



Artículo de revisión

Micronutrientes en el tratamiento de la infertilidad masculina idiopática

Micronutrient supplementation to treat idiopathic male infertility

Jorly Mejía-Montilla MD^a
Nadia Reyna-Villasmil MD^a
Eduardo Reyna-Villasmil MD^b
Andreina Ramírez-Fernández MD^a

^a Facultad de Medicina. La Universidad del Zulia, Maracaibo, Venezuela.

^b Hospital Central "Dr. Urquinaona", Maracaibo, Venezuela.

RESUMEN

Introducción: la evidencia sobre la asociación entre dieta y fertilidad humana ha aumentado en forma exponencial en la última década, lo que ha permitido identificar algunos hallazgos claros. La infertilidad masculina es un problema común que está incrementando. Aunque algunos pacientes tienen causas hormonales anatómicas o funcionales reconocidas, la etiología exacta en un gran número de casos es desconocida. **Discusión:** en diferentes condiciones de infertilidad masculina, generalmente asociadas a anomalías morfofuncionales de los espermatozoides, existen pruebas claras de daño celular causados por el estrés oxidativo. En las últimas 5 décadas, varias investigaciones han intentado comprobar si la suplementación de micronutrientes puede tener efectos positivos en los parámetros cualitativos/cuantitativos del semen y la frecuencia de embarazo. Las vitaminas C y E, junto con la L-carnitina, han demostrado ser eficaces. Sin embargo, otros micronutrientes han sido menos estudiados. **Conclusiones:** existe la necesidad de realizar más investigaciones con estudios controlados aleatorios para confirmar la eficacia y seguridad de los suplementos antioxidantes en el tratamiento médico de la infertilidad masculina idiopática. El objetivo de esta revisión fue evaluar los efectos de los micronutrientes en el tratamiento de la infertilidad masculina.

Palabras clave: micronutrientes; infertilidad masculina; estrés oxidativo.

© 2023 Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud - FUCS.

Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:
Fecha recibido: septiembre 8 de 2020
Fecha aceptado: septiembre 29 de 2021

Autor para correspondencia:
Dra. Jorly Mejía
jorlymm@hotmail.com

DOI
10.31260/Repert Med Cir.01217372.1042

ABSTRACT

Introduction: in the last decade, evidence of a relation between diet and human fertility has exponentially increased, allowing the identification of some clear outcomes. Male infertility is an increasing common concern. Although some patients have known anatomical, hormonal or functional disorders, the exact etiology remains unknown in a great number of cases. *Discussion:* in different types of male infertility, generally associated with abnormalities in sperm morphology or function, there is clear evidence of cell damage caused by oxidative stress. In the last 5 decades, several research studies have aimed to demonstrate if micronutrient supplementation may have a positive effect on qualitative/quantitative semen parameters and pregnancy rate. Vitamins C and E, together with L-carnitine, have shown to have a positive effect. However, other micronutrients have been studied to a lesser extent. *Conclusions:* further research by means of randomized controlled trials is required to confirm the efficacy and safety of antioxidant supplements to medically treat idiopathic male infertility. The objective of this review was to evaluate the effects of micronutrients in the treatment of male infertility.

Key words: micronutrients; male infertility; oxidative stress.

© 2023 Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud - FUCS.

This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

INTRODUCCIÓN

La infertilidad es un problema común que afecta a una de cada seis parejas. La Organización Mundial para la Salud (OMS) la define como “incapacidad de una pareja sexualmente activa de lograr un embarazo en un periodo de 12 meses sin usar anticonceptivos”.¹ Se considera que la incidencia global es de cerca de 13% a 18%, siendo la masculina el 50%.²⁻⁴

Existe evidencia científica que apoya la idea de que los recuentos espermáticos han disminuido de manera considerable en la población masculina en los últimos 50 años. En un análisis de estudios que evaluaron los contajes promedios de espermatozoides y el volumen del líquido seminal promedio, se observó disminución significativa en la densidad media de espermatozoides de 58%. El volumen del líquido seminal disminuyó en 20% en el mismo periodo de tiempo.^{5,6} Otros informes también encontraron que la calidad del semen se redujo en los últimos 20 años.⁷⁻⁹ Debido a que la baja en la producción de esperma es relativamente reciente, se debe considerar que la combinación de factores ambientales, estilo de vida y hábitos dietéticos podría interferir con el proceso de espermatogénesis.

El manejo de la infertilidad masculina comienza con la identificación de los factores causales. La etiología incluye los ambientales, defectos adquiridos o del desarrollo de los testículos, la próstata y el esperma, enfermedades sistémicas y causas hormonales e idiopáticas.¹⁰ La incidencia de infertilidad por etiología se muestra en la **tabla 1** y las causas conocidas de infertilidad masculina se ven en la **tabla 2**.

Las pautas de la Organización Mundial de la Salud especifican que el volumen mínimo de esperma debe ser 1,5 mL, con 15 millones de espermatozoides/mL. Al menos 40% deben ser móviles y 4% de morfología normal. Sin embargo, estos son valores de cortes referenciales y no existe un umbral exacto bajo el cual estos valores puedan

considerarse anormales. También se ha observado gran fluctuación en relación con la abstinencia sexual, así como las condiciones, hora y época de recolección de la muestra de espermatozoides.¹¹ El análisis del producto de la eyaculación ha sido estandarizado por la OMS y se ha propagado por el trabajo continuo y la publicación del Manual de Laboratorio para la interacción del semen-moco cervical.¹ El consenso es que el estudio moderno de los espermatozoides debe seguir estas pautas sin excepción (**tabla 3**).

Aunque diferentes informes han sugerido el beneficio potencial de la suplementación de micronutrientes en la infertilidad masculina idiopática, muchos estudios no muestran ningún tipo de efecto. La mayoría no tienen diseño al azar, controlado con placebo o doble ciego, lo que dificulta la diferenciación de los verdaderos efectos positivos. El tamaño pequeño de las muestras y las diferentes poblaciones masculinas también aumentan la dificultad para comparar los estudios. Por lo tanto, el objetivo de esta revisión fue evaluar los efectos de la suplementación de diferentes micronutrientes para el tratamiento de la infertilidad masculina.

