

## Influencia de los metales pesados e hidrocarburos en la calidad seminal Heavy metals and hydrocarbon's influence in semen's quality

Romay Bello A. B.<sup>(1)</sup>, Pousa Fuente M.C.<sup>(2)</sup>

<sup>(1)</sup> Unidad de Reproducción Asistida. Servicio de Ginecología y Obstetricia. Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela. La Coruña. España

<sup>(2)</sup> Unidad de Reproducción Asistida. Servicio de Análisis Clínicos. Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela. La Coruña. España

### RESUMEN

Con la revolución tecnológica muchos avances y cambios en nuestro estilo de vida se han incorporado a nuestra rutina habitual, pero también lo han hecho muchas sustancias hasta entonces presentes en cantidades traza o inexistentes, cuyos efectos pueden repercutir negativamente sobre la salud humana en general y reproductiva en particular. El descenso de los parámetros seminales en los últimos años es motivo de preocupación a nivel público y científico, y pudiera tener relación entre otras causas, con factores de índole ambiental como la exposición tóxica. Este trabajo pretende revisar de un modo general los efectos sobre la calidad seminal, de dos de los grandes grupos de contaminantes como son metales pesados e hidrocarburos.

( Rev. Iberoam. Fert Rep Hum, 2019; 36; © Revista Iberoamericana de Fertilidad y Reproducción Humana)

**Palabras clave:** *Metales pesados, hidrocarburos, estrés oxidativo, calidad seminal.*

Aceptado: Septiembre de 2019

Correspondencia: Dra. Ana B. Romay Bello

e mail: ana\_brb@hotmail.com

SOLICITUD REIMPRESIÓN: Email: editorialmedica@editorialmedica.com

---

## SUMMARY

With the technological revolution many advances and changes in our lifestyle have been incorporated into our usual routine, but so have many substances until then present in trace amounts or nonexistent, whose effects can negatively affect human health in general and reproductive in particular. The decline in seminal parameters in recent years is a cause for public and scientific concern, and may be related to other causes, environmental factors such as toxic exposure. This work aims to review in a general way the effects on the seminal quality of two of the large groups of pollutants such as heavy metals and hydrocarbons.

( Rev. Iberoam. Fert Rep Hum, 2019; 36; © Revista Iberoamericana de Fertilidad y Reproducción Humana)

**Key words:** *Heavy metals, hydrocarbons, oxidative stress, seminal quality.*

## INTRODUCCIÓN

Desde los inicios de la revolución industrial, gran cantidad de avances a nivel tecnológico han tenido lugar. La actividad industrial produce sustancias cuyas aplicaciones repercuten positivamente en nuestra calidad de vida pero cuando dichos compuestos presentes en el medio ambiente alcanzan concentraciones superiores o se afecta el equilibrio natural puede suponer la aparición de trastornos en la salud de los individuos expuestos, algunos de ellos ligados al proceso reproductivo.

Dentro de la problemática del medio ambiente consideramos aquellos trastornos relacionados con la reproducción que provienen de la contaminación del aire, suelo y agua así como de los resultados del abuso de drogas, productos químicos y agentes físicos potencialmente dañinos. Los agentes tóxicos que mayores efectos podrían tener en la función reproductiva masculina serían varios: hidrocarburos halogenados, aromáticos, falatos, bifenilos policlorados (PCBs), algunos compuestos organoclorados (plaguicidas) y diversos metales pesados (como plomo y cadmio).

Los contaminantes o tóxicos reproductivos pueden actuar en varios niveles: sobre el eje hipotálamo hipófiso testicular, afectación directa al gameto masculino, y alteración durante la fecundación, implantación y desarrollo embrionario. Así mismo, su efecto puede estar mediado por la sustancia de origen, metabolitos intermedios tóxicos o con efecto sumatorio a otras sustancias presentes. Además del tipo de sustancia, será importante la dosis de exposición y tiempo, así como las características del individuo y su capacidad para detoxificar dichos compuestos.

