



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
HOSPITAL ÁNGELES LOMAS

TÍTULO:
VALORACIÓN DE LA CALIDAD ESPERMÁTICA ANTES Y DESPUÉS
DEL TRATAMIENTO CON ANTIOXIDANTES
EN PACIENTES CON INFERTILIDAD

TESIS
PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALIZACIÓN EN
GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA

PRESENTA:
DR. JUAN HUMBERTO VELÁZQUEZ HERRERA

TUTOR:
DRA. ESPERANZA CARBALLO MONDRAGÓN

CD. MX. AGOSTO 2019



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Contenido

- I. Introducción
- II. Marco teórico
- III. Justificación
- IV. Objetivos
- V. Hipótesis
- VI. Marco metodológico
 - a. Descripción del estudio
 - b. Definiciones operacionales
 - c. Análisis estadístico
- VII. Resultados
- VIII. Discusión
- IX. Conclusiones
- X. Referencias bibliográficas
- XI. Anexos
- XII. Agradecimientos

I. Introducción

En la actualidad se considera que los factores ocupacionales, estilo de vida y dieta juegan un rol importante en el incremento del número de patologías en el ser humano como son el cáncer, problemas del desarrollo y de reproducción, así como con enfermedades cardiovasculares. (1)

Se estima que hoy en día 15% de las parejas en edad reproductiva tienen problemas de infertilidad, es por ello que han surgido técnicas como la de inyección de espermatozoides intracitoplasmática para mejorar la tasa de fertilidad en pacientes seleccionadas; sin embargo, esto ha generado que se descuide la evaluación adecuada del factor masculino, en especial factores que repercuten en la calidad espermática, ya que hasta 50% de estos pacientes puede tener afección del mismo. (2,3)

Existen varias condiciones que pueden interferir con los mecanismos involucrados con la espermatogénesis y causar una reducción de la calidad y de la producción espermática; siempre que sea posible se debe identificar la causa y hacer lo debido para corregirla, tal como es en el caso de hipogonadismo, varicocele, infecciones o patologías inmunológicas u obstructivas. A pesar de los esfuerzos, muchas veces existe infertilidad masculina que no logra explicarse, clasificándose como un trastorno idiopático; sin embargo, varias publicaciones demuestran que existe un vínculo con el incremento de radicales libres, entre otros factores. (4)

El objetivo de tratamiento del factor masculino en infertilidad es incrementar la tasa de embarazo, sin embargo, una de las metas intermedias en este proceso es aumentar el potencial de fertilidad de la pareja y una de las formas de hacerlo es mejorar la calidad espermática. (4)

Se considera que el semen de los hombres infértiles tiene espermatozoides morfológicamente anormales e inmaduros con una mayor capacidad de producir especies reactivas de oxígeno (ROS) comparados con los espermatozoides maduros. (5)

II. Marco teórico

A lo largo de los años y de múltiples ensayos realizados, se ha encontrado mayor evidencia que sugiere un desequilibrio entre sustancias peroxidativas y antioxidantes en el semen que pueden ocasionar alteraciones funcionales y metabólicas en las células germinales masculinas, lo cual confluente en trastorno de la fertilidad en el varón (1).

El metabolismo aeróbico de las células germinales masculinas produce -de manera normal- especies reactivas de oxígeno necesarias para algunos procesos fisiológicos; sin embargo, cuando se producen en exceso, resultan potencialmente dañinas para la membrana plasmática. (1) De manera normal, la membrana del espermatozoide es rica en ácidos grasos poliinsaturados, que le permiten tener una fluidez adecuada para los eventos asociados a la fusión de membranas que se dan durante la capacitación y fertilización (6,7); sin embargo, esta gran cantidad de ácidos grasos poliinsaturados en la membrana plasmática les genera susceptibilidad a dichas células al daño mediado por estrés oxidativo. (1)

Otro factor que le confiere vulnerabilidad al espermatozoide a la acción de ROS es que tienen un sistema enzimático antioxidante escaso y además una capacidad nula de reparación de ADN; es por ello que al ocasionar daño de la cromatina espermática, si llega a producirse la fertilización, podrían presentar anomalías en el desarrollo embrionario. (6)

Por otra parte, los niveles suprafisiológicos de especies reactivas de oxígeno (ROS) ocasiona un desequilibrio con relación al sistema antioxidante de protección resultando en daño y roturas del ADN. (2) Se ha observado un incremento en las especies reactivas de oxígeno en 40% de hombres infértiles. (1)

Al respecto de lo mencionado, los factores que influyen sobre la calidad espermática pueden clasificarse en intrínsecos y extrínsecos; dentro del primer grupo se encuentran los relacionados con la estructura de la cromatina espermática y capacidad de reparación de ADN que llevan a apoptosis y defectos de la maduración de las espermatozoides, lo que a su vez ocasiona vulnerabilidad espermática. (2)

