

TRABAJO DE FIN DE MÁSTER

en

Biología y Tecnología Aplicada a la Reproducción Humana Asistida

Contaminantes ambientales y el papel que ejercen en la fertilidad

Autor: **Xenia Damari Beugels Molina**

Tutor: Viviana Vásquez Cubillos

Alcobendas, Septiembre 2023

ÍNDICE

Introducción	5
Objetivos	8
Objetivo principal.....	8
Objetivos secundarios	8
Material y métodos	9
Resultados	10
NO₂ y NO_x	16
Ciclos FIV	16
Población general.....	16
CO	17
Ciclos FIV	17
Población general.....	17
O₃	17
Ciclos FIV	17
Población general.....	18
PM_{2,5}	18
Ciclos FIV	18
Población general.....	19
PM_{2,5-10}	19
Ciclos FIV	19
Población general.....	20
PM₁₀	20
Ciclos FIV	20
Población general.....	21
SO₂	21
Ciclos FIV	21
Población general.....	21
Residencia cerca de la carretera	21
Ciclos FIV	21
Población general.....	22
TSP	22
Población general.....	22
Discusión	23
Conclusión	28
Bibliografía	29

RESUMEN

En la actualidad, la contaminación ambiental es un problema global y una gran amenaza que se extiende a pesar de todos los esfuerzos que se invierten para poder prevenirla y/o controlarla. El impacto de la contaminación podría ir en aumento en los próximos años provocando un aumento en la multitud de efectos negativos que se conocen, tales como el riesgo de cáncer, enfermedades cardiovasculares, accidentes cerebrovasculares, enfermedades respiratorias, infertilidad y resultados reproductivos adversos. Existen multitud de estudios que correlacionan la disminución de las tasas de fertilidad espontánea en la población general con la contaminación, por lo que es de vital importancia comprender el papel que juega cada compuesto, tanto en la población general como en la población que se somete a técnicas de reproducción asistida (TRA), para poder desarrollar técnicas de prevención y control. Por el momento se conocen cuatro mecanismos que están relacionados con el efecto de los contaminantes como son; estrés oxidativo, alteraciones en el ADN ya sea por genotoxicidad o bien por cambios epigenéticos y actividad de disruptor endocrino.

En este estudio, se realizó una búsqueda exhaustiva para evaluar el impacto de los contaminantes del aire en la fertilidad, encontrándose una reducción en las tasas de fecundidad y fertilidad, un aumento en la probabilidad de irregularidad menstrual y un mayor riesgo de infertilidad en la población general y una disminución en la probabilidad de embarazo intrauterino, disminución en la cantidad de folículos antrales, una tasa de nacido vivo más baja y aumento de los abortos espontáneos en las pacientes sometidas a fecundación in vitro (FIV).

Palabras clave: Contaminantes del aire, infertilidad, fecundidad, técnicas de reproducción asistida.

In today's world, environmental pollution is a global problem and a significant threat that persists despite all the efforts invested in preventing and controlling it. The impact of pollution could continue to increase in the coming years, leading to a multitude of known negative effects, such as the risk of cancer, cardiovascular diseases, strokes, respiratory illnesses, infertility, and adverse reproductive outcomes. Numerous studies correlate the decline in spontaneous fertility rates in the general population with pollution, making it crucial to understand the role played by each compound, both in the general population and in those undergoing assisted reproductive techniques (ART), in order to develop prevention and control techniques. Currently, four mechanisms related to the effect of pollutants are known: oxidative stress, DNA alterations, either through genotoxicity or epigenetic changes and endocrine disruptor activity.

This study conducted a comprehensive search to assess the impact of air pollutants on fertility, revealing a reduction in fertility rates, an increased likelihood of menstrual irregularity, a higher risk of infertility in the general population, and a decreased likelihood of intrauterine pregnancy, a reduction in the number of antral follicles, a lower rate of live births, and an increase in spontaneous abortions in patients undergoing IVF.

Key words: air pollution, infertility, fecundity, assisted reproductive techniques.

INTRODUCCIÓN

En la actualidad, la contaminación ambiental es un problema global, compartido tanto por países desarrollados como países en vías de desarrollo (Canipari et al., 2020).

Durante las últimas décadas, el interés por la calidad del aire ha aumentado de forma notoria en todo el mundo. Según la OMS (organización mundial de la salud), aproximadamente el 92% de la población mundial vive en áreas donde la calidad del aire excede los límites recomendados (González-Comadran et al., 2021).

A pesar del aumento de la sensibilización por parte de la población y de todos los esfuerzos institucionales oficiales y privados por controlar o prevenir la contaminación, las medidas son insuficientes. Los factores que dificultan esta labor son, entre otros, la industrialización, la creciente pérdida de hábitats naturales y los elevados costes para su control y/o reducción (Vásquez Cubillos & De Los Santos, 2022).

Existe una amplia evidencia sobre el efecto perjudicial que ejerce la contaminación del aire en nuestra salud, se ha asociado con un mayor riesgo de cáncer, enfermedades cardiovasculares, accidentes cerebrovasculares y enfermedades respiratorias (Carré et al., 2017; Conforti et al., 2018; Frutos et al., 2015; González-Comadran et al., 2021). También se correlaciona con la infertilidad y los resultados reproductivos adversos, tales como parto prematuro, diabetes gestacional, preclamsia, bajo peso al nacer y aborto espontáneo (Carré et al., 2017; Conforti et al., 2018; Gaskins et al., 2019a; González-Comadran et al., 2021; Nobles et al., 2018; Quraishi et al., 2019; Thampy & Vieira, 2023; Wu et al., 2021).

La infertilidad se define como “una enfermedad caracterizada por la imposibilidad de establecer un embarazo clínico después de 12 meses de relaciones sexuales regulares y sin protección”. Afecta a alrededor del 10 al 15% de las parejas de 20 a 45 años y el 50% de los casos a mujeres. La causas directas o indirectas más frecuentes de la infertilidad femenina son la edad avanzada, los problemas endocrinos, los daños en el aparato reproductor (enfermedades vaginales, cervicales, uterinas, tubáricas y pélvico-peritoneales), la insuficiencia ovárica prematura, la endometriosis, las enfermedades de transmisión sexual y el síndrome de ovario poliquístico (SOP) aunque aproximadamente entre el 15 y el 30% de los casos de infertilidad la causa es desconocida. En los últimos años varios autores han descrito asociaciones entre la contaminación del aire y la

infertilidad, ya que el deterioro de la fecundidad humana parece ir en paralelo al aumento de las emisiones tóxicas en algunas áreas (Li et al., 2021). Este hecho sugiere que el impacto de la contaminación podría aumentar de forma notoria en los próximos años. (Canipari et al., 2020; Conforti et al., 2018)

Se ha demostrado que la contaminación ambiental perjudica la fertilidad en todas sus formas. Las peores consecuencias se observan en las hembras, ya que la reserva de ovocitos es fijada al nacer. A lo largo de la vida fetal y adulta se produce un proceso de degeneración folicular (atresia), que reduce el número de folículos ováricos (que contienen los ovocitos) en más del 99,9%. Quedándose con un número muy pequeño, alrededor de 400 ovocitos potencialmente fecundables desde la menarquia hasta la menopausia. Por tanto, el ciclo menstrual es un marcador de la salud fisiológica y reproductiva; su regularidad se ve afectada por las hormonas, el estrés y los factores ambientales (Mahalingaiah et al., 2018). Esto significa que cualquier contaminante que afecte la homeostasis hormonal o al aparato reproductivo inevitablemente daña el desempeño reproductivo. En el caso del potencial reproductivo masculino, estos impactos pueden verse atenuados por la presencia de células madre (espermatogonias) presentes en los túbulos seminíferos y que son capaces de mantener la fertilidad a lo largo de la vida (Canipari et al., 2020).

