

FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS DE MAYABEQUE



I FORUM CIENTÍFICO VIRTUAL CienciasMayabeque@2020

ESTRÉS OXIDATIVO EN LA INFERTILIDAD MASCULINA

Oxidative stress in male reproduction

Autores: Danisbel Quintana Mora¹, Daniel Quintana Hernández²

1. Ayudante Terapia Intensiva, 4to Año Medicina. Facultad de Ciencias Médicas de Mayabeque. E-mail: daniel.quintana@infomed.sld.cu . ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2106-3719>
2. Especialista de Segundo Grado en Genética Clínica. Master en Atención Integral al Niño. Profesor auxiliar. Investigador agregado. Hospital Materno Infantil Manuel Piti Fajardo. Mayabeque. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9838-5591>

TEMÁTICA: Atención a la pareja infértil

MODALIDAD: Revisión bibliográfica

Resumen:

Introducción: El factor masculino representa del 30 - 40% de todos los casos de infertilidad humana; siendo el estrés oxidativo uno de los muchos factores implicados en la falla reproductiva masculina al causar disfunción espermática. **Objetivos:** Describir el rol del estrés oxidativo en el sistema reproductivo masculino, y mencionar las medidas de prevención y manejo del estrés oxidativo. **Métodos:** Se realizó una búsqueda en PubMed/MEDLINE de publicaciones de los últimos cinco años, utilizándose solamente aquellas con texto completo e información novedosa sobre el tema. **Resultados:** Los niveles desproporcionados de especies reactivas del oxígeno en el líquido seminal pueden afectar negativamente la calidad de los espermatozoides y perjudicar su capacidad general de fertilización. El estrés oxidativo ha sido identificado como un área de gran atención porque las especies reactivas del oxígeno y sus metabolitos pueden atacar el ADN, lípidos y proteínas; alterar sistemas enzimáticos; producir alteraciones irreparables; causar la muerte celular; y, en última instancia, conducir a una disminución en los parámetros del semen asociados con la infertilidad masculina. La prevención y manejo del estrés oxidativo requiere de cambios de estilo de vida y la suplementación con antioxidantes enzimáticos y no enzimáticos que garanticen mejorar el equilibrio del medio interno. **Conclusiones:** El espermatozoide es particularmente susceptible a las especies reactivas del oxígeno durante las fases críticas de la espermiogénesis. La prevención del daño oxidativo y su adecuado manejo son elementos a tener en cuenta para lograr el éxito reproductivo.

Palabras clave: estrés oxidativo; infertilidad masculina; especies reactivas de oxígeno; espermatozoides; antioxidantes

Abstract:

Introduction: The male factor represents 30-40% of all cases of human infertility; oxidative stress being one of the many factors involved in male reproductive failure causing sperm dysfunction. **Objectives:** To describe the role of oxidative stress in the male reproductive system, and to mention the measures of prevention and management of oxidative stress. **Methods:** PubMed/MEDLINE search of publications of the last five years was carried out, using only those with full text and new information on the subject. **Results:** The disproportionate levels of reactive oxygen species in the seminal fluid can negatively affect the quality of the sperm and impair their general capacity for fertilization. Oxidative stress has been identified as an area of great attention because reactive oxygen species and their metabolites can attack DNA, lipids and proteins; alter enzymatic systems; produce irreparable alterations; cause cell death; and, ultimately, lead to a decrease in semen parameters associated with male infertility. The prevention and management of oxidative stress requires changes in lifestyle and supplementation with enzymatic and non-enzymatic antioxidants that ensure better balance of the internal environment. **Conclusions:** Sperm is particularly susceptible to reactive oxygen species during the critical phases of spermiogenesis.

The prevention of oxidative damage and its proper management are elements to take into account to achieve reproductive success.

Keywords: oxidative stress; male infertility; reactive oxygen species; sperm; antioxidants

Introducción

Para la mayoría de las parejas, la procreación forma parte natural de la vida y no requiere planificación ni intervención especial. Sin embargo, entre el 15% y el 25% de las parejas no logran embarazo tras un año de intento, y en consecuencia, buscan apoyo médico sobre cómo mejorar sus posibilidades de fertilización y embarazo exitoso.^(1,2) Según las directrices de la Organización Mundial de la Salud,⁽³⁾ aproximadamente en la mitad de estos casos es el factor masculino la causa de la infertilidad en los cuales está presente en al menos una muestra de dos espermogramas una alteración en la concentración de espermatozoides, la motilidad y/o análisis morfológico, en muestras obtenidas entre una y cuatro semanas de diferencia. Este problema se complica aún más cuando no se puede encontrar una razón identificable. Actualmente, se cree que el estrés oxidativo es una importante y plausible causa de infertilidad masculina idiopática.⁽¹⁾

El estrés oxidativo es una condición que refleja un desequilibrio entre la manifestación sistémica de especies reactivas de oxígeno (ROS) y la capacidad de un sistema biológico para desintoxicar fácilmente (defensas antioxidantes) las sustancias reactivas o para reparar el daño resultante. En un cuerpo sano, los pro-oxidantes y antioxidantes permanecen en equilibrio. Los espermatozoides están equipados con mecanismos de defensa antioxidante logrando saturar las ROS, protegiendo así las células gonadales y espermatozoides maduros del daño oxidativo. Sin embargo, bajo condiciones patológicas, la producción incontrolada de ROS excede la capacidad antioxidante del plasma seminal, lo que resulta en estrés oxidativo.^(1,2)

