

Revisión

## Infertilidad masculina. Exposición laboral a factores ambientales y su efecto sobre la calidad seminal.

Male infertility. Labor exposure to environmental factors and their effect on seminal quality.

Infertilidad masculina. Exposição laboral a fatores ambientais e efeito sobre a qualidade seminal.

### **Cecilia Paparella**

Bioquímica. Docente del Área Química Analítica Clínica.

### **Adriana Pavesi**

Bioquímica. Docente del Área Química Analítica Clínica.

### **Olga Provenzal**

Docente del Área de Urología. Facultad de Ciencias Médicas.

### **Adriana Ombrella**

Docente del Área Microbiología. Facultad de Ciencias Médicas. Universidad Nacional de Rosario. Argentina

### **Beatriz Bouvet**

Bioquímica. Docente del Área Química Analítica Clínica.

### **Resumen:**

Utilizando datos Pub Med Medline, Science Direct, Endocrine Society, Sociedad Argentina de Andrología se realizó una revisión bibliográfica para estudiar e interpretar el efecto de factores ambientales como pesticidas, tóxicos, solventes, calor y radiación electromagnética sobre la reproducción. Muchos se comportan como disruptores endocrinos alterando la homeostasis y provocando desequilibrio hormonal durante el desarrollo y en la descendencia. El monocultivo de transgénicos pulverizados con venenos impacta negativamente en la salud reproductiva masculina. La temperatura elevada por exposición a fuentes que irradian calor o permanecer muchas horas sentado, altera la espermatogénesis. Los artículos electrónicos emiten radiaciones perjudiciales incrementando la exposición ambiental a campos electromagnéticos que alteran la función testicular. Los varones expuestos incrementan el riesgo de infertilidad presentando membrana disfuncional, mayor fragmentación del ADN y alteraciones en morfología, movilidad y concentración espermáticas. Estos efectores del entorno laboral deben ser evaluados en la infertilidad masculina.

**Palabras claves:** semen, infertilidad masculina, factores ambientales, exposición laboral, disruptores endocrinos.

### **Abstract:**

Using data Pub Med Medline, Science Direct, Endocrine Society, Argentine Society of Andrology, a bibliographic review was made to study and interpret the effect of environmental factors such as pesticides, toxic, solvents, heat and electromagnetic radiation on reproduction. Most of these factors behave as endocrine disruptors altering the homeostasis and causing hormonal unbalance during development and offspring. Monoculture of transgenic sprayed with poisons negatively impacts on male reproductive health. Elevated temperature by exposure to sources that radiate heat or remain seated for many hours alters the spermatogenesis. Electronic articles emit harmful radiation by increasing environmental exposure to electromagnetic fields that testicular function. Exposed men increase the risk of infertility by presenting dysfunctional membrane, increased DNA fragmentation and alterations in sperm morphology, motility and concentration. These effectors in the work environment must be evaluated in male infertility.

**Key words:** semen, male infertility, environmental factors, occupational exposure, endocrine disruptors.

### **Resumo:**

Utilização de dados Pub Med Medline, Science Direct, Sociedade Endócrina, Sociedade Argentina de Andrologia se realizou uma revisão bibliográfica para estudar e interpretar o efeito de fatores ambientais como pesticidas, tóxicos, solventes, calor e radiação eletromagnética

sobre a reprodução. Muitos se comportam como disruptores endócrinos alterando a homeostase e provocando desequilíbrio hormonal durante o desenvolvimento e na descida. O monocultivo de transgênicos pulverizados com venenos impacta negativamente na saúde reprodutiva masculina. A temperatura elevada por um desperdício de calor e calor irradia o tempo de espera, altera a espermatogênese. Os artigos eletrônicos emitem radiações prejudiciais incrementando a análise ambiental a campos eletromagnéticos que alteram a função testicular. Los varones expuestos incrementan o risco de infertilidade apresentando membrana disfuncional, maior fragmentação do ADN e alterações em morfología, movilidad e concentración espermáticas. Estes exercícios do ambiente devem ser avaliados na infertilidade masculina.

**Palavras-chave:** semen, infertilidad masculina, factores ambientales, laboral, disruptores endocrinos.

**Recibido:** 16/12/2016 - **Aceptado:** 22/08/2017

Laboratorio de Reproducción del Hospital Provincial Centenario, Facultad de Ciencias Bioquímicas y Farmacéuticas, Universidad Nacional de Rosario, Argentina.

**Correspondencia:** ceciliapaparella@yahoo.com.ar

## Introducción

Existe un consenso claro sobre la relación entre medioambiente y salud. El Programa de Naciones Unidas sobre Medio Ambiente (UNEP) y la Organización Mundial de Salud (OMS) han publicado una exhaustiva revisión acerca de la relación entre exposiciones medioambientales, en especial los compuestos alteradores endocrinos, y salud humana (1,2). Varios componentes contaminantes del aire como los hidrocarburos aromáticos policíclicos tienen efectos adversos sobre la salud como lo demuestra el estudio (Meléndez-Galvez, 2016) (3).

Las alteraciones hormonales, metabólicas, desórdenes en el neurodesarrollo y la salud reproductiva ocupan un lugar predominante y adquiere especial interés estudiar la asociación entre exposiciones medioambientales y afectación de la salud reproductiva tanto en mujeres como en hombres. Existen diversas evidencias que muestran un deterioro de la función reproductiva masculina en las últimas décadas, y esta tendencia está relacionada con la exposición a sustancias tóxicas y contaminantes. Metales pesados y plaguicidas se consideran generalmente tóxicos reproductivos que afectan el eje hipotalámico-pituitario-gonadal o directamente el proceso espermatogénico en humanos (4).

Aunque más de 1000 sustancias químicas que se encuentran en lugares de trabajo han demostrado tener efectos en la reproducción de los animales, la mayoría no se estudiaron en los seres humanos. Hay más de 72 millones de sustancias químicas registradas por la Sociedad Estadounidense de Química, y la mayoría no han sido sometidas a pruebas para determinar si tienen o no efectos en la salud reproductiva. Las exposiciones en el lugar de trabajo afectan el aparato reproductor y el daño ocasionado se relaciona con la forma y el tiempo de exposición del individuo (5).

Muchas de estas sustancias químicas se comportan como hormonas, alteran la homeostasis del sistema endocrino provocando un desequilibrio en el balance de estrógenos, andrógenos y hormonas tiroideas. Estos compuestos persistentes en las cadenas tróficas y bioacumulables se conocen como alteradores o disruptores endocrinos (DE) (Figura 1) (6).