Los contaminantes se definen como primarios o secundarios, los compuestos primarios son emitidos de forma directa desde su fuente a la atmósfera (incendios, erupciones, industria, desechos radiactivos) y los compuestos secundarios se originan tras reacciones fotoquímicas de los contaminantes primarios (ozono). Hablamos de “compuesto peligroso” cuando es capaz de generar toxicidad y/o enfermedad. Hay más de 188 compuestos descritos que ocasionan problemas graves para la salud. (U. S. Environmental Protection Agency, 2023). Sin embargo, los compuestos contaminantes más significativos serán aquellos que se utilicen en mayor cantidad y/o que tengan tasas de emisiones más elevadas (Vásquez Cubillos & de los Santos, 2022).

Los contaminantes del aire se dividen en 4 categorías principales: contaminantes gaseosos (dióxido de azufre SO₂, óxido de nitrato NO₂ y monóxido de carbono CO), compuestos orgánicos (disolventes orgánicos o dioxinas), metales pesados (plomo, cobre, mercurio) y material particulado (PM₁₀, PM_{2,5-10} y PM_{2,5}). La ingestión y la inhalación son las rutas más comunes de exposición (Conforti et al., 2018).

Las emisiones automotrices son responsables del 98% del monóxido de carbono (CO), el 97% de los hidrocarburos aromáticos policíclicos (HAP), el 96% de óxidos de nitrógeno (NO_x), 67% de óxidos de azufre (SO_x) y el 40% de las PM inhaladas presentes en la atmósfera, las personas que residen en áreas metropolitanas están sujetas de forma intermitente a las partículas de escape de diésel, uno de los principales contribuyentes a la contaminación por PM (Perin et al., 2010b). Todas estas emisiones pueden generar en primer lugar, estrés oxidativo (NO₂, O₃, PM a través de los metales pesados y HAP que contienen) generando especies reactivas de oxígeno (ROS) que provocan alteraciones en el ADN a través de las proteínas y los lípidos de membrana, en segundo lugar, modificaciones del ADN mediante la formación de aductos generando cambios en la expresión genética y la aparición de mutaciones o modificaciones epigenéticas como por ejemplo, una alteración en los patrones de metilación del ADN, en tercer lugar, actividad de disruptor endocrino, como es el caso de HAP y los metales pesados y por último, actividad estrogénica, antiestrogénica y antiandrogénica pudiendo afectar la esteroidogénesis y la gametogénesis gonadal (Carré et al., 2017; Nobles et al., 2018).

OBJETIVOS

OBJETIVO PRINCIPAL

Evaluar la evidencia actualmente disponible del impacto de la contaminación del aire en la fertilidad femenina

OBJETIVOS SECUNDARIOS

1. Determinar de forma individual cuáles son los contaminantes ambientales que ejercen un mayor impacto en la fertilidad femenina tanto en la población general como en la población que se somete a técnicas de reproducción asistida.
2. Evaluar el impacto de la exposición a los contaminantes del aire en los resultados reproductivos tras las técnicas de RA.

MATERIAL Y MÉTODOS

El presente trabajo es una revisión bibliográfica en la que se realiza una búsqueda exhaustiva desde abril hasta junio 2023 en PubMed y MEDLINE para identificar los estudios más relevantes publicados desde el 2010. Se incluyeron publicaciones con hasta 13 años de antigüedad debido a que la información más relevante de este tema se encuentra de forma dispersa en el tiempo. Se utilizaron combinaciones de palabras clave, términos de búsqueda MESH y sugerencias booleanas (la contaminación del aire y fertilidad o aborto espontáneo o calidad del embrión o embarazo o implantación). La búsqueda combinó términos y descriptores relacionados con la contaminación del aire y la fertilidad humana, entendiendo la contaminación del aire como la presencia de contaminantes o sustancias (gases, material particulado o químicos orgánicos volátiles) en el aire que interfieren en la salud o el bienestar humano o que producen otros efectos ambientales. No se establecieron límites de idioma.

Los criterios de selección se describen según PICO (pacientes, intervención, comparación y resultados). En detalle, se evalúan los resultados de fertilidad en mujeres en edad reproductiva (en la población general y que son sometidas a tratamientos de fecundación in vitro [FIV]) en relación con la exposición a contaminantes del aire.

También se realizaron búsquedas manuales en las listas de referencia de los estudios pertinentes para garantizar que no se omitieron estudios relacionados. Se recopilan tipos, fuentes y efectos de algunos contaminantes para una mejor comprensión del tema tratado.

Se excluyeron de la revisión, estudios que no se encontraban de forma completa, los estudios que analizan el efecto de la contaminación del aire sobre los resultados perinatales y la calidad del semen, así como los estudios que evalúan el efecto sobre la fertilidad de la exposición ocupacional, la exposición al tabaco o la exposición a tóxicos no ambientales (alcohol, drogas...).

El presente estudio está exento de aprobación institucional y de la junta ética ya se trata de un estudio bibliográfico.

RESULTADOS

Los estudios seleccionados han sido agrupados según el tipo de población objeto de estudio. Por lo tanto, se incluyen 6 estudios epidemiológicos en la población general y 8 estudios de población sometida a tratamientos de reproducción asistida (TRA).

Los estudios que se han realizado en humanos en diferentes países ponen de manifiesto resultados concordantes en cuanto el papel que ejerce el impacto del aire contaminado en la fertilidad humana, sin embargo, los resultados son discordantes en cuanto al tipo de contaminante en cuestión.

Tabla 1 Efecto de los contaminantes del aire sobre la fertilidad espontánea.

Publicación	Número de sujetos	Aire contaminado estudiado	Metodología	Resultados
Slama et al., 2013	1916 parejas	SO ₂ , NO ₂ , PM _{2,5} , O ₃ , PAH	Estudio de cohortes retrospectivo. Exposición media medida en parejas durante los dos meses antes del primer ciclo con relaciones sexuales sin protección	Disminución de la tasa de fecundidad, para PM _{2,5} y para NO ₂
Mahalingaiah et al., 2016	36294 mujeres en edad reproductiva	Análisis de proximidad residencial a carreteras principales; PM ₁₀ , PM _{2,5-10} , PM _{2,5}	Estudio de cohorte prospectivo. Cuestionario bianual sobre fertilidad. Domicilio residencial próximo a carreteras principales.	Aumento de riesgo de infertilidad en función de la cercanía a la carretera principal.

