

Factores de riesgo en hombres infértiles con fragmentación del ADN espermático

Risk factors in infertile men with sperm DNA fragmentation

Daniel Quintana Hernández^{1*} <https://orcid.org/0000-0001-9838-5591>

Lucía Fariñas Rodríguez² <https://orcid.org/0000-0003-0576-7190>

Ainadys Herrera Luis¹ <https://orcid.org/0000-0002-9952-0748>

Yunia María Cardo de Armas³ <https://orcid.org/0000-0003-2890-707X>

Marisela Linares González¹ <https://orcid.org/0000-0003-4069-381x>

Danisbel Quintana Mora⁴ <https://orcid.org/0000-0002-2106-3719>

¹Hospital Materno Infantil “Manuel Piti Fajardo”. Mayabeque, Cuba.

²Centro Nacional de Genética Médica. La Habana, Cuba.

³Policlínico Turcios Lima. Mayabeque, Cuba.

⁴Facultad de Ciencias Médicas de Mayabeque, Cuba.

*Autor para la correspondencia: daniel.quintana@infomed.sld.cu

RESUMEN

Introducción: Los factores masculinos están implicados en aproximadamente el 50 % de los casos que reciben asistencia médica por infertilidad. Dentro de las causas de la competencia funcional de los espermatozoides se encuentra la integridad del ADN espermático.

Objetivo: Identificar factores genéticos y no genéticos que influyen en el índice de fragmentación del ADN espermático.

Métodos: Se realizó un estudio observacional descriptivo transversal, en 52 hombres infértiles que acudieron a consulta de Genética Clínica del Centro

Provincial de Genética Médica de Mayabeque, entre enero 2016 y diciembre 2018. Se analizaron las historias clínicas de pacientes con fragmentación del ADN espermático elevado ($\geq 22\%$), se clasificaron según la magnitud de la fragmentación, y se identificaron factores de riesgo genéticos y no genéticos.

Resultados: En los grupos de los 40 - 49 años y mayores de 50 años fueron más frecuentes los índices de fragmentación del ADN $\geq 40\%$ (76,92 % - 71,43 %, respectivamente). Predominaron los índices entre 30 - 39 % en expuestos a bebidas alcohólicas (55,56 %), calor (42,86 %) y agrotóxicos (63,64 %). Los índices $\geq 40\%$ predominaron en pacientes con hábito tabáquico (66,67 %), expuestos laboralmente a rayos X (100 %) y con antecedentes de primer grado de falla reproductiva (80 %). En los pacientes diabéticos (75 %), hipertensos (63,64 %) y con varicocele bilateral (75 %), también predominó la fragmentación del ADN $\geq 40\%$.

Conclusiones: Los pacientes infértiles con más de 40 años, expuestos a factores gonadotóxicos, con enfermedades crónicas no transmisibles y antecedentes de primer grado de falla reproductiva tienen con frecuencia índices de fragmentación del ADN $\geq 40\%$.

Palabras clave: infertilidad masculina; fragmentación del ADN; factores de riesgo.

ABSTRACT

Introduction: Male factors are involved in approximately 50% of the cases that received medical attention for infertility. Among the causes of functional competition of sperm is the integrity of sperm DNA.

Objective: To identify genetic and non-genetic factors that influence the sperm DNA fragmentation index.

Methods: An observational, descriptive, cross-sectional study was conducted in 52 infertile men who attended a clinical genetics consultation at the Provincial Center of Medical Genetics in Mayabeque, between January 2016 and December 2018. The medical records of patients with fragmentation of the Elevated sperm DNA ($\geq 22\%$) were classified according to the magnitude of the fragmentation, and genetic and

non-genetic risk factors were identified. **Results:** In the groups of 40 - 49 years and over 50 years DNA fragmentation rates $\geq 40\%$ (76.92% and 71.43%, respectively) were more frequent. Predominate rates between 30-39% in errors related to alcoholic beverages (55.56%), heat (42.86%) and pesticides (63.64%). Indices $\geq 40\%$ predominate in patients with smoking (66.67%), work-related X-ray problems (100%) and with a history of first-degree reproductive failure (80%). In diabetic (75%), hypertensive (63.64%) and bilateral varicocele (75%) patients, DNA fragmentation $\geq 40\%$ also predominated. **Conclusions:** Infertile patients over 40 years of age, factors related to gonadotoxic factors, chronic non-communicable diseases and a history of first-degree reproductive failure have DNA fragmentation frequencies of $\geq 40\%$.

Keywords: male infertility; DNA fragmentation; risk factors.

Recibido: 18/12/2019

Aceptado: 04/02/2021

Introducción

Aproximadamente entre 10 -15 % de las parejas en edad reproductiva que no pueden concebir dentro de los 12 meses consecutivos de relaciones sexuales sin protección, se caracterizan clínicamente como infértiles. La evaluación de la infertilidad masculina se ha basado tradicionalmente en el análisis de semen clasificado según los estándares de la Organización Mundial de la Salud (OMS), que incluyen el volumen de semen, y la concentración, motilidad y morfología de los espermatozoides. Sin embargo, aproximadamente 15 % de los hombres con parámetros de semen básicos normales han sido diagnosticados como infértiles. Se estima que los factores masculinos están implicados en aproximadamente 50 % de los casos que reciben asistencia médica por fallas reproductivas.⁽¹⁾

Investigadores del tema han considerado optimizar los métodos de rutina convencionales para mejorar los diagnósticos de infertilidad masculina. En las últimas dos décadas, las principales áreas de investigación se han centrado en la función espermática, la morfología y la evaluación del núcleo.^(1,2,3)