Aunque estas sustancias pueden afectar a ambos gametos, en los últimos años se ha incrementado la preocupación pública y científica por el riesgo potencial que suponen algunos contaminantes y tóxicos ambientales en la salud reproductiva masculina. Ésta se ha visto deteriorada signi-

ficativamente con una tendencia decreciente en la calidad seminal así como aumento de tasas de anomalías en el desarrollo del tracto urogenital y cáncer testicular. Desde los años 90 la disminución de las características seminales en el varón ha obligado a la OMS a adaptar los criterios de normalidad de la calidad seminal. Estos cambios podrían estar relacionados con el estilo de vida, dieta, exposiciones prenatales o con el incremento de tóxicos ocupacionales o ambientales. Se ha sugerido que al menos la mitad de los casos de esterilidad de origen desconocido del varón podrían atribuirse a distintas exposiciones profesionales y/o ambientales.

Entre los distintos compuestos la evidencia epidemiológica otorga un papel importante a los metales pesados. Los efectos negativos de dichos compuestos se han relacionado con los principales parámetros espermáticos: concentración, morfología, movilidad seminal, volumen seminal alteración de DNA espermático así como alteración en las hormonas reproductivas masculinas.

La mayoría de los plaguicidas y metales pesados se consideran tóxicos reproductivos y pueden ejercer su efecto sobre el eje hipotálamo hipófiso gonadal o directamente afectando a la espermatogénesis dando lugar a la alteración de la calidad seminal, bien por la generación de radicales libres (ROS) incrementando el estrés oxidativo o la producción de autoanticuerpos en individuos susceptibles.

Las especies reactivas de oxígeno son subproductos del metabolismo aeróbico, producidos durante la actividad normal mitocondrial y cuya acción se contrarresta por el sistema antioxidante endógeno. En el espermatozoide y linfocitos circulantes se producen radicales libres constituyendo parte normal de reacciones adaptativas como el proceso de capacitación. Sin embargo, un número de tóxicos externos puede contribuir a una producción incrementada de ROS e inflamación en el testículo y epidídimo, aumentando el estrés oxidativo y dando lugar a una disminución en la viabilidad espermática y motilidad, y por tanto un aumento del factor

---

de infertilidad masculina. Este estrés oxidativo se ha identificado como factor crucial en la infertilidad masculina debido a peroxidación lipídica en la membrana de las células espermáticas, antagonismo competitivo a nivel enzimático y deplección de los niveles antioxidantes endógenos como el glutatión.

El objetivo de este trabajo es revisar a nivel bibliográfico en las publicaciones más recientes el impacto de la exposición humana a metales pesados y plaguicidas sobre la función reproductiva masculina.

## **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 aire. Sin embargo, la exposición no tiene el mismo efecto en todos los individuos. El impacto potencialmente adverso de las sustancias químicas depende de múltiples factores que incluyen grado y duración de exposición, la potencia y el mecanismo de acción de los agentes químicos y la interacción que conforman dichas mezclas. En los casos de exposición ocupacional los trabajadores pueden estar expuestos simultáneamente a varios compuestos.

En los trabajos publicados los resultados no son uniformes. Se objetivan diferencias geográficas (más agudizado en Europa -2,3 que EEUU u otros países -0,8) e incluso dentro del mismo país con variabilidad entre áreas semirurales y rurales, comparadas con áreas urbanas y con menor desarrollo agrícola.

### **Cadmio y Plomo**

Los iones metálicos de transición y pesados (Cd, Co, Cu, Fe, Pb, Hg, Mg, Mn, Se) son componentes comunes de partículas aéreas finas que entran en el rango respirable.

El plomo (Pb) y el Cadmio (Cd) se acumulan preferentemente en los órganos reproductivos masculinos. Ambos metales 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 seminal.

Uno de los principales mecanismos de toxicidad directa de los metales pesados es la inhibición mediante mecanismos moleculares. Por ejemplo, la enzima creatin 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 taponamiento de ATP.

Para su actividad, la enzima requiere la presencia de magnesio y grupos sulfhidrilo -SH en su lugar de activación. Los metales pesados podrían reducir su actividad en el espermatozoide humano a través del desplazamiento del Mg<sup>+2</sup> en sus sitio activo e incluso podrían también actuar como inhibidores competitivos de dicha enzima en el espermatozoide.