Nobles et al., 2018	501 parejas	SO ₂ , NO ₂ , NO _x , CO, O ₃ , PM ₁₀ , PM _{2,5-10} , PM _{2,5} y componentes del material particulado (carbono elemental, compuestos orgánicos, sulfato, amonio y nitrato)	Estudio de cohorte prospectivo. Evaluó la exposición media y la exposición aguda a los contaminantes y la asociación con la fecundidad.	En modelos agudos, la tasa de fecundidad disminuyó con la exposición a O ₃ y a los óxidos de nitrógeno. Las PM ₁₀ , se asociaron con una mayor fecundidad 6 días después de la ovulación.
Mahalingaiah et al., 2018	34832	TSP (partículas suspendidas totales)	Estudio transversal. Asociación entre los TSP (partículas suspendidas totales) e irregularidad menstrual mediante cuestionario.	Por cada 45 µg/m ³ hay un aumento de en las probabilidades de irregularidad menstrual en los fenotipos de riesgo
Li et al., 2020	10211 parejas	PM _{2,5}	Estudio de cohorte retrospectivo de TTP (tiempo hasta el embarazo). A partir de encuestas de infertilidad y estimando el promedio de PM de 1, 3 y 5 años.	Reducción de la fertilidad del 11%, así como un aumento de las probabilidades de infertilidad del 20% asociado a un aumento de 10 µg/m ³
Wesselink et al., 2020	7342 EE. UU. y 1448 Canadá	Proximidad a vías principales	Estudio de cohorte, mide la asociación entre la	Distancias menores de 100 metros a carreteras se relacionaron con una

proximidad a la
carretera y las
tasas de
fecundidad

menor tasa de
fecundidad.

El estudio de la población de FIV brinda una oportunidad única para investigar los efectos de los contaminantes del aire en los resultados reproductivos gracias a la constante monitorización de parámetros reproductivos (foliculometría, análisis de sangre, determinaciones hormonales, análisis genéticos, ecografía...). De esta forma es posible obtener información detallada sobre el momento concreto el cual se ve afectado por el contaminante o los contaminantes de interés.

Tabla 2 Efecto de los contaminantes del aire en mujeres sometidas a FIV

Publicación	Número de sujetos	Aire contaminado estudiado	Metodología	Resultados
Legro et al., 2010	7403 pacientes (primer ciclo FIV)	PM _{2,5} , PM ₁₀ , SO ₂ , NO ₂ , O ₃	Estudio de cohorte retrospectivo. Asociación entre probabilidad de embarazo y RNV y la exposición diaria a los contaminantes en el lugar de residencia, durante 4 periodos (T1, T2, T3 Y T4)	Aumentos en el NO ₂ (residencia y laboratorio de FIV) se asociación significativamente con una menor probabilidad de embarazo y RNV. Aumento de O ₃ durante la maduración de los ovocitos se asoció con una mayor probabilidad de RNV, mientras que después de la transferencia se asoció con una

				menor probabilidad de RNV.
Perín et al., 2010a	531 mujeres embarazadas (pacientes infértiles: 177 y mujeres que conciben de forma espontánea: 354)	PM ₁₀	Estudio pareado retrospectivo. Medición de PM ₁₀ durante los 14 días posteriores a la fecha del último período menstrual y categorizada en cuartiles en función de la cantidad. El riesgo de exposición se dividió en dos periodos: (Q4) o (Q1-3) y se asoció con la pérdida del embarazo en el primer trimestre.	Existe una asociación 2,6 veces mayor entre las mujeres expuestas al Q4 de PM ₁₀ y el riesgo de pérdida temprana de embarazo, independientemente del método de concepción.
Perín et al., 2010b	400 mujeres en su primer ciclo de FIV, debido a infertilidad por factor masculino	PM ₁₀	Estudio de cohorte retrospectivo. Cálculo de la exposición promedio medida durante los 14 días posteriores a la fecha del último período menstrual y asociación con los resultados del laboratorio (número de	No hay asociación entre las variables clínicas de laboratorio o de tratamiento y la exposición a altas concentraciones de PM ₁₀ . Sin embargo, mujeres expuestas a Q4 durante la fase folicular tenían un mayor riesgo de aborto espontáneo

			ovocitos, tasa de fertilización, morfología embrión).	
Choe et al., 2018	4581 mujeres	PM ₁₀ , NO ₂ , CO, SO ₂ y O ₃	Estudio de cohorte retrospectivo. Se calculo la media de la concentración de cada contaminante durante 4 periodos distintos (desde la recuperación de ovocitos hasta la determinación de hCG)	El aumento de la concentración de NO ₂ durante el 1er periodo se asoció con una menor probabilidad de embarazo. Aumento de PM ₁₀ y CO también se correlacionaron con el embarazo (relación inversa). PM ₁₀ y NO ₂ durante el 3er periodo mostraron relaciones positivas con la pérdida de embarazo bioquímico.
Boulet et al., 2019	230243 ciclos de FIV	PM _{2,5} y O ₃	Estudio de cohorte retrospectivo. Se calcula la concentración media diaria de PM _{2,5} y O ₃ , durante 3 periodos de tiempo.	O ₃ se asoció de manera positiva con la implantación y RNV para todos los periodos de exposición.
Gaskins et al., 2019b	632 mujeres	PM _{2,5}	Estudio de cohorte retrospectivo, relación entre recuento de	Cada 2µg/m ³ de aumento en la exposición a PM _{2,5} se asoció con un recuento de

			folículos antrales y la exposición a PM _{2,5} en el lugar de residencia durante los 3 meses anteriores al recuento.	folículos antrales más bajo de -7,2%. La asociación fue más fuerte entre las mujeres con infertilidad por factor femenino de -16,3%
--	--	--	--	---

Quraishi et al., 2019	7463 mujeres	PM ₁₀ , PM _{2,5} , NO ₂ y residir cerca de la carretera principal	Estudio de cohorte retrospectivo. Se estudió la exposición a la contaminación del aire a largo plazo (1 año) en la dirección residencial y la distancia de la dirección residencial a la carretera principal	Residir cerca de la carretera se asoció con una disminución de RNV, disminución de la reserva ovárica e infertilidad masculina.
------------------------------	--------------	--	--	---

González-Comadrán et al., 2021	194 mujeres	PM _{2,5} , PM _{2,5-10} , PM ₁₀ , NO ₂ , NO _x	Estudio de cohorte prospectivo. Impacto de la contaminación del aire en los resultados reproductivos (15D y 3D: días antes de la transferencia, D0: el día de la transferencia y D7: 7 días después).	La exposición a PM _{2,5} en 3D, se asoció con un riesgo significativo de aborto espontáneo y un mayor riesgo de no lograr embarazo para las exposiciones a PM _{2,5} , PM ₁₀ y PM _{2,5-10} en 3D.
---------------------------------------	-------------	---	---	--