Tabla 1. Incidencia de infertilidad por causa

Distribución de etiología	Porcentaje
Varicocele	12,3
Infección urogenital	6,2
Factores inmunológicos	3,1
Factores adquiridos	2,6
Anomalías congénitas	2,1
Alteraciones endocrinas	0,6
Otras anomalías	3,0
Anomalías seminales o ausencia de causa demostrable	70,1

Fuente: los autores.

Tabla 2. Causas conocidas de infertilidad masculina

Problemas de producción	<ul style="list-style-type: none"> • Causas cromosómicas o genéticas • Testículo no descendido (fallo del testículo para descender al nacer) • Infecciones • Torsión testicular • Calor • Varicocele • Drogas y productos químicos • Causa desconocida
Bloqueo del transporte	<ul style="list-style-type: none"> • Infecciones • Problemas relacionados con la próstata • Ausencia de conductos deferentes • Vasectomía
Anticuerpos espermáticos	<ul style="list-style-type: none"> • Lesión por infección del epidídimo • Causa desconocida
Problemas sexuales (erección y problemas de eyaculación)	<ul style="list-style-type: none"> • Eyaculación retrógrada y prematura • Fallo de la eyaculación • Relaciones sexuales infrecuentes • Lesión de la médula espinal • Cirugía de próstata • Daño neurológico • Algunos medicamentos
Problemas hormonales	<ul style="list-style-type: none"> • Tumores hipofisarios • Ausencia congénita de LH/FSH (problemas hipofisarios desde el nacimiento) • Abuso de esteroides anabólicos (androgénico)

Fuente: los autores.

Tabla 3. Valores del límites inferiores de referencia para el análisis del semen¹

	Límite inferior de referencia
Volumen	Igual o mayor 1,5 mL.
pH	Mayor o igual a 7,2
Licuefacción	Total a los 60 minutos
Color	Blanco opalescente
Concentración de espermatozoides	Igual o mayor de 15 millones/mL
Número total de espermatozoides	Igual o mayor de 39 millones / eyaculado
Motilidad	Igual o mayor de 32% con motilidad progresiva
Morfología	4% de la silueta y forma normal determinado por los criterios de Kruger y Menkfeld
Viabilidad	Igual o mayor de 58% de los espermatozoides
Leucocitos	Menor de 1 106/mL
Prueba de reacción mezclada de antiglobulinas	Menos del 50% de espermatozoides unidos a partículas

Fuente: los autores.

METODOLOGÍA DE LA BÚSQUEDA DE LA INFORMACIÓN

Entre julio y diciembre 2019 se examinaron bases electrónicas de datos de literatura científica biomédica (UP To DATE, OVIDSP, ScienceDirect, SciELO y PUBMED) para investigar los artículos elegibles en los últimos 40 años (1978 - 2018), que trataran el tema sobre suplementación de diferentes micronutrientes para el tratamiento de la infertilidad masculina. Los términos de búsqueda empleados fueron: “micronutrientes”, “infertilidad masculina”, “especies reactivas de oxígeno”, “estrés oxidativo”, “licopeno”, “coenzima Q10”, “L-carnitina”, “zinc”, “vitamina C”, “vitamina E”, “vitamina B12” y “carotenoides”. Se incluyeron todos los artículos en inglés y en español. Se escogieron para la revisión los estudios realizados en humanos, animales y cultivos celulares en idioma inglés y español. Muchas de las bases biológicas de los posibles efectos de los micronutrientes han sido reportadas en los últimos 50 años y se incluyeron dado que los aportes son relevantes y siguen vigentes para la revisión del tema.

PAPEL DE LAS ESPECIES REACTIVAS DE OXÍGENO EN LA INFERTILIDAD MASCULINA

El estrés oxidativo y su daño resultante han sido implicados en los procesos de diferentes enfermedades. Las especies reactivas de oxígeno (ERO) son ubicuas y se presentan en todas los metabolismos aeróbicos provenientes de fuentes tanto exógenas como endógenas. Estas son reactivas y dañan con facilidad la molécula biológica incluida el ADN. La célula espermática humana tiene la capacidad de generar ERO e iniciar la peroxidación de los ácidos grasos insaturados en la membrana plasmática del espermatozoide. La difusión limitada de estas moléculas es consistente con su papel fisiológico en eventos biológicos claves como reacción de acrosoma e hiperactivación. El daño oxidativo inducido por ERO, en particular el peróxido de oxígeno y el anión superóxido, son causa importante de alteraciones en la función del espermatozoide en casos de infertilidad masculina.¹²

Los radicales libres son un grupo de moléculas químicas altamente reactivas con uno o más electrones no apareados que pueden modificar en forma oxidativa a las biomoléculas con las que se encuentran. Reaccionando casi de inmediato con cualquier sustancia en su área circundante, comienzan una reacción en cadena que conduce al daño celular.¹³ El anión superóxido, el radical hidroxilo y el peróxido de hidrógeno son las principales especies de oxígeno reactivo presentes en el líquido seminal. Las células que viven en condiciones aeróbicas requieren oxígeno para mantener la vida; sin embargo, los metabolitos como los ERO, pueden modificar las funciones celulares y poner en peligro la supervivencia celular.¹⁴

Las ERO pueden tener efectos tanto benéficos como perjudiciales sobre los espermatozoides. El equilibrio entre la producción y las cantidades extraídas en cualquier momento determinan si una función espermática puede ser promovida o comprometida. El plasma seminal confiere cierta protección contra el daño, ya que contiene catalasa y superóxido dismutasa, enzimas que neutralizan sus efectos.¹²

