

NTP 441: Tóxicos para la reproducción masculina



Toxiques pour le reproduction masculine
Toxicants for male reproduction

Vigencia	Actualizada por NTP	Observaciones	
Válida			
ANÁLISIS			
Criterios legales		Criterios técnicos	
Derogados:	Vigentes:	Desfasados:	Operativos: SI

Redactores:

Alicia Huici Montagud
Doctora en Ciencias Biológicas

Marta Bonilla Hidalgo
Licenciada en Ciencias Biológicas
Licenciada en Farmacia

CENTRO NACIONAL DE CONDICIONES DE TRABAJO

Los estudios de exposiciones laborales y fertilidad masculina se han prodigado en las últimas décadas desde que se asociara la exposición al pesticida dibromocloropropano (DBCP) con infertilidad en trabajadores. En estudios de población general, una aparente disminución de la concentración media de espermatozoides apunta, como una de las principales causas, a la contaminación ambiental, incluyendo las exposiciones laborales. La normativa en vigor recoge una serie de sustancias que pueden afectar a la fertilidad masculina en el medio laboral,- el objetivo de esta Nota Técnica de Prevención es darlas a conocer, comentar sus mecanismos de acción y ayudar a la identificación de sus posibles efectos.

Introducción

Las sustancias clasificadas formalmente como tóxicos para la reproducción (Real Decreto 363/1995), es decir, que pueden tener efectos sobre la reproducción humana, incluyen dos grupos:

- Tóxicos para el desarrollo, de efectos embriotrópicos, capaces de afectar a la descendencia desde el momento de la concepción y que se transmiten al embrión por vía transplacentaria.
- Tóxicos para la fertilidad, de efectos gonadotrópicos, que en exposiciones previas a la concepción pueden alterar la fertilidad masculina y femenina.

Por otra parte, hay que tener en cuenta que los mutágenos afectan también a la reproducción, puesto que sus efectos son transmitidos a la descendencia o condicionan su viabilidad (véase, apartado Sustancias mutagénicas).

Esta NTP se centra en estos dos últimos grupos de sustancias, tóxicos para la fertilidad y mutágenos, y sus posibles efectos en el hombre, que incluyen:

- Efectos sobre los testículos u otros sistemas implicados en la reproducción. La infertilidad y la esterilidad son los más conocidos, entendiéndose por infertilidad una reducción temporal en la capacidad de procreación, mientras que esterilidad implica irreversibilidad.
- Efectos sobre los gametos paternos que alteren la información hereditaria. La concepción con espermatozoides mutados podría dar lugar, teóricamente, a abortos espontáneos o malformaciones congénitas.

Dada la complejidad del sistema reproductivo masculino, que permite múltiples puntos de interacción con agentes externos, la relación causa-efecto no siempre resulta clara.

Proceso reproductivo

Sistemas implicados y funciones

La función reproductora en el hombre implica al sistema neuro-endocrino y a las gónadas. Los testículos, las gónadas masculinas, presentan dos funciones bien diferenciadas:

- Espermatogénesis o producción de gametos masculinos (espermatozoides), que tiene lugar en los tubos seminíferos.
- Esteroidogénesis o producción de hormonas masculinas (andrógenos), localizada en el tejido intersticial.

Ambas funciones son controladas por vía endocrina desde la pituitaria anterior, que secreta dos gonadotropinas: la hormona foliculo-estimulante (FSH) y la hormona luteinizante (LH); secreción modulada, a su vez, por hormonas procedentes de los propios testículos en un sistema de retroalimentación (véase figura 1).

