

## Desbalance redox en la infertilidad masculina

### Lack of Redox balance in male sterility

**Akel Mallok<sup>I</sup>; Rosa María Flores-Sánchez<sup>II</sup>; Celia Ángela Alonso-Rodríguez<sup>III</sup>; Gregorio Martínez-Sánchez<sup>IV</sup>**

<sup>I</sup>Licenciado en Ciencias Farmacéuticas. Centro de Estudios para las Investigaciones y Evaluaciones Biológicas. Instituto de Farmacia y Alimentos. Universidad de La Habana. La Habana, Cuba.

<sup>II</sup>Doctora en Medicina. Hospital Clínicoquirúrgico "Hermanos Ameijeiras". La Habana, Cuba.

<sup>III</sup>Máster en Ciencias de Laboratorio Clínico. Hospital Clínicoquirúrgico "Hermanos Ameijeiras". La Habana, Cuba.

<sup>IV</sup>Doctor en Ciencias Farmacéuticas. Investigador Titular. Medinat s.r.l. Ancona, Italia.

---

#### RESUMEN

La infertilidad masculina es considerada como uno de los factores que más contribuyen a la infertilidad de la pareja. En conjunción a los factores convencionales que la originan se ha identificado una causa de extraordinaria repercusión: el estrés oxidativo, el cual es el resultado del desequilibrio entre la generación de especies reactivas del oxígeno y los antioxidantes, que puede originar daños o deformidades a los espermatozoides y eventualmente infertilidad masculina. Las especies reactivas del oxígeno se producen por diversos mecanismos en el semen, por espermatozoides inmóviles o con problemas de movilidad, leucocitos y por espermatozoides normales morfológicamente pero funcionalmente anormales. Entre estos daños, se registran la peroxidación lipídica a la membrana espermática y la fragmentación del ADN tanto nuclear como mitocondrial. Los daños que causa el estrés oxidativo sobre el ADN pueden originar trastornos en la descendencia que incluyen cáncer y acondroplasia. La peroxidación lipídica, origina la alteración de la membrana que afecta su estructura y función. La membrana del espermatozoide humano contiene una elevada proporción de ácidos grasos poliinsaturados, por lo tanto su susceptibilidad a la peroxidación lipídica es muy elevada. Las especies reactivas del oxígeno tienen diversos efectos sobre las células espermáticas, constituyendo un tema muy controvertido, por lo que este artículo tuvo como propósito actualizar al lector sobre algunos de los aspectos bioquímicos relacionados con la producción de especies reactivas del oxígeno y los métodos de diagnóstico que se emplean para detectarlo en la infertilidad humana.

---

**Palabras clave:** Infertilidad masculina, estrés oxidativo, semen, sistema reproductor masculino.

---

## **ABSTRACT**

The male sterility is considered as one of the factors more contributing to couple sterility. Join to conventional factors originate it condition it was possible to identify a cause with a high level of repercussion: the oxidative stress, which is the result of the imbalance between generation of reactive oxygen species and the antioxidants that may to cause damages or deformities in the spermatozoa and eventually male sterility. The reactive oxygen species are produced due to different mechanisms present in semen, motionless spermatozoa or with motility disorders, leukocytes and morphologically normal spermatozoa but functionally abnormal. Among these damages it is present the lipid peroxidation to spermatic membrane and the nuclear and mitochondrial DNA fragmentation. The damages of oxidative stress on DNA may also to cause disorders in offspring including cancer and achondroplasia. Lipid peroxidation leads to an alteration in the membrane affecting its structure and function. The human spermatozoon membrane contains a high proportion of poly-non-saturated fatty acids therefore its oversensitivity to lipid peroxidation is very high. The reactive oxygen species have different effects on spermatic cells, being a very controversial topic. The aim of present paper was to update readers on some of the biochemical features related to the production of reactive oxygen species and the diagnostic methods used to detect the human sterility.