De los factores extrínsecos, el principal está representado por efectos del estrés oxidativo mediado por especies reactivas de oxígeno. Algunas de las causas de incremento de estrés oxidativo son los fármacos, el tabaquismo, contaminación/radiación, infecciones sistémicas, diabetes y cáncer; en este mismo contexto se incluyen patologías que condicionan estasis prolongada en el epidídimo y varicocele. (2) Hablando específicamente del tabaco como causa de desequilibrio oxido-reducción, se postula que algunos de sus componentes como son la nicotina, el monóxido de carbono, así como carcinógenos y mutágenos, pueden llegar hasta el plasma seminal y manifestarse disminución de la motilidad, del conteo y morfología espermática. (7,8)

El varicocele es una causa de infertilidad masculina, con una incidencia de 15% en todos los varones y de 40% en varones infértiles; la fisiopatología consiste en una elevación de la tasa de fragmentación de ADN por incremento de los ROS y disminución de la capacidad antioxidante. En este sentido el manejo recomendado es quirúrgico, puesto que permite mejorar los parámetros seminales, incluyendo la fragmentación de ADN, disminución de ROS e incremento de la actividad antioxidante. (9)

Ahora bien, cuando coexisten el varicocele y el tabaquismo se han visto alteraciones más acentuadas en la calidad del semen (motilidad, morfología y conteo de neutrófilos) así como de la función espermática (actividad mitocondrial e integridad del acrosoma); sin embargo cuando se comparan dichas alteraciones en hombres sin varicocele que fuman vs hombres con varicocele que no fuman, se encuentra que el primer grupo está en mayor riesgo de alteraciones espermáticas, lo que indica una mayor influencia del componente ambiental para la fertilidad. (10)

La exposición a 10 cigarrillos por día reduce la concentración espermática en un 13% a 17%. En los pacientes fumadores se ha observado un incremento en los niveles seminales de ROS, el cual puede ser mediado ya sea por vía endógena o exógena; podemos mencionar factores tales como el tabaquismo, etilismo, contaminantes del aire, leucocitos (neutrófilos y macrófagos). Se ha establecido una

correlación positiva entre el tabaquismo y la leucospermia. La elevación de leucocitos a nivel seminal puede generar daño del ADN y de la bicapa lipídica. (7,11) Uno de los mecanismos del tabaco por el cual se incrementa el estrés oxidativo es por que disminuye en un 20% a 40% la concentración sérica de ácido ascórbico y hace que bajen también las concentraciones de Zinc, Cobre y superóxido dimutasa, en especial cuando el tabaquismo ha sido por periodos prolongados (12)

El proceso de espermatogénesis está regulado por el sistema endócrino, y por ello la calidad espermática es especialmente sensible a cualquier sustancia, particularmente pesticida o metabolito de pesticida que tenga acción en los blancos de las hormonas; por mencionar algunos ejemplos tenemos a los organofosforados de los que su metabolito, el dialquilfosfato, disminuye los niveles de hormona folículo-estimulante al igual que los piretroides, ocasionando una calidad espermática alterada, en especial por disminución de la concentración espermática y de la motilidad.(13)

Hablando del efecto del alcohol sobre la calidad espermática, se ha encontrado que tiene acción sobre el metabolismo de la testosterona y la espermatogénesis; un meta-ánálisis publicado en 2017 reportó que sólo existe un impacto negativo estadísticamente significativo del alcohol sobre el volumen seminal y la morfología del espermatozoide, siendo estos resultados cuando se compararon parámetros de la espermatobioscopia en hombres sin consumo vs consumo bajo de alcohol. Otros efectos que tiene el alcohol son incremento del estrés oxidativo y atrofia testicular; todos ellos causantes de una mala calidad espermática. (14)

El estrés oxidativo se manifiesta con la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS), los cuales incluyen radicales hidroxilo, anion superóxido y peróxido de hidrógeno, siendo que supera el sistema celular antioxidante. (6)

La producción de ROS tiene lugar en los leucocitos y en los espermatozoides anormales; en niveles bajos se considera que intervienen en funciones tales como la capacitación, reacción acrosómica y la fusión ovocito-espermatozoide; por el contrario, niveles elevados de ROS se han detectado en 25% a 40% de los hombres

infértiles, a la vez que se ha correlacionado la infertilidad idiopática masculina con la misma situación y un bajo nivel de antioxidantes. (6)

Las especies reactivas de oxígeno activan factores pro-apoptóticos como resultado de la liberación mitocondrial de citocromo C, el cual estimula la vía intrínseca en cascada de las caspasas; por otro lado, de manera extrínseca ocurre apoptosis por activación de los receptores de proteína Fas en los espermatozoides. Estos receptores se expresan en 10% de hombres normozoospermicos y 50% de oligozoospermicos. (15)