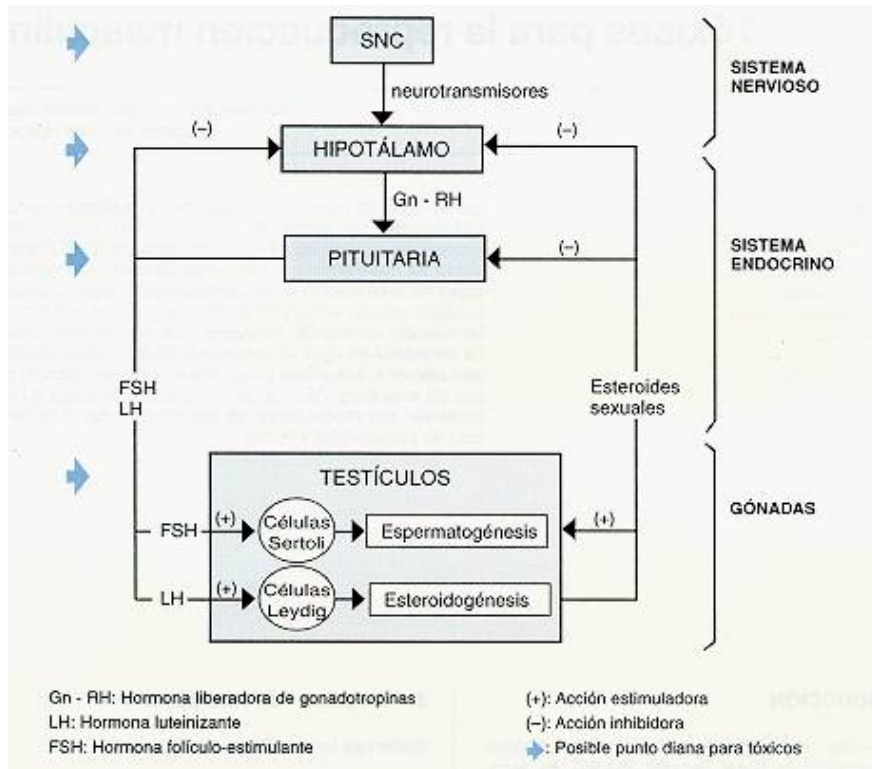


Fig. 1: Integración de los sistemas implicados en la reproducción masculina

Procesos endocrinos

En el hombre, la FSH y la LH son secretadas continuamente desde la pubertad; sus funciones son:

- FSH: estimula la espermatogénesis; sus células diana son las células de Sertoli, localizadas en el interior de los tubos seminíferos.
- LH: actúa sobre las células de Leydig, en el tejido intersticial, provocando el proceso de esteroidogénesis, cuyo principal producto es la testosterona, pero también pequeñas cantidades de otras hormonas esteroideas.

La testosterona regula la secreción de LH actuando sobre el hipotálamo y la pituitaria anterior en un proceso de homeostasis negativa. La espermatogénesis, la maduración del espermatozoide, el crecimiento y actividad secretora de las glándulas accesorias, el desarrollo de los caracteres sexuales secundarios y el comportamiento sexual dependen hormonalmente de la testosterona. Todos estos procesos pueden verse indirectamente afectados por tóxicos que interfieran con el metabolismo de la testosterona.

Este delicado equilibrio hormonal es muy sensible a la acción de xenobióticos que actúen bien por vía directa, como en el caso de los xenoestrógenos y esteroides sintéticos (p.e., en la producción de anticonceptivos), o bien indirectamente por alteración hepática o renal que afecte al metabolismo de las hormonas endógenas (caso de algunos pesticidas).

Procesos gonadales

Espermatogénesis

La espermatogénesis tiene lugar en el epitelio de los tubos seminíferos. Junto a la membrana basal se encuentran las espermatogonias, las células germinales masculinas, iniciadoras de la línea celular que dará lugar a los espermatozoides. Las espermatogonias permanecen en reposo desde el nacimiento hasta la pubertad, en que retoman su actividad proliferativa (véase figura 2).