**Key words:** Male sterility, oxidative stress, semen, male reproductive system.

---

## **INTRODUCCIÓN**

La infertilidad humana ha sido reconocida como un problema social de salud a nivel mundial. La infertilidad masculina es considerada como uno de los factores que más contribuyen a la infertilidad de la pareja (35 %), se estima que afecta uno de cada 20 hombres.<sup>1</sup> En conjunción a los factores convencionales que originan la infertilidad masculina como: varicoceles, criptoquidismo, infecciones, lesiones obstructivas, fibrosis cística, trauma y tumores, se ha identificado una causa de extraordinaria repercusión: el estrés oxidativo (EO). El EO puede originar daños o deformidades a los espermatozoides y eventualmente infertilidad masculina, se estima que está presente en un 30-80 % de este tipo de afecciones.<sup>2,3</sup>

El presente trabajo tuvo como objetivo realizar una actualización bibliográfica y un análisis crítico del tema: estrés oxidativo e infertilidad masculina. La búsqueda y localización de la información, incluyó una revisión de artículos científicos en la Base de Datos MEDLINE, entre el 2000 y 2010, para lo cual se utilizaron en lo fundamental los descriptores siguientes: estrés oxidativo, infertilidad masculina, semen y sistema reproductor masculino. Se localizaron y analizaron las fuentes de información primaria (artículos originales). La búsqueda bibliográfica incluyó artículos científicos de revisión y de resultados experimentales.

## LA INFERTILIDAD MASCULINA

Hay muchas razones por las que una pareja puede no ser capaz de concebir. El Consejo Internacional de Difusión sobre Infertilidad, considera que una pareja es infértil si no es capaz de concebir un niño naturalmente o de llevar un embarazo a término después de 12 meses de exposición al coito sin anticoncepción.<sup>1</sup> De acuerdo con la Sociedad Americana de Medicina Reproductiva, la infertilidad afecta alrededor de 6,1 millones de personas en Estados Unidos que equivale al 10 % de la población en edad reproductiva. Se ha estimado que la infertilidad está presente en el 15 % de las parejas. Aproximadamente el 35 %, la tercera parte de los casos, se deben a un factor masculino relacionado en general con una alteración del espermograma.<sup>4</sup>

La espermatogénesis depende de la interacción de gonadotrofinas, testosterona, genes del cromosoma Y, factores autocrinos y paracrinos intratesticulares, lo que origina espermatozoides en cantidad y calidad normal, que deben encontrar una vía excretoria permeable y un medio seminal adecuado producido por glándulas anexas.

La Organización Mundial de la Salud en 1999 estableció los parámetros básicos que de forma rutinaria se deben analizar en el estudio de infertilidad para el género masculino, estos son: volumen de eyaculado, concentración de espermatozoides, motilidad y morfología. Aun así, se estima que aproximadamente del 10 al 15 % de los varones estériles presentan parámetros dentro de los intervalos normales. En estos casos el origen de la esterilidad masculina podría deberse a otras causas, entre ellas los defectos en la membrana del espermatozoide, factores genéticos o ambientales y por tanto no detectables en el espermograma. No obstante, se considera que existe una serie de indicadores que de estar alterados con respecto a los valores normales, alertan o sugieren un daño oxidativo del esperma, entre los que se encuentran:<sup>1</sup>

- Baja movilidad espermática.
- Terazoospermia.
- Alto índice de células redondeadas en el semen (leucocitos).
- Incremento de la viscosidad del semen.
- Alteraciones de la integridad de la membrana espermática en el ensayo de hinchamiento por osmolaridad.
- Bajo índice de fertilización en los intentos de rutina de fertilización *in vitro*.
- Baja movilidad espermática después de la incubación con el oocito/ovocito.
- Bajo desarrollo de blastocitos en ausencia de factores femeninos claros (edad materna avanzada/reserva ovárica pobre).

## CAUSAS DE LA INFERTILIDAD MASCULINA

Múltiples son las causas que provocan infertilidad en los hombres, existen algunas en que las que hay pleno acuerdo en que son el factor etiológico ej. Klinefelter; en otros hay discusión si son causa probable o solo coincidencias como en casos de varicoceles, infección seminal y exposición a tóxicos. Es interesante destacar que en los últimos años, el porcentaje de casos de infertilidad sin causa aparente ha aumentado de forma importante y es a lo que se le llama factor idiopático. Por su

localización las causas de infertilidad se pueden clasificar el pre, post o testiculares (cuadro).