Los iones son importantes en la regulación de mecanismos fisiológicos animales como por ejemplo la fecundación. Para que se produzca la unión entre el espermatozoide y el ovocito debe producirse una serie de procesos como la reacción acrosómica (RA) del espermatozoide. La RA se induce por la unión del espermatozoide y la zona pelúcida del ovocito que se requiere para la penetración de este hasta el oolema del ovocito y se produce la fecundación y el posterior desarrollo embrionario. Esta reacción envuelve la activación secuencial en la cabeza del espermatozoide del canal de K<sup>+</sup> dependiente de energía VGKG y los canales iónicos de Ca<sup>+2</sup> dependientes de energía L-VDCC. Estos canales por tanto están involucrados en los eventos tempranos de la RA, y es de crucial importancia señalar que los canales de calcio (Ca<sup>+2</sup>) son sensibles al envenenamiento por cadmio y los de potasio (K<sup>+</sup>) por plomo.

Cada tipo de canal se compone de múltiples subunidades y se han identificados multitud de isoformas de canales de K<sup>+</sup> y Ca<sup>+2</sup> tanto en testículo como en espermatozoides humanos. Las diferentes isoformas son el resultado de cambios en las secuencias genómicas e influyen en las características del poro de conducción iónico. Los polimorfismos genéticos en estos canales iónicos podrían regular la resistencia o susceptibilidad individual a la exposición ambiental a metales pesados.

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.

En el año 2006 Akinloye y col. publicaron un artículo sobre la relación entre la exposición a cadmio e infertilidad en hombres nigerianos normozoospermicos, oligozoospermicos y azoospermicos. Hombres con altas concentraciones de cadmio en plasma seminal (65µg/dl) presentaron valores más bajos de recuento total y movilidad. Se encontró correlación positiva entre concentraciones de cadmio y niveles séricos de FSH (p<0,05). Otros estudios realizados en Zagreb, Croacia encontraron una correlación positiva entre concentraciones de Cadmio aún a niveles bajos en sangre total (<1 µg/dl) con alteración de morfología espermática, datos corroborados por el estudio de Benoff en EEUU entre 1995-2000 obteniendo resultados similares entre pacientes infértiles, donantes de semen y voluntarios de la población general.

## 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. En el pasado el plomo se añadía a las gasolinas y pinturas comerciales y se utilizaba en las soldaduras de los bordes de las latas de alimentación e incluso tuberías por lo que podría ser un elemento persistente en la actualidad.

Concentraciones moderadas y altas de plomo en fluidos biológicos podrían estar relacionadas con problemas de fertilidad en humanos (>35-40 µg/dl) podrían afectar a recuento espermático, motilidad y morfología). Hernandez Ochoa y col. evaluaron las concentraciones de plomo en fluido seminal y sangre como marcadores de bioexposición en una población de hombres mexicanos y se encontraron alteraciones de movilidad, morfología y concentración con cantidades tan bajas en fluido seminal como 0,2 µg/dl. Otros trabajos realizados por Mendiola y col. también estudiaron la relación entre exposición a plomo y calidad seminal en el Sur de España objetivándose una relación inversa entre movilidad y niveles de 2,9 µg/dl.

## Mercurio

El mercurio ha sido ampliamente utilizado en cosméticos (máscaras de pestañas), medicina (termómetros), laboratorios (lámparas de mercurio y vapor) pero la inhalación de mercurio elemental volatilizado procedente de las amalgamas dentales ha sido la vía principal de exposición de la población general junto con el consumo de pescado. Esta exposición podría dar lugar a una alteración de la calidad seminal.

Choy y col. en una comparación de las concentraciones de mercurio de parejas fértiles e infértiles en un estudio de casos y controles en China encontraron que concentraciones en sangre de mercurio total orgánico e inorgánico se asociaron a disminución de parámetros de calidad seminal según criterios de la OMS, y en fluido seminal se correlacionaba con una alteración de motilidad y morfología espermática.

Estudios in vitro han mostrado que los grupos sulfidrilo -SH de la membrana de la cabeza, pieza media y cola del espermatozoide son sitios de unión del mercurio. Además la función mitocondrial, los microtúbulos del aparato motor del espermatozoide y la síntesis de ADN en los usos mitóticos son dianas potenciales de dicho metal. Las células de Sertoli, Leydig en el testículo y epidídimo pueden ser afectadas.

