



Oxidantes y antioxidantes en la infertilidad masculina

RESUMEN

Los antioxidantes son sustancias indispensables en la protección de la célula contra el daño que pueden causarle las moléculas inestables, conocidas como radicales libres. Los antioxidantes pueden interactuar al estabilizar estas sustancias para disminuir o prevenir la oxidación. En los últimos años se incrementó el estudio acerca del daño oxidativo causado a la célula, con especial interés en los gametos. En lo que respecta al espermatozoide y a la infertilidad masculina, se postula como causa importante de ésta el incremento en la fragmentación del ADN y como principal causa de este daño se consigna el estrés oxidativo. El propósito de este trabajo es revisar cómo funciona el sistema oxidativo y antioxidante en relación con el factor masculino.

Palabras clave: antioxidantes, estrés oxidativo, vitaminas, infertilidad masculina, espermatozoide.

Gerardo Barroso-Villa¹
Aline Colín-Valenzuela²
Guadalupe Estrada-Gutiérrez³

¹ Investigador Nacional en Salud Reproductiva. Miembro de la Academia Nacional de Medicina, Catedrático de Posgrado en Ciencias Médicas, UNAM. Centro Médico ABC. Director de Nascere, Instituto en Reproducción Humana.

² Bióloga de la Reproducción. Maestra en Ciencias Médicas, UNAM. Centro Médico ABC. Coordinadora del Programa de Donación Ovular Nascere, Instituto en Reproducción Humana.

³ Subdirectora de Investigación Biomédica, Instituto Nacional de Perinatología. Investigadora en Ciencias Médicas en Reproducción. Doctora en Ciencias Químico-biológicas, IPN.

Oxidants and antioxidants in male infertility

ABSTRACT

Antioxidants are essential substances that protect the cells against unstable molecules known as free radicals. Antioxidants may interact with these substances preventing cell oxidation. During the last years the interest on these substances has increased, especially on the human gametes. It is already known that male infertility is related to DNA damage and one of the causes of this damage is the oxidative stress. The aim of this paper is to review the oxidative and antioxidant system and its relation with the male factor infertility.

Key words: antioxidants, oxidative stress, vitamins, male infertility, sperm.

Recibido: 15 de octubre 2014

Aceptado: 21 de noviembre 2014

Correspondencia

Dr. Gerardo Barroso Villa
Paseo de Tamarindos 90
05120 México, DF

Este artículo debe citarse como

Barroso-Villa G, Colín-Valenzuela A, Estrada Gutiérrez G. Oxidantes y antioxidantes en la infertilidad masculina. Reproducción (México) 2015;7:117-123.

ANTECEDENTES

En las últimas décadas, el análisis del factor masculino cobró cada vez mayor importancia, no sólo como una de las primeras causas en el mecanismo de la infertilidad, sino también en el desarrollo embrionario, por lo que en la actualidad se considera que tiene una acción primaria en el proceso de fertilización y no sólo como vector de la transmisión genética. El análisis seminal convencional rutinario genera información de la dinámica espermática que muestra un marco general de las características morfológicas; sin embargo, esta prueba no necesariamente evalúa la capacidad funcional del espermatozoide. Múltiples ensayos se utilizaron a través del tiempo para predecir la capacidad del espermatozoide para fertilizar (hemizona, óvulo de hámster, entre otras), aunque todos con poco valor predictivo en técnicas reproductivas. En las últimas fechas se relacionó la existencia de radicales libres de oxígeno y la fragmentación de ADN con la infertilidad y esta última se convirtió en una prueba de uso rutinario en la evaluación del varón infértil.¹

Hoy día es conocido que el proceso oxidativo con la generación de radicales libres está asociado con la fragmentación del ADN espermático y ésta, a su vez, con oligoastenoteratozoospermia.² Diferentes factores están asociados con daño espermático, entre ellos: 1) tabaquismo, 2) sedentarismo, 3) sobrecalentamiento testicular, 4) obesidad, 5) edad avanzada y 6) vascularización testicular anómala. En el intento de revertir este proceso oxidativo está contemplada la administración de antioxidantes, que son las sustancias capaces de proteger a las células del daño causado por los radicales libres.³

Sistema oxidativo y antioxidantes

Para entender la utilidad de la administración de antioxidantes es necesario tener un panorama general del proceso oxidativo.