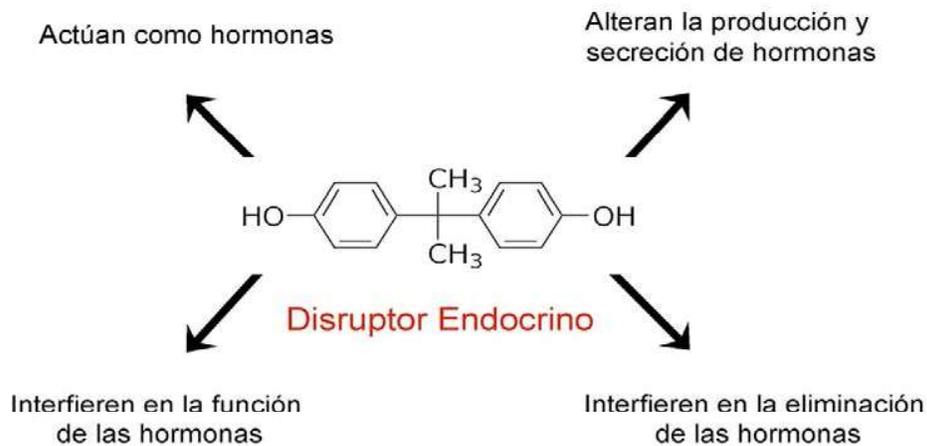


Figura 1: Mecanismos de acción de los disruptores endocrinos

<http://w.w.las-hormonas.blogspot.com/falsas-hormonas-los-disruptores.html>

Profesora Ana Belen Roper Lara, Universidad Miguel Hernández de Elche (UMH), España

Los DE son biológicamente activos en concentraciones muy bajas, alteran el balance hormonal comprometiendo la salud reproductiva y están además involucrados en procesos de carcinogénesis. Los DE pueden actuar como agonistas-antagonistas androgénicos o estrogénicos alterando el equilibrio fisiológico hormonal en ambos sexos e induciendo fenómenos patológicos en los respectivos ejes reproductivos (7).

Las exposiciones medioambientales prenatales también adquieren una relevancia substancial en relación con la salud reproductiva en la etapa adulta. En hombres y mujeres adultos se observan alteraciones fisiológicas y de distintos parámetros reproductivos vinculados con la exposición intraútero a DE (8). En etapas críticas del desarrollo, en la vida intrauterina, neonatal temprana y en la pubertad, donde los mecanismos neuroendocrinos son muy sensibles a cambios estrogénicos y androgénicos, la exposición a DE produce un impacto que puede afectar a la descendencia. El mecanismo de transmisión transgeneracional involucra modificaciones no genómicas de las células germinales, cambios en la metilación del ADN o en la acetilación de las histonas (9).

Durante las últimas décadas, una tendencia creciente en las malformaciones de genitales masculinos externos, como la criptorquidia e hipospadias ha dado lugar a la sospecha de que los productos químicos ambientales son perjudiciales para el desarrollo sexual del feto masculino. Diversos contaminantes del medioambiente, incluidos los plaguicidas organoclorados, bifenilos policlorados, ftalatos, bisfenol A, dioxinas y furanos tienen actividad estrogénica y antiandrogénica y son considerados DE. Puesto que la diferenciación sexual masculina es críticamente dependiente de la producción y la acción normal de los andrógenos durante la vida fetal, los DE pueden ser capaces de alterar la diferenciación sexual masculina normal <sup>(10)</sup>.

Los plaguicidas organofosforados y carbamatos también pueden influir en el factor genético, además son compuestos tóxicos testiculares que causan alteraciones citotóxicas y citocinéticas reversibles en las células germinales. Existe una acción directa del Paratión y Paraoxón con la viabilidad espermática, las anormalidades en el genoma se pueden evidenciar a través del daño al ADN espermático, cuanto mayor es el número de lesiones menor será la integridad del material genético y las probabilidades que se logre la fertilización y un embarazo a término. Niveles de fragmentación del ADN de los espermatozoides mayor al 30% se acompañan de baja tasa de embarazos y mayor porcentaje de abortos <sup>(11)</sup>.

La espermatogénesis desarrollada en el epitelio de los túbulos seminíferos del testículo es un proceso cíclico altamente sincronizado. La función testicular depende de la temperatura y está regulada fisiológicamente entre 2 °C y 4 °C por debajo de la temperatura corporal, con la participación del cordón espermático y el escroto <sup>(6)</sup>.

La compactación y estabilización de la cromatina nuclear espermática protege la integridad del genoma durante el tránsito del espermatozoide por la vía masculina y femenina hasta alcanzar el sitio de fecundación. Los factores ambientales perturbadores de la homeostasis hormonal producen desórdenes en la espermatogénesis que se manifiestan en el semen con alteraciones en los parámetros vinculados a la capacidad fecundante del espermatozoide. Estos factores de riesgo deben ser evaluados cuando se estudia la infertilidad masculina <sup>(12)</sup>.

La calidad seminal se ha evaluado tradicionalmente mediante el espermograma, este análisis convencional no permite evaluar la funcionalidad de los espermatozoides ni detectar anormalidades fisiológicas en las células espermáticas que pueden causar infertilidad <sup>(13,14)</sup>. En el caso particular del daño al ADN espermático los factores ambientales participan por diferentes mecanismos que incluyen factores intrínsecos como anormalidades en la espermatogénesis de origen genético o durante el desarrollo de la gameta masculina y un remodelamiento insuficiente de la cromatina <sup>(15)</sup>. Estos factores además propician la generación de especies reactivas del oxígeno (ERO) que son inductoras de eventos apoptóticos <sup>(16,17)</sup>.

Entre los factores que alteran la salud reproductiva posiblemente asociados a exposiciones en el lugar de trabajo se describen: pesticidas, sustancias químicas y solventes, calor, radiaciones electromagnéticas.

## a) Pesticidas

La exposición a plaguicidas generalmente usados como los herbicidas fenoxi, los organofosforados, los carbamatos y las piretrinas están asociados con efectos nocivos para la salud, con diferentes períodos de latencia según las distintas clases de plaguicidas; no hay ningún pesticida inocuo. Los problemas de salud y las muertes con frecuencia están asociados a la exposición laboral y a intoxicaciones accidentales o intencionales. El control del ciclo total de un plaguicida hasta la disposición final o la eliminación de envases y residuos, requiere sistemas complejos de registro y control que con frecuencia no existen o son limitados <sup>(18)</sup>.