**Cuadro.** Causas de la infertilidad masculina agrupadas según su localización

Localización	Causa de la infertilidad
Pretesticulares	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Problemas endocrinos. Ej.: diabetes mellitus, trastornos tiroideos</li> <li>- Desórdenes hipotalámicos. Ej.: síndrome de Kallmann</li> <li>- Hiperprolactinemia</li> <li>- Hipopituitarismo</li> <li>- Hipogonadismo</li> <li>- Factores psicológicos. Ej.: estrés</li> <li>- Consumo excesivo de alcohol y drogas</li> </ul>
Testiculares	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Defectos genéticos del cromosoma Y. Ej.: micro-delecciones del cromosoma Y (presentes en el 6 % de los casos)</li> <li>- Conjunto anormal de cromosomas. Ej.: síndrome Klinefelter</li> <li>- Neoplasma</li> <li>- Fallo idiopático</li> <li>- Criptorcidismo</li> <li>- Varicocele (presente en el 30 % de los hombres infértiles)</li> <li>- Trauma</li> <li>- Hidroceles</li> <li>- Mumps</li> <li>- Síndrome de disgénesis testicular</li> <li>- Exposición de los genitales a altas temperaturas</li> </ul>
Postesticulares	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Obstrucción de vías deferentes</li> <li>- Infecciones</li> <li>- Eyaculación retrograda</li> <li>- Hipospadias</li> <li>- Impotencia</li> <li>- Defecto acromosomal</li> </ul>

### Otras causas de la infertilidad

El consumo de tabaco: un estudio realizado por la Sociedad Americana de Medicina Reproductiva, demostró que fumar es uno de los factores prominentes que contribuyen al bajo conteo espermático en hombres. En los fumadores se incrementa en un 48 % la concentración de leucocitos en el líquido seminal e incrementa en un 107 % la generación de especies reactivas del oxígeno (ERO).<sup>5</sup> Los fumadores además presentan una disminución en el contenido de antioxidantes como vitamina C y E en el plasma seminal, lo cual hace más vulnerable el espermatozoide a la oxidación.<sup>6</sup>

El consumo de esteroides androgénicos o anabolizantes, suprime la producción de testosterona en el testículo, lo que da como resultado una disminución en el número de espermatozoides que puede ser parcial (oligospermia) o total (azoospermia). Además existen numerosos medicamentos que pueden tener un efecto tóxico para la producción de espermatozoides o en la espermatogénesis, ejemplos de estos tenemos: bloqueadores de canales de Ca, cimetidina, ácido valproico, sulfazalazina, ciclosporina, espironolactona, colchicina, nitrofurantoína, alopurinol y algunos quimioterápicos. Otros fármacos como la aspirina y el paracetamol pueden generar también EO al incrementar la actividad de los citocromos P450 y por tanto, pueden amplificar la generación de ERO.<sup>7</sup>

La exposición profesional a determinadas sustancias como el plomo, cadmio, mercurio, manganeso, óxido de etileno, cloruro de vinilo así como la radiactividad y

los rayos X se han asociado también a factores desencadenantes de trastornos de fertilidad masculina. Además otros factores como la exposición a partículas de diesel que estimulan la activación de leucocitos<sup>8</sup> y la exposición a ftalatos (presentes en los materiales plásticos) se ha asociado a un incremento del daño al ADN espermático.<sup>9</sup>

No obstante, la infertilidad idiopática o de origen desconocido está presente en un 40 % de los casos. La OMS en una investigación estandarizada sobre la pareja infértil encontró que en el 51,5 % de los hombres estudiados tenían alteración del espermograma, de estos el 12,2 % presentaba varicoceles como único factor demostrable y el 26,4 % se le asignó causa idiopática. Aun en hombres con normozoospermia los casos de infertilidad idiopática muestran altos valores de generación de ERO y bajos valores de antioxidantes cuando se comparan con hombres controles, en estos casos las razones de dichos incrementos no son conocidas.<sup>10</sup>

Por último, otra de las causas de infertilidad masculina está relacionada con el daño en el ADN espermático. Sobre la naturaleza de este daño se sabe que es un fenómeno multifactorial y no del todo delimitado, no obstante se conocen algunos factores que pueden producir daño irreversible en el ADN del gameto masculino estos son:

- Empaquetamiento anormal de la cromatin.
- Deficiencias en la recombinación.
- Apoptosis tras la salida de los espermatozoides a los túbulos.
- Generación de ERO.