Se han relacionado los niveles adecuados de la superóxido dimutasa con el conteo espermático y la motilidad progresiva, sugiriendo que una disminución de esta enzima antioxidante puede causar disminución en la calidad espermática (1)

A nivel del tracto reproductivo se conocen sistemas enzimáticos y no enzimáticos de antioxidantes tales como vitamina C y E, folato, zinc, magnesio, selenio, carnitina y carotenoides. Varios estudios han demostrado que una alta ingesta de antioxidantes en la dieta se relaciona con menor frecuencia de aneuploidia de los espermatozoides y mejora con ello la calidad espermática. (6)

In vivo, la administración de antioxidantes ha demostrado que mejora la calidad del semen así como la tasa de embarazo en pacientes masculinos subfértiles; en el estudio realizado y publicado por *Taleveti y cols.* en 2013 en espermatozoides *in vitro*, se observó que tras la administración de zinc, D-aspartato y CoQ10 se preserva la motilidad espermática y se evita la peroxidación grasa así como la fragmentación del ADN. (6)

El ácido ascórbico es un antioxidante hidrosoluble esencial en el líquido seminal; se encuentra en concentraciones de hasta 10 mg/dl, lo cual representa 9 veces más de la concentración sérica (1,11). En pacientes fumadores se ha observado una reducción de 20% a 40% de niveles séricos de ácido ascórbico, lo mismo se ha observado con las concentraciones de zinc y superóxido dimutasa. (11)

En el estudio de Fraga y cols realizado en 1991 realizado en pacientes en los que se controló la suplementación con vitamina C, se observó una reducción en 49% de la fragmentación del ADN y que para tener un efecto completo era necesario más de 1 mes de la suplementación; además dado que se midieron las concentraciones de ácido ascórbico, al ser suplementado, rápidamente se vio un efecto sobre las concentraciones seminales. Se debe tomar en cuenta que sobre-suplementar a los pacientes puede ocasionar efectos negativos, puesto que el ascorbato puede disminuir los puentes disulfuro de los residuos de cisteína, ocasionando un daño en la estructura de la cromatina; con el objetivo de evitar esto, se pueden realizar mediciones de vitamina C en plasma, aunque los niveles plasmáticos seminales son por mucho mayores (600 $\mu\text{mol/l}$ comparados con 40 $\mu\text{mol/l}$). (16)

La vitamina E en dosis de 300 mg al día demostró mejoría significativa en la motilidad espermática en un estudio realizado por Suleiman y cols. (17) También se ha demostrado que su administración en conjunto con el citrato de clomifeno puede mejorar tanto la motilidad espermática como el número de espermatozoides. (18)

El zinc es un cofactor involucrado en la función de varias metaloenzimas que participan en la transcripción del ADN y síntesis protéica, asimismo también tiene propiedades antiapoptóticas y antioxidantes. (6) Su mecanismo de acción antioxidante es por que inhibe la peroxidación lipídica y porque funciona de manera sinérgica con el alfa tocoferol; por otro lado, se le considera importante para la acción de la superóxido dimutasa (encontrada en altas cantidades en el tracto genital masculino de hombres fértiles). (19,20)

La concentración de zinc en el plasma seminal es generalmente mayor que la sérica y se correlaciona de manera positiva con el conteo y motilidad espermática; se considera que el zinc in vitro es capaz de inhibir la producción de anión superóxido y la actividad de la superóxido dimutasa de los espermatozoides de hombres infértiles. (6)

Además de los mecanismos de acción mencionados, es un elemento importante para la estructura espermática; las anomalías del flagelo tales como hipertrofia, hipoplasia, disrupción del axonema, defectos de la mitocondria y defectos de la pieza intermedia se relacionan con deficiencia de zinc. (21,22)

También se ha investigado sobre el efecto del selenio en hombres infértiles y los resultados han sido de una mejoría significativa en los parámetros seminales utilizándolo a dosis de 200 mcg al día; cuando se combina con vitamina E resulta además en un mayor incremento de la motilidad. (21)

La L-carnitina se ha encontrado en altas concentraciones en el epidídimo ya que juega un rol importante en la maduración y metabolismo de los espermatozoides; además de ese efecto, tiene poder antioxidante al favorecer el barrido de oxígeno reducido y peróxido de hidrógeno e inhibir la producción de ROS (23) mediante la disminución de disponibilidad de el sustrato lipídico para la peroxidación por incremento del transporte de ácidos grasos a la mitocondria; es por ello que se le considera uno de los antioxidantes más potentes (24). La suplementación con carnitina puede mejorar las tasas de embarazo y de manera más específica la motilidad espermática, la cual se incrementa en hasta 9%. (4) Las dosis que se han empleado en los ensayos realizados han sido de 2000 mg de L-Carnitina ó de 2000 mg de L-acetil-carnitina administrados diariamente. (21)

III. Justificación

La calidad espermática es uno de los factores determinantes del éxito reproductivo.

