

Calidad seminal y toxicidad de metales pesados y plaguicidas

Semen quality and heavy metal and pesticides toxicity

A qualidade do sêmen e toxicidade de metais pesados e pesticidas

Lidia Mínguez-Alarcón^a, Jaime Mendiola^a, Alberto M. Torres-Cantero^{a,b,c}

^a Departamento de Ciencias Sociosanitarias. Área de Medicina Preventiva y Salud Pública. Facultad de Medicina. Universidad de Murcia. España.

^b Servicio de Medicina Preventiva. Hospital General Universitario Reina Sofía. Murcia. España.

^c Campus Regional de Excelencia Mare Nostrum. Universidad de Murcia. España.

Cita: Mínguez-Alarcón L, Mendiola J y Torres-Cantero AM. Calidad seminal y toxicidad de metales pesados y plaguicidas. Rev salud ambient. 2014;14(1):8-19.

Recibido: 20 de enero de 2014. **Aceptado:** 26 de mayo de 2014. **Publicado:** 15 de junio de 2014.

Autor para correspondencia: Dra. Lidia Mínguez-Alarcón.

Correo e: minguez@um.es

Departamento de Ciencias Sociosanitarias, Área de Medicina Preventiva y Salud Pública, Facultad de Medicina, Universidad de Murcia, Campus de Espinardo, Murcia, España. Tel: +34 868-88-7149

Financiación: Fundación Séneca, Agencia de Ciencia y Tecnología, Región de Murcia y Ministerio de Economía y Competitividad, Instituto de Salud Carlos III.

Declaración de conflicto de intereses: Los autores declaran que no existen conflictos de intereses que hayan influido en la realización y la preparación de este trabajo.

Declaraciones de autoría. Todos los autores contribuyeron al diseño del estudio y la redacción del artículo. Asimismo, todos los autores aprobaron la versión final.

Resumen

La función reproductiva masculina se ha visto deteriorada significativamente en los últimos 50 años y dicha alteración podría estar relacionada con la exposición a diferentes tóxicos y contaminantes ocupacionales y ambientales. El objetivo de este trabajo es resumir el impacto de la exposición humana a metales pesados y plaguicidas sobre la función reproductiva masculina. La mayoría de los plaguicidas y metales pesados se consideran tóxicos reproductivos y podrían afectar negativamente al sistema reproductivo masculino debido al efecto alterador sobre el eje hipotálamo-pituitario-gonadal, o directamente afectando a la espermatogénesis, dando lugar a una alteración de la calidad seminal. Los efectos negativos de estos compuestos se han relacionado con los principales parámetros espermáticos (concentración, morfología y movilidad normal, volumen seminal y recuento total espermático), alteración del ADN espermático, así como con cambios en los niveles de hormonas reproductivas. El uso de algunas de estas sustancias ya está prohibido mientras que se continúa comercializando con otras. Sería recomendable una legislación más severa que impida cualquier exposición a este tipo de tóxicos debido a su confirmado efecto perjudicial sobre la salud reproductiva masculina.

Palabras clave: calidad seminal; metales pesados; plaguicidas; toxicidad.

Abstract

Male reproductive function has deteriorated significantly in the past 50 years and this change could be related to an exposure to occupational and environmental pollutants and toxicants. The purpose of this paper is to summarize the negative impact of human exposure to heavy metals and pesticides on the male reproductive function. Most pesticides and heavy metals are considered reproductive toxicants and may adversely harm the male reproductive system due to their disrupting effect on the hypothalamus-pituitary gland-gonads axis or by directly affecting spermatogenesis, resulting in impaired semen quality. The negative effects of these compounds have been linked to the main sperm parameters (concentration, normal morphology and motility, semen volume and total sperm count) and DNA sperm damage, as well as to changes in serum reproductive hormone levels. Some of these substances have already been banned, whereas others are still on the market. Stricter laws are needed to completely prevent exposure to these toxicants given their proven deleterious effect on male reproductive health.

Keywords: heavy metals; pesticides; semen quality; toxicity.

Resumo

A função reprodutiva masculina tem-se deteriorado significativamente ao longo dos últimos 50 anos e essa alteração pode estar relacionada com a exposição a diferentes tóxicos e contaminantes ocupacionais e ambientais. O objetivo deste artigo é resumir o impacto da exposição humana a metais pesados e pesticidas na função reprodutiva masculina. Considera-se que a maioria dos pesticidas e metais pesados tem um efeito de toxicidade reprodutiva e podem afetar negativamente o sistema reprodutor masculino, devido às alterações que provocam no eixo hipotalâmico-hipofisário-gonadal ou ao efeito direto na espermatogénese diminuindo a qualidade seminal. Os efeitos negativos destes compostos têm sido associados com os principais parâmetros do esperma (concentração, morfologia e mobilidade normal, volume seminal e contagem total de espermatozoides), alteração do ADN espermático, bem como as variações nos níveis de hormonas reprodutivas. O uso de algumas dessas substâncias já é proibido contudo outras continuam ainda a poder ser comercializadas. Seria aconselhável legislação mais rigorosa para evitar qualquer exposição a estes tóxicos devido ao seu efeito prejudicial confirmado na saúde reprodutiva masculina.

Palavras-chave: qualidade do sêmen; metais pesados; pesticidas; toxicidade.

INTRODUCCIÓN

La función reproductiva masculina se ha visto significativamente deteriorada durante los últimos 50 años¹, con un descenso de la concentración espermática más pronunciado en Europa (-2,3 %) respecto a Estados Unidos (-0,8 %) y a otros países (-0,2 %)².

Sin embargo, incluso en regiones próximas, existen importantes diferencias entre países. Así, en un estudio transversal realizado en el norte de Europa, hombres finlandeses y estonios presentaron mayor recuento total espermático, concentración y número de espermatozoides normales, respecto a hombres daneses y noruegos³. Estas variaciones han sido apoyadas además por otros estudios que también incluyeron a hombres no seleccionados en función de su fertilidad⁴⁻⁸. También parecen existir diferencias dentro de un mismo país. Swan et ál. encontraron que la concentración y movilidad espermáticas podrían verse reducidas en áreas semirurales y agrícolas, comparadas con áreas urbanas y con menos desarrollo agrícola⁹.

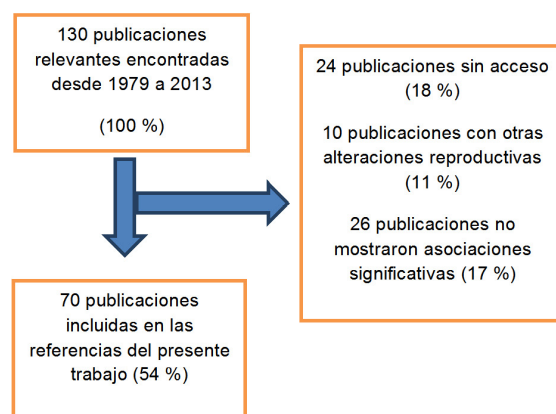
Las diferencias en calidad seminal podrían estar relacionadas con estilos de vida¹⁰⁻¹¹ o patrones dietéticos¹², exposiciones prenatales¹³⁻¹⁴ y exposiciones a tóxicos y contaminantes ocupacionales y medioambientales¹⁵⁻¹⁷.

El objetivo de este artículo es revisar el impacto de la exposición humana a metales pesados y plaguicidas sobre la función reproductiva masculina.