Las células germinales masculinas en varias etapas de diferenciación tienen el potencial de generar especies de oxígeno reactivo y se necesitan niveles fisiológicos bajos para regular la capacitación de los espermatozoides, la reacción de acrosoma y la fusión espermatozoide-ocito.¹⁵ Para mantener la función celular normal, el exceso de especies de oxígeno reactivo debe ser inactivado continuamente por los antioxidantes del plasma seminal. Estos bloquean la formación de nuevas especies de oxígeno reactivo o actúan eliminando las moléculas ya generadas.¹⁶ En hombres sanos existe un delicado equilibrio entre las especies de oxígeno reactivo fisiológicas y los antioxidantes en el tracto reproductivo masculino.¹⁷

MOTILIDAD ESPERMÁTICA

Las concentraciones seminales excesivamente altas de ERO tienen efectos tóxicos significativos tanto en la calidad como en la función del espermatozoide. La disminución de la motilidad, la reacción defectuosa del acrosoma y la pérdida de fertilidad se asocian con el aumento de estas en el líquido seminal. La producción, naturaleza, cantidad y duración de la exposición a las ERO determinan la disfunción de las células espermáticas. Además, la extensión del daño también depende de factores ambientales circundantes, como tensión y temperatura del oxígeno, así como concentraciones de componentes moleculares como iones, proteínas y enzimas neutralizadoras. Se ha demostrado que bajas concentraciones de peróxido de hidrógeno suprimen la competencia del esperma humano durante la fusión los oocitos.¹⁸

La disminución de la motilidad de los espermatozoides es resultado de una cascada de eventos que incluyen la peroxidación lipídica de la membrana plasmática, que finalmente afecta la fosforilación de proteínas y la motilidad de los espermatozoides. Por lo tanto, disminuir el estrés oxidativo es fundamental en el manejo de la infertilidad.¹⁸

DAÑO A LA CROMATINA DEL ESPERMA

Las bases y esqueletos de fosfodiéster del ADN pueden experimentar daño peroxidativo. Las caspasas inducidas por radicales de oxígeno y las vías de las endonucleasas se han propuesto como una causa potencial del daño.¹⁹ Se encontró que los pacientes con marcado estrés oxidativo en el líquido seminal tenían espermatozoides con múltiples roturas de cadenas de ADN.²⁰ El ADN del espermatozoide

suele estar protegido por su organización compacta y por los antioxidantes en el líquido seminal. Los espermatozoides son incapaces de reparar el ADN y dependen del oocito para su reparación después de la fertilización; sin embargo el conocimiento sobre el proceso sigue siendo limitado.²¹ La exposición a ERO puede dar como resultado la modificación de la base del ADN, producción de sitios libres, deleciones, cambios de marco, reticulaciones del ADN y aberraciones cromosómicas.¹⁴ La 8-hidroxi-2-desoxiguanosina es un biomarcador que puede determinar la extensión del daño en el ADN inducido por ERO. Se ha demostrado que los espermatozoides humanos expresan receptores de hidrocarburos arilo, lo que proporciona un mecanismo mediante el cual dioxinas ambientales, hidrocarburos aromáticos policíclicos y bifenilos polihalogenados podrían afectar directamente la función espermática. Además del efecto dañino a todos los componentes del esperma, las ERO tienen efectos adversos potenciales sobre el ADN nuclear de los espermatozoides. El daño relacionado al estrés oxidativo de los espermatozoides no funcionales es muy relevante.²²

Las ERO pueden promover apoptosis, un proceso en el cual el cuerpo elimina células viejas y senescentes,¹⁴ lo que lleva a una disminución de la concentración de espermatozoides.²³ Se ha demostrado que las concentraciones de caspasas, proteasas involucradas en la apoptosis, se correlacionaron con las concentraciones de ERO, lo que implicaría mayor apoptosis en los espermatozoides maduros.²⁴

La técnica de inyección intracitoplásmica de espermatozoides, una terapia eficaz para la infertilidad masculina grave, evita la mayoría de las deficiencias del tracto reproductivo, pero el estrés oxidativo puede causar defectos en el ADN de los espermatozoides. Por lo anterior, es importante identificar y tratar el daño del ADN con antioxidantes antes de planificar cualquier procedimiento de fertilización in vitro, ya que este daño es perjudicial para los resultados de los procedimientos. Además, existe evidencia de que los espermatozoides de los hombres infértiles tienen más daño en el ADN comparado con los hombres fértiles y es probable que aumente la transmisión de enfermedades genéticas.²² Por lo tanto, la evaluación de las concentraciones de ERO seminales en el líquido espermático y la extensión del daño en el ADN de los espermatozoides, en especial en hombres infértiles, puede ayudar a desarrollar nuevas estrategias terapéuticas y mejorar el éxito de las técnicas de reproducción asistida.

MICRONUTRIENTES

Licopeno

El licopeno es un carotenoide sintetizado en forma natural que se encuentra en frutas y verduras, también es un elemento del mecanismo redox humano, que elimina radicales libres, incluidas ERO. Se encuentra en altas concentraciones en plasma seminal y se ha demostrado disminución de sus concentraciones en hombres infértiles.²⁵

El tratamiento con licopeno oral tiene un papel importante en el tratamiento de la infertilidad masculina idiopática, observándose aumento significativo en las concentraciones de espermatozoides posteriores al tratamiento.²⁵ Además, las células

expuestas al licopeno secretan exosomas enriquecidos con este, dando como resultado degradación reducida del antioxidante y por lo tanto, aumentan la efectividad en los sitios de acción. Estos orgánulos actúan como vehículos de transporte y desempeñan un papel en la prevención de la infertilidad masculina. Un ensayo clínico demostró mejoría en la concentración de espermatozoides en 66% de los pacientes, aumento en la motilidad en 53% y 46% mejoras en la morfología después del tratamiento con licopeno. En los casos con mejoría, el cambio promedio en la concentración de espermatozoides fue de 22 millones/mL, motilidad de 25% y morfología de 10%. Las concentraciones iniciales más altas se asociaron con una mejoría mayor y significativa.²⁵ Otro estudio examinó el efecto del licopeno sobre la peroxidación lipídica y formación de 8-oxo-7,8-dihidro-2'-desoxiguanosina in vitro. Las células tratadas con licopeno mostraron reducción de 86% en la peroxidación lipídica y de 77% en las concentraciones de 8-oxo-7,8-dihidro-2'-desoxiguanosina.²⁶ Estos resultados indican que el licopeno puede proteger contra el daño de la membrana y del ADN, desempeñando un papel protector contra el daño oxidativo.