La integridad de nuestro genoma se ve desafiada continuamente por subproductos metabólicos endógenos y factores exógenos. En dependencia de variables como el tipo de célula, la etapa del ciclo celular y el tipo de daño en el ADN, una célula tiene varias formas de reparar el ADN dañado y una reparación incorrecta puede tener diferentes consecuencias. Mientras que las células somáticas inevitablemente mueren por vejez o enfermedad, la línea germinal tiene que mantener la integridad suficiente del ADN para transmitir su genoma a las próximas generaciones. Las roturas de doble cadena del ADN se inducen endógenamente durante la espermatogénesis, primero durante la meiosis, para facilitar la formación de cruces meióticos, y segundo durante la espermiogénesis, cuando la cromatina de las espermátidas haploides se compacta mediante la sustitución de histonas por protaminas. Además, los espermatozoides pueden acumular daños en el ADN y fragmentarse durante la maduración y el almacenamiento en el epidídimo, la apoptosis defectuosa, la producción excesiva de especies reactivas del oxígeno (ROS) y la disminución de los antioxidantes seminales. También los efectos tóxicos de las drogas, el tabaquismo, la contaminación y factores como los xenobióticos, la alta temperatura testicular (fiebre, varicocele) y la edad avanzada se han asociado con un aumento en el daño al ADN espermático.^(1,2,3)

Estudios recientes han resaltado la importancia de la integridad del ADN espermático como un factor importante que afecta la competencia funcional de los espermatozoides. Por lo tanto, la detección de la fragmentación del ADN espermático podría ser clínicamente útil como parte del tratamiento de la infertilidad.^(4,5,6)

Según las directrices de la Organización Mundial de la Salud,⁽³⁾ en aproximadamente la mitad de las parejas con infertilidad, el factor masculino es la causa de la falla reproductiva, imputada en muchos casos al efecto deletéreo del estrés oxidativo sobre el espermatozoide.⁽¹⁾

El objetivo del presente trabajo es identificar factores genéticos y no genéticos que influyen en índices de fragmentación del ADN espermático.

Métodos

Se realizó un estudio observacional descriptivo transversal, en 52 hombres infértiles que acudieron a la consulta de Genética Clínica del Centro Provincial de Genética Médica de Mayabeque, en el período comprendido entre enero de 2016 y diciembre de 2018.

Criterios de inclusión: Hombres de la provincia Mayabeque con fallas reproductivas, de cualquier edad, con índice de fragmentación del ADN espermático (IFE) igual o superior a 22 % (valor de referencia del Laboratorio de Estrés Oxidativo del Centro Nacional de Genética de Cuba, Manual de Procedimientos y Normativas Operacionales (PNO): EO-025 “Metodología para la fragmentación de la cromatina espermática”). Además debieron cumplir con alguna de las siguientes condiciones: infertilidad idiopática, antecedentes de fallos repetidos en técnicas de reproducción asistida, mala calidad embrionaria, historia de abortos espontáneos, o varicocele.

Criterios de exclusión: Pacientes con espermograma previo que tuviesen una concentración inferior a 5 millones de espermatozoides por mililitro en el eyaculado.

Según el protocolo de diseño del estudio, se clasificó la fragmentación del ADN espermático elevada en tres grupos, en función de la magnitud: entre 22,0 - 29,9 %, entre 30,0 - 39,9 % y ≥ 40 %.

El equipo de trabajo formado por especialistas de Genética Clínica, asesores genéticos, psicólogos y estudiantes de medicina, realizó la historia clínica a cada caso, la cual incluyó datos personales y familiares, de orden laboral, exposición a posibles fuentes de daño al ADN espermático y resultados de estudios genéticos realizados.

Las muestras de semen fueron recolectadas por el paciente mediante masturbación, en frascos de color ámbar estériles, trasladados en termo refrigerado (entre 2 y 8 °C) al Laboratorio de Estrés Oxidativo del Centro Nacional de Genética Médica, en un período no superior a tres horas.

Como criterios para la toma de muestra de semen se tuvo en cuenta que el paciente tuviera un período de abstinencia sexual entre tres y cinco días, y no tuviera padecimiento agudo, ni se hubiese expuesto a rayos x en los siete días previos.

En el Laboratorio de Estrés Oxidativo se procedió a realizar el ensayo de dispersión de la cromatina espermática según PNO: EO-025.

Los datos obtenidos se llevaron a una base de datos con la aplicación Microsoft Excel 2013. Se utilizaron medidas de resumen para variables cuantitativas (media y desviación estándar). La información se presentó en tablas con números y porcentajes, y gráficos con valores porcentuales.

En la presente investigación se cumplió con los principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos establecidos en la Declaración de *Helsinki*. Todos los participantes fueron informados acerca de las características generales del estudio, sus objetivos, así como de toda la información necesaria, además de los datos y muestras que deberían aportar. Una vez que se obtuvo la aprobación verbal de los que voluntariamente quisieron participar en el estudio, se les entregó el formulario de consentimiento informado para su firma.

No se utilizaron técnicas, maniobras o procedimientos experimentales que no fueran los ya estandarizados por el laboratorio. En todo momento se respetaron los principios de justicia, beneficencia, no maleficencia, autonomía y proporcionalidad.

