



Ciencia Latina
Internacional

Ciencia Latina Revista Científica Multidisciplinar, Ciudad de México, México.
ISSN 2707-2207 / ISSN 2707-2215 (en línea), julio-agosto 2024,
Volumen 8, Número 4.

https://doi.org/10.37811/cl_rcm.v8i4

**METALES PESADOS, PARÁMETROS
FUNCIONALES DE LOS ESPERMATOZOIDES
Y SU ASOCIACIÓN CON LA INFERTILIDAD
MASCULINA**

**HEAVY METALS, SPERM FUNCTIONAL PARAMETERS
AND THEIR ASSOCIATION WITH MALE INFERTILITY**

Cla Gabriela Estefanía Morales Barba
Universidad Católica de Cuenca - Ecuador

Pedro Rosendo Chalma
Universidad Católica de Cuenca - Ecuador

Jonnathan Gerardo Ortiz Tejedor
Universidad Católica de Cuenca - Ecuador

DOI: https://doi.org/10.37811/cl_rcm.v8i4.12349

Metales pesados, parámetros funcionales de los espermatozoides y su asociación con la infertilidad masculina

Gabriela Estefanía Morales Barba¹

gabriela.morales.88@est.ucacue.edu.ec

<https://orcid.org/0000-0003-1409-5111>

Universidad Católica de Cuenca

Cuenca, Ecuador

Pedro Rosendo Chalma

prosendo.chalma@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0001-9449-650X>

Universidad Nacional Autónoma de México

(UNAM)

Universidad Católica de Cuenca

Cuenca, Ecuador

Jonnathan Gerardo Ortiz Tejedor

jonnathan.ortiz@ucacue.edu.ec

<https://orcid.org/0000-0001-6770-2144>

Universidad Católica de Cuenca

Cuenca, Ecuador

RESUMEN

Introducción. La exposición ambiental a metales pesados, como el As, Al, Cr, Mn, Fe, Co, Ni, Cu, Zn, Se, Mo, Cd, Sn, Sb, W, Tl, Pb y U induce a efectos perjudiciales en la salud reproductiva, suprimiendo la motilidad de los espermatozoides al alterar el sistema antioxidante espermático. **Objetivo.** Discutir la exposición a metales pesados y su relación con parámetros funcionales de los espermatozoides asociados a la infertilidad masculina. **Metodología.** Es un estudio con enfoque cualitativo, de diseño no experimental, transversal y descriptivo. Se emplearon bases de datos como Lens, Scopus, Scielo, PubMed y Elsevier para identificar las publicaciones utilizando palabras claves y operadores booleanos. **Resultados.** Mediante revisión bibliográfica se logró interpretar los efectos que causan los metales pesados en la salud reproductiva masculina. **Conclusión.** Se evidencia que la exposición prolongada a ciertos metales pesados altera la función testicular, lo que conduce a una mayor fragmentación del ADN, alteraciones en la morfología, motilidad y concentración del esperma, incrementando así la infertilidad en el varón.

Palabras clave: metales pesados, daño en el ADN, infertilidad masculina, calidad del semen, factores ambientales

¹Autor principal.

Correspondencia: gabriela.morales.88@est.ucacue.edu.ec

Heavy metals, sperm functional parameters and their association with male infertility

ABSTRACT

Introduction. Environmental exposure to heavy metals, such as As, Al, Cr, Mn, Fe, Co, Ni, Cu, Zn, Se, Mo, Cd, Sn, Sb, W, Tl, Pb and U induce harmful effects on health reproductive by suppressing sperm motility and altering the sperm antioxidant system. Objective. Discuss exposure to heavy metals and its relationship with functional parameters of spermatozoa associated with male infertility. Methodology. It is a study with a qualitative approach, non-experimental, cross-sectional and descriptive design. Databases such as Lens, Scopus, Scielo, PubMed and Elsevier were used to identify publications using keywords and Boolean operators. Results. Through a bibliographic review, it was possible to interpret the effects caused by heavy metals on male reproductive health. Conclusion. It is evident that prolonged exposure to certain heavy metals alters testicular function, which leads to greater DNA fragmentation, alterations in sperm morphology, motility and concentration, thus increasing infertility in men.

Keywords: heavy metals, DNA damage, male infertility, semen quality, environmental factors

*Artículo recibido 10 junio 2024
Aceptado para publicación: 15 julio 2024*



INTRODUCCIÓN

Infertilidad masculina a nivel mundial y en Ecuador

La organización mundial de la salud (OMS) ha reportado que la infertilidad es un trastorno que afecta cerca del 17.5% de los adultos (es decir 1 de cada 6) a nivel mundial, esto puede darse por diversos factores tales como: contaminantes ambientales, toxinas, trastornos hormonales, factores relacionados al estilo de vida como consumo de drogas, causando daño en la calidad de los espermatozoides (OMS, 2023). En un estudio sobre la caracterización de la calidad espermática en hombres atendidos en un centro de reproducción asistida de la ciudad de Guayaquil - Ecuador se realizó la valoración de la calidad del semen y morfológica espermática encontrando valores inferiores a los límites de referencia establecidos por la OMS, dentro de las alteraciones encontradas fue la teratozoospermia con el (27.9%), la oligoterazoospermia (8.8%) valores inferiores a lo establecido por la OMS (Morey et al., 2020).