Coenzima Q10

La coenzima Q10 (ubiquinona) es un antioxidante eficaz para mejorar la motilidad de los espermatozoides. Está presente tanto en forma oxidativa (producción de energía) como en forma reducida (protección del daño de los espermatozoides). Es liposoluble, se encuentra en las mitocondrias y se opone a la oxidación en humanos, por lo que mejora la calidad del esperma y la capacidad reproductiva de los pacientes infértiles. Además, está involucrada en el sistema energético mitocondrial y sus propiedades antioxidantes son importantes en el fluido seminal. El aumento de la concentración de coenzima Q10 en células seminales se asocia con mejoría de las características cinéticas de los espermatozoides²⁷, lo cual es esencial para el mantenimiento de la motilidad normal. Un estudio con 60 mg/día de coenzima Q10 oral por más de 100 días, confirmó el aumento significativo en la movilidad de los espermatozoides con una tasa de motilidad de 35,7 +/- 19,5%, en comparación con 19,1 +/- 9,3% en los controles. También se observó mejoría en las tasas de fertilización (de 10,3 +/- 10,5% en ciclos previos a 26,3 +/- 22,8%) después del tratamiento.²⁸

La reducción en las concentraciones de coenzima Q10 se observa en células espermáticas y líquido seminal de pacientes con astenozoospermia idiopática y varicocele asociado. Los espermatozoides con motilidad baja y morfología anormal, tienen niveles bajos de coenzima Q10.²⁹ Las concentraciones más bajas en pacientes con

astenozoospermia idiopática sugieren un posible papel en la patogénesis de la condición.²⁷ Por lo tanto, se puede concluir que la coenzima Q10 es efectiva y esencial para mantener normales la motilidad y morfología. Un ensayo clínico demostró que la administración de coenzima Q10 aumentó la tasa de embarazo en 36%, asociado con mejoría del recuento y porcentaje funcional de espermatozoides en 70% y 60% de individuos, respectivamente. Además, se observó aumento significativo de la motilidad e índice de motilidad espermática (54% y 46% de los individuos) y 38% mostró mejoría en la morfología del esperma.³⁰

L-carnitina

La L-carnitina es un antioxidante enzimático natural responsable de la utilización de ácidos grasos de cadena larga para producir energía. El exceso de ERO en los espermatozoides y el líquido seminal causa la depleción del trifosfato de adenosina, lo que conduce a insuficiente fosforilación axonémica, peroxidación de lípidos y pérdida de motilidad-viabilidad de los espermatozoides. La L-carnitina proporciona energía de fácil disponibilidad para su uso, lo que incrementa la maduración y motilidad y mejora el proceso de espermatogénesis. El uso de suplementos puede representar una opción no hormonal en el tratamiento de hombres con infertilidad mediada por ERO.³¹

La L-carnitina es esencial para mantener la calidad adecuada del semen. Se han descrito altas concentraciones significativas en el plasma seminal de los hombres fértiles. Las concentraciones en semen se correlacionan en forma positiva y significativa con la concentración, motilidad (tanto cuantitativa como cualitativa) y vitalidad de espermatozoides.³² La administración oral de L-carnitina mejora la producción y podría aumentar la calidad del esperma al menos en pacientes con astenozoospermia idiopática.³⁰ Además, causa reducción significativa en la producción de ERO en los espermatozoides, ayudando a mejorar la fertilidad. Es el único compuesto que es eficaz en pacientes con infertilidad que padecen epididimitis bacteriana.³³ El tratamiento con L-carnitina por 3 meses produjo mejoría significativa en la concentración, motilidad velocidad en línea recta, velocidad curvilínea y velocidad promedio en 78% de los pacientes.³⁴ Varios estudios informan correlación positiva y significativa entre las concentraciones de L-carnitina y la supervivencia y motilidad de los espermatozoides en el moco cervical. En este medio, los lípidos son la fuente de energía y para metabolizarlos la L-carnitina intracelular es fundamental. Por lo tanto, puede ser un indicador de motilidad en el moco cervical. El sistema modula las reservas de CoA libre, esencial para la función del ciclo del ácido tricarbóxico. El déficit de L-carnitina intracelular podría deberse a alteraciones en los mecanismos de captación en el epidídimo secundaria a procesos inflamatorios o falta de testosterona (la captación es dependiente de los andrógenos).³² Por lo tanto, la suplementación tiene valor terapéutico en la infertilidad masculina secundaria a hipomotilidad de los espermatozoides.³⁵

Zinc

El zinc también tiene efectos tanto sobre la inmunidad celular como la humoral al disminuir las concentraciones de anticuerpos antiespermatozoide y el factor de necrosis tumoral-alfa, aumentando las concentraciones de citoquinas TH1 y en específico la interleucina 4. Estos cambios inmunológicos llevan a mejora del conteo de espermatozoides, motilidad progresiva y capacidad de fertilización.³² Se ha descrito que el estrés oxidativo mediado por el contenido seminal de malondialdehído y factor de necrosis tumoral-alfa, cursa con bajas concentraciones de glutatión peroxidasa y capacidad antioxidante total en pacientes con astenozoospermia. El zinc, como monoterapia o en combinación con otros antioxidantes, mejora los parámetros del líquido seminal con menos estrés oxidativo, apoptosis del espermatozoide e índice de fragmentación del ADN.³³ Es un metal traza que es parte de la superóxido dismutasa, un antioxidante enzimático clave. Ayuda a proteger los espermatozoides contra los efectos de los radicales libres. El material genético (cromatina de ADN) en el núcleo del espermatozoide se enrolla estrechamente con proteínas especiales para formar un complejo insoluble y estable, lo cual es importante para una fertilización exitosa. La deficiencia de zinc puede causar una reacción temprana del acrosoma y el espermatozoide no puede penetrar en el oocito. Esta reacción vuelve a ocurrir una vez que las concentraciones de zinc se diluyen dentro del tracto genital femenino.^{35,36} Cada eyaculado seminal contiene 5 mg de zinc, que representa un tercio de la ingesta diaria recomendada de nutrientes. Esto sugiere que representa un papel importante en las buenas condiciones del líquido seminal, ya que la deficiencia puede causar inflamación de la próstata y disminuye la velocidad de los espermatozoides que viajan desde los testículos³⁵; por lo que es importante el consumo de cantidades adecuadas, ya que es necesario mantener el funcionamiento de esta enzima.³⁶ Por otra parte, las concentraciones séricas y seminales de zinc son significativamente más bajas en hombres infértiles oligospermicos y azoospermicos con concentraciones bajas de andrógenos, en comparación con el grupo de control normospermico. Esto sugiere un papel potencial en la espermatogénesis y esteroidogénesis. Por lo tanto, la concentración en el líquido seminal es uno de los factores responsables de la disminución de la función testicular en hombres infértiles.³⁷