Estadísticas de los Estados Unidos indican que el estrés oxidativo es una de las principales causas de infertilidad masculina; es decir, entre el 30% y 40% de los hombres infértiles tienen niveles elevados de ROS en su plasma seminal.⁽⁴⁾ Los espermatozoides fueron el primer tipo de célula reportada para mostrar susceptibilidad potencial al estrés oxidativo. En algunas situaciones, el daño causado por oxidantes puede ser reparado, pero desafortunadamente los espermatozoides no pueden restaurar el daño inducido por el estrés oxidativo debido a que carecen de los sistemas necesarios de reparación citoplasmática. Esta es una de las características que hacen únicos a los espermatozoides en su susceptibilidad al insulto oxidativo. Esto se debe principalmente al hecho de que sus membranas celulares son ricas en ácidos grasos poliinsaturados (PUFA), lo que los hace altamente susceptibles al daño inducido por el oxígeno y, por lo tanto, a la peroxidación lipídica (LPO). Posteriormente, una rápida pérdida intracelular de adenosina trifosfato (ATP) en la LPO causa daño axonemal,

disminución de la viabilidad de los espermatozoides, y aumento de defectos morfológicos, todos los cuales contribuyen a la disminución de la motilidad del esperma.⁽⁵⁾

En los últimos 10 años el estrés oxidativo se ha convertido en un área de gran preocupación para médicos y científicos debido al hecho de que esta vía de deterioro programado también ha dado como resultado una pobre fertilización, pobre desarrollo embrionario, pérdida de embarazo, defectos de nacimiento (incluyendo el autismo), y cáncer de la infancia.^(5,6) Teniendo en cuenta estos antecedentes se realizó una revisión del tema para describir los mecanismos de producción de las especies reactivas del oxígeno, su rol fisiológico y fisiopatológico en relación con el sistema reproductivo masculino, y mencionar las medidas de prevención y manejo del estrés oxidativo.

Métodos

Se realizó la búsqueda en PubMed/MEDLINE con los siguientes términos y frases (combinando dos) y se utilizó el operador booleano “AND”: sperm DNA fragmentation, oxidative stress, reactive oxygen species, male infertility, antioxidants, spermatozoa. Se establecieron los siguientes límites: only ítems with links to free full text, humans, meta-analysis, practice guideline, review, English, Spanish, published in the last 5 years.

En algunas oportunidades se incluyeron referencias bibliográficas con información vigente y de importancia para el desarrollo de la revisión, independientemente del año de su publicación.

Se utilizaron como referencias, solamente aquellos artículos en que se pudo revisar el texto completo y se descartaron los que se consideraron con deficiencias metodológicas importantes, los que no fueron adecuados al tema específico, o que presentaran información ofrecida de manera suficiente en otros considerados de mayor calidad y/o actualización.

ESPECIES REACTIVAS DE OXÍGENO

Las ROS, también conocido como radicales libres, tiene al menos un electrón desapareado. Son agentes oxidantes generados como subproductos del metabolismo del oxígeno. Debido al electrón desapareado en la carcasa exterior, forman moléculas altamente reactivas. Las ROS representan una colección de una amplia gama de radicales (por ejemplo, ion hidroxilo [OH⁻], ion superóxido [O₂⁻], óxido nítrico [NO], peroxilo [RO₂], lípido peroxilo [LOO], y tiilo [RS⁻]) y moléculas no radicales (oxígeno singlete [⁻¹O₂], peróxido de hidrógeno [H₂O₂], ácido hipocloroso [HOCL], peróxido lipídico [LOOH], y ozono [O₃]).⁽⁷⁾

1. Generación de especies reactivas de oxígeno

Las investigaciones han demostrado que las ROS causan la fuga de electrones de los espermatozoides que respiran activamente, mediados por actividad redox intracelular. La generación de ROS en los espermatozoides puede ocurrir por dos maneras: (1) por el sistema nicotinamida adenina dinucleótido fosfato oxidasa a nivel de la membrana plasmática del esperma y/o (2) por la reacción óxido reductasa dependiente de nicotinamida adenina dinucleótido a nivel mitocondrial. Este último mecanismo parece ser la fuente principal de ROS. Los espermatozoides son ricos en mitocondrias porque se requiere un suministro constante de energía para su motilidad. Por lo tanto, la presencia de espermatozoides disfuncionales en el semen aumenta significativamente la producción de ROS, que a su vez afecta su función mitocondrial y, posteriormente, la función de los espermatozoides, como la motilidad.⁽⁵⁾

La mayoría de las ROS generadas en los espermatozoides humanos es O_2^- . El producto reducido de electrones de O_2^- reacciona consigo mismo a través de una dismutación para generar H_2O_2 . En presencia de metales de transición tales como hierro y cobre, el H_2O_2 y el O_2^- se someten a la reacción de *Haber-Weiss* para generar el extremadamente reactivo y destructivo OH^- . Los radicales OH^- son excepcionalmente potentes iniciadores de la cascada de LPO y pueden conducir a una pérdida de función de los espermatozoides a partir de la interrupción de la fluidez de la membrana.⁽⁸⁾

Un estudio reciente que describe la producción de O_2^- en espermatozoides reveló que la presencia de una NADPH oxidasa dependiente de calcio llamado NOX5 (codificada por el gen NOX5) se ha establecido dentro de los espermatozoides humanos, particularmente en las regiones acrosomal y pieza intermedia.⁽⁵⁾ El NOX5 se detectó inicialmente en el testículo humano y se activa cuando el Ca^{2+} se une a su dominio citosólico N-terminal. Esta unión provoca cambios conformacionales en la célula, lo que induce el estrés oxidativo. Este hallazgo proporciona más evidencia de que NOX5 es una fuente importante de generación de ROS en los espermatozoides humanos.⁽⁸⁾