Metales pesados y daño al ADN

Los metales pesados tienen efectos nocivos para la salud, pueden ocurrir intoxicaciones agudas o crónicas luego de la exposición a través del agua, aire o alimentos (Balali-Mood et al., 2021). Los metales como el arsénico (As), el cadmio (Cd) y el cromo (Cr) conllevan a defectos en la reparación del ADN tras la inducción del estrés oxidativo y daño en el ADN produciendo carcinogenicidad, se ha reportado que el mecanismo tóxico de estos metales se da a través de la generación de especies reactivas de oxígeno (ROS), la inactivación de enzimas (superóxido dismutasa, catalasa, glutatión peroxidasa) y la supresión de la defensa antioxidante (Balali-Mood et al., 2021).

Los agentes químicos endógenos y exógenos pueden inducir daño al ADN debido a que el ADN está equipado con sitios nucleofílicos, la reacción con electrófilos generados extracelularmente y producidos endógenamente da como resultado una gama de diversos aductos químicos covalentes de ADN, estas lesiones comprometen el bienestar celular de tres formas principales, en primer lugar, la mala replicación o reparación incorrecta de las lesiones desencadena mutaciones, que pueden ser las lesiones iniciadoras de enfermedades genéticas, incluido el cáncer en segundo lugar, las lesiones pueden poner en peligro el programa epigenético impreso por las modificaciones enzimáticas naturales del ADN, finalmente las lesiones pueden bloquear el ARN y las ADN polimerasas y pueden conducir directa o indirectamente a



roturas de la cadena de ADN, que tienden a ser letales en la mayoría de las células (Shrivastav et al., 2010).

La gran mayoría de metales pesados, entre ellos el cobre (Cu) y el zinc (Zn), sirven como enzimas que funcionan como catalizadores esenciales para los procesos intracelulares y tienen dominios de unión al ADN, casi todos los metales pesados inducen diversos cánceres y enfermedades (Kim et al., 2015).

Debido a que el estrés oxidativo causado por el aumento de ROS es un mecanismo de daño inducido por metales pesados, estas dañan las células por medio de tres vías: la peroxidación lipídica de las membranas, modificación oxidativa de las proteínas y daño del ADN (Koyama et al., 2024; Kudryavtseva et al., 2016). Los lípidos están presentes en abundancia en las membranas celulares y la peroxidación lipídica por ROS causa disfunción de la membrana, como disminución de la fluidez de la membrana y aumento de la permeabilidad de la membrana, lo que provoca daño a las proteínas, enzimas y receptores de la membrana (Almasmoum et al., 2019; Dahl et al., 2015; Koyama et al., 2024).

Metales pesados y su efecto sobre los mecanismos de reparación activados por el daño en el ADN

Para contrarrestar los efectos nocivos de las lesiones de ADN, las células están equipadas con múltiples mecanismos de reparación; sin embargo, se ha reportado que los mecanismos de reparación de lesiones en el ADN difieren dependiendo del metal pesado expuesto, por ejemplo:

Reparación por escisión de bases (BER). La cual repara lesiones oxidativas que ocurren en las bases del ADN, sobre todo en guanina, la cual es más susceptible a la oxidación, generando 8-oxoguanina (8-oxoG), que es altamente mutagénica, y es reparada por la 8-oxoguanina ADN glicosilasa-1 (OGG1) de la vía de BER (Markkanen, 2017). Por otro lado, se ha reportado que el Pb inhibe la actividad de la endonucleasa apurínica/apirimidínica 1 (APE1) de la ruta BER, lo que lleva a la acumulación de sitios apurínicos en el ADN y al aumento de mutagénesis inducida por metanosulfonato de metilo (MMS) (McNeill et al., 2007).

Reparación por escisión de nucleótidos (NER). Se conoce que metales iónicos como el Cd no solo regulan negativamente a los genes implicados en la reparación del ADN (Zhou et al., 2004), sino que también desplazan al Zn en las estructuras de dedos de zinc en la proteína XPA, lo que provoca distorsiones estructurales de XPA, inactivando su función dentro del complejo de reparación por escisión de nucleótidos (Asmuss et al., 2000). Por otro lado, el mecanismo de acción del Ni, es la de sustituir al



Zn en la proteína XPA, aumentando de esta manera la sensibilidad a los agentes oxidantes (Beyersmann & Hartwig, 2008).

Sistema de reparación por apareamiento erróneo (MMR). Este sistema normalmente se activa para corregir errores que surgen durante la replicación del ADN; sin embargo, se ha asociado que la exposición a metales pesados, como el Cd, Ni, As y Co, reducen la capacidad para el sistema de MMR de reparar pequeñas desalineaciones o apareamientos erróneos base-base, esto debido a la capacidad de dichos metales de unirse a motivos que contienen cisteína en las estructuras de dedos de zinc de proteínas del sistema MMR, provocando hipermutabilidad, y con ello un alto nivel de inestabilidad genómica (Hartwig et al., 2002; Jin et al., 2003).

