MASCULINA:

¿Tiene hijos propios? si no

¿Cuantos Hijos Propios Tiene?

Descripción del número, nombre completo, sexo, edad, adopción (si, no) y observaciones.

Nº	Nombre Completo Observaciones	Sexo	Año de Nacimiento	Adoptado
1		♂	□□-□□-□□□□	<input type="checkbox"/> si <input type="checkbox"/> no
2		♀	□□-□□-□□□□	<input type="checkbox"/> si <input type="checkbox"/> no
3		♂	□□-□□-□□□□	<input type="checkbox"/> si <input type="checkbox"/> no
4		♀	□□-□□-□□□□	<input type="checkbox"/> si <input type="checkbox"/> no
5		♂	□□-□□-□□□□	<input type="checkbox"/> si <input type="checkbox"/> no
6		♀	□□-□□-□□□□	<input type="checkbox"/> si <input type="checkbox"/> no
7		♂	□□-□□-□□□□	<input type="checkbox"/> si <input type="checkbox"/> no
8		♀	□□-□□-□□□□	<input type="checkbox"/> si <input type="checkbox"/> no
9		♂	□□-□□-□□□□	<input type="checkbox"/> si <input type="checkbox"/> no
10		♀	□□-□□-□□□□	<input type="checkbox"/> si <input type="checkbox"/> no



ANÁLISIS DEL SEMEN.

	Primer Análisis	Segundo Análisis	Tercer
Fecha:	() () () Día Mes Año	() () () Día Mes Año	() () () Día Mes
Año			
Duración de la abstinencia (días)	() () ()	() () ()	() () ()
Análisis de los espermatozoides			
Concentración (x10 ⁶ /ml)	() () () . ()	() () () . ()	() () () . ()
Motilidad (%)			
(a) Progr. Lineal Rápida	() ()	() ()	() ()
(b) Progr. Lineal Lenta o no lineal	() ()	() ()	() ()
(c) Motilidad no progresiva	() ()	() ()	() ()
(d) Inmóviles	() ()	() ()	() ()
Vitalidad (% vivos)	() ()	() ()	() ()
Morfología (% formas normales)	() ()	() ()	() ()
Prueba MAR o inmunológica	<input type="checkbox"/> si <input type="checkbox"/> no	<input type="checkbox"/> si <input type="checkbox"/> no	<input type="checkbox"/> si <input type="checkbox"/>
no			
Aglutinación	<input type="checkbox"/> si <input type="checkbox"/> no	<input type="checkbox"/> si <input type="checkbox"/> no	<input type="checkbox"/> si <input type="checkbox"/>
no			
Análisis del plasma seminal			
Volumen (ml)	() ()	() ()	() ()
Apariencia y consistencia	<input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Anormal	<input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Anormal	<input type="checkbox"/> Normal
<input type="checkbox"/> Anormal			
pH	() ()	() ()	() ()
Bioquímica	<input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Anormal	<input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Anormal	<input type="checkbox"/> Normal
<input type="checkbox"/> Anormal	() () ()	() () ()	() () ()
Leucocitos (x10 ⁶ /ml)	() () . ()	() () . ()	() () . ()
Células Germinales (%)	() () ()	() () ()	() () ()
Cultivo	<input type="checkbox"/> Post. <input type="checkbox"/> Neg.	<input type="checkbox"/> Post. <input type="checkbox"/> Neg.	<input type="checkbox"/> Post.
<input type="checkbox"/> Neg.			



hecho No hecho No hecho No

Clasificación del semen

Semen Normal	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Aspermia	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Azoospermia	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Oligozoospermia Severa	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Oligozoospermia	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Astenozoospermia	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Teratozoospermia	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Necrozoospermia	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Hipospermia	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