Este proceso se realiza en las células, al regular el proceso apoptótico (vida y muerte de éstas). En el proceso de estrés oxidativo se forman especies reactivas de oxígeno, que son producto de electrones no apareados de moléculas de oxígeno. La producción de las especies reactivas de oxígeno puede provenir de dos fuentes: 1) fuentes no enzimáticas; en éstas, una molécula de oxígeno se reduce para formar aniones superóxido; 2) fuentes enzimáticas, en las que las especies reactivas de oxígeno son formadas a través del metabolismo de oxígeno, donde pueden intervenir diversos sistemas enzimáticos oxidativos, entre ellos, el de la monoamino-oxidasa, xantin óxido-reductasa, ácido araquidónico, citocromo P450 y mieloperoxidasa, entre otros.⁴

Entre las principales especies reactivas de oxígeno están el ion hidroxilo (OH), ion superóxido (O_2^-), óxido nítrico (NO), peroxilo (RO_2), lípido peroxilo (LOO), peróxido de hidrógeno (H_2O_2), ácido hipoclórico (HOCl) y ozono (O_3). La formación de especies reactivas de oxígeno en el cuerpo humano tiene efectos benéficos en el mantenimiento y regulación de algunas funciones, como fagocitosis, apoptosis, defensa contra infecciones, control de las células malignas, entre otras; sin embargo, la acción descontrolada de estas especies reactivas de oxígeno puede tener efectos dañinos en la célula; uno de los daños que sobresale en el tema de este artículo es el quiebre de fragmentos del ADN, que puede provocar efectos genéticos, como delecciones y mutaciones. Debido a esto es necesario que exista un equilibrio perfecto entre la formación y destrucción de las especies reactivas de oxígeno.⁵

Como sistemas de defensa contra las especies reactivas de oxígeno, el cuerpo cuenta con enzimas como la superóxido-dismutasa, glutatión reductasa, catalasas, tioredoxinas; o bien, mediante la ingestión de nutrientes con capacidades



antioxidantes. El mecanismo de acción de los antioxidantes puede dividirse en dos formas: 1) al romper la reacción de oxidación, lo que genera especies menos reactivas, y 2) por prevención mediante quelación o remoción de las especies reactivas de oxígeno.^{4,5}

En la actualidad, todos estamos expuestos a mayor contaminación ambiental, así como al consumo de alimentos ricos en oxidantes, como los productos altamente procesados y con ácidos grasos saturados, lo que nos vuelve más susceptibles al envejecimiento celular y a enfermedades malignas e inflamatorias. Por esto, el estudio de la calidad de la dieta cobra importancia en prácticamente todas las áreas de la medicina y el estudio de la infertilidad no es la excepción; de tal modo que se estudiaron las formas de obtención de antioxidantes de manera externa, ya sea ingiriéndolos en la dieta o como suplementos.²

A continuación tratamos la función de algunos nutrientes en la defensa celular:

Proteínas y aminoácidos: son responsables de la síntesis de enzimas antioxidantes; péptidos como la creatina y el ácido úrico son los responsables de desechar metabolitos reactivos.⁴

Vitaminas: tienen un efecto antiaterogénico y antiinflamatorio.⁴

Minerales: funcionan como cofactores de sistemas antioxidantes.⁴

Fitoquímicos: entre los principales están los compuestos fenólicos y los flavonoides, que tienen propiedades antioxidantes.⁴

Por su origen, los antioxidantes se clasifican en primarios o naturales y secundarios o sintéticos. Los primarios son los que reaccionan con radicales lipídicos, convirtiéndolos en productos

más estables; los principales de este grupo son los de estructura fenólica e incluyen los antioxidantes minerales, como selenio, cobre, hierro, cinc, manganeso, así como las vitaminas y los fitoquímicos. Los secundarios o sintéticos son compuestos fenólicos que capturan los radicales libres y detienen la reacción en cadena. Existen antioxidantes que no son derivados de algún producto vegetal o animal y son producidos por el propio organismo, como el ubiquinol (coenzima Q) y el glutatión.⁴