Recombinación homóloga (HR). Es conocido que este mecanismo se activa para reparar roturas de doble cadena del ADN y lesiones del ADN que se producen durante la replicación del ADN (Helleday, 2003). Sin embargo, un estudio realizado en un modelo de pez cebra, reportó que una alta exposición a Co no solo induce roturas de las cadenas de ADN en los espermatozoides de los machos expuestos, sino que también induce la expresión del gen Rad51, el cual participa en el mecanismo de reparación por HR, sin embargo, a pesar de la expresión de Rad51, se observó una marcada relación con una reducción del éxito reproductivo de los peces y genotoxicidad en los espermatozoides (Reinardy et al., 2013).

Unión de extremos no homólogos (NHEJ). Se ha reportado que el Sb (III) puede inducir varios tipos de daño al ADN, tales como, modificaciones químicas de las bases del ADN, lesiones del ADN asociadas a la replicación y roturas de doble cadena en el ADN, así como daño a los telómeros, y también, el Sb (III) induce inhibición del complejo yKU, que es crucial para NHEJ y desempeña un papel importante en la protección de los telómeros al prevenir la resección de los telómeros por las nucleasas (Litwin et al., 2021).

Metales pesados e infertilidad masculina

La fertilidad masculina ha empeorado en las últimas décadas siendo la infertilidad masculina responsable del 40% al 50% de los casos (Kumar & Singh, 2015). La calidad del semen tiene una relación directa con las condiciones ambientales (Kumar & Singh, 2015). La exposición a metales como Pb, Cd, Cr, Co, Ni y As puede conllevar a riesgos para la salud a corto o largo plazo, se divide en efectos cancerígenos y no cancerígenos, por ejemplo el Pb y Cd se consideran toxinas reproductivas y



compuestos disruptores endocrinos porque causan cambios en el eje hipotálamo-pituitario o por sus efectos directos sobre las células de Sertoli, las células de Leydig y la espermatogénesis, lo que resulta en una mala calidad del semen (Hardneck et al., 2018).

Las funciones normales de los espermatozoides, como la motilidad, la reacción acrosómica, la fusión de ovocitos y la fertilización, requieren niveles bajos de ROS; sin embargo, el exceso de ROS es perjudicial para la función normal de los espermatozoides al inducir la peroxidación de PUFA(ácidos grasos poliinsaturados) y la escisión oxidativa de las cadenas de ADN, lo que conduce a una alteración de la viabilidad, motilidad y concentración de los espermatozoides (Nsonwu et al., 2019).

El plomo puede reducir los niveles de testosterona y las ROS causando daños graves en la calidad y cantidad del espermatozoides, reduce los niveles de ciertas hormonas, como el estradiol y la LH, que son vitales para la función reproductiva (Koyama et al., 2024). Mientras que el cadmio afecta la transcripción de la proteína CatSper del espermatozoides y altera la función de los espermatozoides, también reduce la motilidad de los espermatozoides, provocando infertilidad (Hengstler et al., 2003; Koyama et al., 2024).

Tratamientos de infertilidad masculina

Los medicamentos tradicionales contienen principalmente Icarina, nuevos fármacos de tratamiento, incluyen antioxidantes e inhibidores de la polimerasa (ADP-ribosa) (Wang et al., 2023)).

Agente Quelantes. El principal agente quelante efectivo para la toxicidad de los metales pesados es el anti lewisita británico (BAL) es el 2,3-Dimercaprol , el ácido meso-2,3-dimercaptosuccínico (DMSA), el monoisoamil DMSA (MiADMSA), monometil DMSA (MMDMSA), ácido etilendiaminotetraacético calcio di sódico(CaNa₂EDTA), Diethylemine Ácido nitrilotriacético(NTA) (Koyama et al., 2024; Pachauri & Flora, 2010). Debido a que los quelantes acuosas facilitan el transporte en la sangre y la excreción a través de los riñones, mientras que las quelantes lipófilos muestran una mayor penetración de la membrana celular, incluidas las del sistema nervioso central, para quemar elementos intracelulares (Koyama et al., 2024).

Antioxidantes. Una de las causas del daño del ADN de los espermatozoides es la generación ROS, que se puede prevenir con antioxidante (Wang et al., 2023). El plomo y el cadmio, como metales pesados, se consideran factores que alteran las funciones endocrinas e influyen en los niveles de las hormonas



responsables de la biogénesis del esperma, estos defectos son inducidos principalmente por estrés oxidativo (Benoff et al., 2000).