## Otros metales

El Manganeseo se encuentra en el agua y en la gasolina. Altos niveles en suero sanguíneo afectan a morfología y movilidad espermáticos en hombres sanos.

Acerca de la contaminación con Arsénico, se realizó en China un estudio transversal entre los años 2009-2010 para explorar la asociación entre arsénico en orina y calidad seminal. El resultado del estudio mostró que las concentraciones de dimetilarsénico superiores a la mediana se asociaron con niveles bajos de concentración espermática ajustadas covariables como edad, IMC, tabaco o alcohol.

El Molibdeno está presente en el agua potable y alimentos a bajas concentraciones. También se utiliza para la inhibición de la corrosión, catálisis hidrogenadas, semiconductor en baterías y cerámicas pigmentantes, tintes y pinturas. Meeker y col. realizaron un estudio que analizaba los niveles de Molibdeno y parámetros de calidad seminal. Se analizaron 219 varones encontrándose asociación entre concentración de molibdeno y disminución de formas normales espermáticas.

## PLAGUICIDAS Y ALTERACION DE LA FUNCION REPRODUCTIVA MASCULINA

Los plaguicidas son un importante grupo de contaminantes ambientales usados en agricultura contra plagas causadas por hierbas, insectos, y hongos. Existen dos grupos principales:

- organoclorados: contienen al menos un átomo de cloro unido con enlace covalente en su estructura.
- organofosforados : esterres del ácido fosfórico.

Ambos podrían alterar la función reproductiva masculina a través del eje endocrino, por su acción hormonal sobre la espermatogénesis, uniéndose a los receptores de estrógenos, actuando sobre la producción de la hormona GnRH hipotalámica, reduciendo la producción y la movilidad espermáticas.

Es importante destacar también que exposiciones prenatales podrían tener un efecto tardío en la función reproductiva de adulto (disgenesia testicular, criptorquidia e hipospadias) .

## Organoclorados

El diclorofenildicloroetano (DDT) es uno de los plaguicidas usados más persistente. Fue prohibido a principio de los años 70 debido a su alta toxicidad, pero continua su uso hoy día como producto contra la malaria en África y Asia, de manera que varias de sus formas isómeras (DDE y DDD) aun pueden encontrarse de forma ubicua.

Varios estudios han examinado la asociación entre exposición a DDT e isómeros, con parámetros seminales en hombres fértiles, encontrando relación negativa entre exposición a DDE y alteración en la motilidad, volumen y recuento espermáticos, y asociación positiva entre altos niveles de DDE y defectos en la cola del espermio.

También se han realizado estudios en población infértil y subfértil mostrando concentraciones de DDE y DDD mayores en fluido seminal de estos hombres, comparados con los controles, concluyendo que había un mayor porcentaje de azoospermias y oligozoospermias en el grupo de hombres expuestos.

### Organofosforados

El Clopirifos es uno de los insecticidas más usados en los hogares y más del 90 % de los hombres estadounidenses presentan niveles detectables de sus metabolitos (TCPY) en orina.

Los hombres que presentaban más exposición al TCPY presentaban niveles más bajos de concentración y movilidad espermáticas, así como una relación inversa entre concentración de TCPY y nivel sérico de la hormona estradiol, que se encuentra implicada en la salud reproductiva masculina al ser producida en los testículos y participar en la inhibición de la apoptosis testicular de manera más efectiva que la Testosterona.

También se han observado menor recuento, movilidad espermática y teratozoospermia en población expuesta a otros insecticidas como Malation, Etilparation y Metamidofos.

Para determinar el nivel de exposición de estos organofosforados, se biomonиторizan sus principales metabolitos en orina (DMP;DETP), mostrando descensos significativos de recuento espermático en sujetos con altas concentraciones urinarias comparados con los que las presentan menores.

### OTROS COMPUESTOS QUIMICOS

**Bifenilos policlorados:** conjunto de sustancias tóxicas sintéticas, lipofílicas persistentes, presentes en alimentos contaminados, cuya concentración sérica en población expuesta, se asocia negativamente con la concentración, movilidad y morfología espermáticas.