El desequilibrio de producción-eliminación de ROS se considera que altera la membrana espermática causando trastornos funcionales de la célula, en especial de la motilidad. Además, la producción excesiva de ROS altera el metabolismo espermático y la morfología; todos ellos factores implicados en la calidad espermática y de manera subsecuente con la fertilidad masculina.

IV. Objetivos

Objetivos generales

Demostrar la efectividad de terapia con antioxidantes en pacientes con alteraciones de la calidad espermática.

Objetivos específicos

Evaluar la respuesta de la terapia con antioxidantes como L-carnitina, vitaminas A, C y E, ácido fólico, zinc, selenio y magnesio, sobre el conteo celular total, movilidad total, movilidad progresiva y morfología normal de espermatozoides en muestras de semen en fresco y muestras de semen capacitadas.

V. Hipótesis

La suplementación con antioxidantes a pacientes que tienen alteraciones de la calidad espermática tiene un efecto benéfico sobre los parámetros de la calidad espermática tales como la motilidad, morfología y conteo total de células móviles después de 3 meses de tratamiento con antioxidantes.

VI. Marco metodológico

a. Descripción del estudio

Se realizó un estudio longitudinal prospectivo en el que se reclutaron pacientes de la Centro Mexicano de Fertilidad Dr. Alberto Kably del Hospital Ángeles Lomas, que estaban en protocolo de valoración de pareja infértil.

Los criterios de elegibilidad se limitaron a pacientes que tuvieron morfología menor a 2% de acuerdo a criterio estricto de morfología.

Los criterios de exclusión fueron que los pacientes no siguieran el tratamiento, que no regresaran para continuar el seguimiento, aquellos con antecedente de alguna alteración hormonal o anatómica como varicocele, o que hayan optado por biopsia testicular o inseminación con donador.

Las muestras de semen fueron recolectadas por masturbación en un contenedor estéril después de 3 a 5 días de abstinencia sexual. Se realizó el análisis seminal de rutina (tiempo de licuefacción, volumen, pH, viscosidad, conteo espermático, motilidad y morfología) después de la licuefacción, de acuerdo a las guías de la OMS.

La morfología se reportó como porcentaje de formas normales y el conteo espermático se realizó usando un hemocitómetro y el resultado se expresó en millones por mililitro.

La metodología antes mencionada se realizó de manera inicial (pretratamiento) y tres meses después de que los pacientes recibieran antioxidantes.

Se realizó un examen seminal en muestras en fresco y posterior a la capacitación espermática, tanto antes como después del tratamiento.

La terapia empleada fue multivitamínico *Centrum* y L-carnitina. Se prescribió 1 tableta de cada compuesto diario por 3 meses; equivalente a 1000 mg de L-carnitina.

El contenido de *centrum* por tableta es el que se muestra en el Anexo 1. Se consideró útil para el tratamiento por su contenido de vitaminas A, C y E, ácido fólico, Zinc, Selenio y Magnesio.

b. Definiciones operacionales

Criterio estricto de morfología. Utilizado para valorar la morfología espermática, el punto de corte es un rango de 3-4% de formas normales de espermatozoides; puesto que con valores superiores a este rango las tasas de embarazo son de 21.5%. (25)

Capacitación espermática. La capacitación comprende cambios en la membrana plasmática de los espermatozoides necesarios para la fecundación. Este proceso se da de forma natural en el interior del aparato reproductor femenino, pero para las diversas técnicas de reproducción asistida la capacitación ha de reproducirse artificialmente en el laboratorio; en nuestro centro se utiliza la técnica de gradientes de densidad.

Índice de recuperación. Es la tasa de recuperación de células móviles posterior a que se realiza la capacitación espermática.

Criterios del análisis seminal OMS 2010. Se trata de los valores mínimos (percentil 5) de los parámetros valorados en la espermato-bioscopia; derivados de un estudio en 1900 hombres en las que sus parejas pudieron embarazarse en un periodo menor a 12 meses. Se trata de los siguientes: (26)

- Volumen: 1.5 ml
- Concentración espermática: 15 millones de espermatozoides/ml

- Morfología: 4% de formas normales
- Conteo espermático total: 39 millones de espermatozoides por eyaculado
- Motilidad progresiva: 32 %
- Motilidad total (progresiva + no progresiva): 40%

c. Análisis estadístico

Los datos son presentados utilizando la media de cada parámetro.

Se realizó prueba de T de Student con el programa JMP 9.0

Un valor de $p < 0.001$ fue considerado estadísticamente significativo.

VII. Resultados

Se incluyeron en el estudio 156 pacientes, sin embargo sólo se realizó la valoración completa pre- y pos-tratamiento en 36 debido a los criterios de exclusión ya mencionados en la descripción del estudio.

