

EXPOSICIÓN LABORAL A FACTORES MEDIOAMBIENTALES Y SU EFECTO SOBRE PARÁMETROS SEMINALES EN HOMBRES CON INFERTILIDAD IDIOPÁTICA

¹Paparella C, ¹Pavesi A, ²Provenzal O, ²Ombrella A, ²Luciano M, ¹Rodriguez A, ¹Bouvet B. ¹Facultad de Ciencias Bioquímicas y Farmacéuticas. ²Facultad de Ciencias Médicas. Universidad Nacional de Rosario

RESUMEN

Existen diversos compuestos químicos naturales o sintéticos que al ser liberados al ambiente interactúan con los seres vivos ocasionando daños especialmente en la salud reproductiva humana. Muchas de estas sustancias se comportan como hormonas y alteran la homeostasis del sistema endocrino del individuo. Toda alteración en el sistema hormonal de la gónada masculina se refleja en modificaciones funcionales y estructurales del espermatozoide. Nuestro objetivo fue evaluar, en hombres con infertilidad idiopática, el efecto de la exposición laboral a factores de riesgo medioambientales sobre los parámetros seminales. En el estudio se incluyeron 117 muestras de semen procedentes de hombres con infertilidad idiopática. Se realizó espermograma y estudios funcionales espermáticos (OMS 2010). Los factores de riesgo considerados fueron: la exposición a agroquímicos; productos tóxicos y el contacto corporal o exposición intermitente a fuentes de elevadas temperaturas. La relación entre las variables se estudió a través de los modelos estadísticos de regresión múltiple y regresión logística. En las muestras seminales de hombres expuestos a agroquímicos (8.6%) se encontró mayor porcentaje de espermatozoides con movilidad progresiva (MP) disminuida ($p=0.0495$). Se halló mayor concentración de células germinales (CG) en el semen de hombres que están en contacto con fuentes que irradian calor (33.3%) ($p=0.0197$). En los trabajadores expuestos a productos tóxicos (13.7%) se encontró mayor porcentaje de espermatozoides con membrana alterada ($p=0.0198$). La exposición laboral a factores ambientales, ejerce un efecto adverso sobre parámetros seminales esenciales y afecta la capacidad fecundante del espermatozoide humano. Destacamos la importancia de evaluar estos factores de riesgo ocupacionales cuando se estudia el factor masculino en las parejas que consultan por infertilidad.

PALABRAS CLAVE

Infertilidad masculina - factores medioambientales - semen - viabilidad espermática- espermatozoides

INTRODUCCIÓN

La infertilidad afecta aproximadamente al 15-20 % de las parejas en edad reproductiva, las causas puede ser de origen multifactorial o presentarse de forma unitaria y se relacionan con alteraciones o deficiencias en los órganos de los aparatos reproductores (1, 2, 3, 4, 5).

La contaminación química del ambiente es un problema mundial que aumenta paralelamente al desarrollo industrial (6, 7). Existen más de 100.000 productos químicos naturales y sintéticos de uso cotidiano que al ser liberados al medioambiente interaccionan con los seres vivos ocasionando daños agudos o crónicos a la salud humana general y en especial a la salud reproductiva (8).

La exposición ocupacional a contaminantes medioambientales contribuye al incremento de la infertilidad; las principales vías de ingreso de los tóxicos al organismo son la respiratoria y la piel (9, 10, 11, 12). Se pueden caracterizar 4 elementos para considerar: el tiempo de contacto o exposición, la concentración del contaminante en el ambiente de trabajo, las medidas preventivas y de protección utilizadas y la susceptibilidad individual. Muchas de estas sustancias químicas se comportan como hormonas, alteran la homeostasis del sistema endocrino del individuo 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), incluyen sustancias con propiedades estrogénicas y/o antiestrogénicas, androgénicas y/o antiandrogénicas y mimetizadores o antagonistas de hormonas tiroideas (13, 14, 15).