Vitamina C

Varios estudios han demostrado que la concentración de vitamina C (ácido ascórbico) en el líquido seminal refleja de manera directa la ingesta dietética de manera que las concentraciones bajas de vitamina C pueden provocar infertilidad y mayor daño al material genético de los espermatozoides. Existe evidencia de estos hechos en estudios en los cuales se redujo la ingesta de ácido ascórbico en hombres sanos de 250 mg a 5 mg por día.

Las concentraciones en líquido seminal de vitamina C disminuyeron en 50%, con aumento concomitante (91%) de espermatozoides con daño del ADN.³⁸

Se ha documentado que el hábito tabáquico tiene efectos nocivos sobre la calidad de los espermatozoides. Existen informes de suplementación de vitamina C y calidad de los espermatozoides en fumadores crónicos que demostraron que los pacientes en el grupo de tratamiento presentaron mejoría significativa en todos los parámetros cualitativos y cuantitativos, que fue más evidente en el grupo que recibió la mayor dosis (1000 mg), en relación con el grupo control.³⁹ Otro estudio que comparó las dosis de vitamina C de 200 mg y 1000 mg al día con placebo, demostró aumento significativo de 112% y 140% respectivamente en el recuento de espermatozoides luego de una semana de suplementación, mientras que no se encontraron cambios en el grupo control. Ambos grupos de tratamiento también presentaron disminución significativa en el porcentaje de espermatozoides aglutinados.⁴⁰

Vitamina E

La vitamina E (alfa-tocoferol) es otro antioxidante que ha demostrado inhibir el daño inducido por radicales libres en las membranas celulares sensibles.⁴¹ En una investigación de suplementación oral con vitamina E, esta disminuyó de manera significativa la concentración de malondialdehído y la peroxidación lipídica en el líquido seminal y los espermatozoides, mejorando la motilidad y produciendo una tasa de embarazos de 21%.⁴² Otro ensayo aleatorio y controles con 600 mg/día de vitamina E mejoró la capacidad del espermatozoide para penetrar el oocito.⁴³ La combinación de vitamina E con selenio aumentó la motilidad y el porcentaje de espermatozoides normales en sujetos con alteraciones en el recuento y de la motilidad de estos.⁴⁴

Vitamina B12

La vitamina B12 en sus diversas formas ha sido estudiada por sus efectos sobre la infertilidad masculina. Es importante para el proceso de replicación celular y síntesis de ARN-ADN. El estado de deficiencia se asocia con disminución del recuento y motilidad de los espermatozoides. Un estudio que utilizó metilcobalamina (1500 mcg/día) por 60 semanas encontró que los parámetros de análisis estándar del semen mejoraban 60% en promedio.⁴⁵ Otro estudio con metilcobalamina en dosis de 1,500 mcg/día por 8 semanas demostró aumento de 38% y 54% de la concentración y el conteo. La motilidad de los espermatozoides aumentó en 50% y las concentraciones de hormona foliculoestimulante, luteinizante y testosterona se mantuvieron sin cambios.⁴⁶ En otro estudio en el que se administró 6000 mcg/día de vitamina B12 a sujetos con bajo recuento de espermatozoides, se produjo un aumento en el conteo de 57%.⁴⁷ Finalmente cuando la vitamina B-12 (1000 mcg/día) se utilizó en sujetos con conteo de espermatozoides inferior a 20 millones/mL, se produjo un aumento de 27% de los sujetos con cifras superiores a 100 millones/mL.⁴⁸

Selenio

El selenio puede proteger contra el daño oxidativo del ADN y es necesario para el desarrollo testicular normal, espermatogénesis, motilidad y función de los espermatozoides.⁴⁹ El mecanismo preciso por el cual elimina el estrés oxidativo no está bien establecido. Las enzimas que usan el selenio, como glutatión peroxidasa de hidróperóxido de fosfolípido y la glutatión peroxidasa capsular, pueden mediar sus efectos.⁵⁰ La deficiencia conduce a alteración de la motilidad, rotura de la pieza intermedia del espermatozoide y aumento de las anomalías morfológicas que afectan en especial el tamaño del acrosoma.⁵¹ Existe correlación significativa entre la concentración de espermatozoides y de selenio en el líquido en pacientes con infertilidad.⁵² Sin embargo, otros estudios no encontraron relación entre las concentraciones de selenio en el líquido seminal y la concentración o motilidad de los espermatozoides.⁵³ Un estudio prospectivo, no controlado, informó que el tratamiento con selenio aumentaba significativamente la motilidad y la actividad de la glutatión peroxidasa seminal en plasma, aunque no se lograron mejorías en la concentración de espermatozoides o la tasa de embarazo. Las características de la enzima antioxidante pueden mejorar las características de movimiento de los espermatozoides.⁴⁴