Por otro lado, el líquido seminal contiene una serie de antioxidantes como catalasa, superóxido dismutasa (SOD), glutatión (GSH), vitamina C, vitamina E y algunos oligoelementos como zinc y selenio para contrarrestar los efectos de las ROS y mantener la actividad de los espermatozoides (Ghafouri-Fard et al., 2021). En este sentido, resulta de interés conocer ¿cómo es que la exposición a metales pesados se asocia con la fragmentación del ADN y causa trastornos espermáticos que afectan la fertilidad masculina?

METODOLOGÍA

Se realizó una revisión bibliográfica, para dar lugar a una investigación de carácter informativo, para la cual se emplearon procedimientos para la recolección de datos que se tomaron de plataformas y repositorios de información médico tales como Lens, Scopus, Scielo, PubMed y Elsevier; en donde se obtuvieron trabajos de investigación relacionados a metales pesados y su asociación con el daño y la calidad espermático. Los términos utilizados de búsqueda booleana fueron: “heavy metals” AND “sperm damage” OR “sperm DNA damage” OR “DNA damage”. Se consideraron artículos publicados en inglés o español.

Criterios de inclusión

Se incluyeron todos los trabajos que contengan objetivo, metales de estudio, daño al ADN, infertilidad y su referencia bibliográfica, estuvieran en idioma inglés o español. Identificados estos documentos se procedió al estudio del mismo.

Criterios de exclusión

Se excluyeron todos los trabajos que no contengan el perfil de estudio antes mencionado. También se eliminaron documentos con un pobre diseño metodológico.

RESULTADOS

Después de haber realizado un análisis detallado de los documentos, en la Tabla 1 se presentan los hallazgos más relevantes.



Tabla 1. Organización de la búsqueda bibliográfica conforme: objetivo, metales estudiados, daño al ADN, infertilidad y referencia.

Objetivo	Metales estudiados	Daño al ADN	Infertilidad	Referencia
Se investigó la relación entre la exposición ambiental a metales y la calidad del semen, la apoptosis e integridad del ADN en el esperma.	Se determinó por espectrometría de masas 18 a metales líquidos seminal (Al, Cr, Mn, Fe, Co, Ni, Cu, Zn, As, Se, Mo, Cd, Sn, Sb, W, Tl, Pb y U).	La integridad del ADN del esperma se evaluó por ensayo Cometa. La exposición a As, Cu y Se mostraron daño a la integridad del ADN del esperma.	La calidad del semen se evaluó siguiendo las pautas de la OMS. El porcentaje de espermatozoides necróticos, apoptóticos y viables se determinó por citometría de flujo y Anexina V/PI. El As y el Cd se asociaron con una motilidad reducida de los espermatozoides, y el Mo y Pb se asociaron con un porcentaje decreciente de morfología normal.	(Wang et al., 2017)
Se determinó la correlación entre el As, Cd, Cu y Mn con parámetros de calidad del esperma y fragmentación del ADN en muestras seminales de hombres iraníes.	El análisis de metales (As, Cd, Cu y Mn) se realizó mediante espectrometría de masas con plasma de acoplamiento inductivo (ICP-MS).	La integridad del ADN del esperma se verificó mediante la técnica de dispersión de la cromatina espermática (SCD). El As y Cd afectan negativamente al daño del ADN, al rendimiento reproductivo y la calidad del semen.	Los parámetros de calidad del esperma se evaluaron mediante: el software Sperm Class Ana-lyzer®, por tinción de Papanicolaou, por marcaje FITC-PSA, por colorante catiónico lipófilo, y usando la prueba hipoosmótica (HOST). Los niveles de As, Mn y Cd se asociaron estadísticamente con malos parámetros funcionales de los espermatozoides.	(Khoei et al., 2021)

Tabla 1 (continuación). Organización de la búsqueda bibliográfica conforme: objetivo, metales estudiados, daño al ADN, infertilidad y referencia.

Objetivo	Metales estudiados	Daño al ADN	Infertilidad	Referencia
Se evaluó la asociación entre la concentración de metales en la orina y el daño al ADN del esperma.	El análisis de metales (As, Cd, Co, Cr, Cu, Fe, Pb, Mn, Mo, Hg, Ni, Se y Zn) se realizó mediante espectrometría de masas con plasma de acoplamiento inductivo (ICP-MS).	El daño al ADN del esperma se evaluó mediante ensayo cometa neutro. Se encontró que la exposición ambiental a Hg, Mn, Ni y Pb se asociada con un mayor daño en el ADN del esperma.	Altos niveles de Mn se asocia con una disminución de la motilidad y la concentración de los espermatozoides.	(Zhou et al., 2016)
Se examinó si la exposición ambiental a metales contribuye a la apoptosis y daño al ADN del esperma	El análisis de metales (Al, As, Sb Cr, Co, Cu, Cd, Fe, Pb, Mn, Mo, Ni, Se, Sn, W, Tl, U y Zn) se realizó mediante espectrometría de masas con plasma de acoplamiento inductivo (ICP-MS).	El daño al ADN del esperma se evaluó mediante ensayo cometa y Anexina V. No se muestran resultados consistentes que indiquen una relación directa de exposición a metales con daño al ADN del esperma.	Los parámetros de calidad del esperma se evaluaron mediante citometría de flujo. La exposición ambiental al Sn, Ni, Zn, y Mo se asoció con apoptosis del esperma.	(Wang et al., 2016)