En muchas ocasiones la exposición a especies reactivas de oxígeno puede ser mayor que la ingestión y generación convencional de antioxidantes, por lo que cada vez es más común el consumo de complementos con capacidades antioxidantes. Además, se sabe que un solo antioxidante no puede combatir todos los daños oxidativos, de modo que actúan de manera sinérgica. A pesar de estos beneficios, se debe ser precavido en la ingestión y prescripción de estos complementos, debido a que no todos cuentan con la biodisponibilidad adecuada y en diversos estudios no está demostrada una disminución estadísticamente significativa en el desenlace adverso de algunas enfermedades.⁵

Infertilidad masculina y daño oxidativo

De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud, en la mitad de los casos de infertilidad está implicado el factor masculino. Además de las ya conocidas alteraciones de los parámetros seminales (concentración, movilidad y morfología), actualmente se considera que el estrés oxidativo está implicado en los casos de infertilidad idiopática.⁶

El desequilibrio entre las especies reactivas de oxígeno y antioxidantes genera daño celular; el espermatozoide es una célula altamente susceptible al daño oxidativo. Está provisto de un sistema de defensa antioxidante; sin embargo, cuando el medio adverso (exposición ambiental

a contaminantes, tabaquismo, varicocele, obesidad y enfermedades concomitantes) supera la capacidad del sistema de defensa del espermatozoide, sobreviene el daño celular.

Además de esta fuente de especies reactivas de oxígeno exógenas, el espermatozoide debe enfrentarse a oxidantes provenientes del mismo plasma seminal, en el que pueden encontrarse células de distintos estadios de la espermogénesis, células epiteliales y leucocitos; estos últimos son una de las fuentes más importantes de especies reactivas de oxígeno, en especial cuando son estimulados por un proceso infeccioso, porque en estas circunstancias pueden generar hasta 100 veces más especies reactivas de oxígeno.^{6,7}

El equilibrio en estos procesos biológicos es vital, de modo que para el espermatozoide, la existencia de especies reactivas de oxígeno en cantidades fisiológicas también es necesaria para algunas funciones esenciales, como la capacificación espermática, hiperactivación, reacción del acrosoma y fusión con el ovocito. Cuando las especies reactivas de oxígeno se forman en exceso, el gameto masculino sufrirá daños irreparables en los lípidos, proteínas, azúcares y ácidos nucleicos espermáticos.⁸

En el espermatozoide, la generación de especies reactivas de oxígeno puede ocurrir en dos sitios: 1) en la membrana plasmática mediante el sistema de la nicotin-adenin-dinucleótido fosfato oxidasa y 2) en la mitocondria, mediante reacciones de la nicotin-adenina-dinucleótido oxidoreductasa. Este último parece ser la mayor fuente de especies reactivas de oxígeno en el espermatozoide, porque esta célula es rica en mitocondrias que le permiten su indispensable capacidad de movimiento. La especie reactiva de oxígeno responsable del mayor daño espermático es el ion superóxido, que mediante la reacción de Haber-Weiss genera radicales

hidroxilo, capaces de desencadenar la peroxidación lipídica, lo que destruye la membrana celular debido a que ésta es rica en ácidos poliinsaturados, que la vuelve sumamente susceptible a la peroxidación lipídica, con la que sobreviene la pérdida intracelular de ATP, con el consecuente daño irreparable del axonema y que en términos clínicos se refleja como astenozoospermia.^{6,9}

Además del daño a la membrana y las mitocondrias que puede tener el espermatozoide como consecuencia de las especies reactivas de oxígeno, también está el daño al ADN. En el gameto, el material genético está empaquetado de manera eficiente para prevenir que sea dañado; sin embargo, cuando este empaquetamiento es deficiente, se vuelve susceptible a la oxidación, lo que genera rupturas en el ADN. Cuando este daño es mínimo, la célula puede autorrepararse, o bien, si penetró al ovocito, este último puede reparar el material dañado. Sin embargo, si estos mecanismos se alteran, sobrevendrán consecuencias clínicas, como la no fertilización, aborto o anomalías en la progenie.¹⁰