Carotenoides

Los carotenoides funcionan de forma sinérgica con el selenio y la vitamina E y tienen en la dieta un valor recomendado de 1000 mg/día.⁵⁴ En un ensayo controlado aleatorio, doble ciego, se administró astaxantina, compuesto de carotenoides, a una dosis de 16 mg/día durante 3 meses, lo que dio como resultado un aumento total (54,5% comparado con 10,5%) y por ciclo (23,1% comparado con 3,6%) de la tasa de embarazo en comparación con el grupo placebo.⁵⁵

Otros

El menevit es un suplemento antioxidante oral que consiste en vitamina C, vitamina E, zinc, ácido fólico, licopeno, aceite de ajo y selenio. En un ensayo prospectivo al azar, doble ciego que incluyó a 60 parejas con infertilidad masculina grave, una tableta oral diaria durante 3 meses antes del ciclo de fertilización in vitro mejoró la tasa de embarazo viable (38,5% de los embriones transferidos) en comparación con un grupo de placebo (16% de los embriones transferidos).⁵⁶

CONCLUSIÓN

La infertilidad masculina es un proceso multifactorial con posibles causas contribuyentes. Considerando que la mayoría de los casos masculinos se deben a producción deficiente de espermatozoides de origen desconocido, se deben evaluar factores ambientales y nutricionales, incluidos exposición al calor, productos químicos y metales pesados. El estilo de

vida, opciones dietéticas y residuos de pesticidas pueden afectar en forma negativa la espermatogénesis. El proceso de espermatogénesis es energéticamente exigente y necesita la ingesta óptima de antioxidantes, minerales y nutrientes. Esta revisión presenta varias estrategias nutricionales que tienen impacto benéfico en el conteo y motilidad de espermatozoides y en última instancia, la fertilidad.

DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERÉS

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

REFERENCIAS

1. Vander Borgh M, Wyns C. Fertility and infertility: Definition and epidemiology. *Clin Biochem.* 2018;62:2-10. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2018.03.012.
2. Winkelman WD, Katz PP, Smith JF, Rowen TS; Infertility outcomes program project group. the sexual impact of infertility among women seeking fertility care. *Sex Med.* 2016;4(3):e190-7. doi: 10.1016/j.esxm.2016.04.001.
3. Krausz C, Cioppi E, Riera-Escamilla A. Testing for genetic contribution to infertility: potential clinical impact. *Expert Rev Mol Diagn.* 2018;18(4):331-346. doi: 10.1080/14737159.2018.1453358.
4. de Sousa Filho EP, Christofolini DM, Barbosa CP, Glina S, Bianco B. Y chromosome microdeletions and varicocele as aetiological factors of male infertility: A cross-sectional study. *Andrologia.* 2018;50(3):211-218. doi: 10.1111/and.12938.
5. Levine H, Jørgensen N, Martino-Andrade A, Mendiola J, Weksler-Derri D, Mindlis I, Pinotti R, Swan SH. Temporal trends in sperm count: a systematic review and meta-regression analysis. *Hum Reprod Update.* 2017;23(6):646-659. doi: 10.1093/humupd/dmx022.
6. Onofre J, Geenen L, Cox A, Van Der Auwera I, Willendrup E, Andersen E, Campo R, Dhont N, Ombelet W. Simplified sperm testing devices: a possible tool to overcome lack of accessibility and inconsistency in male factor infertility diagnosis. An opportunity for low- and middle- income countries. *Facts Views Vis Obgyn.* 2021;13(1):79-93. doi: 10.52054/FVVO.13.1.011.
7. Zhu Q, Li X, Ge RS. Toxicological Effects of Cadmium on Mammalian Testis. *Front Genet.* 2020;11:527. doi: 10.3389/fgene.2020.00527
8. Yuan HF, Shangguan HF, Zheng Y, Meng TQ, Xiong CL, Guan HT. Decline in semen concentration of healthy Chinese adults: evidence from 9357 participants from 2010 to 2015. *Asian J Androl.* 2018;20(4):379-384. doi: 10.4103/aja.aja_80_17.
9. Vinolas C, Raad J, Sonigo C, Sifer C, Sermondade N, Grynberg M. Medical techniques of fertility preservation in the male and female. *J Visc Surg.* 2018;155 Suppl 1:S3-S9. doi: 10.1016/j.jviscsurg.2018.03.009.