FUENTES DE ESPECIE DE OXÍGENO REACTIVO EN PLASMA SEMINAL

Las ROS encontradas en el plasma seminal provienen de varias fuentes endógenas y exógenas. La eyaculación humana consiste en diferentes tipos de células, incluyendo células maduras e inmaduras, células redondas de diferentes etapas de espermatogénesis, leucocitos y células epiteliales. De estos, los leucocitos - principalmente neutrófilos y macrófagos - y los espermatozoides inmaduros se consideran las principales fuentes endógenas de ROS, mientras que varios factores de estilo de vida tales como fumar y el consumo de alcohol, y factores ambientales tales como la radiación y las toxinas pueden contribuir a ROS exógenas.⁽⁹⁾

1. Fuentes endógenas de especies reactivas de oxígeno

1) Leucocitos

Los Leucocitos peroxidasa positiva incluyen leucocitos polimorfonucleares (50% ~ 60%) y macrófagos (20% ~ 30%). Una gran proporción de estos leucocitos con

peroxidasa positiva se originan en la próstata y las vesículas seminales. Cuando estas fuentes de ROS son activadas por diferentes estímulos intracelulares o extracelulares, tales como infección o inflamación, pueden descargar hasta 100 veces más ROS de lo normal y aumentar la producción de NADPH a través de la vía hexosa monofosfato. Un aumento en las citoquinas proinflamatorias, como la interleucina (IL) -8, y una disminución en la superóxido dismutasa (SOD) antioxidante pueden producir un estallido respiratorio, la producción de altos niveles de ROS y, finalmente, estrés oxidativo. El estrés oxidativo puede causar daños al espermatozoide si las concentraciones de leucocitos seminales son anormalmente altas como es el caso en leucocitospermia, que la Organización Mundial de la Salud define como la presencia de más de un millón de células peroxidasa positivas por mililitro de semen.^(3,10)

A lo largo de los años, se han llevado a cabo investigaciones exhaustivas para establecer un vínculo entre la presencia de leucocitos en la eyaculación y un factor masculino como causa de la infertilidad. Varios estudios apuntan a una correlación entre la función espermática disminuida y plasma seminal con niveles anormalmente elevados de ROS, IL-6, IL-8, y factor de necrosis tumoral, todos los cuales dan como resultado un aumento de LPO en la membrana de la célula espermática.⁽⁵⁾

2) Espermatozoides inmaduros

Durante la espermatogénesis, los espermatozoides en desarrollo extruyen su citoplasma para prepararse para la fertilización. Sin embargo, los espermatozoides dañados retienen el exceso de citoplasma alrededor de la pieza intermedia debido a un arresto en la espermiogénesis; esta condición se conoce como citoplasma residual en exceso (ERC). El ERC activa el sistema NADPH por medio de la vía hexosa-monofosfato, que los espermatozoides usan como fuente de electrones para la generación de ROS y potencialmente estrés oxidativo. Por lo tanto, el ERC en última instancia afecta a la motilidad del espermatozoide, la morfología y potencial de fertilización, que puede conducir a la infertilidad masculina.⁽¹¹⁾

3) Varicocele

El varicocele se define como una dilatación anormal de las venas en el plexo pampiniforme alrededor del cordón espermático. Dado que se detecta varicocele en aproximadamente el 40% de los hombres infértiles, se considera la principal causa de infertilidad por factor masculino. Se ha demostrado que el nivel de ROS seminal se asocia con el grado de varicocele; es decir, cuanto mayor sea el grado de varicocele, mayor es el nivel de ROS detectado.⁽¹²⁻¹⁵⁾

2. Fuentes exógenas de especies reactivas de oxígeno

1) Radiación

La radiación es una fuente natural de energía, tiene importantes efectos clínicos en los seres humanos. Con respecto a la salud reproductiva masculina, varios estudios han implicado a la radiación emitida por los teléfonos móviles en el aumento de la producción de ROS en el semen humano con alteración de la calidad del semen. En

estudios in vitro han demostrado que la radiación electromagnética induce la producción de ROS y daños al ADN en los espermatozoides humanos, lo que disminuye aún más la motilidad y la vitalidad de los espermatozoides, así como su concentración en función de la duración de la exposición a la radiación. Las ondas electromagnéticas de radiofrecuencia pueden afectar negativamente el flujo de electrones a lo largo de las membranas internas de la célula como resultado de las numerosas moléculas cargadas dentro del citosol, interrumpiendo de este modo la función celular normal.^(5,16)

2) Toxinas

Las toxinas liberadas a partir de materiales o productos industriales se acumulan en el cuerpo humano y aumentan la producción de ROS en los testículos, impactando negativamente en la estructura y función espermática. Los ftalatos, que se encuentran en una variedad de objetos de plástico utilizados para fines domésticos e industriales, se han estudiado en gran detalle. Ellos se han relacionado con el deterioro de la espermatogénesis induciendo daño al ADN espermático. Además, se ha demostrado que los trabajadores que son expuestos regularmente a las toxinas en forma de metales tales como cadmio, cromo, plomo, manganeso y mercurio tienen más probabilidades de un espermatozoide con disminución de la calidad, cantidad, volumen y densidad.^(5,9,17)