### **RELACIÓN DEL ESTRÉS OXIDATIVO CON LA INFERTILIDAD MASCULINA**

Los radicales libres (RL) son especies químicas que tienen un electrón no apareado en su último nivel y se comportan como moléculas altamente reactivas, pueden causar daño por reaccionar con las diversas biomoléculas sustrayendo electrones para lograr su estabilidad. Las ERO, incluyen los RL y otras moléculas altamente reactivas. Se producen continuamente en el organismo, durante el metabolismo celular normal y en algunas ocasiones, como respuesta a la exposición a radiaciones ionizantes, rayos ultravioleta, contaminación ambiental, humo del cigarrillo, hipoxia, ejercicio extenuante, reacción inflamatoria e isquemia.<sup>11-13</sup> El EO se ha definido como un desequilibrio entre los mecanismos pro-oxidantes y los mecanismos antioxidantes de los organismos, que involucran sistemas enzimáticos y moléculas orgánicas diversas entre las que se incluyen algunas vitaminas, como la E y la C.

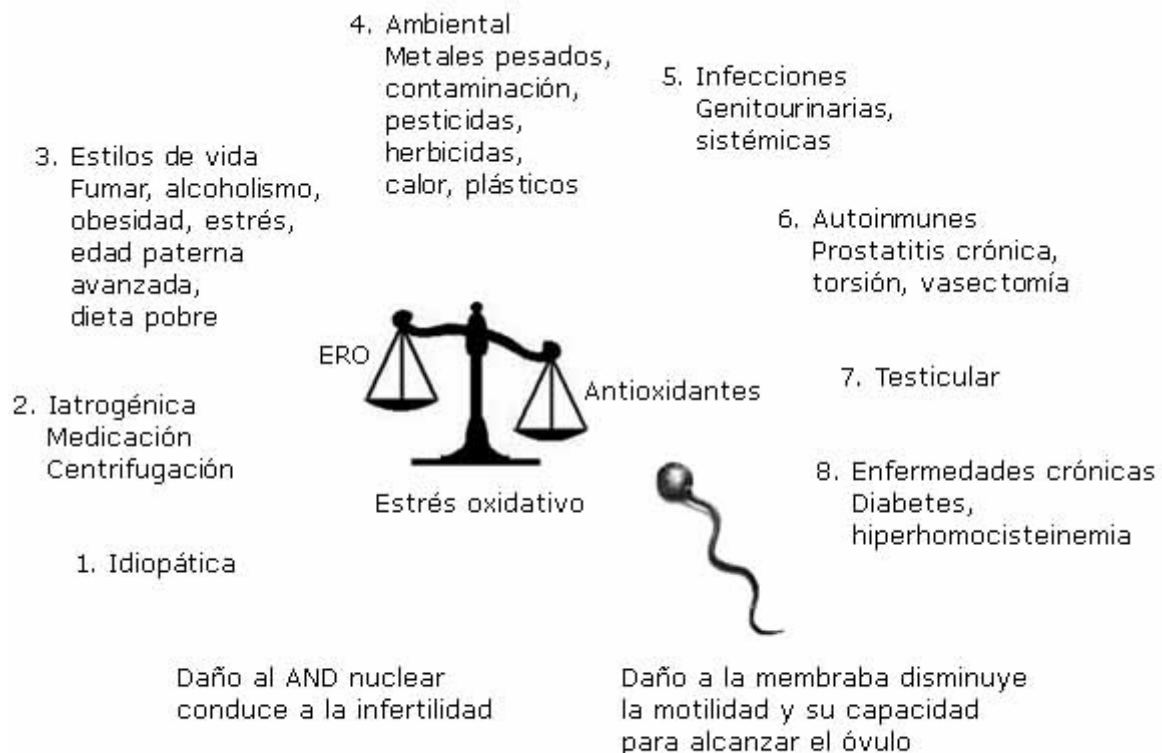
Las ERO reaccionan muy rápidamente con la mayoría de los compuestos orgánicos y comienzan una serie de reacciones en cadena que modifican la estructura de algunas moléculas biológicas, particularmente de aquellas que poseen un alto contenido de ácidos grasos poli-insaturados. Cada RL formado en el organismo puede iniciar una serie de reacciones en cadena que continúan hasta que los RL reaccionen unos con otros en una reacción de terminación. Los RL tienen una vida media del orden de los nanosegundos a los milisegundos y por lo tanto reaccionan con moléculas en su entorno más directo. Entre los más relevantes en la biología humana tenemos: el radical anión superóxido ( $O_2^{\cdot-}$ ), radical hidroxilo ( $\cdot OH$ ), óxido nítrico ( $NO^{\cdot}$ ), hidroperóxido ( $HO_2^{\cdot}$ ), alquil peroxil ( $RO_2^{\cdot}$ ) y alcoholilo ( $RO^{\cdot}$ ).