Después de estas observaciones sería obvio pensar que en el estudio de la infertilidad masculina debería incluirse la medición del daño oxidativo en el espermatozoide. Al respecto, existen diversos métodos para la cuantificación de las especies reactivas de oxígeno en el semen humano, como la quimioluminiscencia, citometría de flujo, prueba de la mieloperoxidasa, medición del potencial redox, etcétera. Sin embargo, el costo, la eficiencia y la falta de uniformidad son algunas de las causas de que aún no se cuente con una metodología estándar de uso clínico para este fin.¹¹

Infertilidad masculina y antioxidantes

Cuando el hombre tiene un estado de salud adecuado y sus mecanismos de defensa funcionan



de manera correcta, el daño oxidativo puede evitarse o combatirse de manera interna, ya sea mediante un empaquetamiento adecuado del ADN o al usar sistemas antioxidantes (Cuadro 1). Para ello, el gameto cuenta con antioxidantes enzimáticos, como la catalasa y la superóxido dismutasa, y no enzimáticos, entre los que sobresalen las vitaminas C y E, los carotenos, la lactoferrina, la coenzima Q, la proteasoma^{8,9} y las proteínas de unión a metales, como albúmina, ceruloplasmina y transferrina.¹²

Cuando estos sistemas se alteran es importante conocer el origen del daño, de modo que si el paciente padece enfermedades concomitantes, como obesidad, tabaquismo, alcoholismo, varicocele, o infecciones genitales, es indispensable darle tratamiento para evitar las especies reactivas de oxígeno que se forman como consecuencia de estas afecciones.¹³

Además de tratar el factor de fondo, es importante la administración eficiente de antioxidantes; a continuación mencionamos el mecanismo de acción de los principales sistemas no enzimáticos en el espermatozoide: 1) vitamina E, neutraliza al peróxido de hidrógeno y atrapa los radicales libres; 2) vitamina C, reacciona con el hidroxilo y peróxido de hidrógeno; 3) carotenoides, atrapan las moléculas de oxígeno,

4) pentoxifilina, previene la ruptura de AMPc y disminuye la formación de moléculas proinflamatorias;⁸ 5) coenzima Q, se concentra en las mitocondrias del espermatozoide, actúa como un agente promotor de energía, además, recicla la vitamina E y evita la posible acción prooxidante de ésta, en su forma reducida (ubiquinol), previene la peroxidación lipídica; 6) carnitina, sus mayores concentraciones están en el epidídimo, disminuye las especies reactivas de oxígeno al reducir los residuos tóxicos extracelulares de acetil-CoA.^{12,14,15}

En el Cuadro 2 se enlistan algunos de los principales sistemas antioxidantes en el espermatozoide, algunos de los alimentos que los contienen y su mecanismo de acción. Estos antioxidantes pueden encontrarse en la dieta convencional; sin embargo, la cantidad y la preparación del alimento que contenga el nutriente repercutirá en la biodisponibilidad y función de éste. Por ello, algunos autores sugieren la ingestión de estos sistemas antioxidantes de manera externa mediante suplementos alimenticios.¹⁶

Respecto a la ingestión recomendada de los principales antioxidantes en la dieta, la Academia Americana de Ciencias estipula las siguientes recomendaciones para hombres en edad reproductiva:¹⁶

Cuadro 1. Principales sistemas antioxidativos del cuerpo humano

Sistema	Origen	Ejemplos
Antioxidantes endógenos	Moléculas de bajo peso molecular	Tioles Bilirrubinas Ácido úrico Coenzima Q
	Sistemas enzimáticos	Superóxido dismutasa Glutatión peroxidasa
Antioxidantes exógenos	Provenientes de la dieta	Vitaminas Flavonoides
Proteínas de unión a metales	Formación endógena; inactivan iones metálicos de transición	Albúmina Ceruloplasmina Transferrina

Cuadro 2. Ejemplos de antioxidantes y sus fuentes

Antioxidante	Alimento que lo contiene	Acción
Betacarotenos	Camote, papas, zanahorias, durazno, calabaza, espinacas, kale	Atrapa las moléculas solitarias de oxígeno
Licopeno	Tomates, sandía, papaya, duraznos, uvas	Neutraliza los radicales libres
Vitamina A	Hígado, lácteos, huevo, zanahorias, camotes	Neutraliza los radicales libres
Vitamina C	Cítricos, cereales, pescado	Neutraliza los radicales libres
Vitamina E	Nueces, semillas, brócoli	Neutraliza los radicales libres