Los organoclorados son compuestos que contienen entre uno y diez átomos de cloro unidos covalentemente. Agrupan a un considerable número de compuestos sintéticos, cuya estructura química corresponde a los hidrocarburos clorados que son los compuestos más persistentes en el ambiente. Estos compuestos liposolubles tienen estructura cíclica, en general, poseen baja presión de vapor, alta estabilidad química, notable resistencia al ataque de los microorganismos y tienden a acumularse en el tejido graso de los organismos vivos, en el suelo y en las capas subterráneas. Pueden ingresar al organismo por ingestión, inhalación o por contacto con la piel. La penetración dérmica de los plaguicidas organoclorados varía ampliamente, desde el Dicloro-difenil-tricloroetano (DDT) que es poco absorbido por la piel intacta, aún en solución aceitosa, hasta aquellos como Endrín, Aldrín, Dieldrín y Heptacloro, que penetran con mayor rapidez y proporción. Los efectos tóxicos de los plaguicidas organoclorados se observan con mayor rapidez después de su ingestión, que por exposición dérmica o inhalación. El DDT es uno de los plaguicidas organoclorados utilizados más persistente, sus cualidades insecticidas fueron descubiertas en 1939 por el investigador suizo Paul Müller. Los éxitos alcanzados por el DDT al emplearse para eliminar plagas en el campo y para combatir nubes de insectos portadores

del paludismo, fiebre amarilla y otras enfermedades, fueron espectaculares; sin embargo, los estragos provocados por estos insecticidas en el medioambiente fueron enormes. A principios de los años 70, el uso de DDT fue prohibido debido a su alta toxicidad y largo período de persistencia, no obstante, el DDT continúa siendo utilizado hoy en día como insecticida contra la malaria en grandes regiones africanas y asiáticas de manera que sus formas isómeras *p,p'*-DDT, *p'*-DDT o sus metabolitos dicloro-difenil-dicloroetileno (DDE) y dicloro-difenil-dicloroetano (DDD) pueden encontrarse de forma ubicua <sup>(19)</sup>.

Las gónadas son vulnerables a los agentes medioambientales físicos y químicos. Los agroquímicos interfieren en el funcionamiento de los testículos alterando el proceso de síntesis y maduración de los espermatozoides y se manifiesta en el semen con concentración espermática disminuida, aumento en el porcentaje de espermatozoides con anomalías morfológicas y elevada concentración de células germinales ( $p < 0.003$ ). El deterioro de estos parámetros seminales disminuye la capacidad reproductiva masculina (12,20).

Varios autores estudiaron en hombres infértiles la relación entre exposición a DDT y sus metabolitos con los parámetros seminales. Observaron alteraciones en volumen seminal, movilidad, morfología y concentración espermáticas. Otros autores hallaron que la exposición al 1,2-dibromo-3-cloropropano (DBCP) esta asociada con oligozoospermia e incremento de casos de azoospermia ( $p < 0.008$ ) <sup>(21, 22)</sup>.

(Cook, 2011) efectuaron una revisión exhaustiva de estudios epidemiológicos en humanos de las asociaciones entre los organoclorados y facetas del síndrome de disgenesia testicular (SDT) que se presenta con criptorquidia, hipospadias, tumor de células germinales y subfertilidad; encontraron evidencia de asociaciones entre la exposición a *p*, *p'*-DDE, *cis-trans*-nonacloro y nonacloro con tumor testicular de células germinales pero no hallaron asociación entre los organoclorados estudiados y criptorquidia, hipospadias o infertilidad <sup>(23)</sup>.

En el estudio (Freire, 2014) realizado en un área contaminada de Brasil, se pone de manifiesto la asociación inversa entre las concentraciones de insecticidas organoclorados y los niveles de testosterona sanguínea en varones, y en mujeres alteraciones de las hormonas luteinizante (LH), folículo estimulante (FSH) y niveles muy elevados de prolactina; destacando el efecto de los organoclorados como antiandrógeno en el hombre y estrogénico en la mujer <sup>(24)</sup>.

Los compuestos organofosforados son ésteres del ácido fosfórico y de sus derivados. Se descomponen con mayor facilidad y son menos persistentes en el ambiente con relación a los organoclorados pero más peligrosos para el hombre debido a que tienen un alto grado de toxicidad (figura 2).

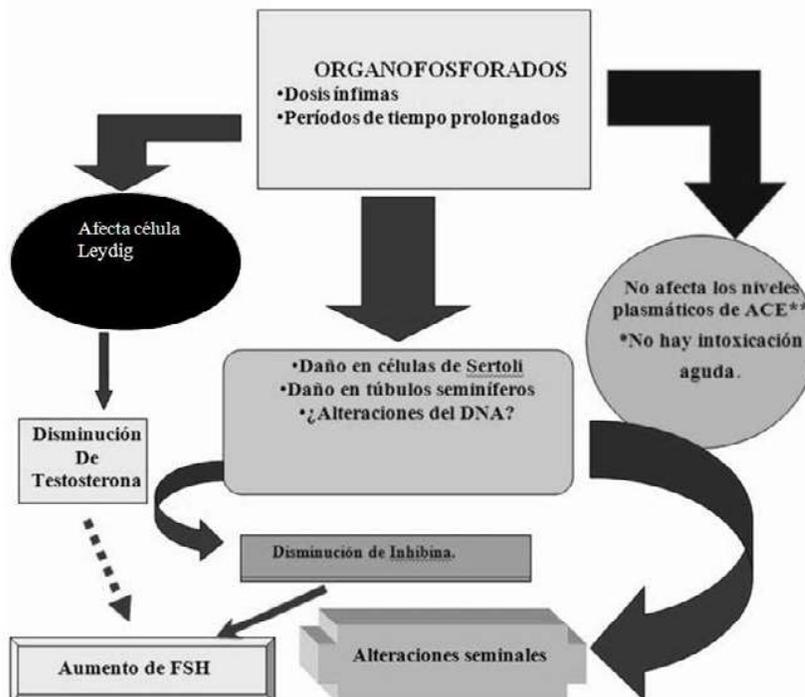


Figura 2: Acción de los organofosforados en el sistema reproductor masculino  
\*\*ACE: acetilcolinesterasa

Tomado de: Exposición a pesticidas y altas temperaturas. Su influencia negativa en la fertilidad masculina. Hernández I, Hernández Campos P, Carrilloa R, Castillo García I. Rev Int Androl 2007;5:146-54 - DOI: 10.1016/S1698-031X(07)74047-5 Herbicidas derivados del ácido fosfórico, como el Glifosato, ingresan al organismo por vía dérmica, respiratoria, digestiva y conjuntiva, poseen vida media relativamente corta, son liposolubles y volátiles. La biomonitorización de los principales metabolitos de plaguicidas como dietilfosfato (DEP), dimetilfosfato (DMP) y dietiltiofosfato (DETP) en orina permiten determinar la exposición a estos compuestos. Niveles urinarios elevados de DEP, DMP y DETP se asocian con deterioro de la calidad seminal<sup>(25)</sup>. El potencial impacto negativo de este grupo de sustancias químicas sobre la calidad seminal humana fue hallado en un estudio de diseño transversal en Sabah (Malasia) que incluyó a 152 granjeros de los cuales 62 habían estado expuestos a Malatión (organofosforado) y/o Paraquat (no organofosforado). Se investigó la relación entre la exposición a estos compuestos y la calidad seminal encontrándose significativamente en los trabajadores expuestos menor volumen seminal, concentración y movilidad espermática ( $p=0,000$ ) y mayor porcentaje de alteraciones morfológicas en los espermatozoides ( $p=0,002$ )<sup>(26)</sup>.