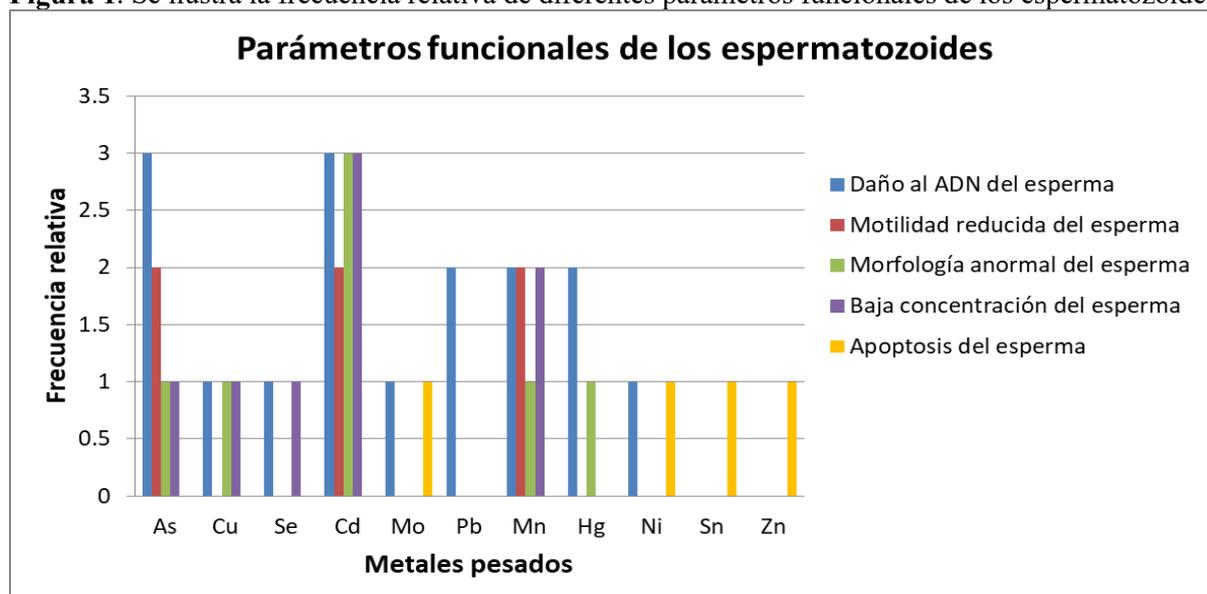
TABLA 1 (continuación). Organización de la búsqueda bibliográfica conforme: objetivo, metales estudiados, daño al ADN, infertilidad y referencia.

Objetivo	Metales estudiados	Daño al ADN	Infertilidad	Referencia
Se evaluó el papel del Hg y el Cd en la infertilidad masculina.	El análisis de metales (Cd y Hg) se realizó mediante espectrometría de adsorción atómica.	El daño al ADN del esperma se evaluó mediante ensayo de tinción de condensación de cromatina espermática (CMA3). Los altos niveles de Hg o Cd en el suero se correlacionaron con un daño muy alto en el ADN de los espermatozoides de sujetos infértiles.	La calidad del semen se evaluó siguiendo las pautas de la OMS. El Cd y el Hg conducen a una morfología anormal de la cabeza de los espermatozoides y alteran la condensación de la cromatina de los espermatozoides.	(Khoramdel et al., 2020)
Se evaluó el papel del Cu, Cd y Zn en la infertilidad masculina.	El análisis de metales (Cu, Cd y Zn) se realizó mediante espectrometría de adsorción atómica.	El daño al ADN del esperma se evaluó determinando microdeleciones cromosómicas de las regiones del factor de azoospermia (AZF) del cromosoma Y mediante PCR utilizando sitios etiquetados con la secuencia (STS). Los niveles aumentados de Cd y Cu en el suero no se correlacionaron con un daño al ADN del esperma.	La calidad del semen se evaluó siguiendo las pautas de la OMS. Altos niveles de Cd y Cu se asociaron con una disminución en la concentración de los espermatozoides y en la morfología anormal del esperma.	(Hassani et al., 2016)

Tabla 1 (continuación). Organización de la búsqueda bibliográfica conforme: objetivo, metales estudiados, daño al ADN, infertilidad y referencia.