METODOLOGÍA

Se realizó una búsqueda bibliografía exhaustiva desde 1979 hasta 2013, con el fin de proporcionar un resumen del efecto perjudicial de metales pesados, plaguicidas y sustancias tóxicas relacionadas, sobre la calidad seminal humana (Figura 1). Se utilizaron los buscadores de PubMed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>) y Chocrane Library Central (<http://www.bibliotecaochrane.com/>) incluyendo los siguientes términos: *heavy metal*, *toxicity*, *pesticides*, *human semen quality*, *male reproduction*. Se seleccionaron únicamente los artículos que cumplían lo siguiente: 1) disposición de acceso total, 2) estudiaran la calidad seminal y 3) confirmaran una asociación inversa significativa ($p < 0,05$) entre dichos tóxicos y la salud reproductiva masculina. Se excluyeron los artículos que únicamente estudiaran otras alteraciones reproductivas masculinas graves (cánceres, etc.)

Figura 1. Flujograma de selección de artículos para el presente trabajo



La información incluida en el presente trabajo se ha dividido en función del tipo de tóxico; metales pesados, plaguicidas y sustancias incluidas en algunos plaguicidas.

a. METALES PESADOS Y ALTERACIONES REPRODUCTIVAS MASCULINAS

La población humana puede estar expuesta a concentraciones traza de metales pesados a través de la ingesta de agua y comidas contaminadas o por contacto con el aire¹⁸. Sin embargo, la exposición a metales pesados no tiene el mismo efecto en todos los individuos¹⁹. Diversos metales pesados -principalmente plomo (Pb) y cadmio (Cd)- son considerados tóxicos reproductivos y podrían afectar negativamente al sistema reproductivo masculino causando una perturbación del eje gonadal hipotálamo-pituitario o afectando directamente a la espermatogénesis, dando lugar a una alteración de la calidad seminal²⁰.

Uno de los principales mecanismos de toxicidad de los metales pesados es la inhibición de algunas enzimas

mediante mecanismos moleculares²¹⁻²⁴. Por ejemplo, la enzima creatinin-kinasa (CK) se distribuye ampliamente en células que requieren grandes cantidades de energía, como el espermatozoide, siendo su principal función la de proporcionar un sistema de tamponamiento de ATP^{25,26}. Para su actividad, la enzima requiere la presencia de magnesio (Mg^{+2}) y grupos sulfhidrido (-SH) en su lugar de activación²⁷. Los metales pesados podrían reducir su actividad en el espermatozoide humano a través del desplazamiento del Mg^{+2} en su sitio activo, e incluso, podrían también actuar como inhibidores competitivos de dicha enzima en el espermatozoide²⁸.

• CADMIO

El principal uso comercial del cadmio es en la fabricación de baterías. Otros usos incluyen la producción de pinturas, revestimientos y chapados, estabilizadores plásticos, y aleaciones no férricas (Tabla 1). El cadmio se ha relacionado con efectos tóxicos sobre la calidad seminal humana^{18, 29-31}.

Tabla 1. Principales productos que contienen metales pesados

Metales	Usos	Principales vías de exposición
Cadmio (Cd)	En la fabricación de baterías, producción para pinturas, estabilizadores de plástico, aleaciones no ferrosas, revestimientos y chapados.	Oral; aérea/inhalación
Plomo (Pb)	En baterías de almacenaje, soldaduras, aleaciones metálicas, plásticos, vasos plomados, cristales de cerámica, pinturas residenciales, gasolinás y munición.	Oral; aérea/inhalación
Mercurio (Hg)	En cosméticos (mascaras de pestañas), medicina (termómetros), laboratorios (lámparas de mercurio y vapor) y en amalgamas dentales.	Oral; aérea/inhalación
Manganeso (Mn)	En fuegos artificiales, baterías secas, gasolinás, cosméticos, pigmentos de pinturas y como agente de imágenes médicas.	Oral; aérea/inhalación
Arsénico (As)	En medicina como tratamiento contra la sífilis, psoriasis, cáncer, desórdenes mentales, y como cosmético. También en aleaciones como semiconductores, en venenos, pigmentos de pinturas y curtido de pieles animales.	Oral; aérea/inhalación
Molibdeno (Mo)	En aleaciones metálicas de inhibidores de corrosión, catálisis de hidrogenación, lubricantes, en laboratorios de hospitales como reactivos químicos, semiconductores en baterías, y pigmentos para cerámicas y pinturas.	Oral; aérea/inhalación

En 2006, Akinloye et ál. publicaron un artículo sobre la relación entre la exposición a cadmio e infertilidad en hombres nigerianos normozoospermicos, oligozoospermicos y azoospermicos²⁹. Hombres con altas concentraciones de cadmio en plasma seminal (65 µg/dL) presentaron valores más bajos de recuento total y movilidad espermática. Se encontró también una correlación positiva entre concentraciones de cadmio y niveles séricos de hormona folículo-estimulante (FSH) ($p < 0,05$)²⁹.

Telisman et ál. llevaron a cabo un estudio para analizar la calidad seminal y los niveles de hormonas reproductivas en 149 trabajadores sanos de edades comprendidas entre 20 y 43 años de Zagreb (Croacia). En este estudio se encontró una alteración de la morfología espermática (con afectación en la cabeza del espermatozoide), incluso a bajas concentraciones (< 1 µg/dL) de cadmio medidas en sangre total³⁰.

Benoff et ál. realizaron un estudio en diferentes tipos de población (pacientes infértiles, donantes de semen y voluntarios de la población general) en Estados Unidos entre 1995 y 2000, obteniendo resultados similares³¹. En este estudio, la concentración, movilidad y morfología espermática se vio afectada incluso a bajas concentraciones de cadmio medidas en plasma seminal (0,028 µg/dL). De la misma forma, concentraciones bajas de cadmio medidas en el mismo fluido biológico (0,085 µg/dL) se asociaron moderadamente con baja movilidad espermática en un estudio de casos y controles que incluyó a 61 hombres españoles que acudieron a clínicas de infertilidad¹⁸.

• PLOMO

El plomo elemental es moldeable, denso y de color azul grisáceo, y se encuentra en aceites y rocas en su forma natural. De manera sintética, lo podemos encontrar en baterías de almacenaje, soldaduras, aleaciones metálicas, plásticos, vasos plomados, cerámicas, etc. (Tabla 1). En el pasado, el plomo se añadía a las gasolinas y pinturas comerciales y fue usado también en las soldaduras de los bordes de latas de alimentación. E incluso se utilizó durante años en tuberías, por lo que podría ser un elemento persistente en la actualidad³².

Existe un considerable consenso en que concentraciones altas, e incluso moderadas, de plomo medidas en fluidos biológicos podrían estar relacionadas con problemas de fertilidad en humanos^{9,18,32,33}. Un estudio de diseño transversal fue llevado a cabo en hombres de 57 parejas infértiles que acudieron a un centro de infertilidad en Dhaka (Bangladesh), con el fin de explorar la relación existente entre concentraciones de plomo en sangre y parámetros seminales³². Se

encontró una asociación significativamente negativa entre concentraciones en sangre de plomo (> 40 µg/dL) y el recuento total espermático. Además, se observó un descenso significativo de la movilidad y morfología con concentraciones de plomo en sangre (> 35 µg/dL).