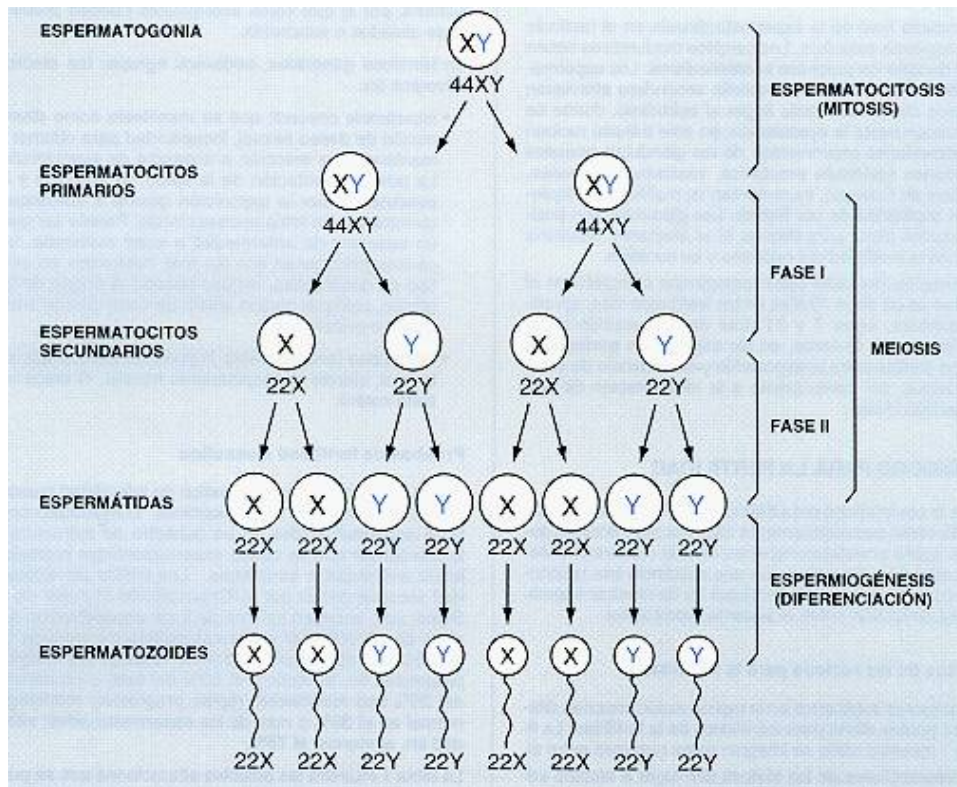


Fig. 2: Espermatogénesis

El epitelio germinal produce diariamente millones de espermatozoides y la población de espermatogonias es reemplazada continuamente. Para cumplir estas dos funciones las espermatogonias se dividen por mitosis y dan lugar a nuevas espermatogonias; de entre ellas, algunas células iniciarán el ciclo espermatogénico.

De la división mitótica de las espermatogonias provienen los espermatocitos primarios, en los que tiene lugar la meiosis. El resultado de esta división será la reducción de la dotación cromosómica normal (44XY, diploide) a la mitad (22X ó 22Y, haploide). En una primera fase de división se forman espermatocitos secundarios, todavía diploides; la segunda fase rinde espermátidas haploides que no se dividen, se transforman en espermatozoides por un proceso de diferenciación llamado espermiogénesis.

La espermiogénesis normal requiere de las células de Sertoli presentes también en los tubos seminíferos y con numerosas funciones, entre ellas la de controlar el ambiente inmediato alrededor de los espermatocitos y sintetizar hormonas y proteínas. Algunos productos químicos afectan indirectamente a la espermatogénesis actuando a través de ellas.

La espermatogénesis es un proceso crítico en la reproducción que requiere mecanismos de protección que aseguren el correcto desarrollo de los gametos en el hombre (ver cuadro 1).

Cuadro 1: Mecanismos de protección de la espermatogénesis

ESPERMATOGÉNESIS. MECANISMOS DE PROTECCIÓN FRENTE A TÓXICOS	
Barrera hematotesticular	La barrera hematotesticular (BHT) compartimenta el epitelio seminífero en una zona basal, con espermatogonias y espermatocitos primarios, y una adluminal, con células más avanzadas. Este sistema, del que las células de Sertoli son piezas fundamentales, se asemeja mucho a la barrera hematoencefálica, restringiendo el acceso de sustancias químicas, nutrientes y hormonas a las células germinales. La permeabilidad de los compuestos a través de la BHT dependerá de su tamaño molecular y de su liposolubilidad a pH fisiológico.
Activación/ desactivación metabólica	La actividad enzimática de los testículos, sin ser tan elevada como la hepática, es significativa. La biotransformación y posible activación de las sustancias químicas exógenas puede ser importante.
Sistemas de reparación del ADN	Durante la espermatogénesis tiene lugar la síntesis de ADN, por lo que el material genético es muy sensible a la acción de tóxicos, especialmente mutágenos. De la efectividad de los sistemas de reparación dependerá que las lesiones producidas por éstos en el ADN resulten o no en cambios en el material genético. La capacidad de reparación es variable según la célula afectada.