Objetivo	Metales estudiados	Daño al ADN	Infertilidad	Referencia
<p>Se determinó el número de copias del ADN mitocondrial del esperma (mtDNAcn) y las concentraciones urinarias de Cd y Se y su asociación con el daño en los espermatozoides y calidad del semen.</p>	<p>El análisis de metales (Cd y Se) se realizó mediante espectrometría de masas con plasma de acoplamiento inductivo (ICP-MS).</p>	<p>El daño al ADN del esperma se evaluó midiendo el ADNmt del esperma por ensayo de qPCR multiplex. No se encontró una asociación significativa entre la concentración de Cd y Se en orina con daño al ADN del esperma.</p>	<p>La calidad del semen (concentración y motilidad) evaluaron utilizando el Sistema de análisis de morfología y motilidad de espermatozoides con un analizador de semen asistido por computadora (SMAS, DITECT Co., Ltd., Japón). No se encontró una asociación significativa entre la concentración de Cd y Se y la calidad espermática, pero si se encontró una asociación significativa entre el daño al ADN y con parámetros de calidad de esperma más bajos, sobre todo en pacientes con varicocele.</p>	<p>(Aisyah et al., 2023)</p>

Figura 1. Se ilustra la frecuencia relativa de diferentes parámetros funcionales de los espermatozoides.



En la figura 1 se muestra un gráfico que representa de forma relativa los hallazgos de la Tabla 1, en donde se puede observar que el Cd es el metal que más frecuentemente se ha reportado, por arriba del Mn y del As, como asociado con el daño al ADN del espermatozoide y con malos parámetros funcionales de los espermatozoides. Por otro lado, se observa que tanto el As y el Cd son los metales que están relacionados a un mayor daño al ADN del espermatozoide; sin embargo, el Mn es el único que muestra un efecto directamente proporcional entre el daño al ADN del espermatozoide con la motilidad y baja concentración del espermatozoide. Por último, solo el estudio Wang et al., es el único que ha reportado, por marcadores de citometría, que los metales Mo, Ni, Sn y Zn están asociados con la apoptosis de los espermatozoides.

DISCUSIÓN

Analizando los resultados de la Tabla 1, obtenidos mediante una exhaustiva revisión bibliográfica en casi el 50% utilizaron para medir el daño del ADN el ensayo cometa en condiciones neutras debido a la abundancia de sitios sensibles a los álcalis en el espermatozoide, donde la longitud de la cola indica roturas de daño en el ADN de una sola hebra, mientras que el porcentaje de la cola de ADN y el momento distribuido de la cola indican roturas de daño en el ADN de doble hebra es por ello que la exposición a metales pesados/metaloides, es tal vez un factor que se correlaciona con una probable deficiencia en los mecanismos de reparación y por consiguiente con la mala calidad del semen (Wang et al., 2016; Zhou et al., 2016).

Con base en los hallazgos ilustrados en la Figura 1, se observa que los sujetos expuestos tanto al Cd y el As presentan una calidad reducida del semen de manera lineal dependiente de la dosis, y que dicha calidad reducida es directamente proporcional al daño en el ADN, es probablemente el efecto conocido de estos metales sobre el daño causado en tejido testicular(De Souza Predes et al., 2010).

CONCLUSIONES

La exposición a metales pesados es probablemente un factor que contribuye a problemas de salud reproductiva, entre las alteraciones asociados esta la motilidad, concentración y morfología que conllevan a la disminución de la calidad del semen y a defectos en la reparación del ADN tras la inducción del estrés oxidativo y daño en el ADN producido a través de los diferentes mecanismos tóxicos como la generación de especies reactivas de oxígeno (ROS), la supresión de la defensa antioxidante y la inactivación de enzimas .

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- Aisyah, C. R., Mizuno, Y., Masuda, M., Iwamoto, T., Yamasaki, K., Uchida, M., Kariya, F., Higaki, S., & Konishi, S. (2023). Association between Sperm Mitochondrial DNA Copy Number and Concentrations of Urinary Cadmium and Selenium. *Biological Trace Element Research*, 1-13. <https://doi.org/10.1007/s12011-023-03868-w>
- Almassmoum, H., Refaat, B., Ghaith, M. M., Almainani, R. A., Idris, S., Ahmad, J., Abdelghany, A. H., BaSalamah, M. A., & El-Boshy, M. (2019). Protective effect of Vitamin D3 against lead induced hepatotoxicity, oxidative stress, immunosuppressive and calcium homeostasis disorders in rat. *Environmental Toxicology and Pharmacology*, 72, 103246. <https://doi.org/10.1016/j.etap.2019.103246>
- Asmuss, M., Mullenders, L. H. F., Eker, A., & Hartwig, A. (2000). Differential effects of toxic metal compounds on the activities of Fpg and XPA, two zinc finger proteins involved in DNA repair. *Carcinogenesis*, 21(11), 2097-2104. <https://doi.org/10.1093/carcin/21.11.2097>
- Balali-Mood, M., Naseri, K., Tahergorabi, Z., Khazdair, M. R., & Sadeghi, M. (2021). Toxic Mechanisms of Five Heavy Metals: Mercury, Lead, Chromium, Cadmium, and Arsenic. *Frontiers in Pharmacology*, 12. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphar.2021.643972>