La población estudiada fue de 36 hombres con datos de probable estrés oxidativo manifestado por alta concentración de formas anormales y bajo conteo espermático en el análisis de rutina; el promedio de edad de los pacientes fue de 38.3 años, el volumen de la muestra en fresco antes del tratamiento fue en promedio de 4.03 ml.

Parámetros	Pre-tratamiento
Edad (años)	38.36
Volumen (mL)	4.03
Densidad (millones/mL)	2.68
Movilidad progresiva (%)	47.14
Movilidad total (%)	57.39
Cuenta total espermática (millones)	63.09
Morfología normal (%)	1.94

Cuando se compararon los parámetros evaluados en muestras en fresco antes y después del tratamiento, se observó que no hubo mejoría en la movilidad ni en la concentración espermática; el conteo total de espermatozoides mostró un aumento sin ser estadísticamente significativa. Por otra parte, se encontró un aumento estadísticamente significativo en las formas normales y una disminución de las alteraciones morfológicas de la cabeza del espermatozoide. (Tabla 2)

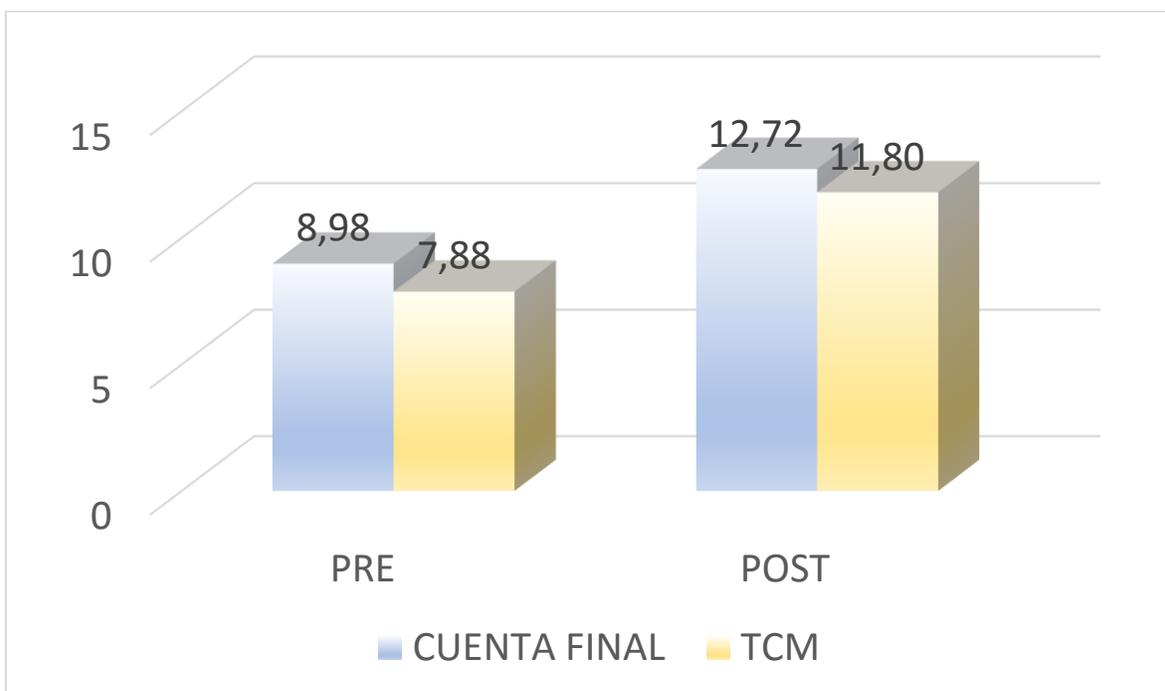
	Pretratamiento	Postratamiento	p
Celularidad total (millones)	104.22	42.58	0.579
Motilidad progresiva (%)	47.14	44.19	0.374
Motilidad total (%)	57.39	57.22	0.954
Total de células móviles (millones)	63.09	72.03	0.571
Formas normales (%)	1.94	2.56	0.033
Morfología normal de cabeza (%)	44.42	41.20	0.050
p <0.001			

Cuando se compararon los datos de las muestras capacitadas pre- y postratamiento, aunque sólo hay diferencia estadísticamente significativa en el índice de recuperación (Gráfica 2), se observa una tendencia hacia la mejoría en los principales marcadores de calidad espermática. (Tabla 3)