El proceso de formación de las gametas masculinas se desarrolla en los túbulos seminíferos (TS) que son estructuras avasculares cuya histología depende de la edad y el estado de desarrollo sexual. Están constituidos por una luz central revestida de epitelio seminífero especializado donde coexisten dos poblaciones celulares distintas: las células somáticas de Sertoli y las células germinales o espermatogénicas. Las células de Sertoli se extienden a lo largo de todo el epitelio seminífero, desde la membrana basal hasta la luz del tubo, acompañando el desarrollo de las células germinales (16). Estas células somáticas intervienen en la regulación de la espermatogénesis enviando señales a las células germinales adyacentes que poseen receptores para la hormona foliculo estimulante (FSH) y para testosterona (To) (17). El epitelio seminífero es un medio rico en andrógenos, indispensables para la proliferación, diferenciación y

maduración espermática. Toda alteración endocrina o exocrina del testículo se refleja en modificaciones morfológicas y funcionales del espermatozoide (18, 19).

Los solventes ampliamente utilizados en la industria de pintura y madera, actúan en su mayoría como DE. En hombres ocupacionalmente expuestos a estos productos se observan alteraciones en estructuras espermáticas involucradas en la viabilidad y en la capacidad fecundante del espermatozoide como morfología, integridad del ADN, condensación de la cromatina y funcionalidad de la membrana plasmática (20, 21).

La función testicular y en especial la espermatogénesis dependen de la temperatura, la cual está regulada fisiológicamente entre 2 y 4 °C por debajo de la temperatura corporal, con la participación del cordón espermático y el escroto. El cordón espermático posee un sistema de intercambio de calor que produce el enfriado de la sangre arterial antes de llegar al testículo mientras que el escroto, constituido por una estructura rica en tejido adiposo, posee una superficie apropiada para disipar el calor (17).

OBJETIVO

Evaluar en hombres con infertilidad idiopática, el efecto de la exposición laboral a factores de riesgo medioambientales sobre parámetros seminales y la funcionalidad del espermatozoide humano.

MATERIALES Y MÉTODOS

Muestras

En el estudio se incluyeron 117 muestras de semen de hombres infértiles con edades entre 20 y 45 años que asistieron al Laboratorio de Reproducción del Hospital Provincial del Centenario de Rosario durante los meses de junio de 2014 a mayo de 2015. Se excluyeron muestras de individuos fumadores, consumidores de drogas, alcohol y con alguna patología capaz de alterar la calidad seminal. Los factores de riesgo laboral considerados fueron: exposición a agroquímicos (pesticidas, fungicidas, plaguicidas, herbicidas); productos tóxicos (pinturas, solventes, látex) y contacto o exposición intermitente a fuentes de calor (taxistas, camioneros, choferes, cocineros, panaderos). El 8.6% de las muestras incluidas en el estudio provenían de hombres expuestos a agroquímicos, el 33.3% pertenecían a trabajadores en contacto con fuentes de calor y el 13.7% derivaban de hombres expuestos a productos tóxicos. Las muestras seminales se obtuvieron por masturbación, luego de 3 a 5 días de abstinencia sexual; a todas se les

realizó espermograma por método subjetivo y estudios funcionales espermáticos según normas y valores referenciales OMS 2010 (22).

Morfología espermática y concentración de células germinales

Los extendidos para la evaluación morfológica de los espermatozoides y la concentración de células germinales se realizaron por duplicado, se fijaron con etanol 96° como mínimo 20 minutos y se realizó la tinción Papanicolaou modificada para semen. En cada una de las muestras se evaluaron 200 espermatozoides clasificándolos según sus características morfológicas, utilizando ocular micrometrado y los criterios estrictos según Kruger (23, 24). La concentración de células germinales se determinó a partir del porcentaje de células espermáticas observadas en el extendido teñido (22).