3) Fumar

Se sabe que el tabaco es una de las principales causas de muerte prevenibles en todo el mundo. Los cigarrillos contienen más de 4,000 compuestos químicos que incluyen alcaloides, nitrosaminas y moléculas inorgánicas. Algunos de los productos químicos causan desequilibrio entre las ROS y los antioxidantes en el semen de los fumadores. Esta desproporción de ROS y antioxidantes afecta la calidad general del semen. El tabaquismo se ha demostrado que resulta en un aumento del 48% en las concentraciones de leucocitos seminales y un aumento del 107% en los niveles de ROS seminales.^(5,17) Además, los fumadores tienen niveles reducidos de antioxidantes en el plasma seminal, tales como la vitamina E y la vitamina C, lo que coloca a sus espermatozoides en un riesgo adicional de daño oxidativo. Esto ha sido confirmado por un aumento significativo en los niveles de 8-hidroxi-2'-dioxiguanosina (8-OHdG), otro biomarcador de daño oxidativo, en el plasma seminal de los fumadores.⁽¹⁸⁾ Varios estudios sobre los perfiles del semen de fumadores y no fumadores han mostrado que los espermatozoides de los fumadores son significativamente más sensibles a la desnaturalización del ADN que los no fumadores y resultan tener niveles más altos de roturas de la cadena de ADN.^(1,5,9,18) Otro estudio realizado sobre los fumadores reveló que el aumento de cadmio y las concentraciones de plomo en su sangre y semen condujeron a un aumento de la producción de ROS con una disminución acompañante en la motilidad del espermatozoide. Además, se demostró que la exposición prolongada al humo del tabaco está relacionada con un aumento en el daño del ADN espermático y la apoptosis, lo que lleva a una mayor infertilidad masculina.⁽¹⁹⁾

4) Consumo de alcohol

El alcohol es conocido como un promotor en la producción de ROS e interfiere con el mecanismo de defensa antioxidante del organismo, particularmente en el hígado. Muchos factores están involucrados en causar estrés oxidativo inducido por el alcohol. Cuando el acetaldehído, uno de los subproductos del metabolismo del etanol, interactúa con proteínas y lípidos, se forman ROS. Esto da como resultado un daño molecular a proteínas, lípidos y ADN. Por lo tanto, el consumo excesivo de alcohol se asocia con una disminución en el porcentaje de espermatozoides normales en pacientes astenozoospermicos.^(20,21)

ROLES FISIOLÓGICOS DE ROS EN PLASMA SEMINAL

Aunque altas concentraciones de ROS causan alteraciones espermáticas (depleción de ATP) en forma de fosforilación axonemal inadecuada o LPO, resultando en una pérdida de la movilidad y viabilidad de los espermatozoides, muchos estudios han demostrado que las concentraciones bajas y controladas (niveles fisiológicos) de ROS juegan un papel importante en los procesos fisiológicos normales tales como la capacitación, hiperactivación, reacción del acrosoma, y fusión espermato-ovocito con el fin de garantizar la fertilización adecuada.^(5,22)

ROLES PATOLÓGICOS DE ROS

Cuando las ROS superan los sistemas de defensa antioxidante y afectan el equilibrio entre ROS y antioxidantes, se producen defectos patológicos. Dependiendo de la naturaleza, la cantidad y duración del insulto de las ROS, estos defectos provocan un daño significativo a las biomoléculas tales como lípidos, proteínas, ácidos nucleicos y azúcares.^(5,9,18)

1. Peroxidación lipídica

Los lípidos son responsables de la fluidez a nivel de las capas de la membrana y de los cambios que ocurren durante la capacitación en el tracto reproductor femenino.⁽⁵⁾ Cuando los niveles de ROS dentro de la célula son altos, las ROS atacarán los PUFA, provocando una cascada de reacciones químicas en la vía de la LPO.⁽²³⁾ Aproximadamente el 50% de los ácidos grasos en los espermatozoides humanos están compuestos de DHA con cadenas de 22 carbono y seis enlaces cis dobles. Se cree que el DHA desempeña un papel importante en la regulación de la espermatogénesis y fluidez de la membrana.⁽²⁴⁾ A medida que la cascada de LPO avanza en el espermato, casi el 60% del ácido graso se pierde de la membrana, afectando su función al disminuir su fluidez, aumentando la permeabilidad no específica a los iones e inactivando los receptores y enzimas unidos a la membrana. La LPO es una reacción de auto-propagación autocatalítica asociado con la fertilización anormal.

2. Daño al ADN

Las roturas en el ADN (en una o ambas hebras) pueden ser la fuente de las diferencias en el potencial reproductivo entre hombres fértiles e infértiles.⁽²⁵⁾

Se ha informado que la cromatina en el núcleo del espermatozoide es vulnerable al daño oxidativo, lo que conlleva a modificaciones y fragmentación del ADN.⁽²⁵⁾ La cromatina de los espermatozoides humanos tiene una estructura altamente condensada y organizada. Durante el proceso de espermiogénesis, la cromatina del espermatozoide sufre una serie de modificaciones en las que las histonas se reemplazan con proteínas de transición y, posteriormente, protaminas. Las cadenas de ADN son condensadas por las protaminas y forman la unidad básica de empaquetamiento de la cromatina espermática denominada toroide. Los toroides se compactan adicionalmente mediante enlaces cruzados disulfuro intra e intermoleculares. Esta compactación del ADN y organización de la cromatina ayudan a proteger los espermatozoides del daño oxidativo, haciéndolos particularmente resistente a los daños del ADN. Sin embargo, en algunos casos donde existe una mala compactación y una protaminación incompleta de la cromatina espermática, el ADN es más vulnerable al estrés oxidativo y produce sitios con deleciones, mutaciones con cambio en el marco de lectura, enlaces cruzados de ADN y reordenamientos cromosómicos. El ADN dañado se ha observado en testículos, epidídimo, y eyaculado de espermatozoides humanos.⁽²⁶⁾ El daño a simples hebras es resultado directo del daño oxidativo al ADN espermático, mientras que la rotura de la doble hebra puede surgir por la exposición a productos de la LPO. Cuando el ADN es mínimamente dañado, los espermatozoides pueden sufrir autoreparación y potencialmente recuperar la capacidad de fertilizar el oocito y proceder con el desarrollo. De hecho, el oocito también es capaz de reparar el ADN dañado del espermatozoide. En los casos en que la maquinaria de reparación de oocitos no sea suficiente para reparar el daño del ADN, el embrión puede no desarrollarse o implantarse en el útero y puede abortarse naturalmente. En otros casos, el oocito puede reparar con éxito las roturas de la cadena de ADN espermática antes del inicio de la primera división, produciendo así descendencia normal. Se ha informado que el 80% de las aberraciones cromosómicas estructurales son de origen paterno en los seres humanos. El daño del ADN es un factor que contribuye a la apoptosis, a la inadecuada tasa de fertilización, a la alta frecuencia de aborto involuntario, y la morbilidad en la descendencia.⁽⁵⁾