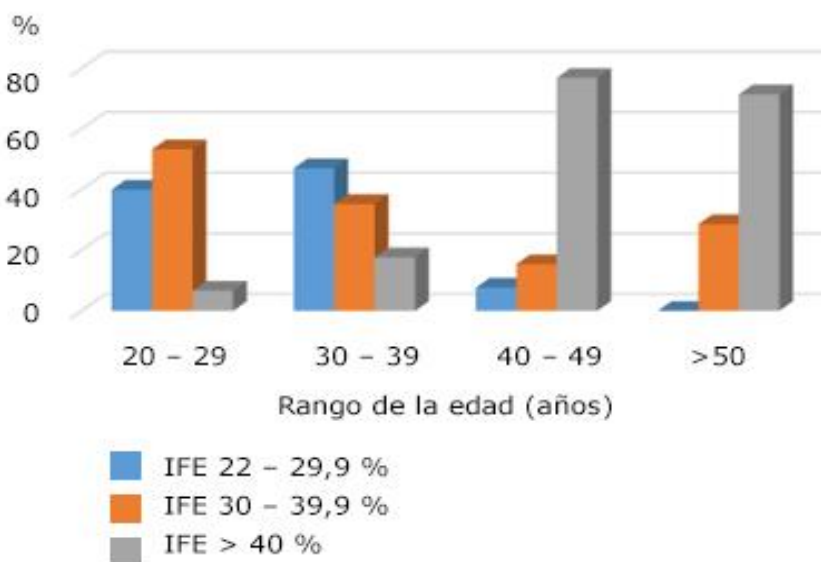
Resultados

De los 52 pacientes estudiados 15 (28,85 %) tenían IFE entre 22-29,9 %, 18 (34,62 %) entre 30-39,9 % y 19 (36,53 %) \geq 40 %.

La distribución de los pacientes según la edad fue como sigue: 15 (28,85 %) tenían entre 20 - 29 años, 17 (32,69 %) entre 30 - 39 años, 13 (25 %) entre 40 - 49 años y 7 (13,46 %) tenían 50 o más años.

Como se observa en la Fig.1 los pacientes fueron agrupados según rango de edades y valores del IFE, y se evidencia que en el grupo de 20 - 29 años (15 casos) predominaron los índices entre 30 - 39,9 % (53,33 %), mientras que en los 17 casos comprendidos entre 30 - 39 años fueron más frecuentes los incrementos entre 22 - 29,9 % (47,06 %). En los 13 pacientes entre 40 - 49 años y los 7 entre 50 o más años, fueron más frecuentes los IFE \geq 40 % (76,92 % y 71,43 %, respectivamente).

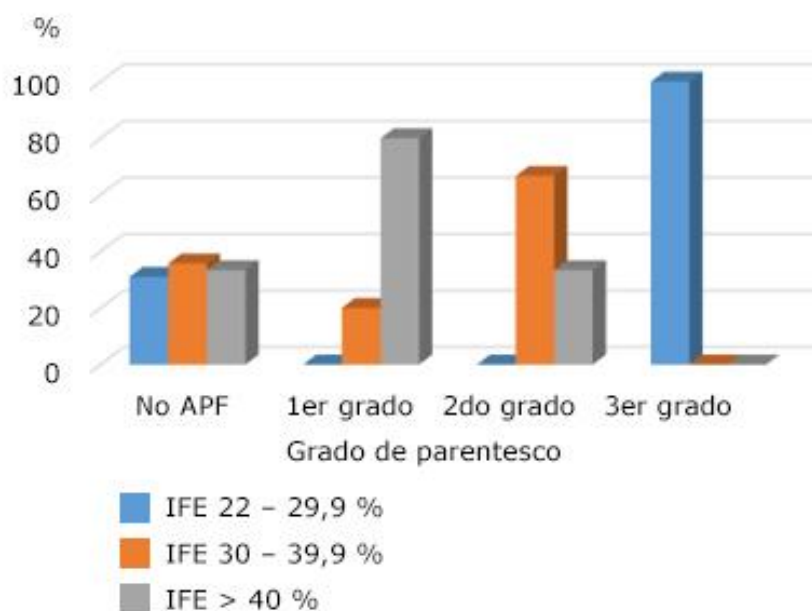
En este último grupo de edades ningún caso tuvo IFE entre 22 - 29,9 %. Ningún paciente con IFE elevado tenía 19 o menos años. La edad promedio de los estudiados fue de 37,1 años (DS± 9,7) y el IFE promedio fue de 36,7 % (DS ±10,4).



Fuente: Registro primario.

Fig. 1 - Distribución porcentual de pacientes según índice de fragmentación del ADN espermático y grupo de edades.

En relación con la historia familiar de falla reproductiva sólo 10 pacientes (19,23 %) afirmaron tener este antecedente. En los 5 casos que tenían familiares de primer grado con infertilidad o pérdidas recurrentes de embarazos predominaron los IFE ≥ 40 % (4 casos que representaron el 80 %). Con segundo grado de parentesco fueron más frecuentes los estudios entre 30 - 39,9 % (2 casos que representaron el 66,67 %). Con parientes de tercer grado afectados hubo un solo paciente que representó el 100 %, y clasificó con IFE entre 22 - 29,9 %. Predominaron los casos sin genealogía de alteración reproductiva en el 80,77 % de la muestra y en ellos se obtuvieron resultados similares en los tres grupos, según la magnitud de fragmentación del ADN espermático (Fig. 2).



Fuente: Registro primario.

Fig. 2 - Distribución porcentual de pacientes según antecedente patológico familiar (APF) de falla reproductiva e índice de fragmentación del ADN espermático.