Vitamina C: consumo diario de 90 mg/día; los hombres que aún no pueden eliminar el hábito tabáquico deberán agregar 35 mg/día adicionales de esta vitamina; la sobredosisificación puede generar molestias gastrointestinales, formación de litos renales y absorción excesiva de hierro.¹⁶

Vitamina E: consumo diario de 15 mg/día; la sobreingestión de esta vitamina mediante complementos puede generar toxicidad hemorrágica; además, debe tenerse precaución en los hombres con trastornos o tratamientos de la coagulación.¹⁶

Ácido fólico: consumo diario de 400 mcg/día; no están documentados los efectos adversos de la complementación excesiva de éste.¹⁶

Vitamina A (carotenos): consumo diario de 900 mcg/día; la sobresuplementación de vitamina A preformada está asociada con toxicidad hepática y con posibles efectos teratogénos; si se decide suplementar, debe tenerse precaución en pacientes con alcoholismo concomitante, así como con pacientes con enfermedad hepática y dislipidemias, porque son el grupo más susceptible de padecer efectos adversos.¹⁶

Diversos autores reportaron la administración de antioxidantes en varones infériles y sus hallazgos en distintos parámetros seminales.¹⁷ Entre los antioxidantes evaluados con mayor frecuencia están las vitaminas E y C, la coenzima Q, el N-acetil cisteína, la L-carnitina y el cinc. Algunos autores encontraron mejorías estadísticamente significativas en la movilidad, concentración y

morfología espermática, así como en el índice de fragmentación espermática mediante la administración complementaria de algunos de estos antioxidantes; sin embargo, la falta de estudios comparados con placebo y doble ciego, así como la dificultad de controlar todas las fuentes de oxidación y antioxidadación, hacen que la evaluación del beneficio real de la ingestión de antioxidantes sea muy complicada.¹⁸⁻²¹

Hasta ahora no está reportado que exista una sustancia única que pueda revertir el daño oxidativo; no obstante, cuando éstas son administradas en distintas combinaciones y prescritas de manera adecuada pueden tener un efecto positivo en el tratamiento de la infertilidad.²²

CONCLUSIÓN

La infertilidad masculina está estrechamente asociada con el daño oxidativo en el espermatozoide. A pesar de la actividad antioxidant del plasma seminal, el epidídimo y el propio espermatozoide, en muchas ocasiones estos sistemas no son suficientes para evitar el daño en la función espermática y en la integridad del ADN. Está comprobado que este daño puede ser el responsable de falla en la fertilización, desarrollo embrionario deficiente, tasa de implantación baja y mayor frecuencia de pérdidas de la gestación.

En la evolución de este daño existen factores susceptibles de ser modificados, como eliminar el tabaquismo, alcoholismo, obesidad, tratar las infecciones seminales, limitar el sobrecalentamiento



miento testicular, evitar la ingestión de oxidantes e incluir en la dieta la ingestión de sistemas antioxidantes (Cuadro 1).

Respecto a la ingestión de complementos antioxidantes, existe evidencia del beneficio al consumir algunos de éstos; sin embargo, el análisis de estos resultados es muy complicado, porque en el ámbito clínico es muy difícil controlar la ingestión completa del paciente, así como la evaluación de la asociación con otras intervenciones o comportamientos propios de la vida del sujeto de estudio; además, debemos ser cuidadosos de no sobreplementar, debido a que aún no están claros los efectos que esto puede ocasionar. Por ello, la prescripción de complementos debe ser individualizada y consideradarse un complemento de las modificaciones de factores que son fuentes de oxidación en el hombre infértil; es indispensable conocer el origen y la composición del complemento antioxidante que se prescribirá al paciente.