**Carbarilo:** carbamato no persistente con capacidad para alterar los parámetros seminales así como las concentraciones de hormonas reproductivas en varones (estradiol).

**Ftalatos:** Sustancias químicas industriales presentes en fragancias, plásticos, adhesivos, materiales de construcción, pinturas y productos de aseo personal, con propiedades antiandrogénicas, hallándose relaciones negativas entre los ni-

veles séricos de los mismos y la movilidad y concentración espermáticas, y asociación positiva con daño en el ADN espermático, así como alteración en niveles de Inhibina, Testosterona, LH y FSH.

### CONCLUSION

La exposición a múltiples sustancias químicas incluyendo metales pesados y plaguicidas, se ha relacionado con efectos adversos sobre la función reproductiva masculina, tanto en ADN, movilidad, concentración, morfología, volumen y recuento total espermáticos, como con alteraciones en los niveles de hormonas reproductivas.

En los últimos años, aunque varios estudios han indicado una disminución en la calidad seminal en relación a la exposición con estos compuestos, algunas publicaciones muestran un resultado contradictorio; sus resultados son limitados, lo que indica que estos resultados no son uniformes. No obstante pocos estudios se han dirigido sistemáticamente a conocer el impacto de las exposiciones ambientales en la población humana en general o la función reproductiva humana.

Cada vez tenemos una mayor capacidad para cuantificar contaminantes y tóxicos ambientales en muestras biológicas humanas con el fin de identificar el papel del ambiente en la fertilidad. En esa línea son necesarios más estudios que cuantifiquen y definan exposiciones de riesgo y monitorización de niveles a partir de los cuales puede suponer la aparición de patología así como factores individuales que influyen en su desarrollo (perfil genético proinflamatorio, menor capacidad de detoxificación, etc) para identificar riesgo personalizado y valorar opciones terapéuticas relacionadas con el origen de la alteración. Así mismo, sería recomendable una difusión mayor acerca de los riesgos que supone la exposición a dichas sustancias y una legislación más severa que impida o minimice cualquier exposición a este tipo de tóxicos, haciendo más hincapié si cabe en etapas sensibles del desarrollo y edad fértil debido a su confirmado efecto perjudicial sobre la salud reproductiva masculina.

### BIBLIOGRAFÍA

1. Mendiola J., Ten J, Araico F, Martín-Ondarza C, Torres-Cantero M, Moreno-Grau J M, Moreno-Grau S, Bernabeu R. Metales pesados y calidad seminal en humanos. Rev Int Androl. 2007;5:173-80.
2. Morán Martínez J,y col. La contaminación ambiental y ocupacional por plomo y sus efectos en la salud reproductiva masculina, evidencia de daño al DNA. Rev Iberoamericana de las Ciencias de la Salud; vol. 1, Núm. 2, Julio-Diciembre 2012
3. Minguez-Alarcon, Mendiola J., Torres-Cantero Alberto M. Calidad seminal y toxicidad de metales pesados y plaguicidas. Rev. Salud ambient. 2014;14(1):8-19
4. Arabi M, Heydarnejad M S. In vitro mercury exposure on sperma-

---

tozoa from normospermic individuals. Pak J Biol Sci. 2007 Aug 1;10(15):2448-53.

**5. Lavranos G, Balla M, Tzortzopoulou A, Syriou V, Angelopoulou R.** Investigating ROS sources in male infertility: A common end for numerous pathways. *Reprod Toxicology* 2012 Nov 34(3): 298-307.

**6. Beata M, Lawrence D, Behr M, Parsons P, Dias J.** Neonatal lead

exposure changes quality of sperm and number of macrophages in testes of BALB/c mice. *Rev Toxicology* 2005 Vol 210, 2-3: 247-256.

**7. Bonde J P, Joffe M, Apostoli P, Dale A, Kiss P, Caruso F, Giwercman, Bisanti L, Porru S, Vanhoorne M, Comhaire F, Zschesche W.** Sperm count and chromatin structure in men exposed to inorganic lead: lowest adverse effect levels. *Occup Environ Med* 2002; 59:234-242.