Movilidad espermática

La movilidad espermática se evaluó por duplicado con microscopio óptico y platina termostaticada a 37°C, clasificando los espermatozoides en 3 categorías: móviles progresivos (MP); móviles no progresivos (MNP) y espermatozoides inmóviles (I) (22).

Test hipoosmótico

Evalúa la integridad anatómica y funcional de la membrana espermática. Se aplica microscopía con contraste de fases para determinar la capacidad del espermatozoide maduro con membrana plasmática intacta, de incorporar agua del medio hipoosmótico de 150 mOsm/ml al que es sometido (25).

ESTUDIO ESTADÍSTICO

La relación entre los resultados de las variables analizadas se estudió a través de los modelos estadísticos de regresión múltiple y regresión logística.

RESULTADOS

En las muestras seminales de hombres expuestos a agroquímicos se encontró menor porcentaje de espermatozoides MP, ($p=0.0495$) (figura 1). En las muestras de individuos en contacto con fuentes de elevadas temperaturas, se observó incremento en la concentración de CG, ($p=0.0197$) (figura 2) indicando desórdenes en el proceso espermatogénico. En trabajadores expuestos a productos tóxicos se observó menor porcentaje de espermatozoides con membrana plasmática funcionalmente intacta capaz de incorporar agua del medio hipoosmolar, ($p=0.0198$) (figura 3).

Figura 1
Exposición a agroquímicos:
 % espermatozoides MP

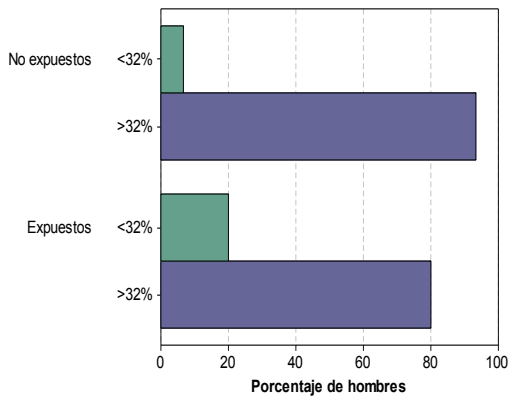


Figura 2
Exposición a calor:
 % células germinales inmaduras

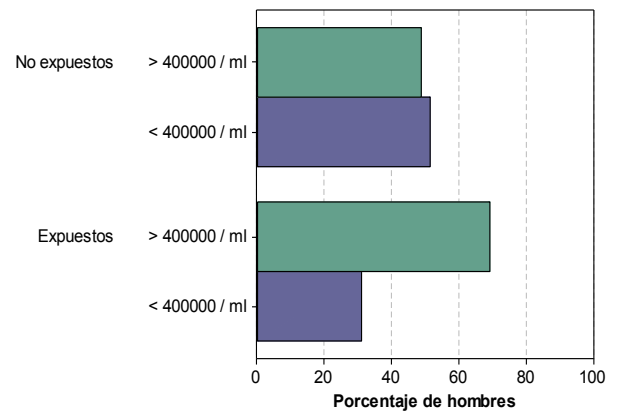
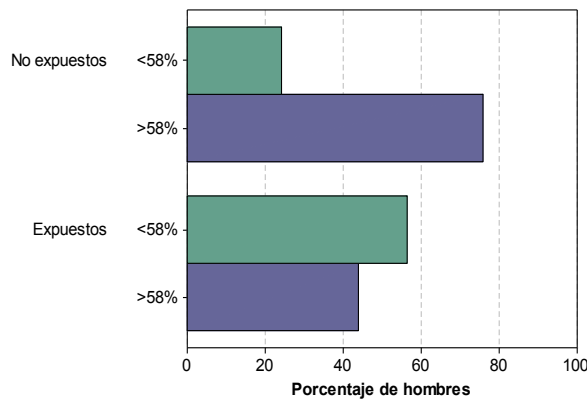


Figura 3
Exposición a productos tóxicos
 % espermatozoides con membrana no funcional



DISCUSIÓN

Según la Environmental Protection Agency (EPA) los DE son agentes exógenos que interfieren en la síntesis, secreción, transporte, metabolismo, unión o eliminación de hormonas naturales circulantes que están presentes en el organismo y son responsables de los procesos de homeostasis, reproducción y crecimiento (26).