El monocultivo de transgénicos pulverizados con todo tipo de venenos impacta negativamente en los hombres. No necesariamente por estar expuestos a los agrotóxicos, sino en forma indirecta, genética y hereditaria. Los efectos adversos del Glifosato sobre la fertilidad masculina no eran un motivo de preocupación hasta los hallazgos de (Ibrahim Yousef Mokhtar, 1995) al evaluar los efectos tóxicos del Carbofuran (carbamato) y Glifosato (organofosforado) sobre las características del semen en conejos adultos. El resultado fue disminución del volumen eyaculado e incremento en anomalías de la morfología espermática, debido a los efectos citotóxicos directos de estos pesticidas sobre la espermatogénesis por alteraciones del eje hipotálamo-hipófisis-testículo<sup>(27)</sup>.

El estudio en ratas realizado por Gilles Seralini et al (2012), demostró que el Glifosato (N-fosfometil glicina) altera la función testicular después de 8 días de exposición a una concentración del 0,5% similar a los niveles encontrados en el agua después de la pulverización agrícola. La exposición repetida a este herbicida a dosis inferiores puede dañar la reproducción de mamíferos a largo plazo<sup>(28, 29)</sup>. El Glifosato es el herbicida más utilizado mundialmente y en Argentina el crecimiento de la aplicación del compuesto es alarmante (Figura 3).



Figura 3: Crecimiento de la Exposición al Glifosato en la República Argentina <http://www.unr.edu.ar/noticia/7413/investigacion-efectos-neurotoxicos-del-glifosato>

Silvana Rosso, investigadora adjunta de CONICET y profesora del Área Toxicología de la Facultad de Cs. Bioquímicas y Farmacéuticas de la UNR. Actualmente la información referida a su efecto sobre el agua resulta insuficiente, dado principalmente por los altos costos de los análisis de laboratorio. (Paravani, 2016) evaluaron el empleo de una técnica de ELISA como herramienta

rápida para el monitoreo de la calidad de aguas, constituyendo un método exploratorio que permite detectar cualitativamente la presencia o ausencia de Glifosato; los valores positivos del herbicida requieren la cuantificación mediante espectrometría de masas en tándem (UHPLC-MS/MS) para determinar la concentración de Glifosato en dichas muestras <sup>(30)</sup>.

## b) Sustancias químicas y solventes

La contaminación ambiental es un problema mundial. La incorporación de nuevos productos industriales es permanente y el conocimiento del daño agudo o crónico que ellos producen especialmente a la salud reproductiva humana es insuficiente. Dentro de estos productos están los solventes, ampliamente utilizados en la industria textil, de la pintura y de la madera. Existe un riesgo potencial para la salud reproductiva en trabajadores laboralmente expuestos a solventes dado que presentan un deterioro de la viabilidad espermática que se manifiesta con alteraciones en la morfología, integridad del ADN, condensación de la cromatina y funcionalidad de la membrana plasmática ( $p < 0.005$ ) <sup>(31)</sup>. Un grupo numeroso y variado lo constituyen los compuestos orgánicos tales como dibenzo-dioxinas policloradas (dioxinas), los dibenzo-furanos clorados (furanos), los bifenilos policlorados (PCB), los hidrocarburos aromáticos polianulares y los compuestos aromáticos. Este grupo de sustancias se denominan genéricamente contaminantes orgánicos persistentes, correspondiendo el término persistente al hecho de que permanecen mucho tiempo en el ambiente o en el organismo y se acumulan especialmente en el tejido adiposo <sup>(32, 33)</sup>.

Los PCB son un conjunto de sustancias tóxicas sintéticas, persistentes y lipofílicas, que se encuentran en el medioambiente. La población general diariamente se encuentra expuesta a PCB y sus derivados debido a la ingestión de alimentos contaminados. Varios autores analizaron la relación entre niveles séricos de PCB y parámetros seminales, encontrándose asociación negativa y estadísticamente significativa entre los niveles séricos de PCB-138 y concentración, movilidad y morfología espermáticas ( $p < 0.05$ ) <sup>(34, 35)</sup>.

En varones recién nacidos contaminados con PCB se observó micropene pero no se describieron efectos sobre el tamaño testicular o estados de desarrollo de Tanner. Además se describió una relación entre el tiempo de exposición al DE y alteraciones en concentración, movilidad y morfología de los espermatozoides <sup>(7)</sup>.

Los ftalatos son una amplia familia de sustancias químicas industriales que forman parte de los ingredientes para fabricar plásticos, adhesivos y colas, materiales de construcción, productos de cuidado personal, detergentes, fragancias, pinturas, envoltorios alimenticios y productos farmacéuticos, textiles y agrícolas. Algunos ftalatos tienen propiedades antiandrogénicas; los más utilizados son di-2- etilhexil- ftalato (DEHP), diisodecilftalato (DIDP), y diisonilftalato (DINP). Por otra parte en hombres con altas concentraciones urinarias de estos compuestos se observaron niveles elevados de fragmentación en el ADN espermático ( $p < 0.05$ ) <sup>(36)</sup>.

En referencia a los ftalatos, los policloruros de vinilo, en cuya preparación se utilizan ftalatos, dioxinas y furanos, la EPA (Environmental Protection Agency) asignó a estos compuestos efectos tóxicos múltiples como atrofia gonadal, disrupción endocrina, disminución de testosterona y alteraciones de los caracteres sexuales masculinos. La valoración de infantes a los 12 meses de vida demostró una menor edad gestacional al nacimiento y menor distancia anogenital. A los 3 años se observó reducido tamaño del pene, descenso testicular incompleto, aumento de globulina transportadora de andrógenos (SHBG) y LH, además de alteraciones respiratorias <sup>(7)</sup>.