3. Apoptosis

Otra teoría con respecto al daño del ADN espermático y la fertilización alterada es la de la apoptosis fallida. Durante el desarrollo temprano, la apoptosis es importante en la ontogenia de la línea germinal como medio para regular la proporción de células germinales en las células de Sertoli. En la edad adulta, la apoptosis desempeña un papel fundamental en la destrucción selectiva de las espermatogonias premeióticas durante la primera etapa de la espermatogénesis mediante la prevención de la sobreproducción de células germinales de los túbulos seminíferos en respuesta a las ROS. Durante este proceso, el eyaculado humano expresa varios marcadores apoptóticos que inician la apoptosis, algunos de los cuales incluyen Fas, fosfatidilserina (PS), Bcl-X1 y p53. Fas es una proteína de membrana tipo I que

pertenece a la familia de receptores del factor de crecimiento de necrosis tumoral y es secretada por las células de Sertoli. Se plantea que los espermatozoides maduros de pacientes infértiles con aumento de los niveles de ROS tienen niveles significativamente más altos de apoptosis que espermatozoides maduros de hombres no infértiles.⁽²⁷⁾

PREVENCIÓN Y MANEJO DE ESTRÉS OXIDATIVO

Como se mencionó anteriormente, existen mecanismos innatos e intrínsecos para evitar que se produzca estrés oxidativo en varones sanos. Sin embargo, en los casos en que estas defensas naturales no logran mantener el equilibrio entre las ROS y los antioxidantes, se pueden tomar medidas para mejorar el estrés oxidativo resultante, tales como cambios de estilos de vida y suplementación con antioxidantes (enzimáticos y no enzimáticos).

1. Prevención del estrés oxidativo

En los varones sanos, el ADN espermático está protegido del estrés oxidativo por dos mecanismos fundamentales. En primer lugar, el ADN está estrechamente enrollado y empaquetado en la cromatina de tal manera que el material genético se mínimamente expuesto al ataque de las ROS.⁽²⁸⁾ En segundo lugar, los antioxidantes naturales del plasma seminal y los espermatozoides ayudan a minimizar la producción de ROS a niveles normales. Algunos antioxidantes naturales incluyen enzimas como la catalasa y superóxido dismutasa, así como compuestos no enzimáticos como carotenoides y vitaminas C y E. Estos antioxidantes reaccionan y neutralizan las ROS, ayudando a prevenir la aparición de estrés oxidativo preservando así la función de los espermatozoides.⁽²⁹⁾ Los espermatozoides también contienen antioxidantes como la lactoferrina y coenzima Q10.⁽³⁰⁾ Un tercer mecanismo de protección menos mencionado es el de los prostasomas de la próstata. La presencia de prostasomas en el plasma seminal induce la disminución de la capacidad de los neutrófilos para producir radicales superóxido.⁽³⁰⁾

Para permanecer saludable, una cantidad suficiente de antioxidantes debe ser consumida en la dieta para evitar que se produzcan estrés oxidativo.⁽³⁰⁾ En algunos pacientes que sufren de infertilidad, puede existir o bien sobreproducción de ROS o baja producción de antioxidantes, que interrumpe el equilibrio intrínseco y resulta en un desbalance del estrés oxidativo.

2. El control del estrés oxidativo

En el manejo de estrés oxidativo, el primer paso es identificar la causa subyacente del desequilibrio y tratarla. Por ejemplo, las infecciones por clamidia pueden ser tratados con antibióticos y medicamentos antiinflamatorios, mientras que el varicocele puede ser corregido por cirugía. El tratamiento antioxidante se puede usar para complementar la acción de los antioxidantes naturales y aumentar la capacidad del plasma seminal de combatir el estrés oxidativo.⁽³¹⁾

La siguiente sección explora los diferentes métodos, incluyendo los cambios de estilo de vida y los suplementos antioxidantes, que pueden ser empleados para ayudar a reducir estrés oxidativo.

1) Cambios de estilo de vida

La modernización de la sociedad ha dado lugar al aumento de conductas negativas, incluyendo entre otros, el tabaquismo, el abuso de sustancias, la obesidad y una dieta desequilibrada. Todos ellos han sido demostrado que contribuyen al estrés oxidativo, y por tanto, minimizando tal comportamiento perjudicial es probable mejorar el desequilibrio del estrés oxidativo.⁽⁵⁾

También se reconoce que la exposición al calor, la contaminación, las toxinas y metales pesados juegan un papel en el desarrollo del estrés oxidativo. Además, cualquier actividad que pueda causar aumento de la temperatura del escroto, tales como baños calientes, saunas, largos períodos de conducción y horas de oficina así como el sedentarismo deben ser evitadas. Por último, el uso de medios de protección adecuados y ventilación deben garantizarse en los lugares de trabajo para limitar la exposición a cualquier producto químico o vapor que puede causar estrés oxidativo.^(5,32)

La realización de estos cambios de estilo de vida puede contribuir a reducir la producción de ROS y ayudar a corregir el desequilibrio que causa el estrés oxidativo.