Maduración

El producto final de la espermatogénesis en el testículo es el espermatozoide inmaduro. Los cambios madurativos tienen lugar durante los procesos posttesticulares. Los espermatozoides desprendidos del epitelio seminífero atraviesan diversos conductos hasta llegar al

epidídimo, donde se almacenan hasta la eyaculación; en este tránsito reciben las secreciones provenientes de las glándulas sexuales accesorias (glándula prostática, vesículas seminales, glándula de Cowper), incrementan su motilidad y adquieren la capacidad de ser fértiles. Las glándulas son posibles puntos diana para tóxicos; si se afectaran, resultaría alterada la motilidad del espermatozoide y su nutrición.

La duración del ciclo espermatogénico completo en el hombre es de unos 70 días en los testículos más, aproximadamente, entre 7 y 21 días de maduración en el epidídimo; por lo tanto, es de esperar un período de tiempo similar entre la exposición y la evidencia de efectos tóxicos, así como previo a la recuperación de una exposición tóxica.

Tóxicos para la fertilidad

Dada la complejidad del sistema reproductor, la fertilidad puede verse secundariamente alterada por toxicidad general, sobre el sistema nervioso central o sobre el sistema endocrino; pero para que una sustancia sea reconocida como tóxica para la fertilidad ha de mostrar especificidad de acción sobre el sistema reproductor.

Efectos de los tóxicos para la fertilidad

Los sistemas implicados en la reproducción suponen diferentes puntos diana para los tóxicos de la fertilidad. La figura 1 muestra cómo se integran estos sistemas entre sí.

Las interacciones de los tóxicos dan lugar a efectos adversos que se manifiestan en alteraciones de:

- Libido.
- Comportamiento sexual.
- Función endocrina.
- Acoplamiento.
- Espermatogénesis.
- Duración de la vida reproductiva.

La toxicidad en un punto puede repercutir en el resto del sistema, por lo que estas alteraciones pueden presentarse aisladas o asociadas.

En términos generales, podemos agrupar los efectos adversos en:

- Impotencia coeundi, que se manifiesta como disminución de deseo sexual, incapacidad para obtener o mantener una erección o ausencia de eyaculación. La posible afectación de la libido, la erección y la eyaculación por la exposición laboral a sustancias químicas es un tema poco conocido. Parece ser que, en ausencia de enfermedad o edad avanzada, las causas psicógenas son las más habituales en este tipo de desórdenes. Incluso cuando el origen es orgánico, siempre parece existir un componente emocional o psicológico.
- Infertilidad (antiguamente impotencia generandi), en la cual, siendo el acoplamiento normal, la unión resulta estéril.

Pruebas de fertilidad masculina

El método habitual de diagnóstico de infertilidad masculina es el examen del líquido seminal. El eyaculado contiene espermatozoides en un espectro de estructura y funcionalidad que va desde espermatozoides normales hasta anormales o inmaduros. Los límites de normalidad recomendados por la Organización Mundial de la Salud, son: volumen mínimo de 2 ml; concentración mínima de 20.000.000 espermatozoides/ml; mínimo de 40.000.000 de espermatozoides totales; movimiento progresivo en, al menos, el 50% del total o un mínimo del 25% con movimiento rápido progresivo; morfología normal en el 30% o más de los espermatozoides; vitalidad en, al menos, el 75%.

La tabla 1 muestra las posibles alteraciones que se pueden presentar dependiendo del parámetro analizado.

Tabla 1: Principales alteraciones detectables en un análisis de semen

ANÁLISIS DE SEMEN		
PARÁMETROS	VALORES	ALTERACIONES
Concentración (espermatozoides/ml)	<20.000.000 5.000.000-20.000.000 <5.000.000 Ausencia	OLIGOSPERMIA Oligospermia media Oligospermia grave AZOOSPERMIA
Motilidad (%)	<50% Ausencia	ASTENOZOOSPERMIA NECROZOOSPERMIA
Morfología (% con morfología normal)	<30%	TERATOSPERMIA

Clasificación y etiquetado de tóxicos

La legislación española clasifica los tóxicos para la fertilidad en tres categorías sin distinción entre fertilidad masculina y femenina (véase tabla 2).