REFERENCIAS

1. Barroso G, Valdespin C, Vega E, Kershenovich R, et al. Developmental sperm contributions: fertilization and beyond. *Fertil Steril* 2009;92:835-848.
2. Sies H. Oxidative stress: oxidants and antioxidants. *Exp Physiol* 1997;82:291-295.
3. Desai NR, Mahfouz R, Sharma R, Gupta S, Agarwal A. Reactive oxygen species levels are independent of sperm concentration, motility, and abstinence in a normal, healthy, proven fertile man: a longitudinal study. *Fertil Steril* 2010;94:1541-1543.
4. Noori S. An overview of oxidative stress and antioxidant defensive system. *Scientific Reports* 2012;1:1-11.
5. Hamid A, Alyelaagbe O, Usman L, Ameen O, Lawal A. Antioxidants: its medicinal and pharmacological applications. *Afr J Pure Appl Chem* 2010;4:142-151.
6. Gharagozloo P, Aitken RJ. The role of sperm oxidative stress in male infertility and the significance of oral antioxidant therapy. *Hum Reprod* 2011;26:1628-1640.
7. Agarwal A, Saleh RA, Bedaiwy MA. Role of reactive oxygen species in the pathophysiology of human reproduction. *Fertil Steril* 2003;79:829-843.
8. Agarwal A, Virk G, Ong C, du Plessis SS. Effect of oxidative stress on male reproduction. *World J Mens Health* 2014;32: 1-17.
9. Wright C, Milne S, Leeson H. Sperm DNA damage caused by oxidative stress: modifiable clinical, lifestyle and nutritional factors in male infertility. *Reprod Biomed Online* 2014;28:684-703.
10. Aitken R, Koppers A. Apoptosis and DNA damage in human spermatozoa. *Asian J Androl* 2011;13: 36-42.
11. Aitken R, Fisher H, Fulton N, Gomez E, et al. Reactive oxygen species generation by human spermatozoa is induced by exogenous NADPH and inhibited by the flavoprotein inhibitors diphenylene iodonium and quinacrine. *Mol Reprod Dev* 1997;47:468-482.
12. Patel S, Sigman M. Antioxidant therapy in male infertility. *Urol Clin N Am* 2008;35:319-330.
13. Du Plessis SS, Cabler S, McAlister D, Sabanegh E, Agarwal A. The effect of obesity on sperm disorders and male infertility. *Nat Rev Urol* 2010;7:153-161.
14. Appasamy M, Muttukrishna S, Pizzey A, Ozturk O, et al. Relationship between male reproductive hormones, sperm DNA damage and markers of oxidative stress in infertility. *Reprod Biomed Online* 2007;14:159-165.
15. Brahem S, Mehdi M, Landolsi H, Mougou S, et al. Semen parameters and sperm DNA fragmentation as causes of recurrent pregnancy loss. *Urology* 2011;78:792-796.
16. National Academy of Sciences. Recommended dietary allowances. National Academy Press; 2010.
17. Kumalic S, Pinter B. Review of clinical trials on effects of oral antioxidants on basic semen parameters and other parameters in idiopathic oligoasthenoteratozoospermia. *Biomed R International* 2014;1:14.
18. Safarinejad MR, Safarinejad S, Shafiei N, Safarinejad S. Effects of the reduced form of coenzyme Q10 (ubiquinol) on semen parameters in men with idiopathic infertility: a double-blind, placebo controlled, randomized study. *J Urol* 2012;188:526-531.
19. Wirleitner B, Vanderzwalm P, Stecher A. Dietary supplementation of antioxidants improves semen quality of IVF patients in terms of motility, sperm count, and nuclear vacuolization. *Int J Vitamin Nutr Res* 2012;82:391-398.
20. Ross C, Morris A, Khairy M, Khalaf Y, et al. A systematic review of the effect of oral antioxidants on male infertility. *Reprod Biomed Online* 2010;20:711-723.
21. Lewis S, Aitken J, Conner S, De Iuliis G, et al. The impact of sperm DNA damage in assisted conception and beyond: recent advances in diagnosis and treatment. *Reprod Biomed Online* 2013;27:325-337.
22. Lanzafame F, Vignera S, Vicari E, Calogero A. Oxidative stress and medical antioxidant treatment in male infertility. *Reprod Biomed Online* 2009;19:638-659.