La industria del cuero se caracteriza por producir diferentes tipos de efluentes en cada una de las etapas de producción. (Kumar, 2008) examinaron los efluentes de este tipo de industria mediante cromatografía gaseosa en tándem con espectrometría de masas y hallaron compuestos aromáticos como nonylfenoles, hexaclorobenceno y derivados de las tinturas. La evaluación del efecto de estos compuestos sobre los órganos accesorios de ratas machos castradas demostró incremento significativo en la producción de testosterona testicular y adrenal, y una disminución de las gonadotropinas. Consistente con estos resultados observaron hiperplasia de los túbulos seminíferos y alteración en la espermatogénesis. El análisis por reacción en cadena de la polimerasa por transcriptasa reversa demostró un incremento de la actividad P450scc, 3  $\alpha$ -hidroxi- esteroide-deshidrogenasa y 17  $\beta$ -hidroxi-esteroide-deshidrogenasa. Estas enzimas son las de mayor expresión en la esteroidogénesis adrenal y testicular <sup>(37)</sup>.

## c) Efecto del calor en reproducción masculina

La función testicular es temperatura dependiente siendo regulada entre 2°C y 4°C por debajo de la temperatura corporal por el escroto, estructuralmente carente de tejido adiposo con una superficie apropiada para disipar el calor y contribuye además el cordón espermático que posee

un sistema de intercambio de calor, que resulta en el preenfriado de la sangre arterial al arribar al testículo <sup>(38)</sup>.

El calor tiene un efecto inhibitorio directo sobre la espermatogénesis. Las temperaturas elevadas son deletéreas para la producción de espermatozoides. En humanos el calentamiento del escroto a 43°C durante 30 minutos provoca un aumento significativo en la muerte de células germinales y una disminución del 80% en el número de espermatozoides en el eyaculado. (Chemes, 2010) demostraron los efectos deletéreos del calor en estudios retrospectivos de panaderos y soldadores, concluyendo que la exposición ocupacional al calor es un factor de riesgo para la fertilidad masculina <sup>(39)</sup>.

La exposición intermitente a fuentes que irradian calor o el contacto prolongado de los testículos con la temperatura corporal al permanecer muchas horas por día sentados, como ocurre con los choferes, altera la salud reproductiva masculina. (Paparella, 2014) compararon la concentración de células germinales inmaduras en muestras seminales de hombres infértiles expuestos al calor y observaron aumento en la concentración de células germinales ya sea por exposición a fuentes que irradian calor o permanecer muchas horas sentados, debido a la elevación de la temperatura escrotal por el contacto corporal prolongado ( $p < 0.005$ ); no hallaron diferencias entre los promedios de grupos expuestos ( $p = 0.2122$ ). El aumento de la temperatura testicular produce desórdenes en el desarrollo de la espermatogénesis y es disparador de eventos apoptóticos en las células del epitelio germinal y en los espermatozoides; desestabiliza y altera el ADN espermático en detrimento de la capacidad reproductiva masculina (40- 42).

La hipertermia escrotal es un factor de riesgo de infertilidad masculina. Además de los factores ocupacionales mencionados, es importante considerar el efecto del aumento de temperatura por el uso prolongado de objetos electrónicos. Los ordenadores portátiles (LC) se han convertido en parte de un estilo de vida contemporáneo adquiriendo gran popularidad entre la población joven en edad reproductiva. Estos ordenadores alcanzan altas temperaturas de funcionamiento interno. (Sheynkin, 2005) evaluaron el efecto térmico de los LC colocados en el regazo durante varias horas diarias y la temperatura del escroto. Hallaron un aumento importante de la temperatura escrotal en los hombres que trabajaban con LC ( $p < 0.0001$ ) provocando un efecto negativo en la espermatogénesis <sup>(43)</sup>.

#### d) Exposición a campos electromagnéticos

Los artículos electrónicos además del efecto en la temperatura escrotal emiten radiaciones que son perjudiciales para la reproducción masculina. Existe una demanda creciente de artículos electrónicos que están en funcionamiento en varias frecuencias y al mismo tiempo incrementan la exposición ambiental a los campos electromagnéticos (CEM). La función testicular, es particularmente susceptible a la radiación emitida por CEM debido a la constante proliferación o mitosis de células madres testiculares y a la meiosis que ocurre cuando estas células testiculares inician su diferenciación durante la espermatogénesis <sup>(44)</sup>.

Actualmente se ha asociado a los CEM como uno de los agentes contaminantes ambientales que afectan la capacidad fértil de los individuos expuestos. Los CEM permanecen en estudio por varios grupos de investigación con el objetivo de evaluar sus efectos en la salud obteniéndose aún resultados controversiales, no obstante se han realizado avances significativos en la caracterización de sus posibles interacciones con los organismos vivos. Asimismo, se ha profundizado si los resultados obtenidos in vitro son o no potencialmente nocivos in vivo, y si estos efectos son transitorios o permanentes. Sin embargo, por la metodología de estos estudios, no se han podido extrapolar directamente sus efectos a la salud humana. Se han documentado efectos adversos de los CEM de baja frecuencia y radiofrecuencia en los niveles de testosterona, FSH, LH y prolactina, además de afectar parámetros espermáticos como movilidad, morfología, concentración, vitalidad, reacción acrosomal y fragmentación del ADN. En los individuos expuestos a CEM están incrementados los eventos apoptóticos en las células testiculares y la producción de ERO <sup>(44)</sup>.

Durante las últimas dos décadas, en todo el mundo se ha producido un aumento significativo en el uso de telefonía móvil. El efecto de la radiación de los dispositivos móviles sobre los parámetros espermáticos y la fertilidad masculina, constituye un tema de reciente interés y es objeto de numerosas investigaciones (Gorpinchenko, 2014). Existen varios estudios que demuestran la influencia directa in vitro e in vivo de las radiaciones no ionizantes, como las emitidas por los teléfonos móviles o por la conexión inalámbrica (Wi Fi), que incrementan la fragmentación del ADN espermático y alteran la movilidad de la gameta masculina afectando la calidad seminal <sup>(45)</sup>.

En un análisis realizado por (Avendaño, 2012), trabajando con muestras seminales incubadas bajo un ordenador portátil conectado a internet por Wi Fi, y como control muestras

en condiciones similares pero sin ordenador; no hallaron diferencias en el porcentaje de espermatozoides muertos ( $p > 0.05$ ) pero encontraron disminución de la movilidad progresiva ( $p < 0.05$ ). Por otra parte (Yildirim, 2015) no hallaron alteraciones en los parámetros espermáticos con los distintos tiempos de uso y portabilidad del móvil; pero encontraron menor concentración de espermatozoides móviles progresivos en el grupo de pacientes que utilizaban internet por Wi Fi y esta disminución de movilidad se agravaba cuanto mayor era el tiempo de exposición a esta radiación <sup>(46, 47)</sup>.