En la siguiente tabla se presenta la distribución de pacientes con IFE elevado en relación a la exposición a determinados factores ambientales, donde se obtuvo que 34,62 % de los casos consumía bebidas alcohólicas y 26,92 % estaba expuesto a altas temperaturas. En ambos casos predominaron IFE entre 30 - 39,9 % (55,56 % - 42,86 %, respectivamente).

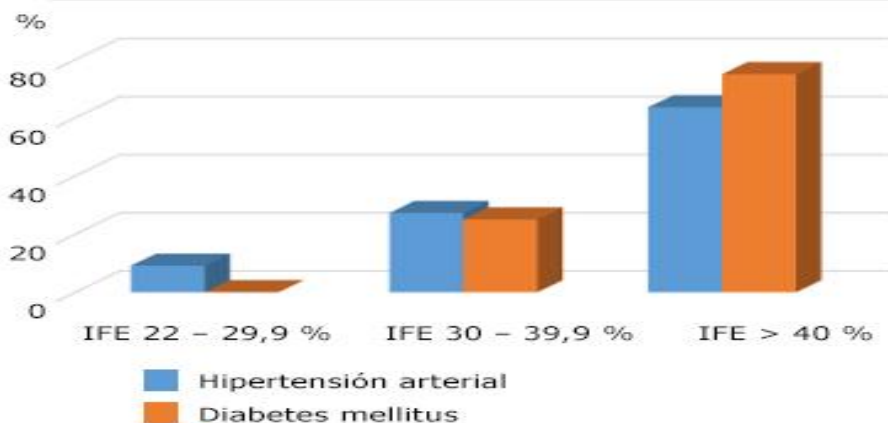
En los pacientes que usaban medicamentos predominaron los estudios con IFE entre 30 - 39,9 % y ≥ 40 % (41,67 % en cada caso). En relación con la exposición laboral a sustancias gonadotóxicas se presentaron 18 casos, de ellos 11 a los agrotóxicos y 7 a tóxicos industriales. Estos últimos, generalmente derivados del petróleo y de sustancias químicas. Los IFE más elevados (≥ 40 %) se obtuvieron en pacientes con hábito tabáquico (66,67 %) y expuestos laboralmente a rayos X (100 %).

Tabla - Distribución de pacientes según índice de fragmentación del ADN espermático (IFE) y exposición a factores gonadotóxicos

Factores ambientales	n	%	IFE (%)					
			22 - 29,9		30 - 39,9		≥ 40	
			n	%	n	%	n	%
Bebidas alcohólicas	18	34,62	2	11,11	10	55,56	6	33,33
Calor	14	26,92	4	28,57	6	42,86	4	28,57
Medicamentos	12	23,08	2	16,66	5	41,67	5	41,67
Agrotóxicos	11	21,15	1	9,09	7	63,64	3	27,27
Tóxicos industriales	7	13,46	3	42,86	0	0	4	57,14
Tabaquismo	3	5,77	0	0	1	33,33	2	66,67
Rayos X	2	3,85	0	0	0	0	2	100

Fuente: Registro primario.

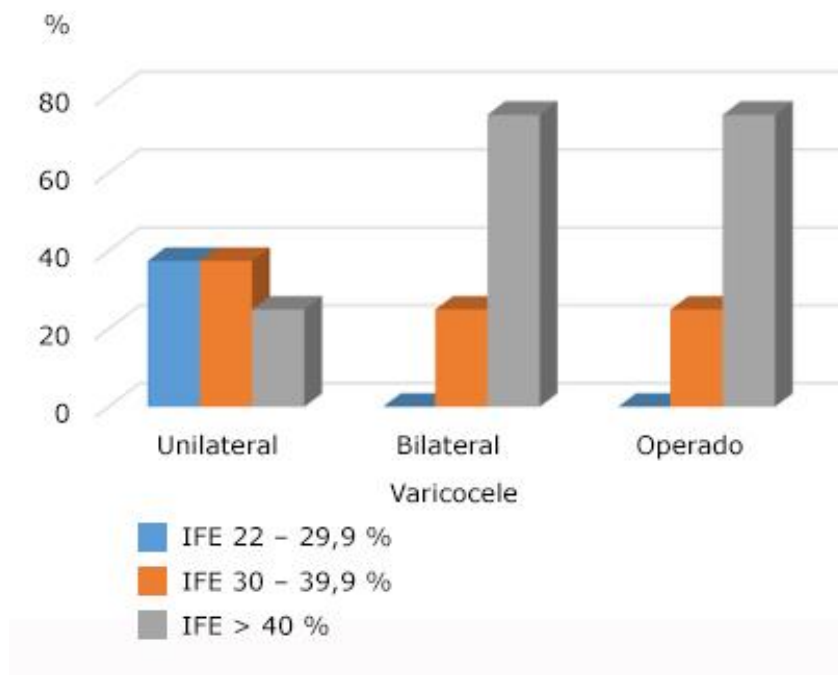
De los 11 pacientes con hipertensión arterial, 7 tenían IFE ≥ 40 % (63,64 %), al igual que tres de los cuatro pacientes presentaban diabetes mellitus (75 %). El IFE entre 22 - 22,9 % fue el menos representativo en ambas enfermedades (Fig. 3).



Fuente: Registro primario.

Fig. 3 - Distribución porcentual de pacientes según índice de fragmentación del ADN espermático y padecimiento de enfermedades crónicas no transmisibles (ECNT).