2) Antioxidantes

Otra de las medidas preventivas a utilizar es la suplementación con antioxidantes. Los antioxidantes funcionan deteniendo la cadena de reacción oxidativa, o reduciendo la formación de ROS.⁽⁵⁾ Los antioxidantes se pueden dividir en dos tipos atendiendo a la base de sus acciones: (1) antioxidantes quelantes de metales o proteínas de unión, tales como lactoferrina y transferrina, que impiden la formación de ROS; y (2) antioxidantes de lavado, como las vitaminas C y E, que eliminan las ROS ya existentes.⁽³³⁾

Los antioxidantes trabajan cooperativamente, y por lo tanto, es extremadamente difícil medir el efecto individual de cada uno. Esto apoya la teoría que plantea que una combinación adecuada de antioxidantes con sus diferentes perfiles neutralizará cualquier ROS en su proximidad, por lo tanto, lo que resultara en un efecto aditivo sobre la disminución en el nivel de estrés oxidativo global del organismo.^(5,33)

Para el propósito de esta revisión, los antioxidantes se clasifican como enzimáticos y no enzimáticos. Algunos antioxidantes enzimáticos, u oxidantes naturales, incluyen el glutatión reductasa (GSH), SOD y la catalasa, mientras que algunos antioxidantes no enzimáticos incluyen las vitaminas C, E, y B; carotenoides; carnitinas; cisteínas, pentoxifilina, metales, taurina, hipotaurina, y albúmina. Los oxidantes no enzimáticos se adquieren a partir de frutas o verduras que contienen los suplementos.⁽³³⁾

A los efectos de esta revisión se profundizará en el efecto antioxidante que tienen algunas vitaminas, como la E y C, así como de otros antioxidantes de eficacia conocida.

- Vitamina E

La vitamina E (α -tocoferol) es un antioxidante que se encuentran en la membrana celular del esperma y actúa mediante la neutralización de H_2O_2 y eliminación de radicales libres, por lo tanto, detiene reacciones en cadena que producen peróxidos lipídicos y por ende protege la membrana de los daños inducida por ROS. Además, mejora la actividad de otros oxidantes de barrido. De esta manera, la vitamina E ayuda a preservar tanto la motilidad como la morfología espermática.^(5,33,34)

- Vitamina C

La vitamina C (ácido ascórbico) es otro antioxidante que rompe la cadena que juega un papel importante (hasta 65%) en la lucha contra OS en el plasma seminal. Reacciona con el OH^\cdot , O_2^\cdot , y H_2O_2 en el fluido extracelular, protegiendo así la viabilidad del esperma y su motilidad. Sin embargo, la vitamina C por si sola es una débil eliminadora de ROS en la membrana celular y, por lo tanto, casi no tiene efecto dentro de la célula.^(5,33)

- VIMANG®

El VIMANG® es un extracto acuoso proveniente de la corteza de especies seleccionadas de *Mangifera indica* Linnaeus (mango), reconocido como un potente antioxidante, cuyo ingrediente activo consiste en una mezcla de polifenoles, terpenoides, azúcares libres, ácidos grasos, polialcoholes y microelementos. La composición particular de esta mezcla, donde se destaca la presencia de polifenoles (40-60 %), es lo que le imparte propiedades únicas como suplemento nutricional antioxidante. Los estudios químico-analíticos, farmacológicos y toxicológicos, tanto del ingrediente activo como de las formulaciones, permiten asegurar que es un producto de eficacia comprobada en la infertilidad y un número importante de patologías.^(35,36)

La mangiferina; componente mayoritario de la mezcla, además de ejercer su efecto protector por la acción quelante de hierro, es capaz de secuestrar radicales (OH^\cdot , $HOCl$), al igual que los ácidos grasos poliinsaturados presentes en la mezcla. Además, la aglicona que se produce tras la hidrólisis de la mangiferina (noratiriol) durante su transporte en plasma, tiene un potente efecto en la captación de oxígeno singlete [1O_2], especie con gran capacidad oxidante sobre los lípidos de membrana.^(35,36)

El selenio (Se) presente en las formulaciones VIMANG® posee un efecto quimiopreventivo importante, su contenido llega a alcanzar la dosis diaria recomendada como suplemento nutricional (250 μg). Este actúa también como un cofactor de la glutatión peroxidasa (GPx), enzima que participa en los mecanismos endógenos de reparación del daño oxidativo. De ahí que este elemento cumpla la doble función de prevenir y reparar los daños causados por especies reactivas.^(35,36)

Por otra parte, la presencia de cobre (Cu) y zinc (Zn) complementa las acciones preventiva y reparadora del VIMANG®. Estos son cofactores de la enzima superóxido dismutasa (SOD) y otras metaloenzimas, que intervienen en la defensa antioxidante del organismo.^(35,36)