CICLOS FIV

De los artículos que se han revisado, 4 evalúan los efectos que produce el aumento de NO₂ en mujeres sometidas a FIV. En el primer artículo determinaron una asociación significativa, con una tasa de nacidos vivos más baja, especialmente desde la transferencia de embriones hasta la prueba de embarazo (OR 0,76, IC del 95 %: 0,66–0,86, por aumento de 0,01 ppm). No se observó ningún efecto sobre el número de ovocitos recuperados o embriones transferidos (Legro et al., 2010). En el segundo, vieron que un aumento de NO₂ durante el primer periodo (inicio estimulación hasta recuperación de ovocitos) y tercero (transferencia de embriones hasta prueba de embarazo) se asoció con una menor probabilidad de embarazo intrauterino (HR 0,93, IC del 95%: 0,87-0,99 y HR 0,93, IC del 95%: 0,86-1,00 respectivamente). Durante el tercer periodo también se mostraron asociaciones positivas con la pérdida de embarazo bioquímico (HR 1,18, IC del 95%: 1,03-1,34) (Choe et al., 2018).

Sin embargo, en otros dos estudios no encontraron asociaciones significativas entre la concentración de NO₂ y los resultados reproductivos adversos en el ciclo de FIV (González-Comadran et al., 2021; Quraishi et al., 2019).

POBLACIÓN GENERAL

El grupo de Slama et al., examinó como afectan los contaminantes atmosféricos a la fecundidad (probabilidad de embarazo específica al mes entre parejas que no usan anticonceptivos). El parámetro relacionado con la exposición que utilizaron fue “relación de fecundidad” (FR), obtener una FR <1 corresponde con una menor probabilidad de embarazo. Obtuvieron que cada aumento de 10 µg/m³ en NO₂ mostraba una disminución significativa en la tasa de fecundidad (FR 0,72, IC del 95%: 0,53-0,97) (Slama et al., 2013). En la misma línea otro estudio determinó que la exposición aguda a los óxidos de nitrógeno 8 días después de la ovulación disminuía de forma significativa la fecundidad (OR 0,84, IC del 95%: 0,71-0,99) (Nobles et al., 2018).

CO

CICLOS FIV

De los estudios incluidos solo uno mide el efecto de la concentración de CO y los resultados de FIV, observándose que el aumento de CO durante el primer periodo desde el inicio de la estimulación hasta la recuperación de ovocitos (0,94, IC del 95%: 0,89-1,00) y el tercero desde la transferencia de embriones hasta la prueba de embarazo (0,93, IC del 95%: 0,87-1,00) se asociaron con una menor probabilidad de embarazo intrauterino (Choe et al., 2018).

POBLACIÓN GENERAL

Únicamente un estudio evalúa la concentración de CO y como afecta a la fecundidad, pero no revela ninguna asociación estadísticamente significativa (Nobles et al., 2018).

O₃

CICLOS FIV

De los 3 de los estudios incluidos que miden el efecto de la concentración de O₃ en las pacientes sometidas a FIV; un estudio encontró una asociación significativa. El aumento en la concentración de O₃ durante la inducción a la ovulación (OR 1,26, IC del 95%: 1,10-1,44, por aumento de 0,002 ppm) muestra una mayor probabilidad de nacido vivo, sin embargo, se produce una disminución de la probabilidad de nacido vivo si se produce el aumento en la exposición a partir de la transferencia de embriones (OR 0,62, IC del 95% 0,48-0,81, por aumento de 0,002 ppm) (Legro et al., 2010). Por otra parte, el segundo estudio, determinó una asociación significativamente positiva entre la concentración de O₃ y la implantación en todos los periodos de exposición que evaluaron (inicio del ciclo, en la residencia de la paciente RR (riesgo relativo) 1,01, IC del 95%: 1,001- 1,02; durante la recuperación de ovocitos para la transferencia de embriones, en la clínica RR 1,01, IC del 95%: 1,001-1,02 y 14 días después de la transferencia de embriones, en la residencia de la paciente RR 1,01, IC del 95%: 1,001-1,02) y entre la concentración de O₃ y los

nacidos vivos en todos los periodos (inicio del ciclo hasta la recuperación de ovocitos, RR 1,01, IC del 95%: 1,002-1,02; desde la recuperación de ovocitos a la transferencia embrionaria, RR 1,01, IC del 95%: 1,004-1,02 y 14 días después de la transferencia embrionaria, RR 1,02, IC del 95%: 1,004-1,03) (Boulet et al., 2019). El estudio restante no encontró asociaciones significativas (Choe et al., 2018).

POBLACIÓN GENERAL

El grupo de Nobles et al., determinó que había una disminución en la tasa de fecundidad en los modelos agudos. Determinaron estos modelos calculando la exposición media diaria a la contaminación, en los periodos sensibles a la variabilidad hormonal de cada ciclo observado (rango: 5 días antes o 10 días después ovulación). Observándose que el aumento de O₃ el día 5 y 1 antes de la ovulación se asoció con una menor fecundidad (OR 0,87, IC del 95%: 0,76-0,99 y OR 0,83, IC del 95%: 0,72-0,96, respectivamente) (Nobles et al., 2018).

Por otra parte, en otro estudio, no se encontraron asociaciones estadísticamente significativas entre el O₃ y una disminución de la fecundidad (Slama et al., 2013).

PM_{2,5}

CICLOS FIV

El estudio de Legro et al., encontró evidencias de que el aumento en la concentración de PM_{2,5} durante el cultivo embrionario se asociaba con una disminución en la probabilidad de embarazo intrauterino (OR 0,90 IC del 95%: 0,82-0,99 por aumento de 8 µg/m³) (Legro et al., 2010). Por otra parte, Gaskins et al., observaron que cada aumento en la concentración de PM_{2,5} de 2 µg/m³, se asociaba con un recuento de folículos antrales más bajo (-7,2%, IC del 95%: -10,4% -3,8%), en mujeres con infertilidad por factor femenino existe una asociación más elevada (-16,3% IC del 95%: -21,5% -10,7%) (Gaskins et al., 2019b). Por último, el equipo de González-Comadrán et al., en el 2021 determinó un mayor riesgo de aborto espontáneo durante la exposición aguda a PM_{2,5} en D3 que

corresponde al inicio de la fase secretora, durante los 3 días previos a la transferencia embrionaria (OR 1,84%, IC del 95%: 1,00-3,39) (González-Comadran et al., 2021).

Tanto el equipo de Boulet et al., como el de Quraishi et al., que también evaluaron las concentraciones de PM_{2,5} y cómo afectaba a los ciclos de FIV no encontraron asociaciones significativas entre los resultados reproductivos (Boulet et al., 2019; Quraishi et al., 2019).