Del total de pacientes estudiados, en 24 (46,15 %) existía el antecedente de varicocele. En el grupo con varicocele unilateral el IFE ≥ 40 % fue el menos frecuente (25 %). Con varicocele bilateral y varicocele operado ningún caso tuvo resultados entre 22 - 22,9 %, mientras que 6 pacientes (75 %) de cada grupo tuvieron fragmentación del ADN ≥ 40 % (Fig. 4).



Fuente: Registro primario.

Fig. 4 - Distribución porcentual de pacientes según índice de fragmentación del ADN espermático y padecimiento de varicocele.

Discusión

La postergación de la maternidad y de la paternidad es un fenómeno que se presenta cada vez con mayor frecuencia en el mundo, y Cuba no es una excepción. Una serie de factores socioeconómicos, que incluyen cambios en la conducta reproductiva, desarrollo laboral y profesional, mayor expectativa de vida,

mejoramiento de las técnicas de reproducción asistida han conducido a un paulatino, pero sostenido aumento de la edad en la que mujeres y hombres logran el primer embarazo.^(7,8)

La mayor edad paterna ha sido implicada en una variedad de alteraciones, reproductivas y genéticas, que incluyen: disminución de la calidad seminal, aumento de la fragmentación del ADN en los espermatozoides eyaculados, disminución de la fertilidad, aumento de la frecuencia de abortos espontáneos y mayor incidencia de algunas enfermedades genéticas. Un creciente número de trabajos reportan una asociación entre la mayor edad en el varón y el aumento de espermatozoides eyaculados que presentan daño en el ADN nuclear. Los mecanismos a través de los cuales se genera este daño no están completamente establecidos. Se sugiere, como posibles factores involucrados, a las alteraciones de la apoptosis testicular y a la disminución de los mecanismos de defensa antioxidante.^(7,9,10)

También se ha demostrado que, a mayor edad paterna, aumentan los niveles de mutaciones en el ADN mitocondrial (mtADN), como consecuencia directa de la generación constante de las especies reactivas del oxígeno (ROS) en las mitocondrias y de la falta de protección de su genoma. Las mutaciones en el mtADN conducen a defectos de la fosforilación oxidativa, la homeostasis del calcio y otras enfermedades relacionadas. Se ha propuesto entonces, que la asociación entre edad paterna avanzada y la disminución de la fertilidad se deba en gran medida a la producción de ROS a nivel mitocondrial.⁽¹¹⁾

En el estudio presentado se obtuvo un predominio de hombres mayores de 40 años con índices de fragmentación del ADN espermático muy afectado, lo que ha sido reportado por otros autores. Por ejemplo, en un estudio de casos y controles realizado en Chile, que incluyó 62 varones entre 18 y 56 años, donantes voluntarios

y de fertilidad desconocida, se informó que en el grupo de hombres con menos de 40 años el límite superior de espermatozoides fragmentados fue de 37 %, mientras que 68 % de los hombres mayores de 40 años presentaron porcentajes de fragmentación mayores al rango normal de referencia, con un límite superior de 55 % de espermatozoides dañados. Otros investigadores han obtenido resultados similares.^(7,8)

Se plantea que la fragmentación del ADN espermático por encima de 30 % tiene una correlación negativa con las tasas de blastulación y embarazo, incluso con ovocitos de buena calidad. Los altos niveles de daño en el ADN promueven la detención del embrión e inducen la activación de la maquinaria apoptótica.⁽¹²⁾

Con relación al antecedente familiar de falla reproductiva, existió un franco predominio de pacientes sin historia familiar de trastornos reproductivos, pero fue evidente que en estos casos los IFE fueron más bajos que en el caso de los pacientes con familiares de primer grado en que predominaron los IFE ≥ 40 %, lo que presupone exista una predisposición genética subyacente dada por la agregación familiar obtenida.

Es reconocido el papel de las causas genéticas en el origen de los trastornos de la fertilidad en humanos.⁽¹³⁾ En un reporte realizado por el Centro Provincial de Genética Médica de Matanzas, en 11 % de los hombres se detectaron antecedentes familiares de fallas reproductivas por sacos anembrionicos, abortos espontáneos o por defectos congénitos severos. Por tales razones, es de extremo valor en el asesoramiento genético a varones con trastornos de fertilidad, la indagación exhaustiva de antecedentes familiares y la búsqueda de hallazgos personales de enfermedades genéticas y/o defectos congénitos, no solo para atribuir las causas responsables, sino también para la estimación del riesgo de recurrencia de afecciones heredables en la futura descendencia.⁽¹⁴⁾

En la literatura consultada no se relaciona el IFE con el grado familiar de falla reproductiva, por lo que el presente estudio es un punto de partida para desarrollar futuras investigaciones que permitan correlacionar estas variables.

Dentro de los factores del estilo de vida que influyen negativamente en la integridad del ADN espermático se encuentran el hábito de fumar cigarrillos, las drogas, el abuso del alcohol, la exposición al calor, entre otros. La característica común de la exposición del cuerpo de un hombre a estos factores, es el aumento significativo de las ROS que causan estrés oxidativo e infertilidad, además de tener un efecto significativo en la descendencia.⁽¹⁵⁾

En el presente estudio se evidenció la prevalencia de estos factores en relación con el incremento del IFE, en especial por la exposición al alcohol, a los agrotóxicos, las altas temperaturas y los medicamentos.