- Espirulina

La espirulina es un alga cianofícea constituye una fuente de nutrientes como: proteínas (entre el 65 y 70 %, con todos los aminoácidos esenciales, a diferencia de la carne que posee el 22 % de proteínas); lípidos (abundantes ácidos grasos esenciales, como el ácido gammalinoleico, precursor de la síntesis de la prostaglandina); las vitaminas tiamina (vit B1), riboflavina (vit B2), niacina (vit B3), ácido pantoténico (vit B5) piridoxina (vit B6), biotina (vit B8), ácido fólico, inositol, cobalamina (vit B12), tocoferol (vit E); y minerales (potasio, calcio, zinc, magnesio, manganeso, selenio, hierro y fósforo). La espirulina tiene una reconocida acción antitumoral, hipolipemiante y antioxidante.^(37,38)

3) Cirugía

El varicocele se refiere a la dilatación anormal y elongación del plexo venoso pampiniforme alrededor del cordón espermático. La cirugía correctiva, que implica la oclusión de las venas dilatadas, puede realizarse en hombres subfértiles o los hombres que sufren de dolores y molestias testiculares). Esto se ha demostrado que disminuye los niveles de ROS en el semen, protegiendo así la membrana de los espermatozoides y el daño oxidativo del ADN. La reparación quirúrgica también mejora otros biomarcadores de la infertilidad, incluyendo los parámetros del espermatozoides y las tasas de embarazo.⁽³⁹⁾

Conclusiones

El estrés oxidativo ha sido considerado un importante factor que contribuye a la infertilidad masculina. Los estudios han demostrado que las concentraciones bajas y controladas de ROS juegan un papel importante en procesos fisiológicos normales tales como la capacitación espermática, hiperactivación, reacción acrosómica, y los procesos de señalización para garantizar la fertilización apropiada. Por otra parte, existe una creciente evidencia de que un aumento en el estrés oxidativo entorpece seriamente la función espermática. Estas deficiencias han dado como resultado la infertilidad masculina a través de mecanismos que implican la inducción de daño peroxidativo a la membrana plasmática del espermatozoide, daño en el ADN, y la apoptosis. Las ROS deben mantenerse en niveles apropiados para asegurar la función fisiológica correspondiente y la prevención de daño patológico a los espermatozoides. Cuando se altera el equilibrio natural entre ROS y los antioxidantes, la combinación de los cambios de estilo de vida con la suplementación con antioxidantes pueden mejorar los resultados de salud del paciente.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Evgeni E, Charalabopoulos K, Asimakopoulos B. Human Sperm DNA Fragmentation and its Correlation with Conventional Semen Parameters. *J Reprod Infertil*. 2014 Jan-Mar; 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;31:235–236. 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;19:638–659. 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*. [Internet]. 2014 [acceso: 21 feb 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;14:243–258. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18281241>
7. Liu Y, O'Flaherty C. *In vivo* oxidative stress alters thiol redox status of peroxiredoxin 1 and 6 and impairs rat sperm quality. *Asian J Androl*. 2017 Jan-Feb; 19(1): 73–79. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5227679/pdf/AJA-19-73.pdf>
8. Chen SJ, Allam JP, Duan YG, Haidl G. Influence of reactive oxygen species on human sperm functions and fertilizing capacity including therapeutical approaches. *Arch Gynecol Obstet*. 2013;288:191–199. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23543240>
9. Sabeti P, Pourmasumi S, Rahiminia T, Akyash F, Talebi AR. Etiologies of sperm oxidative stress. *Int J Reprod Biomed (Yazd)*. 2016 Apr; 14(4): 231–240. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4918773/pdf/ijrb-14-231.pdf>
10. Agarwal A, Mulgund A, Alshahrani S, Assidi M, Abuzenadah AM, Sharma R, et al. Reactive oxygen species and sperm DNA damage in infertile men presenting with low level leukocytospermia. *Reprod Biol Endocrinol*. 2014; 12: 126. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4292986/pdf/12958_2014_Article_1295.pdf

11. Rengan AK, Agarwal A, van der Linde M, du Plessis SS. An investigation of excess residual cytoplasm in human spermatozoa and its distinction from the cytoplasmic droplet. *Reprod Biol Endocrinol*. 2012;10:92. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3551780/>
12. Pastuszak AW, Wang R. Varicocele and testicular function. *Asian J Androl*. 2015 Jul-Aug; 17(4): 659–667. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4492060/pdf/AJA-17-659.pdf>
13. Cho CL, Esteves SC, Agarwal A. Novel insights into the pathophysiology of varicocele and its association with reactive oxygen species and sperm DNA fragmentation. *Asian J Androl*. 2016 Mar-Apr; 18(2): 186–193. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4770484/pdf/AJA-18-186.pdf>
14. Santana VP, Miranda-Furtado CL, de Oliveira-Gennaro FG, dos Reis RM. Genetics and epigenetics of varicocele pathophysiology: an overview. *J Assist Reprod Genet*. 2017 Jul; 34(7): 839–847. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5476544/pdf/10815_2017_Article_931.pdf
15. Kimura M, Nagao K. Role of varicocele repair for male infertility in the era of assisted reproductive technologies. *Reprod Med Biol*. 2014 Oct; 13(4): 185–192. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5904760/pdf/RMB2-13-185.pdf>
16. Kivrak EG, Yurt KK, Kaplan AA, Alkan I, Altun G. Effects of electromagnetic fields exposure on the antioxidant defense system. *J Microsc Ultrastruct*. 2017;5(4):167–176. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6025786/>
17. Cui X, Jing X, Wu X, Wang Z, Li Q. Potential effect of smoking on semen quality through DNA damage and the downregulation of Chk1 in sperm. *Mol Med Rep*. 2016 Jul; 14(1): 753–761. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4918538/pdf/mmr-14-01-0753.pdf>
18. Opuwari CS, Henkel RR. An Update on Oxidative Damage to Spermatozoa and Oocytes. *Biomed Res Int*. 2016; 2016: 9540142. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4749785/pdf/BMRI2016-9540142.pdf>
19. Kiziler AR, Aydemir B, Onaran I, Alici B, Ozkara H, Gulyasar T, et al. High levels of cadmium and lead in seminal fluid and blood of smoking men are associated with high oxidative stress and damage in infertile subjects. *Biol Trace Elem Res*. 2007;120:82–91. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17916958>
20. Ho SM, Cheong A, Adgent MA, Veevers J, Suen AA, Tam NNC, et al. Environmental Factors, Epigenetics, and Developmental Origin of Reproductive