Tabla 2: Tóxicos para la fertilidad. Clasificación y etiquetado según R.D. 363/95

TÓXICOS PARA LA FERTILIDAD				
CLASIFICACIÓN		ETIQUETADO		SUSTANCIAS
CATEGORÍA	CRITERIO	SÍMBOLO	FRASE DE RIESGO	
I	Sustancias que se sabe perjudican la fertilidad de los seres humanos.	T	R60: Puede perjudicar la fertilidad.	1,2-dibromo-3-cloropropano
II	Sustancias que deben considerarse como perjudiciales para la fertilidad de los seres humanos.	T	R60: Puede perjudicar la fertilidad.	benzo[a]pireno 2-metoxietanol 2-etoxietanol acetato de 2-metoxietilo acetato de 2-etoxietilo
III	Sustancias preocupantes para la fertilidad humana.	Xn	R62: Posible riesgo de perjudicar la fertilidad.	disulfuro de carbono ftalato de bis(2-metoxietilo) dodecaboropentaciclo [5.2.1.0(2,6).0(3,9).0(5,8)]decano dinoseb sales y ésteres de dinoseb excepto los específicamente expresados metafluorosilicato de plomo derivados de alquilplomo nitruro de plomo cromato de plomo di(acetato) de plomo bis(ortofosfato) de triplomo acetato de plomo, básico metansulfonato de plomo(II) amarillo de sulcromato de plomo rojo cromato molibdato de plomo hidrogenoarsenato de plomo 2,4,6-trinitroresorcinato de plomo compuestos de plomo, excepto los específicamente expresados

Todas las sustancias clasificadas como tóxicos para la fertilidad son además tóxicos para el desarrollo. Sólo el 1,2-dibromo-3-cloropropano (DBCP), tóxico para la fertilidad (categoría 1) también reconocido como mutágeno (categoría 2) y carcinógeno (categoría 2), no se encuentra clasificado como tóxico para el desarrollo, aunque tal efecto no es descartable.

Tanto el benzo[a]pireno como el DBCP pueden afectar a la reproducción por otros mecanismos de acción puesto que son sustancias mutagénicas.

Sustancias mutagénicas

Las sustancias mutagénicas poseen la capacidad de producir cambios permanentes en el material genético; si el cambio tiene lugar en el material genético que heredan los descendientes (células germinales), puede afectar a las generaciones posteriores.

Un mutágeno interactúa con el ADN produciendo una lesión que, si no se repara, o si la reparación resulta deficiente, puede dar lugar a una mutación. Esta última puede resultar letal o no para la célula.

No todas las sustancias mutagénicas en células somáticas son también mutagénicas en células germinales. En cambio, todos los mutágenos de células germinales lo son también en células somáticas. Por otra parte, las sustancias mutagénicas deben considerarse probablemente cancerígenas.

Posibles efectos de los mutágenos

En la reproducción masculina, el proceso diana para las sustancias mutagénicas es la espermatogénesis, pero no todas las células presentan el mismo riesgo ante la acción de un mutágeno. Tres factores las hacen diferentes:

- Nivel que ocupan en la línea: las mutaciones en las células madre serán portadas por el espermia desarrollado a partir de ellas durante toda la vida de la persona. Desde este punto de vista las células de mayor riesgo son las espermatogonias; en cambio, los espermatoцитos o espermatozoides dañados serán reemplazados al cabo de un tiempo.
- Actividad replicativa: la síntesis de ADN tiene lugar principalmente en las espermatogonias y los espermatoцитos primarios que serán las células más sensibles a la acción de los mutágenos.
- Actividad de los sistemas de reparación: las células espermiogénicas son las menos efectivas en la reparación de lesiones y el espermia maduro ya ha perdido esta capacidad reparadora.

Los cambios en el material genético que suponen las mutaciones permanecen indetectables hasta la aparición de efectos de muy diverso alcance (figura 3).