El alcohol constituye un potente estimulador sistémico de ROS, que contribuye al estrés oxidativo seminal. Se plantea que los hombres alcohólicos a menudo tienen en déficit defensas antioxidantes debido a dietas insuficientes.^(15,16)

Otros estudios han demostrado que el consumo de alcohol puede aumentar el porcentaje de espermatozoides con anomalías en la cromatina, en el núcleo y la membrana plasmática. En la vía del metabolismo del alcohol se producen nicotinamida adenina dinucleótido reducido (NADH) y acetaldehído (el NADH aumenta la actividad de la cadena respiratoria en las mitocondrias y el acetaldehído interactúa con los lípidos y las proteínas para producir ROS).⁽⁷⁾

Estudios experimentales y clínicos han sugerido que el consumo de alcohol puede alterar tanto la secreción de testosterona como la espermatogénesis, puede afectar el sistema de Fas, elevar la actividad de las caspasas en los testículos que resultarían en una mayor apoptosis de las células germinales, lo que incrementaría

el estrés oxidativo y la fragmentación del ADN espermático. El consumo de etanol produce cambios morfológicos significativos en los espermatozoides, que incluyen la rotura de la cabeza del esperma, la distensión de la sección media y la curvatura de la cola. Además, los túbulos seminíferos en usuarios de alcohol en su mayoría contienen espermátidas degeneradas, con la consiguiente azoospermia.⁽¹⁷⁾

Otro parámetro que ha cambiado significativamente como resultado del estilo de vida moderno es la temperatura testicular. La razón detrás de esta termosensibilidad es que, en la mayoría de las especies de mamíferos, incluido el hombre, los testículos se ubican extracorpóreamente en el escroto, lo que da como resultado temperaturas escrotales de aproximadamente 35 °C. Además, es notable que la piel escrotal tiene muy pocos pelos y numerosas glándulas sudoríparas, lo que garantiza que la humedad que se evapora enfríe el escroto, incluidos los testículos. Además, el plexo pampiniforme representa un intercambiador de calor efectivo por medio de un mecanismo de contraflujo que enfría la entrada de sangre arterial en los testículos. Estos mecanismos, conducen a una termorregulación testicular efectiva. Se piensa que las temperaturas escrotales más bajas reducen el daño oxidativo al ADN del esperma y disminuyen la tasa metabólica en el epidídimo, lo que lleva a menos mutaciones y, por lo tanto, a menos estrés oxidativo. Numerosos estudios revelaron que tanto las células de *Sertoli* como el proceso de espermatogénesis *per se* son sensibles a temperaturas elevadas, particularmente los pasos de la transición de gonocitos a espermatogonias, así como de espermatozoides primarios a secundarios.⁽¹⁵⁾

El hecho de que muchos hombres estén expuestos a altas temperaturas puede tener un efecto significativamente negativo en la calidad del semen. Dentro de las patologías conocidas que conducen a elevadas temperaturas testiculares se encuentra el varicocele, el cual se presentó en el 46,15 % de los pacientes estudiados, evidenciándose que en los que tenían afectación bilateral o estaban

operados el 75 % de ellos tenía un IFE ≥ 40 %, en cambio sólo el 25 % de los que tenían menor afectación (varicocele unilateral) presentaron un IFE ≥ 40 %.

Varios estudios han demostrado que el estrés oxidativo en hombres con varicocele podría ser el resultado tanto del aumento en el nivel de ROS como del descenso en la capacidad antioxidante total. De hecho, altos niveles de ROS y bajos niveles de capacidad antioxidante total, conducen a un deterioro de la estructura de la membrana celular y la integridad del ADN de los espermatozoides. Se plantea que los pacientes con varicocele tienen más espermatozoides con condensación de cromatina anormal que los controles fértiles. Además, se ha demostrado que las ROS pueden causar daño a la barrera testicular en pacientes con varicocele.⁽¹⁸⁾

También se ha reportado la presencia de óxido nítrico (NO) en la vena espermática de hombres con varicocele. El NO es una molécula lipófila que tiene efectos citotóxicos en las células espermáticas adyacentes. Además, el NO y el superóxido que liberan los monocitos forman peroxinitrito y causan más daño a los espermatozoides. En las células espermáticas de los pacientes con varicocele existen mayores niveles de gotas citoplasmáticas que producen altos niveles de ROS.⁽¹⁸⁾

La literatura reciente ha demostrado un vínculo casi inequívoco entre el potencial fértil de los hombres y la salud masculina en general.⁽¹⁹⁾ Muchos estudios indican una relación entre la reducción de las tasas de fertilidad y/o la calidad del semen y la aparición de enfermedades crónicas como las enfermedades cardiovasculares, alteraciones metabólicas, y neoplasias, entre otras.^(20,21)

Así, por ejemplo, en pacientes diabéticos existen niveles incrementados de ROS y deterioro de la capacidad de defensa antioxidante. Sin embargo, el estrés oxidativo relacionado con la hiperglucemia se debe a la generación excesiva de

superóxido en las mitocondrias. El nivel de fragmentación del ADN espermático en hombres diabéticos es mayor que en hombres normales, de hecho, en la presente investigación el mayor por ciento de pacientes estudiados tuvo el IFE muy elevado. Por otro lado, hay algunos datos que indican los efectos de la diabetes inducida experimentalmente sobre la calidad de la cromatina espermática y la integridad del ADN.⁽²²⁾

Es reconocido que la hipertensión arterial es un problema de salud frecuente en la población mundial y de forma particular en la cubana. Su incidencia se incrementa con la edad, que como se mencionó anteriormente es uno de los factores que se relaciona proporcionalmente con los resultados del IFE. También se ha descrito que en hombres hipertensos es más frecuente encontrar mayor deterioro del ADN espermático, de la integridad del acrosoma, de la actividad mitocondrial y mayor generación de ROS.⁽²³⁾