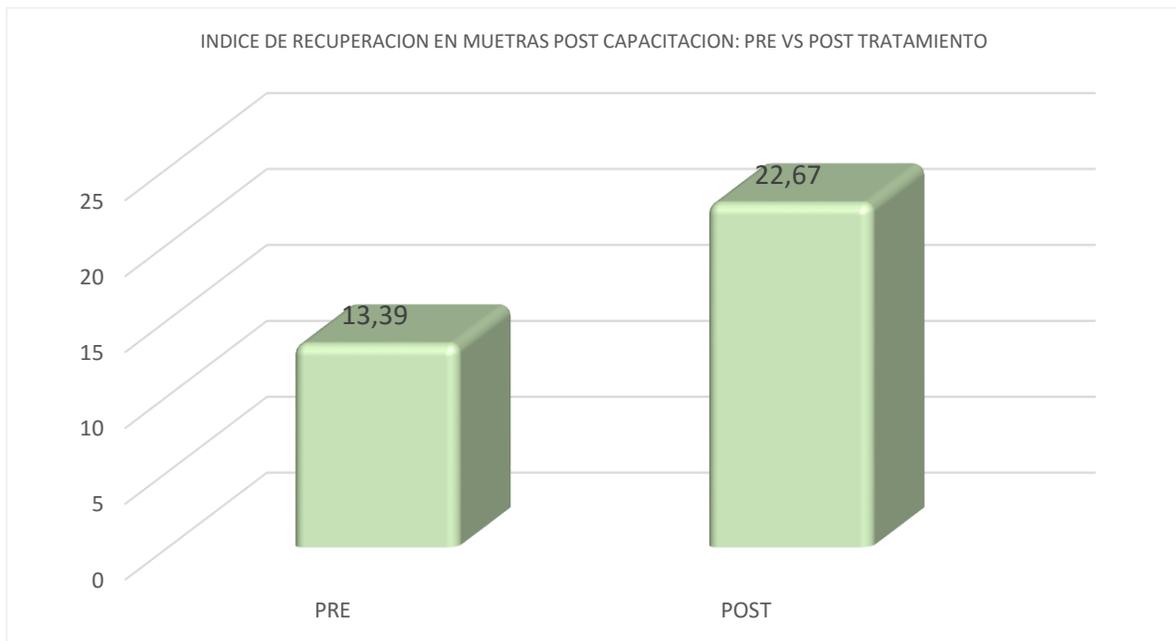
	Pretratamiento	Postratamiento	p
Conteo espermático total (millones)	8.98	12.72	0.000
Motilidad progresiva (%)	70.59	75.92	0.268
Motilidad total (%)	80.29	84.19	0.319

Total de células móviles (millones)	7.88	11.80	0.178
Índice de recuperación	13.39	22.67	0.052
p < 0.001			

En la gráfica 1 podemos observar que en muestras capacitadas, existe mejoría significativa de de la CTA (cuenta espermática total) y de la TCM (total de células móviles) después de la terapia antioxidante, con una p <0.001.



Gráfica 1. En azul se muestra la celularidad total (cuenta final) en muestras capacitadas pre- y pos- tratamiento; en amarillo el total de células móviles (TCM) en muestras capacitadas pre- y pos- tratamiento.



Gráfica 2. Índice de recuperación en muestras poscapacitación pre- y post-tratamiento con antioxidantes.

VIII. Discusión

La integridad de la cromatina en el espermatozoide está continuamente puesta a prueba por factores exógenos y productos del metabolismo endógeno; dependiendo del tipo celular, la fase celular y el tipo de daño de ADN; para ello la célula tiene diferentes mecanismos para reparar el ADN dañado, sin embargo, cuando esto no sucede existirán consecuencias deletéreas sobre la función espermática. (27)

Varios factores endógenos (espermatozoides inmaduros, leucocitos, varicocele) y exógenos (hipertermia testicular, y exposiciones ambientales) han sido reconocidos como causas potenciales de incremento en la producción de especies reactivas de oxígeno. Cuando se producen cantidades excesivas de ROS o cuando la actividad antioxidante falla, el estado de equilibrio entre oxidación y reducción falla, y es en ese momento que ocurre daño del ADN espermático. (21)

Después de 3 meses de tratamiento antioxidante, hubo mejoría de la calidad espermática; principalmente hubo mejoría de las formas normales y del índice de recuperación espermática. El presente trabajo demuestra que hay mejoría significativa en el total de espermatozoides recuperados después del tratamiento así como aumento del número de formas normales después de 3 meses de terapia antioxidante; éste resultado es consistente con estudios que se han publicado previamente, tales como el de Busetto y cols en 2018 en el que tras la suplementación con carnitina y otros nutrientes encontraron que aumentaba la cuenta espermática total, así como la motilidad total y la progresiva. (28)

En estudios aleatorizados controlados que valoran uso de placebo vs una combinación de vitamina C y E, zinc y folato se observó que mejora el conteo espermático, motilidad y morfología en los parámetros espermáticos; tal es el caso el publicado en 2012 por Martin Imhof y cols (29), en el que encontraron que todos los parámetros seminales mejoraron significativamente después de 3 meses de tratamiento con L-carnitina (440 mg), L-arginina (250 mg), zinc (40 mg), vitamina E (120 mg), glutatión (80 mg), selenio (60 mcg), coenzima Q10 (15 mg) y ácido fólico

(800 mcg), los cuales son la mayoría de componentes del multivitamínico que utilizamos en este estudio, sin embargo las dosis son diferentes.