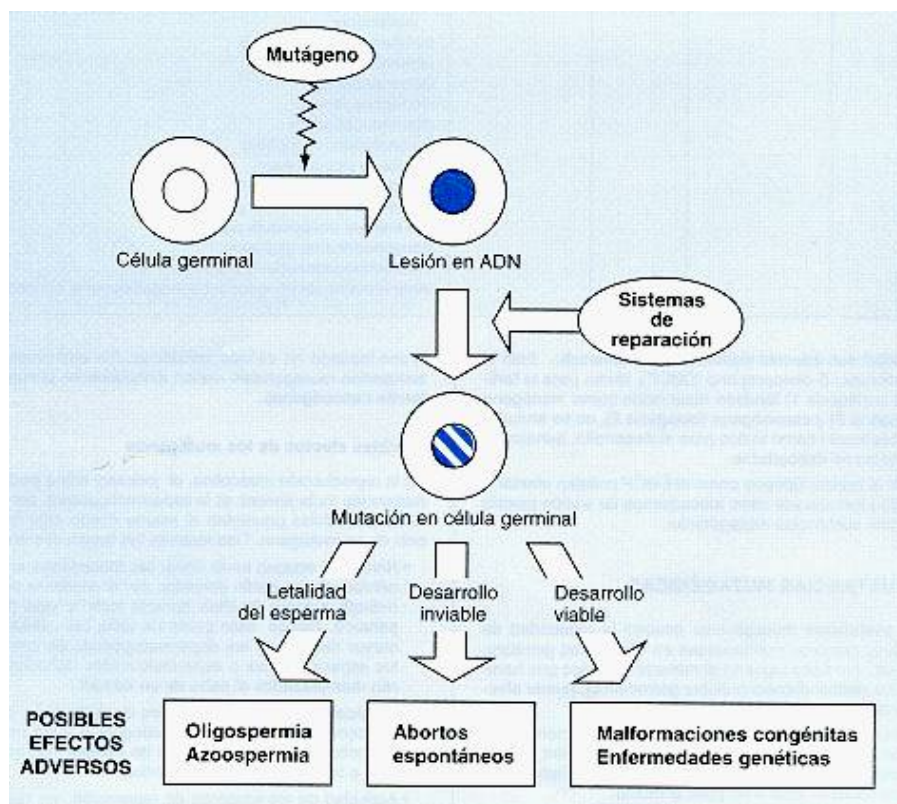


Fig. 3: Posibles efectos adversos de la exposición a sustancias mutagénicas

Algunas de estas consecuencias son sólo observables a muy largo plazo, en generaciones posteriores. En cambio, el primer efecto detectable clínicamente de un mutágeno puede ser un descenso de fertilidad. Una oligospermia o también las pérdidas pre- y posimplantación, detectables por un descenso de fertilidad en la pareja (pérdidas preimplantación y posimplantación tempranas) o como abortos espontáneos (pérdidas posimplantación más tardías), podrían servir como aviso de otros efectos adversos ligados a la exposición.

El caso del pesticida 1, 2-dibromo-3-cloropropano (DBCP) muestra la conexión entre problemas de fertilidad y otras consecuencias reproductivas adversas. El DBCP, de efecto selectivo sobre los testículos por toxicidad aguda y como mutágeno, puede causar atrofia del epitelio seminífero con pérdida de las espermatogonias. Inicialmente fue estudiado por sus efectos sobre la fertilidad de los trabajadores; los análisis de semen detectaron oligospermias e incluso azoospermias en algunos de ellos. Estudios posteriores han descrito aumentos en la tasa de abortos espontáneos en las mujeres de expuestas. En casos como éste, los problemas de fertilidad preceden a la detección de otros efectos mucho más difíciles de observar.

Clasificación y etiquetado de sustancias mutagénicas

Como indica el Real Decreto 363/95, las sustancias se clasifican como mutágenas con respecto a las malformaciones genéticas heredadas. Dependiendo de las pruebas aportadas a este respecto mediante una serie de ensayos normalizados, existen hasta tres categorías de mutágenos. La tabla 3 recoge las sustancias reconocidas legalmente, su clasificación, el tipo de ensayos recomendados

para clasificarlas y el etiquetado correspondiente.

Tabla 3: Sustancias mutagénicas. Clasificación, ensayos y etiquetado según R.D. 363/95