Estas últimas tienen un reconocido papel fisiológico a nivel de la capacitación, hiperactivación, reacción del acrosoma, y fusión espermato-ovocito con el fin de garantizar la fertilización adecuada. Sin embargo, el aumento de sus niveles puede dañar las estructuras celulares y provocar alteraciones espermáticas (depleción de ATP) en forma de fosforilación axonemal inadecuada o peroxidación lipídica, lo que resulta en una pérdida de la movilidad y viabilidad de los espermatozoides.⁽⁵⁾ Se ha demostrado que el daño del ADN espermático puede ocurrir en cualquier etapa de la espermatogénesis. En los pacientes hipertensos existe una reducción en el flujo sanguíneo testicular que induce un aumento en la fragmentación del ADN en algunas células germinativas, como las espermatogonias y los espermatoцитos primarios.⁽²³⁾

Otro punto de convergencia entre la hipertensión y la infertilidad masculina se refiere a las mitocondrias disfuncionales. Se sabe que este orgánulo participa en

diversas funciones celulares como la producción de ATP, la biosíntesis de hormonas esteroideas, la homeostasis de calcio, participa en la apoptosis y la generación de ROS. Por un lado, cada vez hay más pruebas de que la hipertensión arterial se asocia con una mayor producción de ROS derivada de las mitocondrias y esto se asocia con una disfunción vascular.⁽²⁴⁾

Otros estudios plantean que las mitocondrias disfuncionales presentes en los espermatozoides de pacientes hipertensos, pueden producir oxidantes que contribuyen a la infertilidad masculina, ya que favorecen una disminución de la permeabilidad selectiva de la membrana, que permite el flujo de salida de compuestos prooxidantes presentes dentro de las mitocondrias.⁽²⁵⁾

Consideraciones finales

En conclusión, la tendencia actual a la paternidad avanzada se asocia con mayor frecuencia a una disminución de la integridad genética de los espermatozoides y algunas enfermedades crónicas con reconocido efecto epigenético como son la hipertensión arterial y la diabetes mellitus, siendo proporcional la edad paterna y la fragmentación del ADN espermático. En hombres infértiles con antecedentes familiares de primer grado de fallas reproductivas son más frecuentes índices de fragmentación del ADN espermático severamente elevados. Los factores gonadotóxicos, fundamentalmente el alcohol y el calor afectan la integridad genética de los espermatozoides. El varicocele, un reconocido agente que incrementa la temperatura gonadal en los afectados, cuando tiene la variante bilateral afecta en mayor medida el índice de fragmentación del ADN espermático.

Se sugiere realizar futuras investigaciones que utilicen la clasificación del IFE descrita en este trabajo, dado que facilita la estratificación de la muestra según la magnitud del daño a la integridad del ADN espermático, que consideren valores entre 22 - 29,9 % como ligeramente elevados, entre 30 - 39,9 % moderadamente

elevados y $\geq 40\%$ severamente elevados. Otros estudios podrían evaluar la utilidad de estas categorías durante el proceso de asesoramiento genético, como un útil marcador biológico de los cambios de estilos de vida y respuesta a terapéuticas, con el fin de mejorar la capacidad reproductiva de los pacientes infértiles.

Referencias bibliográficas

1. Evgeni E, Charalabopoulos K, Asimakopoulos B. Human sperm DNA fragmentation and its correlation with conventional semen parameters. *J Reprod Infertil*. 2014 [acceso 21/02/2019];15(1):2-14. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3955419/pdf/JRI-15-2.pdf>
2. Trussell JC. Optimal diagnosis and medical treatment of male infertility. *Semin Reprod Med*. 2013 [acceso 21/02/2019];31:235-6. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23775377>
3. World Health Organization. WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen. 5th ed. Geneva: World Health Organization; 2010. Disponible en: http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789241547789_eng.pdf
4. Lanzafame FM, La Vignera S, Vicari E, Calogero AE. Oxidative stress and medical antioxidant treatment in male infertility. *Reprod Biomed Online*. 2009 [acceso 21/02/2019];19:638-59. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20021713>
5. Agarwal A, Virk G, Ong C, du Plessis SS. Effect of oxidative stress on male reproduction. *World J Mens Health*. 2014 [acceso 21/02/2019];32(1):1-17. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4026229/pdf/wjmh-32-1.pdf>
6. Tremellen K. Oxidative stress and male infertility - a clinical perspective. *Hum Reprod Update*. 2008 [acceso 21/02/2019];14:243-58. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18281241>