## Discusión

Estudios epidemiológicos muestran que ciertas ocupaciones del varón como soldador, pintor, mecánico, trabajador en invernadero, que involucran la exposición a metales, solventes, pesticidas, combustión de productos químicos, están asociadas con calidad espermática alterada, tiempo de concepción aumentado, abortos espontáneos, defectos congénitos o desarrollo de cáncer en la infancia <sup>(48)</sup>. En general, la premisa básica establece que los compuestos químicos son capaces de afectar la generación siguiente al inducir mutaciones en el genoma de las células germinales. Estudios realizados en poblaciones humanas y de ratones han evidenciado que las exposiciones del padre a radiaciones produce una elevada tasa de mutaciones en la descendencia. Investigaciones con animales demostraron que existe una gran brecha entre la tasa generalmente baja del daño genético inducido por la exposición de las células germinales masculinas a compuestos químicos y las anomalías observadas en la descendencia. Estos hallazgos indican que es probable la presencia de un mecanismo clave, mediante el cual la perturbación química del espermatozoide que conduce a alteraciones hereditarias en la descendencia, sea de carácter epigenético, es decir que altera la función del ADN sin afectar su secuencia y es regulada por modificación de histonas <sup>(49)</sup>. La desregulación de la programación del genoma paterno puede ser responsable de la expresión alterada de genes y de fallas en el desarrollo embrionario luego de la implantación. Se necesitan realizar más investigaciones para determinar las implicancias en la salud, de los hallazgos experimentales en animales que indican que la exposición química puede producir efectos trans-generacionales. Existen una tasa considerable de niños con sexo alterado nacidos luego de la exposición a compuestos químicos como las dioxinas; una explicación para estas observaciones podría ser un efecto en la supervivencia del espermatozoide que contiene al cromosoma Y. Los defectos en la metilación del ADN de genes regulados por 'imprinting' paterno pueden contribuir a errores y enfermedades en niños concebidos mediante técnicas de fecundación asistida, probablemente debido a las condiciones de cultivo in vitro. Hombres expuestos ocupacionalmente a ciertos químicos, deberían estar alertas de que existe la posibilidad de lograr resultados anormales en la descendencia. El consejo médico, para hombres que desean ser padres, luego de la exposición química o tratamientos con compuestos de reconocido efecto tóxico sobre las células germinales, podría verse facilitado por el desarrollo de un conjunto de tests para detectar los efectos de esa exposición sobre la cromatina y función del espermatozoide <sup>(50)</sup>.

El uso de ropa interior ajustada, andar en bicicleta o apoyar una computadora portátil sobre el regazo, aumentan la temperatura escrotal y alteran la función de los testículos <sup>(40)</sup>.

Las causas de infertilidad no son evidentes mediante el análisis seminal convencional, los mejores predictores del potencial fértil de un individuo son las pruebas de fragmentación del ADN y las que determinan la integridad de la cromatina y la membrana espermáticas <sup>(15)</sup>. Diferentes pruebas funcionales adquieren importancia como una herramienta más objetiva de evaluación de la calidad seminal, cuando se tiene en cuenta que son muy útiles en el diagnóstico de casos de infertilidad idiopática <sup>(51)</sup>. Además, el implementar diferentes pruebas funcionales complementarias al análisis seminal convencional puede contribuir a un mejor diagnóstico de los problemas de fertilidad del hombre, para definir con mayor precisión un tratamiento y posiblemente incluir la mejoría de ciertos aspectos relacionados con el estilo de vida <sup>(14, 52)</sup>.

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 y volumen espermático), el daño al ADN y alteraciones en los niveles de hormonas reproductivas. Afortunadamente, algunas de estas sustancias han sido prohibidas en muchos países lo cual supone que los niveles de exposición en la población humana estén disminuyendo. Sin embargo existen muchas en el mercado, es necesario implementar una política de salud más estricta que actúe directamente sobre estas exposiciones para intentar reducir las al máximo y por consiguiente minimizar el efecto perjudicial sobre la salud reproductiva <sup>(22)</sup>.

(Paravani, 2016) lograron reproducir los parámetros estandarizados por los fabricantes del ensayo de ELISA para la determinación de la concentración de Glifosato en muestras de agua.

Analizaron un gran número de muestras y obtuvieron resultados confiables con este método de análisis cualitativo. El análisis del agua de escurrimiento en sistemas agrícolas reveló la presencia de Glifosato en bajas concentraciones, inferiores a 250 µg/L en el 75 % de las muestras, sugiriendo que es factible la implementación de esta técnica de carácter exploratorio cualitativa en programas de monitoreo de la calidad del agua. Sin embargo, cuando esta técnica detecta Glifosato se debe cuantificar la concentración del herbicida mediante espectrometría de masas en tándem (UHPLC-MS/MS) <sup>(30)</sup>.

Aunque no hay una lista completa de los riesgos para la función reproductiva en el lugar de trabajo, varias de las sustancias que se utilizan en ese entorno han sido identificadas como riesgos para la salud reproductiva de los hombres <sup>(5)</sup>. De igual modo es un factor de riesgo laboral la exposición a temperaturas elevadas como ocurre en los trabajadores de hornos de panadería, cocineros, soldados, choferes. El aumento de temperatura altera el desarrollo sincrónico de la espermatogénesis, es disparador de eventos apoptóticos en las células del epitelio germinal y en los espermatozoides, desestabiliza y altera el ADN espermático afectando la capacidad reproductiva masculina. Cuando se perturba el proceso espermatogénico se observa aumento en la concentración de células germinales en el eyaculado, disminución del recuento espermático y alteración en la maduración de la cromatina <sup>(41, 53, 54)</sup>.

## Conclusiones

En trabajadores expuestos a factores medioambientales adversos a la salud reproductiva existe un riesgo incrementado de infertilidad masculina, presentan alteraciones en la morfología, movilidad y concentración espermática, además del deterioro de la funcionalidad del espermatozoide con membrana disfuncional e incremento de ADN fragmentado. Los factores ocupacionales deben ser evaluados cuando se realiza el estudio integral del hombre infértil. Afortunadamente alguno de ellos se están considerando en el ámbito laboral y muchas sustancias químicas se prohibieron en algunos países lo cual supone que los niveles de exposición en la población humana se están reduciendo. Sin embargo hay sitios donde aún persisten y es necesario implementar una política de salud más estricta que actúe directamente sobre estas exposiciones para intentar reducir al máximo el efecto perjudicial sobre la salud reproductiva masculina.