- Disorders. *Reprod Toxicol*. 2017 Mar; 68: 85–104. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5233640/pdf/nihms804934.pdf>
21. Komiya A, Kato T, Kawauchi Y, Watanabe A, Fuse H. Clinical Factors Associated with Sperm DNA Fragmentation in Male Patients with Infertility. *ScientificWorldJournal*. 2014; 2014: 868303. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4137616/pdf/TSWJ2014-868303.pdf>
 22. Jin SK, Yang WX. Factors and pathways involved in capacitation: how are they regulated? *Oncotarget*. 2017 Jan 10; 8(2): 3600–3627. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/pmc5356907/>
 23. Champroux A, Torres-Carreira J, Gharagozloo P, Drevet JR, Kocer A. Mammalian sperm nuclear organization: resiliencies and vulnerabilities. *Basic Clin Androl*. 2016; 26: 17. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5175393/pdf/12610_2016_Article_44.pdf
 24. Martínez-Soto J.C., Domingo J.C., Cordobilla B., Nicolás M., Fernández L., Albero P. Dietary supplementation with docosahexaenoic acid (DHA) improves seminal antioxidant status and decrease sperm DNA fragmentation. *Syst Biol Reprod Med*. 2016;62:387–389. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27792396>
 25. Zribi N, Chakroun NF, Elleuch H, Abdallah FB, Ben Hamida AS, Gargouri J, et al. Sperm DNA fragmentation and oxidation are independent of malondialdehyde. *Reprod Biol Endocrinol*. 2011;9:47. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3098153/>
 26. O'Flaherty C. Iatrogenic genetic damage of spermatozoa. *Adv Exp Med Biol*. 2014; 791: 117–135. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5489334/pdf/nihms6435.pdf>
 27. 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; 13: 35. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4455614/pdf/12958_2015_Article_28.pdf
 28. Lampiao F. Free radicals generation in an in vitro fertilization setting and how to minimize them. *World J Obstet Gynecol*. 2012;1:29–34. Disponible en: <https://www.wjnet.com/2218-6220/full/v1/i3/29.htm>
 29. Sharma RK, Agarwal A. Role of reactive oxygen species in male infertility. *Urology*. 1996;48:835–850. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8973665/>
 30. Intasqui P, Camargo M, del Giudice PT, Spaine DM, Carvalho VM, Cardozo KHM, et al. Unraveling the sperm proteome and post-genomic pathways

associated with sperm nuclear DNA fragmentation. J Assist Reprod Genet. 2013 Sep; 30(9): 1187–1202. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3800528/pdf/10815_2013_Article_54.pdf

31. Barratt CLR, Björndahl L, de Jonge CJ, Lamb DJ, Martini FO, McLachlan R, et al. The diagnosis of male infertility: an analysis of the evidence to support the development of global WHO guidance—challenges and future research opportunities. Hum Reprod Update. 2017 Nov; 23(6): 660–680. Disponible en: <https://academic.oup.com/humupd/article/23/6/660/3979420>
32. Montgomery GW, Zondervan KT, Nyholt DR. The future for genetic studies in reproduction. Mol Hum Reprod. 2014 Jan; 20(1): 1–14. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3867979/pdf/gat058.pdf>
33. Agarwal A, Roychoudhury S, Bjugstad KB, Cho CL. Oxidation-reduction potential of semen: what is its role in the treatment of male infertility? Ther Adv Urol. 2016 Oct; 8(5): 302–318. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5004233/pdf/10.1177_1756287216652779.pdf
34. Cho CL, Agarwal A. Role of sperm DNA fragmentation in male factor infertility: A systematic review. Arab J Urol. 2018 Mar; 16(1): 21–34. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5922225/pdf/main.pdf>
35. Martínez Sánchez M, Delgado Hernández R, Garrido Garrido G, Guevara García M, García Rivera D, Paéz Betancourt E, et al. Vimang. [Monografía en internet]. 2003. Disponible en: <http://www.sld.cu/sitios/mednat/docs/vimang.pdf>
36. Marquetti Hernández A, Cordero Sánchez T. VIMANG®: efectos antioxidantes in vitro e in vivo. Rev Cubana Invest Bioméd. 2007;26(1). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-03002007000100006&lng=es.
37. del Valle Pérez LO, Socarrás Ferrer BB, Marsán Suárez V, Torres Leyva I, Sánchez Segura M, Cos Padrón Y, et al. Efecto *in vitro* de la espirulina sobre los linfocitos humanos de donantes sanos y pacientes con inmunodeficiencia celular. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter. 2008;24(1). Disponible en: http://scieloprueba.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892008000100005&lng=es&nrm=iso
38. Sera Blanco RA, García Díaz M. La increíble espirulina. Medimay. 2017;24(1). Disponible en: <http://medimay.sld.cu/index.php/rcmh/article/view/1045>
39. Pastuszak AW, Wang R. Varicocele and testicular function. Asian J Androl. 2015 Jul-Aug; 17(4): 659–667. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4492060/pdf/AJA-17-659.pdf>