- Benoff, S., Jacob, A., & Hurley, I. R. (2000). Male infertility and environmental exposure to lead and cadmium. *Human Reproduction Update*, 6(2), 107-121. <https://doi.org/10.1093/humupd/6.2.107>
- Beyersmann, D., & Hartwig, A. (2008). Carcinogenic metal compounds: Recent insight into molecular and cellular mechanisms. *Archives of Toxicology*, 82(8), 493-512.
<https://doi.org/10.1007/s00204-008-0313-y>
- Dahl, J.-U., Gray, M. J., & Jakob, U. (2015). Protein Quality Control under Oxidative Stress Conditions. *Journal of Molecular Biology*, 427(7), 1549-1563. <https://doi.org/10.1016/j.jmb.2015.02.014>
- De Souza Predes, F., Diamante, M. A. S., & Dolder, H. (2010). Testis response to low doses of cadmium in Wistar rats. *International Journal of Experimental Pathology*, 91(2), 125-131.
<https://doi.org/10.1111/j.1365-2613.2009.00692.x>
- Ghafouri-Fard, S., Shoorei, H., Mohaqiq, M., Tahmasebi, M., Seify, M., & Taheri, M. (2021). Counteracting effects of heavy metals and antioxidants on male fertility. *Biometals: An International Journal on the Role of Metal Ions in Biology, Biochemistry, and Medicine*, 34(3), 439-491. <https://doi.org/10.1007/s10534-021-00297-x>
- Hardneck, F., Israel, G., Pool, E., & Maree, L. (2018). Quantitative assessment of heavy metal effects on sperm function using computer-aided sperm analysis and cytotoxicity assays. *Andrologia*, 50(10), e13141. <https://doi.org/10.1111/and.13141>
- Hartwig, A., Asmuss, M., Ehleben, I., Herzer, U., Kostelac, D., Pelzer, A., Schwerdtle, T., & Bürkle, A. (2002). Interference by toxic metal ions with DNA repair processes and cell cycle control: Molecular mechanisms. *Environmental Health Perspectives*, 110 Suppl 5(Suppl 5), 797-799.
<https://doi.org/10.1289/ehp.02110s5797>
- Hassani, H. H., Mohamed, W. M., Hasan, H. R., Majeed, B. J., & Khalf, Z. S. (2016). Heavy Metal Pollution and Men Infertility in Al-Falluja City. *Baghdad Science Journal*, 13(4), 0819.
<https://doi.org/10.21123/bsj.2016.13.4.0819>
- Helleday, T. (2003). Pathways for mitotic homologous recombination in mammalian cells. *Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis*, 532(1), 103-115.
<https://doi.org/10.1016/j.mrfmmm.2003.08.013>



- Hengstler, J. G., Bolm-Audorff, U., Faldum, A., Janssen, K., Reifenrath, M., Götte, W., Jung, D., Mayer-Popken, O., Fuchs, J., Gebhard, S., Bienfait, H. G., Schlink, K., Dietrich, C., Faust, D., Epe, B., & Oesch, F. (2003). Occupational exposure to heavy metals: DNA damage induction and DNA repair inhibition prove co-exposures to cadmium, cobalt and lead as more dangerous than hitherto expected. *Carcinogenesis*, 24(1), 63-73. <https://doi.org/10.1093/carcin/24.1.63>
- Jin, Y. H., Clark, A. B., Slebos, R. J. C., Al-Refai, H., Taylor, J. A., Kunkel, T. A., Resnick, M. A., & Gordenin, D. A. (2003). Cadmium is a mutagen that acts by inhibiting mismatch repair. *Nature Genetics*, 34(3), 326-329. <https://doi.org/10.1038/ng1172>
- Khoei, H. H., Ziarati, N., Dehkordi, M. K., & Tobbraghale, T. R. (2021). Relationship Between Heavy Metal levels in Seminal Plasma and Sperm Quality in Iranian Men. *Men's Health Journal*, 5(1), e6-e6. <https://doi.org/10.22037/mhj.v5i1.33140>
- Khoramdel, H., Farzadinia, P., Shariati, M., Mokhtari, M., & Bargahi, A. (2020). Relation Between Cadmium and Mercury and the Deficiency of Human Sperm Nucleus, 7(3),331-335. <https://www.cjmb.org/pdf.php?id=406>
- Kim, H. S., Kim, Y. J., & Seo, Y. R. (2015). An Overview of Carcinogenic Heavy Metal: Molecular Toxicity Mechanism and Prevention. *Journal of Cancer Prevention*, 20(4), 232-240. <https://doi.org/10.15430/JCP.2015.20.4.232>
- Koyama, H., Kamogashira, T., & Yamasoba, T. (2024). Heavy Metal Exposure: Molecular Pathways, Clinical Implications, and Protective Strategies. *Antioxidants*, 13(1), Article 1. <https://doi.org/10.3390/antiox13010076>
- Kudryavtseva, A. V., Krasnov, G. S., Dmitriev, A. A., Alekseev, B. Y., Kardymon, O. L., Sadritdinova, A. F., Fedorova, M. S., Pokrovsky, A. V., Melnikova, N. V., Kaprin, A. D., Moskalev, A. A., & Snezhkina, A. V. (2016). Mitochondrial dysfunction and oxidative stress in aging and cancer. *Oncotarget*, 7(29), 44879-44905. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.9821>
- Kumar, N., & Singh, A. K. (2015). Trends of male factor infertility, an important cause of infertility: A review of literature. *Journal of Human Reproductive Sciences*, 8(4), 191-196. <https://doi.org/10.4103/0974-1208.170370>