POBLACIÓN GENERAL

Slama et al., Obtuvieron que cada aumento de 10 µg/m³ en PM_{2,5} disminuía la tasa de fecundidad. (FR 0,78, IC del 95%: 0,65-0,94) (Slama et al., 2013). En un estudio realizado en China, observaron que cada aumento de 10 µg/m³ de PM_{2,5} durante un año, estaba asociado con una disminución significativa de la fecundidad en un 11% (OR 0,89, IC del 95%: 0,82-0,96). También se asoció con un aumento del 20% en la probabilidad de infertilidad (OR: 1,20, IC del 95%: 1,13-1,27) (Li et al., 2021).

Los dos análisis realizados por Mahalingaiah et al., y el realizado por Nobles et al., no revelaron ninguna asociación con la infertilidad y la fecundidad, respectivamente, teniendo en cuenta la exposición (Mahalingaiah et al., 2016; Nobles et al., 2018).

PM_{2,5-10}

CICLOS FIV

Únicamente, un estudio evaluó la concentración de PM_{2,5-10} y no encontraron asociaciones significativas en los resultados reproductivos adversos en el ciclo de FIV (González-Comadran et al., 2021).

POBLACIÓN GENERAL

Dos estudios incluidos en este análisis evalúan $PM_{2,5-10}$; el análisis multivariable no reveló ninguna asociación con la infertilidad considerando la exposición media de 2 años, 4 años y la acumulada (Mahalingaiah et al., 2016), tampoco el estudio de Nobles et al., encontró que la exposición, tanto media como aguda, mostrara una asociación con la fecundidad (Nobles et al., 2018).

PM_{10}

CICLOS FIV

El equipo de Perin et al., realizaron dos estudios consecutivos en los que clasificaron el material particulado (PM_{10}) en cuartiles en función de la cantidad (Q1: $\leq 30,48 \mu\text{g}/\text{m}^3$, Q2: $30,49-42,00 \mu\text{g}/\text{m}^3$, Q3: $42,01-56,72 \mu\text{g}/\text{m}^3$ y Q4: $>56,72 \mu\text{g}/\text{m}^3$). En el primer estudio evidenciaron que había un riesgo de pérdida de embarazo prematuro para las mujeres que estaban expuestas a altos niveles de PM_{10} (Q4) durante el periodo preconcepcional, independientemente de si se trataba de un embarazo espontáneo o mediante técnicas de FIV (OR 2,58, IC del 95%: 1,63-4,07) (Perin et al., 2010a). En su segundo estudio, determinaron que las mujeres expuestas al Q4 durante la fase folicular tenían un mayor riesgo de aborto espontáneo (OR 5,05 IC del 95%: 1,04-25,51) (Perin et al., 2010b). Choe et al., por su parte observaron que el aumento de PM_{10} durante el tercer periodo, es decir durante la transferencia de embriones hasta la prueba de hCG, estaba relacionado con una disminución en la probabilidad de embarazo intrauterino (HR 0,92, IC del 95%: 0,85-0,99) y con la pérdida de embarazo bioquímico (HR 1,17, IC del 95%: 1,04-1,33) (Choe et al., 2018). En un estudio más reciente, González-Comadrán et al., mostraron un mayor riesgo de no lograr embarazo durante la exposición aguda a PM_{10} en D3, que corresponde a tres días antes de la transferencia embrionaria. (OR 1,59, IC del 95%: 1,02-2,47) (González-Comadrán et al., 2021).

Los otros dos estudios que evaluaron la asociación entre PM_{10} y los resultados adversos del ciclo de FIV no obtuvieron resultados significativos (Legro et al., 2010; Li et al., 2021).

POBLACIÓN GENERAL

Un aumento en la exposición a PM₁₀ (en modelos agudos) 6 días después de la ovulación se asoció con una mayor fecundidad (OR 1,25, IC del 95%: 1,01-1,54) (Nobles et al., 2018). Sin embargo, el análisis multivariable de Mahalingaiah et al., no reveló ninguna asociación con la infertilidad considerando la exposición media de 2 años, 4 años y la acumulada (Mahalingaiah et al., 2016).

SO₂

CICLOS FIV

Ninguno de los dos estudios que evalúan SO₂ reflejan asociaciones estadísticamente significativas entre la concentración de SO₂ y los resultados de los ciclos de FIV (Choe et al., 2018; Legro et al., 2010).

POBLACIÓN GENERAL

No se observaron diferencias en relación con la tasa de fertilidad y un aumento en la concentración de SO₂, en los dos estudios evaluados (Nobles et al., 2018; Slama et al., 2013).

RESIDENCIA CERCA DE LA CARRETERA

CICLOS FIV

La residencia cerca de las carreteras principales se asoció con una mayor probabilidad de presentar una prueba hCG negativa (RR 1,13, IC del 95%: 1,04-1,22), y con una disminución de nacido vivo (RR: 0,96, IC del 95%: 0,82-0,99) (Quraishi et al., 2019).

POBLACIÓN GENERAL

En el estudio realizado por el equipo de Mahalingaiah et al., determinaron que las mujeres que vivían más cerca de una carretera principal tenían mayor riesgo de infertilidad (HR 1,11, IC del 95%: 1,02-1,20) que las mujeres que vivían lejos (Mahalingaiah et al., 2016).

En otro estudio más actual, examinaron la asociación entre la proximidad residencial a las carreteras principales, la fecundidad y la probabilidad de concepción por ciclo, viéndose que, para la población perteneciente a Estados Unidos, la cercanía a las vías principales ejerce un efecto negativo en la fertilidad (el FR (fecundability ratio) 0,88, IC del 95%: 0,80-0,98) (Wesselink et al., 2020).

TSP

POBLACIÓN GENERAL

Un estudio del 2018 evaluó la asociación entre la exposición a contaminantes del aire y las irregularidades menstruales. Cabe añadir, que no distinguen entre material particulado (PM) de distinto diámetro, sino que miden la exposición en TSP (partículas suspendidas totales, es decir, partículas que miden hasta 50 micrones). De esta asociación obtuvieron como resultado que por cada aumento de 45 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ de TSP en la escuela secundaria se producía un aumento de las probabilidades de irregularidad menstrual (OR 1,08, IC del 95%: 1,03-1,14, OR 1,08, IC del 95%: 1,02-1,15 y OR 1,10, IC del 95%: 0,98-1,25 para los fenotipos de irregularidad moderada, persistente y persistente con exceso de andrógenos, respectivamente) (Mahalingaiah et al., 2018).

DISCUSIÓN

En esta revisión bibliográfica se han encontrado varios componentes de la contaminación ambiental que podrían afectar a la fertilidad humana. Se presentan las asociaciones significativas entre la contaminación ambiental y los resultados reproductivos adversos, tales como; tasas de fecundidad, aborto espontáneo, embarazo clínico, porcentaje de implantación, nacidos vivos... Sin embargo cuando hablamos de la población general los resultados son más limitados. Para poder comprender el papel que ejercen los contaminantes en la fertilidad, es necesario conocerlos con mayor detenimiento.