En especial se ve una mejoría de la motilidad con una diferencia estandarizada significativa de 0.47 (0.08-0.82 IC 95%) cuando reciben tratamiento con antioxidantes. (4,30)

La L-carnitina es un componente de las secreciones del epidídimo, se ha utilizado como suplemento para pacientes con infertilidad masculina idiopática. Su forma en el líquido seminal es 50% en forma de acetil-carnitina. Tal como se vio en este estudio, Lenzi et al en 2003 describen que existe mejoría de la motilidad espermática aunque sin incrementar de manera significativa estadísticamente el conteo espermático. (31)

IX. Conclusiones

La calidad espermática puede mejorarse utilizando dos tipos de terapia: la etiológica y la empírica. Dentro de la terapia etiológica se debe sugerir al paciente realizar cambios en el estilo de vida tales como el cese del tabaquismo, evitar fuentes de especies reactivas de oxígeno así como situaciones que favorezcan el aumento de la temperatura testicular; indicar tratamiento para las infecciones en especial del tipo de orquiepididimitis así como considerar manejo quirúrgico de varicocele.

A pesar de que nuestro estudio no pudo valorar estos parámetros, se debe implementar una dieta saludable e incremento en el consumo de verduras y frutas puesto que son una fuente importante antioxidante y finalmente recomendar una pérdida ponderal.

En cuanto a los objetivos planteados en el estudio -blanco principal de terapia empírica- debe recomendarse el uso de suplementos nutricionales que constituyen una fuente antioxidante como son la vitamina C, el zinc y la carnitina, puesto que mejoran la motilidad espermática y el índice de recuperación, lo cual tiene un impacto en la tasa de fertilidad de los pacientes.

X. Referencias bibliográficas

1. Shiva M, Gautam A, Verma Y, Shivgotra V, Doshi H, et al. Association between sperm quality, oxidative stress, and seminal antioxidant. *Clinical Biochemistry*. 2011 (44): 319-324
2. Cho CL, Agarwal A. Role of sperm DNA fragmentation in male factor infertility: A systematic review. *Arab Assoc Urol*. 2017 (16):21-34
3. Henkel R. Sperm preparation: state of the art- physiological aspects and application of advanced sperm preparations methods. *Asian J Androl*. 2012 (14): 260-269
4. Isidori A. Medical treatment to improve sperm quality. *Rep BioMed Online*. 2006 (12)6: 704-714
5. Tunc O, Thompson J, Tremellen K. Improvement in sperm DNA quality using and oral antioxidant therapy. *Rep BioMed Online*. 2009 (18)6: 761-768
6. Talevi R, Barbato V, Fiorentino I, Braun S, Longobardi S, et al. Protective effects of in vitro treatment with zinc, d-aspartate and coenzyme q10 on human sperm motility, lipid peroxidation and DNA fragmentation. *Reprod Biol Endocrinol*. 2013 (11)1-10
7. Wdowiak A. Consequences of sperm DNA fragmentation for assisted reproductive technology. *EJMT*. 2013 (1)1: 1-5
8. Colagar AH, Jorsaraee GA, Marzony ET. Cigarette smoking and the risk of male infertility. *Pak J Biol Sci*. 2007; 10(21):3870-5
9. Milne S, Leeson H. Sperm DNA damage caused by oxidative stress: modifiable clinical, lifestyle and nutritional factors in male infertility. *Rep BioMedicine Online*. 2014 (28): 684-703.
10. Antoniassi M, Intasqui P, Camargo M, Zylberszejn DS, Cedenho AP, Bertolla RP. Harmful effects of smoking to male fertility. *Fertility & Sterility*. 2014 (102):3; e194-195
11. Harlev A, Agarwal A, Ozgur S, Shetty A, du Plessis SS. Smoking and male infertility: and evidence-based review. *World J Mens Health*. 2015 (33)3: 143-160