7. Sabeti P, Pourmasumi S, Rahiminia T, Akyash F, Talebi AR. Etiologies of sperm oxidative stress. *Int J Reprod Biomed (Yazd)*. 2016 [acceso 21/02/2019];14(4):231-40. Disponible en:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4918773/pdf/ijrb-14-231.pdf>
8. Alshahrani S, Agarwal A, Assidi M, Abuzenadah AM, Durairajanayagam D, Ayaz A, *et al*. Infertile men older than 40 years are at higher risk of sperm DNA damage. *Reprod Biol Endocrinol*. 2014 [acceso 21/02/2019];12:103. Disponible en:
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4258051/pdf/12958_2014_Article_1283.pdf
9. Sharma R, Agarwal A, Rohra VK, Assidi M, Abu-Elmagd M, Turki RF. Effects of increased paternal age on sperm quality, reproductive outcome and associated epigenetic risks to offspring. *Reprod Biol Endocrinol*. 2015 [acceso 21/02/2019];13:35. Disponible en:
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4455614/pdf/12958_2015_Article_28.pdf
10. Ozkosem B, Feinstein S, Fisher A, O'Flaherty C. Advancing age increases sperm chromatin damage and impairs fertility in peroxiredoxin 6 null mice. *Redox Biol*. 2015 [acceso 21/02/2019];5:15-23. Disponible en:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4371547/>
11. Alvarez Sedó C, Bilinski M, Lorenzi D, Uriondo H, Noblía F, Longobucco V, *et al*. Effect of sperm DNA fragmentation on embryo development: clinical and biological aspects. *JBRA Assist Reprod*. 2017 [acceso 21/02/2019];21(4):343-50. Disponible en:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5714603/pdf/jbra-21-04-0343.pdf>
12. Agarwal A, Aitken RJ, Alvarez JG. Studies on men`s health and fertility. Oxidative stress in applied basic research and clinical practice. New York: Humana Press; 2012.

13. Santana Pérez F. La infertilidad, una agenda prioritaria de investigación. Rev Cub Endocrinol. 2015 [acceso 21/02/2019];26(2):105-7. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1561-29532015000200001&lng=es
14. Perdomo Arrién JC, Luna Ceballos EJ, Castro López M. Factores del riesgo reproductivo preconcepcional en varones con trastornos de la fertilidad. Rev Cubana Genet Comunit. 2018 [acceso 16/03/2019];12(1). Disponible en: <http://www.revgenetica.sld.cu/index.php/gen/article/download/16/21>
15. Pastuszak AW, Wang R. Varicocele and testicular function. Asian J Androl. 2015 [acceso 21/02/2019];17(4):659-67. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4492060/pdf/AJA-17-659.pdf>
16. Darbandi M, Darbandi S, Agarwal A, Sengupta P, Durairajanayagam D, Henkel R, *et al.* Reactive oxygen species and male reproductive hormones. Reprod Biol Endocrinol. 2018 [acceso 21/02/2019];16:87. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6134507/pdf/12958_2018_Article_406.pdf
17. Komiya A, Watanabe A, Kawauchi Y, Fuse H. Sperm with large nuclear vacuoles and semen quality in the evaluation of male infertility. Systems Biology in Reproductive Medicine. 2013 [acceso 21/02/2019];59(1):13-20. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23072254>
18. Cho CL, Agarwal A. Role of sperm DNA fragmentation in male factor infertility: A systematic review. Arab J Urol. 2018 [acceso 21/02/2019];16(1):21-34. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5922225/pdf/main.pdf>
19. Eisenberg ML, Li S, Behr B, Cullen MR, Galusha D, Lamb DJ, *et al.* Semen quality, infertility and mortality in the USA. Hum Reprod. 2014 [acceso 28/05/2020];29(7):1567-74. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4059337/>

20. Eisenberg ML, Li S, Behr B, Pera RR, Cullen MR. Relationship between semen production and medical comorbidity. *Fertil Steril*. 2015 [acceso 28/05/2020];103:66-71. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23072254>
21. Choy JT, Eisenberg ML. Comprehensive men's health and male infertility. *Transl Androl Urol*. 2020 [acceso 28/05/2020];9(Suppl 2):S239-S243. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7108997/>
22. Mangoli E, Talebi AR, Anvari M, Pouretezari M. Efectos de la diabetes inducida experimentalmente en los parámetros de esperma y la calidad de la cromatina en ratones. *Iran J Reprod Med*. 2013 [acceso 21/02/2019];11:53-60. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3941382/>
23. Colli LG, Belardin LB, Echem C, Akamine EH, Antoniassi MP, Andretta RR, *et al*. Systemic arterial hypertension leads to decreased semen quality and alterations in the testicular microcirculation in rats. *Sci Rep*. 2019 [acceso 28/05/2020];9(1):11047. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6667492/>
24. Dikalov SI, Nazarewicz RR. Angiotensin II-induced production of mitochondrial reactive oxygen species: potential mechanisms and relevance for cardiovascular disease. *Antioxid Redox Signal*. 2013 [acceso 28/05/2020];19:1085-94. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3771548/>
25. Cassina A, Silveira P, Cantu L, Montes JM, Radi R, Sapiro R, *et al*. Defective human sperm cells are associated with mitochondrial dysfunction and oxidant production. *Biol Reprod*. 2015 [acceso 28/05/2020];93(5). <https://academic.oup.com/biolreprod/article-pdf/93/5/119,%201-10/10555550/biolreprod0119.pdf>

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.

Contribuciones de los autores

Daniel Quintana Hernández (50 %): Diseño de la investigación, revisión bibliográfica, traducción de artículos, trabajo asistencial, análisis y discusión de la información, redacción del documento, revisión, corrección y aprobación del manuscrito.

Ainadys Herrera Luis (10 %): Recolección de información, trabajo asistencial, corrección y aprobación del manuscrito.

Marisela Linares González (10 %): Recolección de información, traslado de muestras, corrección y aprobación del manuscrito.

Lidia M. Cotilla Martínez (10 %): Recolección de información, traslado de muestras, corrección y aprobación del manuscrito.

Lucía Fariñas Rodríguez (15 %): Procesamiento de laboratorio y análisis clínico de las muestras, corrección y aprobación del manuscrito.

Danisbel Quintana Mora (5 %): Traducción de artículos, informatización de la base de datos y aprobación del manuscrito.