Telisman et ál. también estudiaron la relación entre concentraciones de plomo en sangre y calidad seminal en 98 sujetos con ligera o moderada exposición ocupacional a plomo, y lo compararon con un grupo de referencia (sin exposición) de 51 hombres³⁰. Los hombres expuestos mostraron una significativa menor densidad espermática y movilidad, que se asoció con una mayor concentración de plomo en sangre (36,7 µg/dL).

Hernández-Ochoa et ál. evaluaron los efectos medioambientales del plomo sobre la calidad y cromatina espermática en hombres mexicanos³³. Las concentraciones de plomo fueron medidas, en este caso, en fluido seminal y en sangre, como biomarcadores de exposición urbana³³. En este caso se encontraron una alteración de determinados parámetros (movilidad, morfología y concentración espermática), pero solo a concentraciones bajas de plomo en fluido seminal (0,2 µg/dL).

Mendiola et ál. también estudiaron la relación entre exposición a plomo y calidad seminal en un estudio de casos y controles llevado a cabo en el sur de España¹⁸. Se encontró una relación inversa entre movilidad y niveles de plomo en fluido seminal (2,9 µg/dL).

• OTROS METALES

Otros metales pesados también se han relacionado con alteraciones de la calidad seminal³⁴⁻³⁸ (Tabla 1).

El mercurio fue utilizado en cosméticos (máscaras de pestañas), medicina (termómetros), laboratorios (lámparas de mercurio y vapor, etc.), pero la inhalación del mercurio elemental volatilizado procedente de las amalgamas dentales ha sido probablemente la principal vía de exposición de la población general, junto con el consumo de pescado³⁸. La exposición a mercurio podría también dar lugar a una alteración de la calidad seminal. Choy et ál. compararon las concentraciones de mercurio de parejas infértiles con parejas fértiles en un estudio de casos y controles llevado a cabo en Hong Kong (China)³⁴. Altas concentraciones de mercurio total (inorgánico y orgánico) medidas en sangre total (media geométrica: 40,6 mmol/L) se asociaron significativamente con valores por debajo de los de referencia que establece la Organización Mundial de la Salud (OMS) para todos los parámetros seminales. Otro estudio del mismo grupo de investigación concluyó que las concentraciones de mercurio en fluido seminal se correlacionaba con la

morfología anormal espermática, así como con una movilidad anormal espermática, en una población subfétil de hombres de Hong Kong (China)³⁸.

Desde el punto de vista del mecanismo de acción, estudios *in vitro* han mostrado que los grupos -SH de la membrana (cabeza, pieza media y cola) del espermatozoide son sitios de unión del mercurio³⁹. Además, la integridad funcional de la mitocondria, la síntesis del ADN en los usos mitóticos, o el conjunto deslizante de los microtúbulos del aparato motor del espermatozoide, son potenciales dianas de la toxicidad de este metal pesado⁴⁰. Por otra parte, diversos estudios han mostrado que las células de Sertoli y Leydig localizadas en el testículo, así como otros tejidos y órganos, como por ejemplo el epidídimo, pueden verse también afectados por su toxicidad⁴¹.

Un estudio con hombres chinos investigó la asociación entre la exposición a manganeso (un metal pesado que puede encontrarse en el agua y la gasolina) y la calidad seminal³⁵. Los autores encontraron que altos niveles de manganeso en suero sanguíneo parecían tener efectos perjudiciales sobre la morfología y movilidad espermática en hombres sanos no expuestos a manganeso en su lugar de trabajo³⁵.

También en China, se llevó a cabo un estudio transversal que incluyó a 96 hombres que acudían a una clínica de infertilidad entre los años 2009 y 2010, con el fin de explorar la asociación entre concentraciones urinarias de arsénico y calidad seminal³⁶. Las concentraciones de una especie de arsénico (dimetilarsenio, DMA) en orina mayores a la mediana, se asociaron significativamente con niveles bajos de concentraciones espermáticas ($p = 0,02$), una vez ajustado por covariables tales como la edad, el índice de masa corporal, periodo de abstinencia, hábito tabáquico o la ingesta de alcohol³⁶.

El molibdeno está presente en agua potable y alimentos a bajas concentraciones y entre sus usos se encuentran: inhibición de la corrosión, en catálisis hidrogenadas, semiconductor en baterías y cerámicas pigmentantes, y tintes y pinturas³⁷. Meeker et ál. llevaron a cabo un estudio, incluyendo a 219 hombres de dos clínicas de infertilidad de Michigan, para explorar la relación entre exposiciones ambientales a metales y su función reproductiva masculina³⁷. En este caso se encontraron asociaciones significativas, dependientes de la dosis entre las concentraciones de molibdeno en sangre y baja concentración y porcentaje de formas normales espermáticas³⁷.

b. PLAGUICIDAS Y ALTERACIÓN DE LA FUNCIÓN REPRODUCTIVA MASCULINA

Los plaguicidas son un importante grupo de contaminantes ambientales usados en agricultura que actúan contra enfermedades y plagas causadas principalmente por malas hierbas (herbicidas), insectos (insecticidas) y hongos (fungicidas)⁴² (Tabla 2). De acuerdo con su composición química, existen dos principales grupos de plaguicidas: los plaguicidas organoclorados y los organofosforados. Los organoclorados contienen al menos un átomo de cloro unido con enlace covalente en su estructura química, mientras que los organofosforados son ésteres orgánicos del ácido fosfórico. Ambos podrían estar alterando la función reproductiva masculina a través del eje endocrino⁴³, es decir, los plaguicidas podrían afectar a los parámetros seminales debido a su actividad hormonal sobre la espermatogénesis. A nivel mitótico y meiótico, estos compuestos podrían además reducir la producción espermática⁴⁴. Y en relación con los procesos postmeióticos y maduración espermática en el epidídimo, podrían alterar también la movilidad espermática^{44,45}. Algunos plaguicidas son capaces de unirse a los receptores de estrógenos debido a su afinidad estrogénica⁴⁶. También se ha mostrado la acción antiandrogénica o estrogénica de los plaguicidas, sobre la producción de la hormona de liberación de las gonadotropinas (GnRH) en el hipotálamo^{47,48}.

Es importante también mencionar que exposiciones prenatales (fetales) podrían tener un efecto tardío en la función reproductiva del adulto. La hipótesis del síndrome de disgenesia testicular (TDS) sugiere que un desarrollo testicular inadecuado durante la vida fetal podría dar lugar a uno o más desórdenes reproductivos postnatales, siendo uno de los principales factores de riesgo la exposición fetal a plaguicidas^{13,49-52}. Otros estudios importantes observacionales en humanos han mostrado que las malformaciones genitales (incluyendo criptorquidia e hipospadias) podrían estar directamente relacionadas con la exposición prenatal a estos tóxicos⁵³⁻⁵⁷.