## Bibliografía

- 1- Bergman A, Heindel JJ, Kasten T, Kidd KA, Jobling S, Neira M, et al. The impact of endocrine disruption: a consensus statement on the state of the science. *Environ Health Perspect.* 2013 121(4): A104-106.
- 2- WHO, UNEP. State of the science of endocrine disrupting chemicals. An assessment of the state of the science of endocrine disruptors prepared by a group of experts for the United Nations. Geneva: Environment Programme (UNEP); WHO, 2012.
- 3- Meléndez Gélvez I, Quijano Vargas MJ, Quijano Parra A. Actividad mutagénica inducida por 2 por hidrocarburos aromáticos policíclicos en muestras de un sector residencial de Villa del Rosario-norte de Santander, Colombia. *Rev. Int. Contam. Ambient.* 2016 32 (4): 435-444.
- 4- Mendiola J, Torres-Canteroa AM, Guillén-Pérez JJ, Moreno Grau S. Salud reproductiva y medio ambiente. *Rev. salud ambient.* 2013 13(2): 201-202.
- 5- Schrader S, Marlow K. Assessing the Reproductive Health of Men with Occupational Exposures. *Asian J Androl.* 2014; 16(1): 23-30.
- 6- Paparella C, Pavesi A, Provenzal O, Ombrella A, Rodríguez A, Bouvet B. Exposición laboral a factores medioambientales y su efecto sobre parámetros seminales en hombres con infertilidad idiopática. *Ciencia y Tecnología. Divulgación de la Producción Científica y Tecnológica de la UNR.* UNR Editora, Rosario. 233-240, 2016.
- 7- Scaglia H, Chichizola C, Franconi MC, Ludueña B, Mastandrea C, Scaglia J. Disruptores endocrinos. Composición química, mecanismo de acción y efecto sobre el eje reproductivo. *Reproducción.* 2009 24 (2): 74-86.
- 8- Mira-Escolano MP, Mendiola J, Mínguez-Alarcón L, Roca M, Cutillas-Tolín A, López-Espín JJ, et al. Anogenital distance of women in relation to their mother's gynaecological characteristics before or during pregnancy. *Reprod Biomed Online.* 2014 28(2): 209-215.
- 9- Skinner M, Manikkam M, Guerrero-Bosagna C. Epigenetic transgenerational actions of endocrine disruptors. *Reprod Toxicol.* 2011;31(3):337-43.
- 10- Gaspari L, Paris F, Jandel C, Kalfa N, Orsini M, Daurès JP, et al. Prenatal environmental risk factors for genital malformations in a population of 1442 French male newborns: a nested case control study. *Hum Reprod.* 2011; 26 (11): 3155-3162.

- 11- Gómez-Pérez R, Rojas G, Miranda-Contreras L, Cruz I, Berrueta L, Salmen S, et al. Efectos de exposición ocupacional a plaguicidas sobre la integridad de la cromatina espermática. *Rev. Venez. Endocrinol. Metab.* 2011; 9 (2): 67-78.
- 12- Paparella C, Pavesi A, Feldman R, Bouvet BR. El efecto de los agroquímicos en la espermatogénesis. *Rev haban cienc méd.* 2011; 10 (2): 190-200.
- 13- Bungum M, Bungum L, Giwercman A. Sperm chromatin structure assay (SCSA): a tool in diagnosis and treatment of infertility. *Asian J Andro.* 2011; 13(1): 69-75.
- 14- Mayorga-Torres BJ, Cardona-Maya W, Cadavid Á, Camargo M. Evaluation of sperm functional parameters in normozoospermic infertile individuals. *Actas Urol Esp.* 2013;37(4):221-7.
- 15- Zini A, Albert O, Robaire B. Assessing sperm chromatin and DNA damage: clinical importance and development of standards. *Andrology.* 2014; 2(3): 322-325.
- 16- Paparella C, Pavesi A., Feldman R, Bouvet BR. Importancia de la evaluación del estrés oxidativo en el semen humano. *Arch Med Interna Urug;* 2015; 37(1): 190-200.
- 17- Paparella C, Pavesi A, Provenzal O, Ombrella A, Rodríguez A, Bouvet B. Infertilidad masculina. consumo de tabaco y su relación con fragmentación del ADN y apoptosis espermática temprana. *Ciencia y Tecnología. Divulgación de la Producción Científica y Tecnológica de la UNR 2016* (en prensa).
- 18- Blanco-Romero LE, Vega LE, Lozano-Chavarría LM, Partanen TJ. Carex Nicaragua and Panama: worker exposures to carcinogenic substances and pesticides. *Int J Occupa Environ Health.* 2011; 17(3): 251-257.
- 19- Fernandez MF, Olea N. Factores Ambientales y Esterilidad. *Actualización Obstetricia y Ginecología* [en línea]. *Reprod.* 2010 [acceso 03/10/2016]; 1-9. Disponible en: [http://www.hvn.es/servicios\\_asistenciales/ginecologia\\_y\\_obstetricia/ficheros/curso2010\\_reprod\\_01\\_factores\\_ambientales\\_y\\_esterilidad.pdf](http://www.hvn.es/servicios_asistenciales/ginecologia_y_obstetricia/ficheros/curso2010_reprod_01_factores_ambientales_y_esterilidad.pdf)
- 20- Paparella C, Feldman R, Bouvet B. Agroquímicos y su efecto sobre la capacidad fecundante del espermatozoide humano. En: 68° Congreso Argentino de Bioquímica: patologías asociadas a las enfermedades metabólicas. Buenos Aires, 2009.
- 21- Baños Hernández I, Valdés Carrillo R, Castillo García I. Alteraciones en la fertilidad masculina por exposición a pesticidas. *Rev Int Androl.*2009; 7(2): 98-105.
- 22- Mínguez-Alarcón L, Mendiola J, Torres-Cantero AM. Calidad seminal y toxicidad de metales pesados y plaguicidas. *Rev sal ambien.* 2014; 14(1): 8-19.
- 23- Cook MB, Trabert B, McGlynn KA. Organochlorine compounds and testicular dysgenesis syndrome: human data. *Int J Androl.* 2011; 34(4): 68-84.
- 24- Freire C, Koifman RJ, Sarcinelli PN, Rosa AC2, Clapauch R, Koifman S. Association between serum levels of organochlorine pesticides and sex hormones in adults living in a heavily contaminated area in Brazil. *International Journal of Hygiene and Environmental.* 2014; 217(2-3): 370-378.
- 25- Perry MJ, Venners SA, Chen X, Liu X, Tang G, Xing H. Organophosphorous pesticide exposures and sperm quality. *Reprod. Toxicology.* 2011; 31(1): 75-79.
- 26- 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): 353-360.
- 27- Yousef MI, Salem MH, Ibrahim HZ, Helmi S, Seehy MA, Bertheussen K. Toxic effects of carbofuran and glyphosate on semen characteristics in rabbits. *J Environ Sci Health B.*1995; 30(4): 513-534.
- 28- Séralini GE, Clair E, Mesnage R, Gress S, Defarge N, Malatesta M, et al. RETRACTED: Long term toxicity of a Roundup herbicide and a Roundup-tolerant genetically modified maize. *Food Chem Toxicol.* 2012;50(11):4221-31.
- 29- Graciela Vizcay Gómez. Glifosato es espermatotóxico. *The Ecologist for Spain and Latinoamerican.* 2015; 60: 12-15.
- 30- Paravani EV, Sasal MC, Sione SM, Gabioud EA, Oszust JD Wilson MG, et al. Determinación de la concentración de glifosato en agua mediante la técnica de inmunoabsorción ligada a enzimas (ELISA) *Rev. Int. Contam. Ambie.* 2016; 32 (4) 399-406.
- 31- Bouvet B, Paparella C, Feldman R. Alteration of the sperm function associated with occupational exposition to solvents. *Biocell;* 31(1): 141, 2007.
- 32- Chana A, Concejero MA, De Frutos M González MJ, Herradón B. Computational studies on biphenyl derivatives. Analysis of the conformational mobility, molecular electrostatic potential, and dipole moment of chlorinated biphenyl: searching for the rationalization of the selective toxicity of polychlorinated biphenyls (PCBs). *Chem Res. Toxicology.* 2002; 15(12): 1514-1526.