El material particulado es uno de los principales contaminantes que afecta la calidad del aire. Se trata de una mezcla de partículas sólidas y líquidas que permanecen suspendidas en el aire, y varían en tamaño y composición (Checa Vizcaíno et al., 2016). Se clasifican según su diámetro aerodinámico, lo que determina su capacidad de penetrancia (capacidad para entrar en el organismo). Cuanto más pequeña sea la partícula mayor extensión y mayor potencial tendrá de afectar negativamente (Vásquez Cubillos & De Los Santos, 2022). En términos de calidad del aire y salud, se definen cuatro parámetros fundamentales según el tamaño del diámetro: TSP, PM₁₀, PM_{2,5-10} y PM_{2,5}. Inicialmente se utilizaron como indicador las TSP (Total suspended particles) que se refiere a las partículas totales en suspensión y con un diámetro menor de 100 µm. Posteriormente las investigaciones se han centrado en las partículas de tamaño más pequeño (PM₁₀ partículas torácicas, PM_{2,5-10} partículas gruesas, PM_{2,5} partículas finas) (Boldo, 2016). Las partículas más conocidas por su capacidad de producir problemas de salud son los metales pesados como el plomo (Pb), el cadmio (Cd), el mercurio (Hg), y los residuos de la combustión de los hidrocarburos aromáticos policíclicos (HAP).

En la población sometida a FIV, se han encontrado resultados significativos que determinan una disminución en la probabilidad de embarazo intrauterino (Choe et al., 2018; González-Comadran et al., 2021; Legro et al., 2010), aumento del riesgo de aborto espontáneo (Choe et al., 2018; González-Comadran et al., 2021; Perin et al., 2010a, 2010b) y una disminución en el recuento de folículos antrales (Gaskins et al., 2019b). En la población general se observa una disminución en la tasa de fecundidad (Li et al., 2021; Slama et al., 2013) y un aumento en las probabilidades de irregularidad menstrual (Mahalingaiah et al., 2018), sin embargo también se observa una mayor fecundidad en exposiciones agudas a PM₁₀ (Nobles et al., 2018).

El NO_x es el término genérico para designar a un grupo de gases muy reactivos, que contienen nitrógeno y oxígeno en proporciones variables. Se genera en una gran variedad de procesos naturales y antropogénicos. La formación antropogénica se debe a la oxidación que sufre el nitrógeno atmosférico (N_2) a altas temperaturas. Se emiten principalmente en los procesos de combustión de vehículos, en especial por los motores diésel, así como en procesos industriales de alta temperatura y de producción de energía. En ambiente urbano, se estima que más del 75% del NO_2 en el ambiente se debe al tráfico rodado (Boldo, 2016). En condiciones ambientales, el óxido nítrico se transforma rápidamente en NO_2 por oxidantes atmosféricos como O_3 . En la población sometida a FIV se observa una menor probabilidad de embarazo intrauterino, pérdida de embarazo bioquímico (Choe et al., 2018) y una tasa de nacidos vivos más baja (Legro et al., 2010). En la población general hay una disminución en la fecundidad (Nobles et al., 2018; Slama et al., 2013).

Monóxido de carbono (CO). Se trata de un gas incoloro, insípido y muy inflamable. Se origina por la combustión defectuosa o incompleta de productos que contienen carbono, como los combustibles fósiles, en condiciones de falta de oxígeno. Presenta gran afinidad por la hemoglobina, que es la encargada de transportar el oxígeno en los glóbulos rojos de la sangre. La unión de la hemoglobina con el CO (carboxihemoglobina) es más estable que la hemoglobina con el O_2 (oxihemoglobina) e impide que los glóbulos rojos absorban oxígeno (Boldo, 2016; Checa Vizcaíno et al., 2016). En esta revisión se observa una disminución en la probabilidad de embarazo intrauterino en la población sometida a FIV (Choe et al., 2018).

El ozono (O_3) es un gas incoloro compuesto de 3 átomos de oxígeno. Este contaminante tiene un doble papel, si lo encontramos en la estratosfera ejerce de filtro para la radiación ultravioleta, sin embargo, si se encuentra en la troposfera es un agente oxidante muy reactivo. La presente revisión trata el papel que ejerce en la troposfera. Se trata de un contaminante secundario que se genera por reacciones fotoquímicas entre diferentes contaminantes precursores como los NO_x y los COV (compuestos orgánicos volátiles). El NO_2 se descompone por acción de la radiación solar ultravioleta en NO y en un átomo de oxígeno. Posteriormente el átomo de oxígeno reacciona con oxígeno molecular para formar ozono. Si nos encontramos cerca de vías de circulación importantes (medio saturado de NO_x), el NO reacciona con el O_3 y se convierte en NO_2 , esto provoca una disminución en las concentraciones de O_3 en el medio, lo que explicaría que en las zonas

urbanas las concentraciones de ozono sean más bajas que en las zonas rurales (Boldo, 2016). En esta revisión encontramos que la exposición a altos niveles de O₃ aumenta las probabilidades de implantación (Boulet et al., 2019) y de nacido vivo (Boulet et al., 2019; Legro et al., 2010) en las mujeres sometidas a FIV. En la población general, aparecen datos contradictorios, observándose una menor fecundidad si se produce un aumento en la cantidad de O₃ (Nobles et al., 2018).

Los estudios que analizan el efecto de la cercanía a la carreteras principales muestran una menor probabilidad de embarazo, y una disminución de nacido vivo (Quraishi et al., 2019) en la población de FIV, mientras que en la población general se observa un efecto negativo en la fertilidad (Wesselink et al., 2020) y un mayor riesgo de infertilidad (Mahalingaiah et al., 2016).

Hoy en día siguen sin estar claros los mecanismos exactos por los cuales la contaminación ambiental puede afectar a la fertilidad. Existen varias hipótesis con distintas vías de actuación. Una de ellas, esté relacionada con el aumento del estrés oxidativo y la inflamación tanto materna como intrauterina. La exposición a PM produce incrementos en el estrés oxidativo sistémico que pueden influir en el crecimiento del embrión y del feto durante el desarrollo temprano, posiblemente a través del daño en el ADN; el aumento de la inflamación sistémica puede provocar que durante la fase proliferativa aumente la vulnerabilidad en el proceso de implantación al modificar la activación o supresión de genes en el endometrio (González-Comadran et al., 2021), también se ve afectado el intercambio transplacentario de nutrientes, limitando la capacidad del feto para obtener los nutrientes necesarios para su crecimiento y desarrollo, viéndose también afectada la capacidad de implantación del embrión temprano (Quraishi et al., 2019).