• PLAGUICIDAS ORGANOCORADOS

El Diclorofenildicloroetano (DDT) es uno de los plaguicidas organoclorados utilizados más persistente; sus cualidades insecticidas fueron descubiertas en 1939 (Tabla 2). A principios de los años 70, el uso de DDT fue prohibido debido a su alta toxicidad y largo periodo de persistencia. Sin embargo, el DDT continúa siendo utilizado hoy en día como un producto contra la malaria en grandes regiones africanas y asiáticas⁵⁸, de manera que sus formas isómeras *p,p'*-DDT, *o,p'*-DDT, o sus metabolitos- diclorodifenildicloroetileno (DDE) y

Tabla 2. Tipos, composición química y usos de los plaguicidas

Tipos	Composición química	Usos	Principales vías de exposición
Organoclorados	Diclorodifeniltricloroetano (DDT)	En medicamentos contra la malaria y también como insecticida.	Oral; aérea/inhalación
	1,2-dibromo-3-cloropropano (DBCP)	En la síntesis de químicos orgánicos como intermediario, y en agricultura como nematocida e insecticida.	Oral; aérea/inhalación
Organofosforados	Clorpirifos	Como insecticida, principalmente, en algodón, maíz, almendra y árboles frutales.	Oral; aérea/inhalación
	Malation	En agricultura como plaguicida y en cuidados médicos para tratamiento de pediculosis y sarna.	
	Dietiltofosfato (DETP)	En productos hortofrutícolas como insecticida.	
	Dimetilfosfato (DMP)	En insecticidas.	
	Etilfosfato (EP)	En plásticos, plaguicidas, disolventes.	
	Metamidofos	En cultivos como insecticidas y en venenos.	
Otros compuestos incluidos en algunos plaguicidas	Bifenilopoliclorados (PCB)	En pinturas y cementos como plastificantes, estabilizadores aditivos en recubrimientos de PVC flexibles, cables eléctricos y componentes electrónicos, extensores de plaguicidas, productos reactivos retardadores de la llama, aceites lubricantes, fluidos hidráulicos, adhesivos, suelos de madera, pinturas, agentes de desempolvado, compuestos resistentes al agua, fluidos de bomba de vacío, fijadores en microscopía, implantes quirúrgicos y en copia de papel sin carbón.	Oral; aérea/inhalación; transdérmica
	Carbarilo	En agricultura como insecticida y en medicamentos veterinarios.	Oral; aérea/inhalación
	Paraquat	Como herbicida en productos fitosanitarios y hortofrutícolas.	Oral; aérea/inhalación
	Ftalatos	En adhesivos y pegamentos, materiales de construcción, productos de cuidado personal, dispositivos médicos, detergentes y surfactantes, juguetes de niños, embalajes, plastilinas, ceras, pinturas, tintas de impresión y recubrimientos, productos farmacéuticos, productos alimenticios, textiles y plásticos blandos. En el hogar como artículos para el cuidado personal, electrónica moderna y aplicaciones médicas, y PVC.	Oral; aérea/inhalación; transdérmica
	Abamectina	En productos como insecticidas, acaricidas y nematocida.	Oral; aérea/inhalación

diclorodifenildicloroetano (DDD)⁵⁸ pueden encontrarse de forma ubicua.

Varios estudios han examinado la asociación entre exposición a DDT y parámetros seminales en hombres fértiles de todo el mundo⁵⁹⁻⁶¹. Toft et ál. encontraron una asociación entre altos niveles de exposición a DDE y alteración de la movilidad espermática en 798

hombres fértiles en cuatro países europeos (Polonia, Ucrania, Groenlandia y Suecia)⁵⁹. En América, un estudio de diseño transversal, llevado a cabo con 116 hombres jóvenes mejicanos, mostró una asociación positiva entre niveles plasmáticos de *p,p'*-DDE y defectos en la cola del espermatozoide, y una relación negativa entre exposición a DDE y la movilidad espermática⁶⁰. De la misma manera, en el sur de África, concentraciones séricas de *p,p'*-DDE

se asociaron inversamente con el volumen y recuento total espermático en 303 hombres sanos de entre 18 y 40 años⁶¹.

La asociación entre exposición a DDT y parámetros seminales también se ha investigado en población infértil y subfértil⁶²⁻⁶⁴. Hauser et ál. no encontraron asociación entre concentraciones en suero de *p,p'*-DDE y volumen seminal, concentración, movilidad y morfología espermática en 212 hombres de parejas subfértiles que acudieron al Laboratorio de Andrología del Hospital General de Massachusetts^{62,63}. Sin embargo, un estudio llevado a cabo en India con 45 casos y 45 controles mostró que las concentraciones de *p,p'*-DDE, *p,p'*-DDD y DDT total eran mayores en el fluido seminal de hombres con factor de infertilidad (casos) comparados con los controles⁶⁴.

En 1979, un estudio investigó la relación entre exposiciones a otro plaguicida organoclorado, el 1,2-dibromo-3-cloropropano (DBCP) y la calidad seminal humana⁶⁵. Un total de 142 hombres no vasectomizados proporcionaron una muestra seminal, 107 de los cuales estaban expuestos a DBCP. Los autores concluyeron que había un mayor porcentaje de azoospermia e importantes casos de oligozoospermia en el grupo de hombres expuestos comparado con el de los no expuestos⁶⁵.

• PLAGUICIDAS ORGANOFOSFORADOS

El clopirifos es uno de los insecticidas más utilizados en los hogares y más del 90 % de los hombres estadounidenses presentan niveles detectables de 3,5,6-tricloro-2-piridinol (TCPY) en orina, el principal metabolito de este insecticida⁶⁶ (Tabla 2). Un estudio publicado por Meeker et ál. y llevado a cabo en una clínica de infertilidad de Massachusetts, examinó la relación entre niveles urinarios de TCPY y diversos parámetros seminales⁶⁷. Hallaron que los hombres más expuestos a TCPY presentaban niveles más bajos de concentración y movilidad espermática ($p = 0,01$), comparados con hombres menos expuestos. Además, establecieron una relación inversa entre concentraciones urinarias de TCPY y niveles séricos de la hormona estradiol⁶⁷. Aunque el estradiol es una hormona femenina, se ha demostrado que juega un papel importante en la salud reproductiva masculina ya que se produce en los testículos y participa en la inhibición de la apoptosis testicular de manera mucho más efectiva que la testosterona⁶⁸.

Otro ejemplo del potencial impacto negativo de este grupo de sustancias químicas sobre la calidad seminal humana fue encontrado en Sabah (Malasia)⁶⁹. En un estudio de diseño transversal que incluyó a 152 granjeros

[62 de ellos habían estado expuestos a malatión (organofosforado) o paraquat (no organofosforado)], o incluso a ambos, se exploró la relación entre la exposición a estos compuestos y su calidad seminal. Los trabajadores expuestos presentaron significativamente menos concentración espermática, volumen seminal, recuento y movilidad espermática ($p < 0,005$) y mayores porcentajes de teratozoospermia, comparados con los granjeros no expuestos⁶⁹.

El etilparation y el metamidofos son plaguicidas organofosforados con uso restringido debido a su toxicidad⁶⁶ (Tabla 2), por esta razón, la exposición humana a través de la dieta o el agua a estos compuestos es muy limitada. Sin embargo, Padungtod et ál. mostraron un descenso significativo de la movilidad y la concentración espermática en trabajadores chinos expuestos a etilparatión y metamidofos comparados con trabajadores no expuestos, aunque no encontraron diferencias respecto a la morfología espermática⁷⁰.