SUSTANCIAS MUTAGÉNICAS					
CLASIFICACIÓN		ENSAYOS DE CLASIFICACIÓN	ETIQUETADO		SUSTANCIAS
CATEGORÍA	CRITERIO		SÍMBOLO	FRASE DE RIESGO	
I ^(a)	Sustancias que, se sabe, son mutagénicas para el hombre.	Estudios epidemiológicos.	T	R46: Puede causar alteraciones genéticas hereditarias	
II ^(b)	Sustancias que pueden considerarse como mutagénicas para el hombre.	Uno de los tres tipos: (1) Estudios de mutagenicidad en células germinales "in vivo": • Mutación local específica • Translocación hereditaria • Mutación letal dominante (2) Estudios de interacción celular (ADN) en células germinales "in vivo": • Anormalidades cromosómicas • Intercambio de cromátidas hermanas • Síntesis no programada de ADN • Otras lesiones del ADN (3) Estudios de mutagenicidad en células somáticas "in vivo" + pruebas toxicocinéticas de acceso del mutágeno a células germinales.	T	R46: Puede causar alteraciones genéticas hereditarias	benzo[a]pireno 1,2-dibromo-3-cloropropano hexametiltriámina fosfórica sulfato de dietilo óxido de etileno acrilamida acrilamidometoxiacetato de metilo (≥0.1% acrilamida) acrilamidoglicolato de metilo (≥0.1% acrilamida) etilnamina dicromato de potasio dicromato de amonio dicromato de sodio dicloruro de cromilo cromato de potasio dicromato de sodio, dihidrato 1,3,5-tris(oxiranilmetil)-1,3,5-triazina-2,4,6-(1H,3H,5H)-triona; TGIC
III ^(c)	Sustancias cuyos posibles efectos sobre el hombre son preocupantes.	Uno de los dos tipos: (1) Estudios de mutagenicidad en células somáticas "in vivo": • Micronúcleos en médula ósea • Análisis de metafases linfocitarias • Mancha en pelo de ratón (2) Estudios de interacción con ADN en células somáticas "in vivo": • Intercambio de cromátidas hermanas • Síntesis de ADN no programada • Unión covalente al ADN • Otras lesiones del ADN	Xn	R40: Posibilidad de efectos irreversibles	Tiram Ziram tiofanato-metil fosfato de dimetilo y de 2-cloro-2-(N,N-dietilcarbamoil)-1-Metilvinilo bis(7-acetamido-2-(4-nitro-2-oxidofenilazo)-3-sulfonato-1-naftolato)cromato(1-) de trisodio DNOC 2-metil-m-fenilenodiamina carbendazina benomilo atrazina 2-aminofenol 4-aminofenol 5-ailil-1,3-benzodioxol

(a) No se conoce ningún mutágeno de categoría I; los estudios epidemiológicos habrían de probar la relación entre exposición paterna y efectos en otra generación, lo que resulta extremadamente difícil.

(b) Todas las sustancias mutagénicas de categoría II, excepto TGIC, son también carcinógenos, con denominación R45.

(c) Los mutágenos de categoría III comparten frase de riesgo (R40) con los carcinógenos de categoría III.

Implicaciones preventivas

Para la prevención del efecto mutágeno no pueden establecerse unos límites de dosis "seguros", debido a su mecanismo de acción. Las medidas preventivas a adoptar frente a su exposición son equivalentes a las empleadas para la exposición a cancerígenos.

En las exposiciones a tóxicos para la fertilidad se admite la existencia de una relación dosis-respuesta y la posibilidad de establecer unos límites de dosis "seguros". Sin embargo, debe tenerse en cuenta que los límites para la exposición laboral habitualmente empleados no se basan en este tipo de efectos.

Por otra parte, el hombre laboralmente expuesto a tóxicos para la reproducción, (incluyendo los tóxicos para el desarrollo), puede tener un papel mediador en la transmisión de estos contaminantes a la mujer, ya sea por transportarlos al hogar o por transmitirlos a su pareja vía fluido seminal.

Bibliografía

(1) Mº DE LA PRESIDENCIA
Real Decreto 363/1995, de 10 de Marzo
BOE núm. 133, 5-6-1995

(2) UNIÓN EUROPEA
Directiva 67/548/CEE, de 27-6-1967, y derivadas hasta la 22ª adaptación al progreso técnico
DOCE núm. 196, 16-8-67 hasta núm. 248, 30-9-96.

(3) GOLD, E.B. et al. (Ed.)
Reproductive hazards
Occup. Med., 9(3), 363-551, (1994)

(4) STEIN, Z.A. et al. (Ed.)
Reproductive problems in the work place
Occup. Med., 1(3), 361-535, (1986)

(5) TASKINEN, H.K. (Ed.)
Selected presentations from the Third International Course on Occupational Hazards and Reproduction
J. Occup. Environ. Med., 37 (8), 895-1052, (1995)

(6) THOMAS, J.A.
Toxic responses of the reproductive system
In: Casarett & Doull's Toxicology, Fifth Edition, Unit 4, chapter 19, 547-581, 1995

(7) WORKING, P. K.
Reproductive toxicology
In: Patty's Industrial Hygiene and Toxicology, Third Edition, Vol. 3, Part B, 193-230, 1995