- Litwin, I., Mucha, S., Pilarczyk, E., Wysocki, R., & Maciaszczyk-Dziubinska, E. (2021). Complex Mechanisms of Antimony Genotoxicity in Budding Yeast Involves Replication and Topoisomerase I-Associated DNA Lesions, Telomere Dysfunction and Inhibition of DNA Repair. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(9), Article 9.
<https://doi.org/10.3390/ijms22094510>
- Markkanen, E. (2017). Not breathing is not an option: How to deal with oxidative DNA damage. *DNA Repair*, 59, 82-105. <https://doi.org/10.1016/j.dnarep.2017.09.007>
- McNeill, D. R., Wong, H.-K., Narayana, A., & Wilson III, D. M. (2007). Lead promotes abasic site accumulation and co-mutagenesis in mammalian cells by inhibiting the major abasic endonuclease Ape1. *Molecular Carcinogenesis*, 46(2), 91-99. <https://doi.org/10.1002/mc.20196>
- Morey, G., Puga, T., Blum, X., González, M., Narváez, A., & Sorroza, N. (2020). Caracterización de la calidad del semen en hombres atendidos en un centro de reproducción asistida en Guayaquil, Ecuador. *Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Pública*, 37(2), 292-296.
<https://doi.org/10.17843/rpmesp.2020.372.4973>
- Nsonwu, A., Raymond Ekong, E., Jeremiah Offor, S., Francis Awusha, O., Chukwuma Orji, O., Idiongo Umoh, E., Aleruchim Owborji, J., Rowland Emetonjor, F., & Adanna Opara Usoro, C. (2019). Heavy metals, biomarkers of oxidative stress and changes in sperm function: A case-control study. *International Journal of Reproductive Biomedicine*, 17(3), 163-174.
<https://doi.org/10.18502/ijrm.v17i3.4515>
- OMS. (2023). La OMS alerta de que una de cada seis personas padece esterilidad.
<https://www.who.int/es/news/item/04-04-2023-1-in-6-people-globally-affected-by-infertility>
- Pachauri, V., & Flora. (2010). Chelation in Metal Intoxication. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 7(7), Article 7. <https://doi.org/10.3390/ijerph7072745>
- Reinardy, H. C., Syrett, J. R., Jeffree, R. A., Henry, T. B., & Jha, A. N. (2013). Cobalt-induced genotoxicity in male zebrafish (*Danio rerio*), with implications for reproduction and expression of DNA repair genes. *Aquatic Toxicology*, 126, 224-230.
<https://doi.org/10.1016/j.aquatox.2012.11.007>



Shrivastav, N., Li, D., & Essigmann, J. M. (2010). Chemical biology of mutagenesis and DNA repair: Cellular responses to DNA alkylation. *Carcinogenesis*, 31(1), 59-70.

<https://doi.org/10.1093/carcin/bgp262>

Wang, W. Y.-X., Wang, P., Feng, W., Liu, C., Yang, P., Chen, Y.-J., Sun, L., Sun, Y., Yue, J., Gu, L.-J., Zeng, Q., & Lu, W.-Q. (2017). Relationships between seminal plasma metals/metalloids and semen quality, sperm apoptosis and DNA integrity. *Environmental Pollution*, 224, 224-234.

<https://doi.org/10.1016/j.envpol.2017.01.083>

Wang, Y., Su, M., Chen, Y., Huang, X., Ruan, L., Lv, Q., & Li, L. (2023). Research progress on the role and mechanism of DNA damage repair in germ cell development. *Frontiers in Endocrinology*, 14, 1234280. <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1234280>

Wang, Y.-X., Sun, Y., Huang, Z., Wang, P., Feng, W., Li, J., Yang, P., Wang, M., Sun, L., Chen, Y.-J., Liu, C., Yue, J., Gu, L.-J., Zeng, Q., & Lu, W.-Q. (2016). Associations of urinary metal levels with serum hormones, spermatozoa apoptosis and sperm DNA damage in a Chinese population. *Environment International*, 94, 177-188. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2016.05.022>

Zhou, T., Jia, X., Chapin, R. E., Maronpot, R. R., Harris, M. W., Liu, J., Waalkes, M. P., & Eddy, E. M. (2004). Cadmium at a non-toxic dose alters gene expression in mouse testes. *Toxicology Letters*, 154(3), 191-200. <https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2004.07.015>

Zhou, Y., Fu, X.-M., He, D.-L., Zou, X.-M., Wu, C.-Q., Guo, W.-Z., & Feng, W. (2016). Evaluation of urinary metal concentrations and sperm DNA damage in infertile men from an infertility clinic. *Environmental Toxicology and Pharmacology*, 45, 68-73.

<https://doi.org/10.1016/j.etap.2016.05.020>