La biomonitorización de los principales metabolitos de plaguicidas organofosforados como dietilfosfato (DEP), dimetilfosfato (DMP) dimetiltiofosfato (DMTP), y dietiltiofosfato (DETP) en orina permiten determinar si los individuos han estado expuestos a estos compuestos. El DETP se ha asociado con una disminución de la concentración espermática en hombres chinos expuestos a productos utilizados en agricultura⁷¹. También se ha encontrado una relación entre DMP y una alteración de la calidad seminal en hombres chinos expuestos a niveles medioambientales⁷². De la misma manera, resultados similares se han mostrado en otras áreas. Por ejemplo, otro estudio llevado a cabo en Perú exploró la relación entre niveles urinarios de DETP, DMP, DMTP y DEP (Tabla 2) y la calidad seminal⁷³. El estudio reclutó a 31 hombres expuestos y 31 no expuestos (entre 20 y 60 años) a estos metabolitos organofosforados, encontrando una reducción significativa del volumen seminal en el grupo de expuestos comparados con los controles (hombres no expuestos)⁷³.

En México se llevó a cabo un estudio longitudinal con 52 hombres voluntarios, con edades entre 18 y 55 años, trabajadores en agricultura, para valorar la relación entre niveles urinarios de organofosforados (DETP, DMP, etc.) y parámetros seminales⁷⁴. Los resultados mostraron un descenso significativo en el recuento total espermático en los sujetos con mayores concentraciones urinarias de organofosforados, comparados con los que tenían menores concentraciones⁷⁴.

c. OTROS COMPUESTOS DE SÍNTESIS RELACIONADOS CON CALIDAD ESPERMÁTICA EN EL HOMBRE

Los bifenilos policlorados (PCB) son un conjunto de sustancias tóxicas sintéticas, persistentes y lipofílicas, que se encuentran en el medio ambiente (Tabla 2). La población general se encuentra expuesta a PCB diariamente debido a la ingestión de alimentos contaminados. Richthoff et ál. (2003) analizaron la relación entre niveles séricos de PCB y parámetros seminales en 305 militares reclutados de fertilidad desconocida, de entre 18 y 21 años de edad, en Suecia⁷⁵. La concentración total de PCB se correlacionó inversamente con la movilidad espermática, pero no se asoció con volumen, concentración, o recuento total espermático⁷⁵. De la misma manera, la concentración sérica de PCB-153 (un congénere de PCB) se asoció débilmente con la movilidad espermática, pero no se vio relación con otros parámetros espermáticos (volumen, concentración y recuento total espermático) en pescadores suecos⁷⁶.

En un estudio de diseño transversal que incluyó a 212 hombres de parejas que acudieron a una clínica de infertilidad, Hauser et ál. encontraron una asociación negativa y estadísticamente significativa entre los niveles séricos de PCB-138 (otro congénere de PCB) y la concentración, movilidad y morfología espermática⁶².

El carbarilo es un carbamato no persistente, utilizado principalmente para proteger céspedes y jardines de insectos (Tabla 2). Este compuesto podría alterar los parámetros seminales así como las concentraciones de hormonas reproductivas en varones⁷⁷. Un estudio llevado a cabo entre 2000 y 2003 con 272 hombres de parejas infértiles que acudieron a una clínica de infertilidad en Massachusetts, concluyó que los hombres con una concentración urinaria de 1-naftol (un metabolito urinario del carbarilo) más elevada, presentaban una concentración y movilidad espermática ($p < 0,05$) por debajo de los valores de referencia de la OMS⁷⁸. El mismo grupo de investigación, publicó un artículo más tarde en el que encontró una posible asociación inversa entre concentraciones de 1-naftol y niveles séricos circulantes de estradiol ($p = 0,09$)⁷¹, hormona que inhibe la apoptosis testicular mucho mejor que la propia testosterona⁶⁸.

El carbarilo se ha relacionado también con la calidad espermática en un estudio de casos y controles llevado a cabo en hombres chinos, pero en este caso, el plaguicida fue medido en el aire ambiente del trabajo⁷⁹. El volumen seminal y la movilidad espermática fueron significativamente menores ($p < 0,05$) en el grupo de casos (expuestos vía aérea) comparados con los controles (no expuestos).

Los ftalatos son una amplia familia de sustancias químicas industriales que forman parte de los ingredientes para fabricar fragancias, plásticos, adhesivos y colas, materiales de construcción, productos de cuidado personal, detergentes, pinturas, envoltorios alimenticios, y productos farmacéuticos, textiles y agrícolas, incluidos plaguicidas. Algunos ftalatos tienen propiedades antiandrogénicas y su actividad de alteración endocrina es bien conocida⁸⁰⁻⁸². Los ftalatos más utilizados son di-(2-etilhexil)ftalato (DEHP), diisodecilftalato (DIDP), y diisonilftalato (DINP)⁸³. Varios estudios transversales han mostrado una asociación negativa entre la exposición a ftalatos y la calidad seminal humana en diversas poblaciones de estudio⁸⁴⁻⁹².

Duty et ál. realizaron un trabajo que incluyó a 168 hombres de parejas que acudieron al Laboratorio de Andrología del Hospital General de Massachusetts entre enero de 2000 y abril de 2001. En este estudio se analizaron las asociaciones entre ocho metabolitos de ftalatos en orina y la calidad seminal de los sujetos⁸⁵. Se hallaron dos relaciones negativas, dosis-respuesta dependientes, una entre niveles de mono-butilftalato y concentración y movilidad espermática, y otra entre niveles de mono-bencilftalato y concentración espermática. Al valorar el daño en el ADN espermático en relación con exposiciones ambientales a ftalatos, los resultados mostraron una asociación positiva entre concentraciones de monoetilftalato y daño en el ADN espermático en la misma población de estudio⁸⁶. Otros artículos publicados por el mismo grupo de investigación han confirmado estos resultados en esta población en particular^{87,88}. En 2005, Duty et ál. llevaron a cabo otro estudio que incluyó a 295 hombres de parejas subfértiles de la misma área de estudio entre 1999 y 2003⁸⁹. En este caso, se estudiaron las asociaciones entre concentraciones de ftalatos y niveles de hormonas reproductivas, encontrando asociaciones entre exposición a ftalatos y niveles alterados de inhibina B y FSH, aunque las concentraciones hormonales no cambiaron significativamente⁸⁹.

Pan et ál. estudiaron las exposiciones ocupacionales a ftalatos en adultos mostrando que la exposición a DEHP y dibutilftalato (DBP) se asoció negativamente con los niveles séricos de testosterona⁹⁰. En una población sueca de 234 hombres jóvenes, se encontró una asociación inversa y significativa entre las concentraciones urinarias de mono-etil ftalato (MEP) y niveles de hormona Luteinizante (LH), pero no para otros metabolitos de ftalatos y otras hormonas reproductivas⁹¹.

Hauser et ál. estudiaron las asociaciones entre PCB y metabolitos de ftalatos conjuntamente, y calidad seminal⁶³. El estudio incluyó 303 hombres de parejas

subfértiles que acudieron a una clínica de infertilidad entre enero de 2000 y abril del 2003. Después de ajustar por diferentes covariables (edad y tiempo de abstinencia, entre otras), se encontró una interacción entre monobutil ftalato (MBP) y PCB-153 y una débil interacción entre MBP y la suma de los PCB para niveles de movilidad espermática reducidos. Debido a las potenciales implicaciones en salud pública de la exposición conjunta a estos dos tipos de compuestos, los autores sugirieron que se necesitan más estudios para corroborar los hallazgos e identificar posibles mecanismos de interacción⁶³.