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 mayor que puede afectar a la descendencia. El mecanismo de transmisión transgeneracional involucra modificaciones no genómicas de las células germinales como cambios en la metilación del ADN o en la acetilación de las histonas (27, 28).

Las gónadas son órganos vulnerables a los agentes medioambientales físicos y químicos. Los agroquímicos interfieren en la homeostasis del sistema endocrino, alterando el funcionamiento de los testículos y perturbando el proceso de maduración espermática. En hombres expuestos a agroquímicos se observa una disminución significativa en la movilidad progresiva de los espermatozoides (figura 1) (29).

La exposición laboral a temperaturas elevadas altera el desarrollo sincrónico de la espermatogénesis y se refleja en el análisis seminal con elevada concentración de células germinales inmaduras (figura 2) (21).

La exposición a productos tóxicos perturba la regulación del sistema endocrino impidiendo el desarrollo armónico de las estructuras espermáticas. La integridad y funcionalidad de la membrana plasmática de los espermatozoides es esencial para el proceso de capacitación, reacción acrosomal, unión a la zona pelúcida y al oolema. En hombres expuestos a sustancias tóxicas, se observa un incremento en el porcentaje de espermatozoides con membrana disfuncional (figura 3).

CONCLUSIONES

La exposición o contacto laboral con factores de riesgo medioambientales altera el proceso de síntesis y maduración de las gametas masculinas, manifestándose en el semen con un marcado deterioro en los parámetros espermáticos esenciales para la función reproductiva del varón. El análisis seminal es uno de los primeros estudios andrológicos que se aplican para el seguimiento, pronóstico de riesgos y consecuencias de la exposición laboral o accidental a DE. Consideramos relevante en hombres ocupacionalmente expuestos, evaluar los efectos ocasionados por la exposición a temperaturas elevadas y a compuestos químicos medioambientales cuando se estudia la contribución del factor masculino en parejas con trastornos reproductivos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Krausz C, Giachini C. Genetic risk factors in male infertility. Arch Androl 2007; 53 (3): 125-33
2. Hadziselimovic F, Hocht B, Herzo G, Buser M. Infertility in cryptorchidism is linked to the stage of germ cell development at orchidopexy. Hom Res 2007; 68 (1): 46-52
3. Vite V, Ortiz N, Hernandez M, Tovar R. Análisis epidemiológico de la infertilidad en una población mexicana. Ginecol y Obstet. México 2005; 73: 360-364