- 33- Herradón B, Pérez Y, Mann R. La química como herramienta en nanotoxicología. *Segur medio ambient.* 2012; 32(127).
- 34- Hauser R. The environment and male fertility: recent research on emerging chemicals and semen quality. *Semin Reprod Med.* 2006; 24:156-167.
- 35- Mínguez-Alarcón L, Mendiola J, Torres-Cantero AM. Calidad seminal y toxicidad de metales pesados y plaguicidas. *Rev Sal Ambient.* 2014; 14(1): 8-19.
- 36- Chichizola C, Scaglia H, Franconi C y col. Disruptores endocrinos y el sistema reproductivo. *Rev Bioquím Clín Patol Clín.* 2009; 73(3): 9-23.
- 37- Kumar V, Majumdar C, Roy P. Effect on endocrine disrupting chemicals from leather industry effluents on male reproductive system. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2008; 111: 208-216.
- 38- Kierszenbaum A, Tres LL. Histología y Biología celulares. En: *Introducción a la Anatomía Patológica.* 2da. ed. Madrid: Elsevier, 2008. p. 569-596
- 39- Chemes H, Vazquez-Levin M. *Manual de Andrología.* 2da Edición. s.l.: American Society of Andrology, 2010.
- 40- Bouvet B., Paparella C., Feldman R. Efecto de la exposición ocupacional al calor sobre el ADN espermático. Resúmenes del VII Congreso y XXV Reunión Anual de la Sociedad de Biología de Rosario. 232, 2005.
- 41- Paparella C, Pavesi A, Bouvet B. Evaluación del efecto de la exposición ocupacional al calor sobre la espermatogénesis en hombres infértiles. Resúmenes del 6° Expo Congreso Bioquímico de Rosario 2012. 1° Encuentro Latinoamericano. Rosario. 9, 2012.
- 42- Paparella CV, Pavesi AB, Provenzal OC, Ombrella AM, Rodríguez A, Bouvet BR. Estudio comparativo de concentración de células espermáticas inmaduras en muestras seminales de hombres infértiles expuestos y no expuestos a fuentes de calor. Libro de Resúmenes del XVI Congreso y XXXIV Reunión Anual de la Sociedad de Biología de Rosario; 34(1): 157, 2014.
- 43- Sheynkin Y, Jung M, Yoo P y col. Increase in scrotal temperature in laptop computer users. *Hum Reprod.* 2005; 20(2): 452-455.
- 44- Valdivia MV, Temoche H, Cruz V. Efecto de los campos magnéticos sobre la fertilidad masculina y en animales de laboratorio. *Spermova* 2014; 4(1): 20-25.
- 45- Gorpichenko I, Nikitin O, Banyra O Shulyak A. The influence of direct mobile phone radiation on sperm quality. *Cent European J Urol.* 2014; 67(1): 65.
- 46- Avendaño C, Mata A, Sarmiento CA, Doncel GF. Use of laptop computers connected to internet through Wi-Fi decreases human sperm motility and increases sperm DNA fragmentation. *Fertility and Sterility.* 2012; 97(1): 39-45.
- 47- Yildirim ME, Kaynar M, Badem H Cavis M, Karatas OF, Cimentepe E, et al. What is harmful for male fertility: Cellphone or the wireless internet? *Kaohsiung J Med Sci.* 2015; 31(9): 480-484.
- 48- Sharpe RM, Skakkebaek NE. Testicular dysgenesis syndrome: mechanistic insights and potential new downstream effects. *Fertil Steril.* 2008; 89(2 Suppl):e33-8
- 49- ASA. *Manual de Andrología* 2da Edición. Schaumburg: American Society of Andrology; Cap 9, 2010.
- 50- Guerrero-Bosagna CM, Skinner MK. Epigenetic transgenerational effects of endocrine disruptors on male reproduction. *Semin Reprod Med.*; 27: 403-408.
- 51- ASA. *Manual de Andrología* 2da Edición. Schaumburg: American Society of Andrology; Cap 29- 30, 2010.
- 52- Agarwal A, Aitken RJ, Alvarez JG. *Studies on men's health and fertility. Oxidative Stress in Applied Basic Research and Clinical Practice.* New York: Humana Press Springer, 2012. P: 301- 323.
- 53- Jurewicz J, Radwan M, Sobala W y col. Lifestyle and semen quality: role of modifiable risk factors. *Syst Biol Reprod Med;* 60(1): 43-51, 2014.
- 54- Paparella CV, Pavesi AB, Provenzal OC, Ombrella AM, Rodríguez A, Bouvet B. Evaluation of the occupational exposure to environmental factors that can alter the sperm of infertile men. *Biocell.* 2014; 38 (5): A14.