Meeker et ál. también investigaron la relación entre metabolitos de ftalatos y hormonas reproductivas en suero, incluyendo una mayor muestra de estudio⁹², encontrando una asociación significativa y negativa entre la concentración urinaria de mono (2-etilhexil) ftalato (MEHP) y los niveles de estradiol y andrógenos libres, mostrando que la exposición a dicho ftalato podría estar asociada con una alteración de las hormonas esteroideas en esta población⁹². Recientemente, Mendiola et ál. han investigado esta relación en una población de hombres fértiles⁹³, confirmando la asociación inversa y significativa entre las concentraciones de metabolitos de DEHP en orina y los niveles de andrógenos libres⁹²⁻⁹⁴.

La abamectina es un plaguicida no considerado organoclorado ni organofosforado usado como acaricida y nematocida⁹⁵. En Turquía, un estudio de casos y controles exploró la relación entre la exposición ocupacional a abamectina en granjeros y su calidad seminal. Los sujetos más expuestos presentaron una significativa menor movilidad espermática comparados con los no expuestos ($p < 0,05$)⁹⁶.

CONCLUSIONES

La exposición a múltiples sustancias químicas, incluyendo metales pesados y plaguicidas, se ha relacionado con efectos adversos sobre la función reproductiva masculina. Los efectos negativos de estos compuestos se han asociado con los principales parámetros seminales (concentración, morfología, movilidad, volumen y recuento total espermático), con el daño al ADN espermático, así como con alteraciones en los niveles de hormonas reproductivas. Afortunadamente, algunas de estas sustancias han sido prohibidas en muchos países lo que supone que los niveles de exposición en población humana se estén viendo reducidos. Sin embargo, otras muchas están aún en el mercado, por lo que necesitamos una política de salud más estricta que actúe directamente sobre estas exposiciones para intentar reducir al máximo dicha exposición y por consiguiente el efecto perjudicial sobre

la salud reproductiva masculina.

AGRADECIMIENTOS

Los autores agradecen el apoyo de las siguientes entidades para la consecución de este trabajo: Fundación Séneca, Agencia de Ciencia y Tecnología, Región de Murcia (08808/PI/08) y Ministerio de Economía y Competitividad, Instituto de Salud Carlos III (PI10/00985).

BIBLIOGRAFÍA

1. Carlsen E, Giwercman A, Keiding N, Skakkebaek NE. Evidence for decreasing quality of semen during the past 50 years. *BMJ*. 1992;305(6854):609-13.
2. Swan SH, Elkin EP, Fenster L. The question of declining sperm density revisited: an analysis of 101 studies published 1934-1996. *Environ Health Perspect*. 2000;108(10):961-6.
3. Jørgensen N, Carlsen E, Nermoen I, et ál. East-West gradient in semen quality in the Nordic-Baltic area: a study of men from the general population in Denmark, Norway, Estonia and Finland. *Hum Reprod*. 2002;17(8):2199-208.
4. Jørgensen N, Andersen AG, Eustache F, et ál. Regional differences in semen quality in Europe. *Hum Reprod*. 2001;16(5):1012-9.
5. Punab M, Zilaitiene B, Jorgensen N, et ál. Regional differences in semen qualities in the Baltic region. *Int J Androl*. 2002;25(4):243-52.
6. Richthoff J, Rylander L, Hagmar L, et ál. Higher sperm counts in Southern Sweden compared with Denmark. *Hum Reprod*. 2002;17(9):2468-73.
7. Paasch U, Salzbrunn A, Glander HJ, et ál. Semen quality in sub-fertile range for a significant proportion of young men from the general German population: a co-ordinated, controlled study of 791 men from Hamburg and Leipzig. *Int J Androl*. 2008;31(2):93-102.
8. Mendiola J, Jørgensen N, Mínguez-Alarcón L, et ál. Sperm counts may have declined in young university students in Southern Spain. *Andrology*. 2013;1(3):408-13.
9. Swan SH, Brazil C, Drobnis EZ, et ál. Geographic differences in semen quality of fertile U.S. males. *Environ Health Perspect*. 2003;111(4):414-20.
10. Belcheva A, Ivanova-Kicheva M, Tzvetkova P, Marinov M. Effects of cigarette smoking on sperm plasma membrane integrity and DNA fragmentation. *Int J Androl*. 2004;27(5):296-300.
11. Agarwal A, Deepinder F, Sharma RK, et ál. Effect of cell phone usage on semen analysis in men attending infertility clinic: an observational study. *Fertil Steril*. 2008;89(1):124-8.
12. Mínguez-Alarcón L, Mendiola J, López-Espín JJ, et ál. Dietary intake of antioxidant nutrients is associated with semen quality in young university students. *Hum Reprod*. 2012;27(9):2807-14.