4. Alanis FJ, Perez RMA. Histeroscopia en infertilidad. Diagnóstico y tratamiento. *Ginecol y Obstet. México* 2008; 76 (11): 679-684
5. Roupa Z, Polikandriotti M, Sotiropoulou P, Farros E, Koulouri A, Wozniak G, Gourni M. Causes of infertility in women at reproductive age. *HSJ* 2009; 3 (2): 80-87
6. Bustos-Obregón E. Adverse effects of exposure to agropesticides on male reproduction. *APMIS* 2001; 109 suppl 103: 5233-42
7. Toppari J. Environmental pollution and testicular function. *Int J Androl.* 2000; 23: 8-17
8. Bustos-Obregón E, Hartley R. Ecotoxicología y daño testicular: contaminación química ambiental. *Revision Journal of Morphology* 2008; 26 (4): 833-840
9. Rivas A, Granada A, Jimenez M, Olea F. Exposición humana a disruptores endocrinos. *Ecosistemas. Rev. científica, técnica y medio ambiente.* 2004; 13 (3): 7-14
10. Elder K, Dale B. *In vitro Fertilization.* 3° ed. New York. Cambridge University Press 2011; 277
11. Tapia SR. Una visión actual de la infertilidad masculina. *Rev Mex Reprod.* 2012; 4 (3): 103-109
12. Sheynkin Y, Jung M, Yoo P, Schulinger D, Komaroff E. Increase in scrotal temperature in laptop computer users. *Hum Reprod* 2005; 20 (2): 452-455
13. Yucra S, Gasco M, Rubio J, Gonzalez G. Exposición ocupacional a plomo y pesticidas órganofosforados: efecto sobre la salud reproductiva masculina. *Revista Perú Med Exp. Salud Pública* 2008; 25 (4): 394-402
14. Porta M, Ballester F, Ribas-Fitó N, Puigdomenech E, Selva J, Llop S. Concentraciones de compuestos tóxicos persistentes en la población general española. Criterios para un diagnóstico de la situación actual. *Gac Sanit* 2006; 20: 233-8
15. Fernandez MF, Bergoña Olmos, Olea N. Exposición a disruptores endocrinos y alteraciones del tracto urogenital masculino (criptorquidia e hipospadia). *Gac Sanit* 2007; 21 (6): 500-14
16. Rey R, Gottlieb S, Copelli S. Regulación de la espermatogénesis de la embriogénesis a la vida adulta. *Boletín Informativo de la SAA* 2003; 12 (2): 28-44
17. Kierszenbaum A. *Histología y Biología celulares. Introducción a la Anatomía Patológica.* Elsevier 2° edición 2008; 569-96

18. Calamera J, Calamera P. El laboratorio de Andrología como ayuda diagnóstica. CEGYR. Rev de Medicina Reproductiva 2003; 6 (1): 16-26
19. Paparella C, Feldman R, Bouvet B. Agroquímicos y su efecto sobre la capacidad fecundante del espermatozoide humano. Rev Asoc Bioq Argentina 2009; 73 (1): 55
20. Bouvet B, Paparella C, Feldman R. Alteration of the sperm function associated with occupational exposition to solvents. Biocell 2007; 31 (1): 141
21. Paparella C, Pavesi A, Provenzal O, Ombrella A, Luciano M, Rodriguez A, Bottai H, Prunello M, Bouvet B. Evaluation of the occupational exposure to environmental factors that can alter the sperm of infertile men. Biocell 2014; 38 (suppl. 5): A14
22. WHO 2010: Laboratory manual for the examination and processing of human semen 5th ed. World Health Organization 2010
23. Kruger T, Ackerman S, Simmons K y cols. A quick reliable staining technique for sperm morphology. Arch. Androl. 1987; 18: 275
24. Calamera JC. Morfología espermática para todos. Ediciones científicas Dr. José Montes (ed). Montevideo Uruguay 1999; 1
25. Jeyendran R, Van Der Ven H, Pérez-Peláez M, Crabo B, Zaneveld L. Development of ram assay to assess the functional integrity of the human sperm membrane and its relationship to other semen characteristics. J. Reprod. Fert. 1984; 70: 219-28
26. Diamanti-Kandarokis E and col. La exposición a DE causa efectos adversos sobre la salud humana. Endocrine Reviews 2009; 30: 293-342
27. Skinner M, Manikkam M, Guerrero-Bosagna C. Epigenetic transgenerational actions of endocrine disruptors. Reproductive Toxicology 2011; 31: 337-343
28. Varayoud J, Ramos J, Bosquiazzo V, Lower M, Muñoz de Toro M, Luque E. Neonatal exposure to bisphenol A alters rat uterine implantation associated gene expression and reduces the number of implantation sites. Endocrinology 2011; 152: 1101-1111
29. Sharpe RM, Irvine DS. How strong is the evidence of a link between environmental chemical and adverse effects on human reproductive health. British Medical Journal. 2004; 328 (7437): 447-51