Otra posible vía de actuación es que, durante las etapas críticas del desarrollo embrionario, se puede producir una transferencia directa de los contaminantes a través de la placenta conduciendo a un daño irreversible de las células que se encuentran en división, lo que puede traducirse como aborto espontáneo. Por ejemplo, si se produce un aumento en la exposición de CO durante el embarazo, los niveles de carboxihemoglobina se incrementan produciendo hipoxia fetal (ya que como se ha comentado anteriormente, la hemoglobina tiene mayor afinidad por el CO que por el O₂) (Checa Vizcaíno et al., 2016). Otros investigadores señalan que una alteración en el patrón de segregación de las dos primeras líneas celulares en la etapa de blastocisto (masa celular interna y

trofoectodermo), así como la pérdida de la integridad morfológica en la masa celular interna (MCI) pueden llevar a desencadenar la pérdida prematura del embarazo (Perin et al., 2010a). Además, la disrupción endocrina puede generar una alteración del eje neuroendocrino-gonadal provocando un desequilibrio hormonal. Por otro lado, los metales pesados contenidos en PM se han asociado con ovotoxicidad, produciéndose una disminución en el número de folículos antrales, lo que puede generar insuficiencia ovárica prematura (Checa Vizcaíno et al., 2016; Gaskins et al., 2019b).

Ninguno de los estudios analizados informó de un efecto significativo en otros resultados de FIV cuantitativos como; número de ovocitos recuperados, número de embriones transferidos y consumo de gonadotropinas ni cualitativos como calidad del embrión y número de ovocitos metafase II.

Esta revisión tiene varias limitaciones, existe una marcada heterogeneidad entre los estudios incluidos en cuanto al tipo de población analizada (población general vs población FIV), así como en los resultados informados. Los datos que se han obtenido en la población de FIV, no son extrapolables a la población general debido a que se han realizado en mujeres que se someten a tratamientos de infertilidad. Los contaminantes analizados y los niveles de referencia para cada contaminante varían entre los estudios. Podría haber una clasificación errónea en la exposición, ya que se usan las mediciones en el lugar de residencia (para estimar la exposición individual) y no se han tenido en cuenta los patrones de actividad y el tiempo que las mujeres pasan en casa u en otro lugar, como podría ser en su lugar de trabajo, debido a la falta de información sobre estas direcciones. Los métodos de evaluación de la exposición a la contaminación del aire utilizados en cada estudio son distintos, lo que podría explicar parte de la variabilidad encontrada en los resultados. Por consiguiente, los hallazgos en este campo son difíciles de contextualizar y las comparaciones entre estudios son limitadas. Además, la mayoría de los estudios utilizan modelos de proximidad o datos de monitoreo de superficie para evaluar la exposición, mientras que el uso de métodos de evaluación de la exposición más nuevos y sofisticados es raro (Jahnke et al., 2022).

Otra posible fuente de sesgo es el análisis de un único contaminante seleccionado de una mezcla compleja de compuestos presentes en la contaminación del aire para evaluar sus efectos sobre la fertilidad. Una sustancia concreta podría provocar un efecto diferente con la presencia, o ausencia, de otros contaminantes, es el ejemplo de O₃, un contaminante

secundario que no se emiten directamente, sino que se forman cuando los contaminantes primarios reaccionan en la atmósfera. El O_3 se forma cuando los hidrocarburos y los óxidos de nitrógeno se combinan en presencia de la luz solar. Por ejemplo, las reducciones en las emisiones de óxido de nitrógeno pueden conducir a aumentos o disminuciones de O_3 , dependiendo de las condiciones atmosféricas. Se debe tener en cuenta que los modelos de múltiples contaminantes pueden producir estimaciones de riesgo sesgadas cuando dos contaminantes están correlacionados, pero solo uno es un factor de riesgo independiente para el resultado de interés. Dada la gran variedad de contaminantes a los que pueden estar expuestas las mujeres y las complejas interacciones temporales y espaciales de los contaminantes, es difícil evaluar el papel de las exposiciones individuales (Boulet et al., 2019).

Los hallazgos sugieren que existe relación entre la contaminación del aire relacionada con el tráfico y la fecundidad, pero no hay que olvidar que pueden producirse sesgos relacionados con otros factores que pueden desencadenar el mismo efecto como podría ser la exposición al ruido, el estrés originado por la congestión de tráfico, la falta de espacios verdes y el nivel socioeconómico del vecindario.

CONCLUSIÓN

Este estudio muestra que la exposición a la contaminación ambiental, concretamente a PM (cualquier diámetro), NO₂, O₃, CO y la cercanía a carreteras principales ejercen un efecto negativo sobre la fertilidad femenina, produciéndose una disminución en la probabilidad de embarazo intrauterino, disminución en la cantidad de folículos antrales, una tasa de nacido vivo más baja y aumento de los abortos espontáneos en la población que recurre a TRA y una disminución en la tasa de fecundidad, de fertilidad, un aumento en las probabilidades de irregularidad menstrual y un mayor riesgo de infertilidad en la población general. Los contaminantes ambientales ejercen multitud de efectos sobre la reproducción. Muchos de los cuales aún son desconocidos, uno de los principales problemas reside en que los investigadores suelen centrar sus estudios en evaluar los compuestos de forma individual dada la complejidad que tiene evaluarlos en su conjunto y no tienen en cuenta las sinergias con el ambiente y con los individuos.

Las consecuencias de la contaminación ambiental siguen siendo un tema de debate, es necesario realizar estudios reproductivos con la totalidad de los contaminantes ambientales, con mediciones en la exposición más refinadas y en poblaciones multicéntricas para poder confirmar los hallazgos obtenidos. En vista de los resultados expuestos, es necesaria una mayor concienciación sobre los problemas que pueden generar altos niveles de contaminación en la salud reproductiva y emplear técnicas eficientes que ayuden a prevenirlos.