13. Skakkebaek NE, Rajpert-De Meyts E, Main KM. Testicular dysgenesis syndrome: an increasingly common developmental disorder with environmental aspects. *Human Reprod.* 2001;16(5):972-978.
14. Ramlau-Hansen CH, Thulstrup AM, Storgaard L, et al. Is prenatal exposure to tobacco smoking a cause of poor semen quality? A follow-up study. *Am J Epidemiol.* 2007;165(12):1372-9.
15. Wagner U, Schlebusch H, Van der Ven H, et al. Accumulation of pollutants in the genital tract of sterility patients. *J Clin Chem Clin Biochem.* 1999;28(10):683-8.
16. Benoff S, Jacob A, Hurley IR. Male infertility and environmental exposure to lead and cadmium. *Hum Reprod Update.* 2000;6(2):107-21.
17. Jensen TK, Bonde JP, Joffe M. The influence of occupational exposure on male reproductive function. *Occup Med (London).* 2006;56(8):544-53.
18. Mendiola J, Moreno JM, Roca M, et al. Relationships between heavy metal concentrations in three different body fluids and male reproductive parameters: a pilot study. *Environ Health.* 2011;10(1):6.
19. Mínguez-Alarcón L, Mendiola J, Roca M, et al. Correlations between Different Heavy Metals in Diverse Body Fluids: Studies of Human Semen Quality. *Adv Urol.* 2012;2012:420893.
20. Wyrobek AJ, Schrader SM, Perreault SD, et al. Assessment of reproductive disorders and birth defects in communities near hazardous chemical sites. III. Guidelines for field studies of male reproductive disorders. *Reprod Toxicol.* 1997;11(2-3):243-59.
21. Shinozaki T, Pritzker KP. Regulation of alkaline phosphatase: implications for calcium pyrophosphate dehydrate crystal dissolution and other alkaline phosphatase functions. *J Rheumatol.* 1996;23:677-83.
22. Waalkes MP. Cadmium carcinogenesis in review. *J Inorg Biochem.* 2000;79:241-4.
23. Ghaffari MA, Abroumand M, Motlagh B. In vitro inhibition of human sperm creatine kinase by nicotine, cotinine and cadmium, as a mechanism in smoker men infertility. *Inter J Fertil Steril.* 2008;2:125-30.
24. Farian M, Brandao R, de Lara FS, Pagliosa LB, et al. Profile of non-protein thiols, lipid peroxidation and δ -aminolevulinatedehydrogenase activity in mouse kidney and liver in response to acute exposure to mercuric chloride and sodium Selenite. *Toxicology.* 2003;184:179-87.
25. Ellington WR. Evolution and physiological roles of phosphagen system. *Annu Rev Physiol.* 2001;63:289-325.
26. Miyaji K, Kaneko S, Ishikawa H, et al. Creatine kinase isoforms in the seminal plasma and the purified human sperm. *Arch Androl.* 2001;46:127-34.
27. Lowe G, Sproat BS. Evidence for an associative mechanism in the phosphoryl transfer step catalyzed by rabbit muscle creatine kinase. *J Biol Chem.* 1980;255:3944-51.
28. Ghaffari MA, Motlagh B. In vitro Effect of lead, silver, tin, mercury, indium and bismuth on human sperm creatine kinase activity: a presumable mechanism for men infertility. *Iran Biomed J.* 2011;15:38-43.
29. Akinloye O, Arowojolu AO, Shittu OB, Anetor JI. Cadmium toxicity: a possible cause of male infertility in Nigeria. *Reprod Biol.* 2006;6(1):17-30.
30. Telisman S, Cvitkovic P, Jurasovic J, et al. Semen quality and reproductive endocrine function in relation to biomarkers of lead, cadmium, zinc and copper in men. *Environ Health Perspect.* 2000;108(1):45-53.
31. Benoff S, Hauser R, Marmar JL, et al. Cadmium concentrations in blood and seminal plasma: correlations with sperm number and motility in three male populations (infertility patients, artificial insemination donors, and unselected volunteers). *Mol Med.* 2009;15(7-8):248-62.
32. Fatima P, Debnath BC, Hossain MM, et al. Relationship of blood and semen lead level with semen parameter. *Mymensingh Med.* 2010;19(3):405-14.
33. Hernández-Ochoa I, García-Vargas G, López-Carrillo L, et al. Low lead environmental exposure alters semen quality and sperm chromatin condensation in northern Mexico. *Reprod Toxicol.* 2005;20(2):221-8.
34. Choy CM, Lam CW, Cheung LT, et al. Infertility, blood mercury concentrations and dietary seafood consumption: a case-control study. *BJOG.* 2002;109(10):1121-5.
35. Li Y, Wu J, Zhou W, Gao E. Effects of manganese on routine semen quality parameters: results from a population-based study in China. *BMC Public Health.* 2012;29;12:919.
36. Xu W, Bao H, Liu F, et al. Environmental exposure to arsenic may reduce human semen quality: associations derived from a Chinese cross-sectional study. *Environ Health.* 2012;11:46.
37. Meeker JD, Rossano MG, Protas B, et al. Cadmium, lead, and other metals in relation to semen quality: human evidence for molybdenum as a male reproductive toxicant. *Environ Health Perspect.* 2008;116(11):1473-9.
38. Choy CM, Yeung QS, Briton-Jones CM, et al. Relationship between semen parameters and mercury concentrations in blood and in seminal fluid from subfertile males in Hong Kong. *Fertil Steril.* 2002;78:426-8.
39. Mohamed MK, Lee WI, Mottet NK, Burbacher TM. Laser lightscattering study of the toxic effects of methylmercury on sperm motility. *J Androl.* 1986;7:11-5.
40. Vogel DG, Margolis RL, Mottet NK. Effects of methyl mercury binding to microtubules. *Toxicol Appl Pharmacol.* 1985;80:473-86.
41. Ernst E, Moller-Madsen B, Danscher G. Ultrastructural demonstration of mercury in Sertoli and Leydig cells of the rat following methylmercuric chloride or mercuric chloride treatment. *Reprod Toxicol.* 1991;5:205-9.

42. Casida JE. Pest toxicology: the primary mechanisms of pesticide action. *Chem Res Toxicol.* 2009;22(4):609-19.
43. Toppari J, Larsen JC, Christiansen P, et ál. Male reproductive health and environmental xenoestrogens. *Environ Health Perspect.* 1996;104 Suppl 4:741-803.
44. Bush B, Bennett AH, Snow JT. Polychlorobiphenyl congeners, p,p'-DDE, and sperm function in humans. *Arch Environ Contam Toxicol.* 1986;15:333-41.
45. Tuohimaa P, Wichmann L. Sperm production of men working under heavy metal or organic solvent exposure. In: *Occupational Hazards and Reproduction* (Hemminki K, Sorsa M, Vainio H, eds). Washington, DC: Hemisphere Publishing Corp, 1985;73-79.
46. Korach KS, Sarver P, Chae K, et ál. Estrogen receptor-binding activity of polychlorinated hydroxybiphenyls: conformationally restricted structural probes. *Mol Pharmacol.* 1988;33:120-6.
47. Jansen HT, Cooke PS, Porcelli J, et ál. Estrogenic and antiestrogenic actions of PCBs in the female rat: in vitro and in vivo studies. *Reprod Toxicol.* 1993;7:237-248.
48. Kelce WR, Stone CR, Laws SC, et ál. Persistent DDT metabolite p,p'-DDE is a potent androgen receptor antagonist. *Nature.* 1995;375:581-5.
49. Carbone P, Giordano F, Nori F, et ál. Cryptorchidism and hypospadias in the Sicilian district of Ragusa and the use of pesticides. *Reprod Toxicol.* 2006;22:8-12.
50. Carbone P, Giordano F, Nori F, et ál. The possible role of endocrine disrupting chemicals in the aetiology of cryptorchidism and hypospadias: a population-based case-control study in rural Sicily. *Int J Androl.* 2007;30:3-13.
51. Kristensen P, Irgens LM, Andersen A, et ál. Birth defects among offspring of Norwegian farmers, 1967-1991. *Epidemiology.* 1997;8:537-44.
52. Damgaard IN, Skakkebaek NE, Toppari J, et ál. Persistent pesticides in human breast milk and cryptorchidism. *Environ Health Perspect.* 2006; 114:1133-8.
53. Fernandez MF, Olmos B, Granada A, et ál. Human exposure to endocrine-disrupting chemicals and prenatal risk factors for cryptorchidism and hypospadias: a nested case-control study. *Environ Health Perspect.* 2007;115 Suppl 1:8-14.
54. Garcia-Rodriguez J, Garcia-Martin M, Noguera-Ocana M, et ál. Exposure to pesticides and cryptorchidism: geographical evidence of a possible association. *Environ Health Perspect.* 1996;104:1090-5.
55. Gaspari L, Paris F, Jandel C, et ál. Prenatal environmental risk factors for genital malformations in a population of 1442 French male newborns: a nested case-control study. *Hum Reprod.* 2011;26:3155-62.
56. Weidner IS, Moller H, Jensen TK, Skakkebaek NE. Risk factors for cryptorchidism and hypospadias. *J Urol.* 1999;161:1606-9.
57. Rocheleau CM, Romitti PA, Dennis LK. Pesticides and hypospadias: a meta-analysis. *J Pediatr Urol.* 2009;5:17-24.
58. Cook MB, Trabert B, McGlynn KA. Organochlorine compounds and testicular dysgenesis syndrome: human data. *Int J Androl.* 2011;34(4 Pt 2):e68-84.
59. Toft G, Rignell-Hydbom A, Tyrkiel E, et ál. Semen quality and exposure to persistent organochlorine pollutants. *Epidemiology.* 2006;17(4):450-8.
60. De Jager C, Farias P, Barraza-Villarreal A, et ál. Reduced seminal parameters associated with environmental DDT exposure and p,p'-DDE concentrations in men in Chiapas, Mexico: a cross-sectional study. *J Androl.* 2006;27(1):16-27.
61. Aneck-Hahn NH, Schulenburg GW, Bornman MS, et ál. Impaired semen quality associated with environmental DDT exposure in young men living in a malaria area in the Limpopo Province, South Africa. *J Androl.* 2007;28(3):423-34.
62. Hauser R, Chen Z, Pothier L, et ál. The relationship between human semen parameters and environmental exposure to polychlorinated biphenyls and p,p'-DDE. *Environ Health Perspect.* 2003;111(12):1505-11.
63. Hauser R, Williams P, Altshul L, Calafat AM. Evidence of interaction between polychlorinated biphenyls and phthalates in relation to human sperm motility. *Environ Health Perspect.* 2005;113(4):425-30.
64. Pant N, Mathur N, Banerjee AK, et ál. Correlation of chlorinated pesticides concentration in semen with seminal vesicle and prostatic markers. *Reprod Toxicol.* 2004;19(2):209-14.
65. Whorton D, Milby TH, Krauss RM, Stubbs HA. Testicular function in DBCP exposed pesticide workers. *J Occup Med.* 1979;21(3):161-6.
66. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Fourth National Report on Human Exposure to Environmental Chemicals [Internet]. Washington DC: 2013. [actualizado en 2013; citado 26/05/2014] Available from: <http://www.cdc.gov/exposurereport/>
67. Meeker JD, Ravi SR, Barr DB, Hauser R. Circulating estradiol in men is inversely related to urinary metabolites of nonpersistent insecticides. *Reprod Toxicol.* 2008;25(2):184-91.
68. Pentikäinen V, Erkkilä K, Suomalainen L, et ál. Estradiol acts as a germ cell survival factor in the human testis in vitro. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85(5):2057-67.
69. Hossain F, Ali O, D'Souza UJ, Naing DK. Effects of pesticide use on semen quality among farmers in rural areas of Sabah, Malaysia. *J Occup Health.* 2010;52(6):353-60.
70. Padungtod C, Savitz DA, Overstreet JW, et ál. Occupational pesticide exposure and semen quality among Chinese workers. *J Occup Environ Med.* 2000;42(10):982-92.
71. Perry MJ, Venners SA, Barr DB, Xu X. Environmental pyrethroid and organophosphorus insecticide exposures and sperm concentration. *Reprod Toxicol.* 2007;23(1):113-8.