12. Sariözkan S, Özdamar S, Türk G, Cantürjk F, Yay A. In vitro effects of L-carnitine and glutamine on motility, acrosomal abnormality, and plasma membrane integrity of rabbit sperm during liquid storage. *Cryobiology*. 2015 (68):349-353
13. Martenies SE, Perry MJ. Environmental and occupational pesticide exposure and human sperm
14. Ricci E, Beitawi SA, Cipriani S, Candiani M, Chiaffarino F, et al. Semen quality and alcohol intake: a systematic review and meta-analysis. *Rep BioMed Online*. 2017 (34): 38-47
15. Panner MK, Agarwal A. A systematic review on sperm DNA fragmentation in male factor infertility: laboratory assessment. *Arab J Urol*. 2018 (16):65-76
16. Giustarini D, Dalle-Donne I, Colombo R, Milzani A, Rossi R. Is ascorbate able to reduce disulfide bridges? A cautionary note. *Nitric Oxide*. 2008 (19): 252–258.
17. Suleiman SA, Ali ME, Zaki ZM, el-Malik EM, Nasr MA. Lipid peroxidation and human sperm motility: protective role of vitamin E. *J Androl* 1996 (17):530–7
18. ElSheikh MG, Hosny MB, Elshenoufy A, Elghamrawi H, Fayad S, et al. Combination of vitamin E and clomiphene citrate in treating patients with idiopathic oligoasthenozoospermia: a prospective, randomized trial. *Andrology* 2015 (3) :864–7
19. Abad C, Amengual MJ, Gosalvez J, Coward K, Hannaoui N, et al. Effects of oral antioxidant treatment upon the dynamics of human sperm DNA fragmentation and subpopulations of sperm with highly degraded DNA. *Andrology*. 2013 (45):211-216
20. Aktan G, Dogru-Abbasoglu S, Kucukgergin C, Kadioglu A, Ozdemirler-Erata G, et al. Mystery of idiopathic male infertility: is oxidative stress an actual risk? *Fertil Steril*. 2013 (99):1211-1215
21. Majzoub A, Agarwal A. Systematic review of antioxidant types and doses in male infertility: benefits on semen parameters, advanced sperm function, assisted reproduction and live-birth rate. *Arab J Urol*. 2018 (16):113-124

22. Omu AE, Al-Azemi MK, Kehinde EO, Anim JT, Oriowo MA, Mathew TC. Indications of the mechanisms involved in improved sperm parameters by zinc therapy. *Med Princ Pract* 2008 (17):108–116
23. Zhou X, Liu F, Chai S. Effect of L-carnitine and/or L-acetyl-carnitine in nutrition treatment for male infertility; a systematic review. *Asia Pac J Clin Nutr*. 2007 (16):383-390.
24. Sariözkan S, Özdamar S, Türk G, Cantürjk F, Yay A. In vitro effects of L-carnitine and glutamine on motility, acrosomal abnormality, and plasma membrane integrity of rabbit sperm during liquid storage. *Cryobiology*. 2015 (68):349-353
25. Menkveld R, Wong WY, Lombard CJ, Wetzels AM, Thomas CM, et al. Semen parameters, including WHO and strict criteria morphology, in a fertile and subfertile population: an effort towards standardization of in vivo thresholds. *Human Reproduction*. 2001 (6):16 ; 1165-1171
26. World Health Organization Department of Reproductive Health and Research. *World Health Organization Laboratory Manual for the Examination and Processing of Human Semen*, 5th ed, World Health Organization, Geneva, Switzerland 2010.
27. Cissen M, van Wely M, Scholten I, Mansell S, de Bruin JP, Mol BW, et al. Measuring sperm DNA fragmentation and clinical outcomes of medically assisted reproduction: a systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE*. 2011 (11):e0165125
28. Busetto GM, Virmani A, Antonini G, Del Giudice F, Micic S, et al. Varicocele and oligoasthenoteratozoospermia: Evaluation of antioxidant supplementation effect on pregnancy rate and sperm quality. *Eur Urol Suppl*. 2018 (17)2: e223
29. Imhof M, Lackner J, Lipovac M, Chedraui P, Riedl C. Improvement of sperm quality after micronutrient supplementation. *Eur Soc Clin Nut Met*. 2012 (7): e50-e53
30. Balercia G, Regoli F, Armeni T, et al. Placebo-controlled double-blind randomized trial on the use of L-carnitine, L-acetylcarnitine, or combined L-

carnitine and L-acetylcarnitine in men with idiopathic asthenozoospermia. *Fertility and Sterility*. (2005) 84: 662–671.

31. Cocuzza M, Agarwal M. Nonsurgical treatment of male infertility: specific and empiric therapy. *Biologics: Targets & Therapy*. 2007 (1)3:259-269

XI. Anexos

Anexo 1. Contenido de multivitamínico Centrum

Vitamina A (20% como Beta Caroteno)	5000 UI
Vitamina C	60 mg
Vitamina D	400 UI
Vitamina E	30 UI
Vitamina K	25 mcg
Tiamina	1.5 mg
Riboflavina	1.7 mg
Niacinamida	20 mg
Vitamina B₆	2 mg
Acido Fólico	400 mcg
Vitamina B₁₂	6 mcg
Biotina	30 mcg
Acido Pantoténico	10 mg
Calcio	162 mg
Hierro	18 mg
Fósforo	109 mg
Yodo	150 mcg
Magnesio	100 mg
Zinc	15 mg
Selenio	20 mcg
Cobre	2 mg
Manganeso	2 mg
Cromo	120 mcg
Molibdeno	75 mcg
Cloro	72 mg
Potasio	80 mg
Boro	150 mcg
Níquel	5 mcg
Silicio	2 mg
Estaño	10 mcg
Vanadio	10 mcg
Luteína	250 mcg

XII. Agradecimientos