10. Wu X, Lin D, Sun F, Cheng CY. Male Infertility in Humans: An Update on Non-obstructive Azoospermia (NOA) and Obstructive Azoospermia (OA). *Adv Exp Med Biol.* 2021;1288:161-173. doi: 10.1007/978-3-030-77779-1_8.
11. Colpi GM, Francavilla S, Haidl G, Link K, Behre HM, Goulis DG, Krausz C, Giwercman A. European Academy of Andrology guideline Management of oligo-astheno-teratozoospermia. *Andrology.* 2018;6(4):513-524. doi: 10.1111/andr.12502.
12. Kumar N, Singh AK. Reactive oxygen species in seminal plasma as a cause of male infertility. *J Gynecol Obstet Hum Reprod.* 2018;47(10):565-572.
13. Saito Y, Nishio K, Yoshida Y, Niki E. Cytotoxic effect of formaldehyde with free radicals via increment of cellular reactive oxygen species. *Toxicology.* 2005;210(2-3):235-45.
14. De Luca MN, Colone M, Gambioli R, Stringaro A, Unfer V. Oxidative Stress and Male Fertility: Role of Antioxidants and Inositols. *Antioxidants (Basel).* 2021;10(8):1283. doi: 10.3390/antiox10081283.
15. Gharagozloo P, Gutiérrez-Adán A, Champroux A, Noblanc A, Kocer A, Calle A, Pérez-Cerezales S, Pericuesta E, Polhemus A, Moazamian A, Drevet JR, Aitken RJ. A novel antioxidant formulation designed to treat male infertility associated with oxidative stress: promising preclinical evidence from animal models. *Hum Reprod.* 2016;31(2):252-62. doi: 10.1093/humrep/dev302.
16. Majzoub A, Agarwal A. Antioxidant therapy in idiopathic oligoastheno-teratozoospermia. *Indian J Urol.* 2017;33(3):207-214. doi: 10.4103/iju.IJU_15_17.
17. Agarwal A, Rana M, Qiu E, AlBunni H, Bui AD, Henkel R. Role of oxidative stress, infection and inflammation in male infertility. *Andrologia.* 2018;50(11):e13126. doi: 10.1111/and.13126.
18. Zandieh Z, Vatannejad A, Doosti M, Zabihzadeh S, Haddadi M, Bajelan L, Rashidi B, Amanpour S. Comparing reactive oxygen species and DNA fragmentation in semen samples of unexplained infertile and healthy fertile men. *Ir J Med Sci.* 2018;187(3):657-662. doi: 10.1007/s11845-017-1708-7.
19. Puzuka A, Alksere B, Gailite L, Erenpreiss J. Idiopathic Infertility as a Feature of Genome Instability. *Life (Basel).* 2021;11(7):628. doi: 10.3390/life11070628.
20. Esteves SC, Zini A, Coward RM, Evenson DP, Gosálvez J, Lewis SEM, Sharma R, Humaidan P. Sperm DNA fragmentation testing: Summary evidence and clinical practice recommendations. *Andrologia.* 2021;53(2):e13874. doi: 10.1111/and.13874.
21. Sacha CR, Vagios S, Hammer K, Fitz V, Souter I, Bormann CL. The effect of semen collection location and time to processing on sperm parameters and early IVF/ICSI outcomes. *J Assist Reprod Genet.* 2021;38(6):1449-1457. doi: 10.1007/s10815-021-02128-x.
22. Dietrich C. Antioxidant functions of the aryl hydrocarbon receptor. *Stem Cells Int.* 2016;2016:7943495. doi: 10.1155/2016/7943495
23. Opuwari CS, Henkel RR. An update on oxidative damage to spermatozoa and oocytes. *Biomed Res Int.* 2016;2016:9540142. doi: 10.1155/2016/9540142.
24. Pujianto DA, Oktarina M, Sharma Sharaswati IA, Yulhasri. Hydrogen Peroxide Has Adverse Effects on Human Sperm Quality Parameters, Induces Apoptosis, and Reduces Survival. *J Hum Reprod Sci.* 2021;14(2):121-128. doi: 10.4103/jhrs.jhrs_241_20.
25. Bossi RL, Cabral M, Oliveira M, Lopes S, Hurtado R, Sampaio M, Geber S. Ultrastructural analysis of Lyophilized Human Spermatozoa. *JBRA Assist Reprod.* 2021;25(3):473-479. doi: 10.5935/1518-0557.20210028.
26. Boehm F, Edge R, Truscott TG, Witt C. A dramatic effect of oxygen on protection of human cells against γ -radiation by lycopene. *FEBS Lett.* 2016;590(8):1086-93. doi: 10.1002/1873-3468.12134.
27. Gvozdjáková A, Kucharská J, Dubravický J, Mojto V, Singh RB. Coenzyme Q₁₀, α -tocopherol, and oxidative stress could be important metabolic biomarkers of male infertility. *Dis Markers.* 2015;2015:827941. doi: 10.1155/2015/827941.
28. Cirilli I, Damiani E, Dlodla PV, Hargreaves I, Marcheggiani F, Millichap LE, Orlando P, Silvestri S, Tiano L. Role of Coenzyme Q10 in Health and Disease: An Update on the Last 10 Years (2010-2020). *Antioxidants (Basel).* 2021;10(8):1325. doi: 10.3390/antiox10081325.
29. Mancini A, Milardi D, Conte G, Bianchi A, Balercia G, De Marinis L, Littarru GP. Coenzyme Q10: another biochemical alteration linked to infertility in varicocele patients? *Metabolism.* 2003;52(4):402-6.
30. Agarwal A, Sengupta P, Durairajanayagam D. Role of L-carnitine in female infertility. *Reprod Biol Endocrinol.* 2018;16(1):5. doi: 10.1186/s12958-018-0323-4.
31. Ghyasvand T, Goodarzi MT, Amiri I, Karimi J, Ghorbani M. Serum levels of lycopene, beta-carotene, and retinol and their correlation with sperm DNA damage in normospermic and infertile men. *Int J Reprod Biomed (Yazd).* 2015;13(12):787-92.
32. Sofimajidpour H, Ghaderi E, Ganji O. Comparison of the Effects of Varicocelectomy and Oral L-carnitine on Sperm Parameters in Infertile Men with Varicocele. *J Clin Diagn Res.* 2016;10(4):PC07-10. doi: 10.7860/JCDR/2016/18464.7557.
33. Zhang X, Cui Y, Dong L, Sun M, Zhang Y. The efficacy of combined l-carnitine and l-acetyl carnitine in men with idiopathic oligoastheno-teratozoospermia: A systematic review and meta-analysis. *Andrologia.* 2020;52(2):e13470. doi: 10.1111/and.13470.
34. Wei G, Zhou Z, Cui Y, Huang Y, Wan Z, Che X, Chai Y, Zhang Y. A Meta-Analysis of the Efficacy of L-Carnitine/L-Acetyl-Carnitine or N-Acetyl-Cysteine in Men With Idiopathic Astheno-teratozoospermia. *Am J Mens Health.* 2021;15(2):15579883211011371. doi: 10.1177/15579883211011371.
35. Haseen Ahmed SD, Ahsan S, Iqbal T, Ahmed Burney SI. Relationship of seminal free L-Carnitine with functional spermatozoal characteristics: Results from an observational study conducted in a tertiary care hospital of Karachi, Pakistan. *J Pak Med Assoc.* 2017;67(2):280-284.
36. Stukenborg JB, Mitchell RT, Söder O. Endocrine disruptors and the male reproductive system. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2021;101567. doi: 10.1016/j.beem.2021.101567.
37. Mostafa T, Abdel-Hamid IA. Ejaculatory dysfunction in men with diabetes mellitus. *World J Diabetes.* 2021;12(7):954-974. doi: 10.4239/wjcd.v12.i7.954.