72. Perry MJ, Venners SA, Chen X, et ál. Organophosphorous pesticide exposures and sperm quality. *Reprod Toxicol*. 2011;31(1):75-9.
73. Yucra S, Gasco M, Rubio J, Gonzales GF. Semen quality in Peruvian pesticide applicators: association between urinary organophosphate metabolites and semen parameters. *Environ Health*. 2008;7:59.
74. Recio-Vega R, Ocampo-Gómez G, Borja-Aburto VH, et ál. Organophosphorus pesticide exposure decreases sperm quality: association between sperm parameters and urinary pesticide levels. *J Appl Toxicol*. 2008;28(5):674-80.
75. Richthoff J, Rylander L, Jonsson BA, et ál. Serum levels of 2,2',4,4',5,5'-hexachlorobiphenyl (CB-153) in relation to markers of reproductive function in young males from the general Swedish population. *Environ Health Perspect*. 2003;111(4):409-13.
76. Rignell-Hydbom A, Rylander L, Giwercman A, et ál. Exposure to CB-153 and p,p'-DDE and male reproductive function. *Hum Reprod*. 2004;19(9):2066-75.
77. Meeker JD, Ryan L, Barr DB, et ál. The relationship of urinary metabolites of carbaryl/naphthalene and chlorpyrifos with human semen quality. *Environ Health Perspect*. 2004;112(17):1665-70.
78. World Health Organization (WHO). *Laboratory Manual for the Examination of Human Semen and Semen-Cervical Mucus Interaction*. 4th ed. United Kingdom; Cambridge University Press: 1999.
79. Tan LF, Sun XZ, Li YN, et ál. Effects of carbaryl production exposure on the sperm and semen quality of occupational male workers. *Zhonghua Lao Dong Wei Sheng Zhi Ye Bing Za Zhi*. 2005;23(2):87-90.
80. Gray LE Jr, Ostby J, Furr J, Price M, et ál. Perinatal exposure to the phthalates DEHP, BBP, and DINP, but not DEP, DMP, or DOTP, alters sexual differentiation of the male rat. *Toxicol Sci*. 2000;58(2):350-65.
81. Foster PM. Disruption of reproductive development in male rat offspring following in utero exposure to phthalate esters. *Int J Androl*. 2006;29(1):140-7.
82. Swan SH. Environmental phthalate exposure in relation to reproductive outcomes and other health endpoints in humans. *Environ Res*. 2008;108(2):177-84.
83. Api AM. Toxicological profile of diethyl phthalate: a vehicle for fragrance and cosmetic ingredients. *Food Chem Toxicol*. 2001;39(2):97-108.
84. Wirth JJ, Rossano MG, Potter R, et ál. A pilot study associating urinary concentrations of phthalate metabolites and semen quality. *Sys Biol Reprod Med*. 2008;54(3):143-54.
85. Duty SM, Silva MJ, Barr DB, et ál. Phthalate Exposure and Human Semen Parameters. *Epidemiology*. 2003;14:269-77.
86. Duty SM, Singh NP, Silva MJ, et ál. The relationship between environmental exposures to phthalates and DNA damage in human sperm using the neutral comet assay. *Environ Health Perspect*. 2003;111(9):1164-9.
87. Hauser R, Meeker JD, Duty S, et ál. Altered semen quality in relation to urinary concentrations of phthalate monoester and oxidative metabolites. *Epidemiology*. 2006;17(6):688-91.
88. Hauser R, Meeker JD, Singh NP, et ál. DNA damage in human sperm is related to urinary levels of phthalate monoester and oxidative metabolites. *Hum Reprod*. 2007;22(3):688-95.
89. Duty SM, Calafat AM, Silva MJ, et ál. Phthalate exposure and reproductive hormones in adult men. *Hum Reprod*. 2005;20(3):604-10.
90. Pant N, Shukla M, Patel KD, et ál. Correlation of phthalate exposures with semen quality. *Toxicol App Pharmacology*. 2008;231(1):112-6.
91. Jönsson AG, Richthoff J, Rylander L, et ál. Urinary phthalate metabolites and biomarkers of reproductive function in young men. *Epidemiol*. 2005;16(4):487-93.
92. Meeker JD, Calafat AM, Hauser R. Urinary metabolites of di(2-ethylhexyl) phthalate are associated with decreased steroid hormone levels in adult men. *J Androl*. 2009;30(3):287-97.
93. Mendiola J, Jørgensen N, Andersson AM, et ál. Associations between urinary metabolites of di(2-ethylhexyl) phthalate and reproductive hormones in fertile men. *Int J Androl*. 2011;34(4):369-78.
94. Mendiola J, Meeker JD, Jørgensen N, et ál. Urinary concentrations of di(2-ethylhexyl) phthalate metabolites and serum reproductive hormones: pooled analysis of fertile and infertile men. *J Androl*. 2012;33(3):488-98.
95. Burg RW, Miller BM, Baker EE, et ál. Avermectins, new family of potent anthelmintic agents: producing organism and fermentation. *Antimicrob Agents Chemother*. 1979;15(3):361-7.
96. Celik-Ozenci C, Tasatargil A, Tekcan M, et ál. F. Effect of abamectin exposure on semen parameters indicative of reduced sperm maturity: a study on farmworkers in Antalya (Turkey). *Andrologia*. 2012;44(6):388-95.