BIBLIOGRAFÍA

- Boldo, E. (2016). *La contaminación del aire*. Los Libros de la Catarata Instituto de Salud Carlos III.
- Boulet, S. L., Zhou, Y., Shriber, J., Kissin, D. M., Strosnider, H., & Shin, M. (2019). Ambient air pollution and in vitro fertilization treatment outcomes. *Human Reproduction*, 34(10), 2036-2043. <https://doi.org/10.1093/humrep/dez128>
- Canipari, R., De Santis, L., & Cecconi, S. (2020). Female Fertility and Environmental Pollution. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 17(23), 1-18. <https://doi.org/10.3390/ijerph17238802>
- Carré, J., Gatimel, N., Moreau, J., Parinaud, J., & Léandri, R. (2017). Does air pollution play a role in infertility?: A systematic review. *Environmental Health*, 16(82), 1-16. <https://doi.org/10.1186/s12940-017-0291-8>
- Checa Vizcaíno, M. A., González-Comadran, M., & Jacquemin, B. (2016). Outdoor air pollution and human infertility: A systematic review. *Fertility and Sterility*, 106(4), 897-904.e1. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2016.07.1110>
- Choe, S. A., Jun, Y. B., Lee, W. S., Yoon, T. K., & Kim, S. Y. (2018). Association between ambient air pollution and pregnancy rate in women who underwent IVF. *Human Reproduction*, 33(6), 1071-1078. <https://doi.org/10.1093/humrep/dey076>
- Conforti, A., Mascia, M., Cioffi, G., De Angelis, C., Coppola, G., De Rosa, P., Pivonello, R., Alviggi, C., & De Placido, G. (2018). Air pollution and female fertility: A systematic review of literature. *Reproductive Biology and Endocrinology*, 16(117), 1-9. <https://doi.org/10.1186/s12958-018-0433-z>
- Frutos, V., González-Comadrán, M., Solà, I., Jacquemin, B., Carreras, R., & Checa Vizcaíno, M. A. (2015). Impact of air pollution on fertility: A systematic review. *Gynecological Endocrinology*, 31(1), 7-13. <https://doi.org/10.3109/09513590.2014.958992>
- Gaskins, A. J., Fong, K. C., Abu Awad, Y., Di, Q., Mínguez-Alarcón, L., Chavarro, J. E., Ford, J. B., Coull, B. A., Schwartz, J., Kloog, I., Souter, I., Hauser, R., & Laden, F. (2019a). Time-Varying Exposure to Air Pollution and Outcomes of *in Vitro* Fertilization among Couples from a Fertility Clinic. *Environmental Health Perspectives*, 127(7), 1-8. <https://doi.org/10.1289/EHP4601>
- Gaskins, A. J., Mínguez-Alarcón, L., Fong, K. C., Abdelmessih, S., Coull, B. A., Chavarro, J. E., Schwartz, J., Kloog, I., Souter, I., Hauser, R., & Laden, F. (2019b). Exposure to Fine Particulate Matter and Ovarian Reserve Among Women from a Fertility Clinic. *Epidemiology*, 30(4), 486-491. <https://doi.org/10.1097/EDE.0000000000001029>
- González-Comadran, M., Jacquemin, B., Cirach, M., Lafuente, R., Cole-Hunter, T., Nieuwenhuijsen, M., Brassesco, M., Coroleu, B., & Checa, M. A. (2021). The effect of short term exposure to outdoor air pollution on fertility. *Reproductive Biology and Endocrinology: RB&E*, 19(151), 1-9. <https://doi.org/10.1186/s12958-021-00838-6>

- Jahnke, J. R., Messier, K. P., Lowe, M., & Jukic, A. M. (2022). Ambient Air Pollution Exposure Assessments in Fertility Studies: A Systematic Review and Guide for Reproductive Epidemiologists. *Current Epidemiology Reports*, 9(2), 87-107. <https://doi.org/10.1007/s40471-022-00290-z>
- Legro, R. S., Sauer, M. V., Mottla, G. L., Richter, K. S., Li, X., Dodson, W. C., & Liao, D. (2010). Effect of air quality on assisted human reproduction. *Human Reproduction*, 25(5), 1317-1324. <https://doi.org/10.1093/humrep/deq021>
- Li, Q., Zheng, D., Wang, Y., Li, R., Wu, H., Xu, S., Kang, Y., Cao, Y., Chen, X., Zhu, Y., Xu, S., Chen, Z.-J., Liu, P., & Qiao, J. (2021). Association between exposure to airborne particulate matter less than 2.5 µm and human fecundity in China. *Environment International*, 146, 1-8. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2020.106231>
- Mahalingaiah, S., Hart, J. E., Laden, F., Farland, L. V., Hewlett, M. M., Chavarro, J., Aschengrau, A., & Missmer, S. A. (2016). Adult air pollution exposure and risk of infertility in the Nurses' Health Study II. *Human Reproduction*, 31(3), 638-647. <https://doi.org/10.1093/humrep/dev330>
- Mahalingaiah, S., Missmer, S. E., Cheng, J. J., Chavarro, J., Laden, F., & Hart, J. E. (2018). Perimenarchal air pollution exposure and menstrual disorders. *Human Reproduction*, 33(3), 512-519. <https://doi.org/10.1093/humrep/dey005>
- Nobles, C. J., Schisterman, E. F., Ha, S., Buck Louis, G. M., Sherman, S., & Mendola, P. (2018). Time-varying cycle average and daily variation in ambient air pollution and fecundability. *Human Reproduction*, 33(1), 166-176. <https://doi.org/10.1093/humrep/dex341>
- Perin, P. M., Maluf, M., Czeresnia, C. E., Nicolosi Foltran Januário, D. A., & Nascimento Saldiva, P. H. (2010a). Effects of exposure to high levels of particulate air pollution during the follicular phase of the conception cycle on pregnancy outcome in couples undergoing in vitro fertilization and embryo transfer. *Fertility and Sterility*, 93(1), 301-303. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2009.06.031>
- Perin, P. M., Maluf, M., Czeresnia, C. E., Januário, D. A. N. F., & Saldiva, P. H. N. (2010b). Impact of short-term preconceptional exposure to particulate air pollution on treatment outcome in couples undergoing in vitro fertilization and embryo transfer (IVF/ET). *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*, 27(7), 371-382. <https://doi.org/10.1007/s10815-010-9419-2>
- Quraishi, S. M., Lin, P. C., Richter, K. S., Hinckley, M. D., Yee, B., Neal-Perry, G., Sheppard, L., Kaufman, J. D., & Hajat, A. (2019). Ambient Air Pollution Exposure and Fecundability in Women Undergoing In Vitro Fertilization. *Environmental Epidemiology*, 3(1), 1-8. <https://doi.org/10.1097/EE9.0000000000000036>
- Slama, R., Bottagisi, S., Solansky, I., Lepeule, J., Giorgis-Allemand, L., & Sram, R. (2013). Short-Term Impact of Atmospheric Pollution on Fecundability: *Epidemiology*, 24(6), 871-879. <https://doi.org/10.1097/EDE.0b013e3182a702c5>
- Thampy, D., & Vieira, V. M. (2023). Association between traffic-related air pollution exposure and fertility-assisted births. *Environmental Research: Health*, 1(2), 1-9.

<https://doi.org/10.1088/2752-5309/accd10>

U. S. Environmental Protection Agency. (2023, febrero 9). *Hazardous Air Pollutants*. EPA United States Environmental Protection Agency. <https://www.epa.gov/haps/what-are-hazardous-air-pollutants>

Vásquez Cubillos, V., & de los Santos, M. J. (2022). Contaminantes ambientales en el laboratorio de fecundación in vitro, la oportunidad para marcar la diferencia. *CMR*, 27(1), 1-14.

Wesselink, A. K., Kirwa, K., Hatch, E. E., Hystad, P., Szpiro, A. A., Kaufman, J. D., Levy, J. I., Mikkelsen, E. M., Quraishi, S. M., Rothman, K. J., & Wise, L. A. (2020). Residential proximity to major roads and fecundability in a preconception cohort. *Environmental Epidemiology*, 4(6), 1-9.
<https://doi.org/10.1097/EE9.0000000000000112>

Wu, S., Zhang, Y., Wu, X., Hao, G., Ren, H., Qiu, J., Zhang, Y., Bi, X., Yang, A., Bai, L., & Tan, J. (2021). Association between exposure to ambient air pollutants and the outcomes of in vitro fertilization treatment: A multicenter retrospective study. *Environment International*, 153, 1-10. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2021.106544>