Existen otras moléculas como el peróxido de hidrógeno ( $H_2O_2$ ) que no son RL pero que actúan fisiológicamente como tal; tienen una vida media más larga, pasan a través de la membrana y no están cargadas eléctricamente, estas junto a los RL integran el concepto de ERO.<sup>14</sup>

El estado de EO refleja un relativo balance entre ERO generadas y las ERO removidas. Por eso, una alteración entre la generación de ERO y los mecanismos antioxidantes puede resultar en daño celular. Todas las células vivas están en condiciones normales expuestas a un nivel de EO.<sup>15,16</sup>

Los sustratos moleculares más frecuentes incluyen a los ácidos grasos poli-insaturados de las membranas celulares, nucleótidos en el ADN, proteínas y carbohidratos. El H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> aunque no es un RL, es la molécula que más se ha involucrado en el daño de los espermatozoides. El H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> es una molécula muy reactiva y puede ser precursora de radicales <sup>•</sup>OH en presencia de metales de transición. La reacción inicial de la oxidación de ácidos grasos poli-insaturados se denomina lipoperoxidación y es generada por las ERO que inducen una reacción en cadena.<sup>17,18</sup> En espermatozoides humanos, el H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> causa una elevada fragmentación del ADN, además de reducir su movilidad y capacidad de fusión con los ovocitos. La peroxidación lipídica (PL) es un ejemplo de daño oxidante en membranas celulares, lipoproteínas y otras estructuras que contienen lípidos. La peroxidación suele acompañar a diversos procesos degenerativos.<sup>19</sup> El espermatozoide es vulnerable al daño peroxidativo de los RL porque poseen en su membrana plasmática un alto contenido de ácidos grasos poli-insaturados imprescindibles para mantener la fluidez necesaria en la fusión de membrana durante la fertilización.<sup>20,21</sup>

La importancia del EO en la etiología de la infertilidad masculina fue descrita en 1943 por el andrólogo *John MacLeod*, quien demostró que la adición de catalasa podía mejorar la movilidad del espermatozoide incubado bajo condiciones aeróbicas. Numerosos estudios han demostrado la vulnerabilidad del espermatozoide humano a los RL, sin embargo, no está totalmente esclarecido como es inducido este fenómeno.<sup>15</sup> Los RL son importantes tanto para explicar la función normal como la patofisiología del espermatozoide humano (fig.).<sup>22</sup>



**Fig.** Factores que inciden en el balance del EO en la infertilidad masculina.

Valores elevados de generación de RL pueden aumentar la permeabilidad de la membrana plasmática del espermatozoide, causando diversas anomalías en la morfología espermática, alterando así la fertilidad masculina. Un aumento en la generación de RL sugiere un alto EO y puede inhibir la acción de reacciones enzimáticas reguladoras, como la conversión a través de la catalasa de estos RL a agua, o alternativamente una disminución en la expresión de sistemas enzimáticos. En el espermatozoide, muy poco se conoce sobre los sistemas enzimáticos involucrados en la neutralización del EO. Sin embargo, se ha observado la presencia de SOD, catalasa y glutatión peroxidasa/reductasas.<sup>23</sup> Niveles altos de generación de RL han sido observados en un 44 a 88 % de hombres infértiles. Además, hombres con altos niveles de ERO tienen menos probabilidad de tener hijos cuando se compararon con otros que tienen bajos niveles de ERO.<sup>24</sup>