38. Vanderhout SM, Rastegar Panah M, Garcia-Bailo B, Grace-Farfaglia P, Samsel K, Dockray J, Jarvi K, El-Sohehy A. Nutrition, genetic variation and male fertility. *Transl Androl Urol.* 2021;10(3):1410-1431. doi: 10.21037/tau-20-592.
39. Aitken RJ, Baker MA. The Role of Genetics and Oxidative Stress in the Etiology of Male Infertility-A Unifying Hypothesis? *Front Endocrinol (Lausanne).* 2020;11:581838. doi: 10.3389/fendo.2020.581838.
40. Agarwal A, Cho CL, Esteves SC, Majzoub A. Development of treatment strategies in men with vulnerable sperm. *Transl Androl Urol.* 2017;6(Suppl 4):S476-S478. doi: 10.21037/tau.2017.04.28.
41. Yan F, Dou X, Zhu G, Xia M, Liu Y, Liu X, Wu G, Wang H, Zhang B, Shao Q, Wang Y. Cistanoside of Cistanche Herba ameliorates hypoxia-induced male reproductive damage via suppression of oxidative stress. *Am J Transl Res.* 2021;13(5):4342-4359.
42. Suleiman SA, Ali ME, Zaki ZM, el-Malik EM, Nasr MA. Lipid peroxidation and human sperm motility: protective role of vitamin E. *J Androl.* 1996;17(5):530-7.
43. Matorras R, Pérez-Sanz J, Corcóstequi B, Pérez-Ruiz I, Malaina I, Quevedo S, Aspichueta E, Crisol L, Martínez-Indart L, Prieto B, Expósito A. Effect of vitamin E administered to men in infertile couples on sperm and assisted reproduction outcomes: a double-blind randomized study. *F S Rep.* 2020;1(3):219-226. doi: 10.1016/j.xfre.2020.09.006.
44. Keskes-Ammar L, Feki-Chakroun N, Rebai T, Sahnoun Z, Ghozzi H, Hammami S, Zghal K, Fki H, Damak J, Bahloul A. Sperm oxidative stress and the effect of an oral vitamin E and selenium supplement on semen quality in infertile men. *Arch Androl.* 2003;49(2):83-94. doi: 10.1080/01485010390129269
45. Isoyama R, Baba Y, Harada H, Kawai S, Shimizu Y, Fujii M, Fujisawa S, Takihara H, Koshido Y, Sakatoku J. Clinical experience of methylcobalamin (CH3-B12)/clomiphene citrate combined treatment in male infertility. *Hinyokika Kyo.* 1986;32(8):1177-83.
46. Banihani SA. Vitamin B12 and Semen Quality. *Biomolecules.* 2017;7(2):42. doi: 10.3390/biom7020042.
47. Garolla A, Petre GC, Francini-Pesenti F, De Toni L, Vitagliano A, Di Nisio A, Foresta C. Dietary Supplements for Male Infertility: A Critical Evaluation of Their Composition. *Nutrients.* 2020;12(5):1472. doi: 10.3390/nu12051472.
48. Nalbanski B, Protich M, Barov D, Stanislavov R. Treatment of oligoasthenozoospermia with vitamin B12. *Akush Ginekol (Sofia).* 1986;25(3):71-4.
49. Maiorino M, Roveri A, Benazzi L, Bosello V, Mauri P, Toppo S, Tosatto SC, Ursini F. Functional interaction of phospholipid hydroperoxide glutathione peroxidase with sperm mitochondrion-associated cysteine-rich protein discloses the adjacent cysteine motif as a new substrate of the selenoperoxidase. *J Biol Chem.* 2005;280(46):38395-402.
50. Fernandez MC, O'Flaherty C. Peroxiredoxin 6 is the primary antioxidant enzyme for the maintenance of viability and DNA integrity in human spermatozoa. *Hum Reprod.* 2018;33(8):1394-1407. doi: 10.1093/humrep/dey221.
51. Agarwal A, Majzoub A, Baskaran S, Panner Selvam MK, Cho CL, Henkel R, Finelli R, Leisegang K, Sengupta P, Barbarosie C, Parekh N, Alves MG, Ko E, Arafa M, Tadros N, Ramasamy R, Kavoussi P, Ambar R, Kuchakulla M, Robert KA, Iovine C, Durairajanayagam D, Jindal S, Shah R. Sperm DNA Fragmentation: A New Guideline for Clinicians. *World J Mens Health.* 2020;38(4):412-471. doi: 10.5534/wjmh.200128.
52. Aljaser F, Tabassum H, Fatima S, Abudawood M, Banu N. Effect of trace elements on the seminal oxidative status and correlation to sperm motility in infertile Saudi males. *Saudi J Biol Sci.* 2021;28(8):4455-4460. doi: 10.1016/j.sjbs.2021.04.042.
53. Roy AC, Karunanithy R, Ratnam SS. Lack of correlation of selenium level in human semen with sperm count/motility. *Arch Androl.* 1990;25(1):59-62.
54. Wolfe RR, Cifelli AM, Kostas G, Kim IY. Optimizing protein intake in adults: interpretation and application of the recommended dietary allowance compared with the acceptable macronutrient distribution range. *Adv Nutr.* 2017;8(2):266-275. doi: 10.3945/an.116.013821.
55. Kumalic SI, Klun IV, Bokal EV, Pinter B. Effect of the oral intake of astaxanthin on semen parameters in patients with oligo-asthenoteratozoospermia: a randomized double-blind placebo-controlled trial. *Radiol Oncol.* 2020;55(1):97-105. doi: 10.2478/raon-2020-0062.
56. Scaruffi P, Licata E, Maccarini E, Massarotti C, Bovis F, Sozzi F, Stigliani S, Dal Lago A, Casciano I, Rago R, Anserini P. Oral Antioxidant Treatment of Men Significantly Improves the Reproductive Outcome of IVF Cycles. *J Clin Med.* 2021;10(15):3254. doi: 10.3390/jcm10153254.