Aunque las ERO representan uno de los mecanismos de defensa del organismo durante una infección, ya que causan la lisis bacteriana, se ha demostrado que la producción en exceso produce daño a los organismos vivos por el EO. Se estima que un 50 % de los hombres pueden padecer de prostatitis, siendo probable que en un 10 % este padecimiento adquiera carácter crónico. Las bacterias responsables de esta infección pueden provenir del tracto urinario o ser transmitidas por vía sexual.<sup>19</sup> Estos microorganismos pueden originar una respuesta inflamatoria aguda que genera un flujo de leucocitos hacia el tracto genital que provoca un incremento en la generación de ERO.<sup>25</sup> En hombres que padecen infecciones genitourinarias recurrentes, como es el caso de los parapléjicos, se ha confirmado un elevado índice de oxidación espermática.<sup>26</sup> Existen además numerosas infecciones sistémicas que están relacionadas con la elevación de EO (VIH, hepatitis B y C, tuberculosis, lepra, malaria, entre otras). Aunque no ha sido demostrado que este EO trascienda al semen, si se observa una disminución importante en la motilidad espermática en estos casos que pudiera asociarse a un daño oxidativo.<sup>27</sup>

En el plasma seminal, los granulocitos pueden liberar grandes cantidades de ERO como respuesta a una infección o inflamación. El grado de daño espermático inducido por las ERO depende de la localización de la reacción inflamatoria, de la duración de la exposición del espermatozoide a estos productos y de la capacidad de la célula espermática para activar su sistema intrínseco de defensa inmunológica.<sup>28</sup>

El espermatozoide fue una de las primeras células en la cual se demostró la generación de ERO. Las ERO cumplen una importante función en la fisiología espermática normal; la actividad redox de los espermatozoides, es mediada por el AMPc y la fosforilación de la tirosina, eventos bioquímicos que están asociados con la capacitación espermática. Pero el desequilibrio entre su producción y degradación causa efectos adversos sobre el espermatozoide. El EO causado por el H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> provoca un mal funcionamiento en la mitocondria y conduce a la muerte celular programada. La interrupción de la cadena mitocondrial de transporte de electrones, o la inhibición de esta, predispone a la formación de RL.<sup>29,30</sup>

Los RL que afectan al espermatozoide provienen de 2 fuentes: de los espermatozoides defectuosos y de los leucocitos seminales, comúnmente encontrados en pacientes con infecciones de las glándulas sexuales accesorias.<sup>31,32</sup> En teoría la falta de protección del sistema antioxidante contribuiría a hacer que las células sean más vulnerables a niveles normales de RL o la exposición a una producción excesiva de RL podría ser la responsable del EO en la línea germinal masculina. Por otra parte, los factores ambientales como el humo del cigarrillo y los metales pesados entre otros, inducen EO sistémico que coincide con una disminución de vitaminas antioxidantes en el plasma seminal y la inducción de daño al ADN en el espermatozoide.<sup>33,34</sup>

Estudios recientes han contribuido a aclarar la base molecular de la intensa actividad oxido-reducción observada por el espermatozoide humano defectuoso, la naturaleza de las estructuras subcelulares responsable de esta actividad y los posibles mecanismos por los cuales el EO afecta a estas células. La PL del espermatozoide humano es considerada uno de los mecanismos claves del daño espermático, con la consecuente infertilidad.<sup>35,36</sup> La PL es un indicador de EO en células y tejidos. Los peróxidos lipídicos, derivados de ácidos grasos poli-insaturados, son inestables y se descomponen para formar una serie de compuestos complejos. Entre estos se incluyen compuestos carbonílicos, de los cuales el más abundante es el malonildialdehído (MDA). Por esta razón, la cuantificación del MDA es ampliamente usada como indicador de PL.<sup>37,38</sup> Las concentraciones aumentadas de lipoperóxidos han sido asociadas con una variedad de enfermedades crónicas en el hombre. El MDA reacciona rápidamente con grupos amino o con proteínas y otras biomoléculas,<sup>39</sup> también forma compuestos con bases de ADN que son mutagénicos y posiblemente carcinogénicos. Los tipos más comunes de PL son: a) la PL no enzimática y b) la PL enzimática dependiente de NADPH y ADP. El comienzo de la PL en espermatozoides susceptibles permite la acumulación progresiva de hidroperóxidos lipídicos en la membrana plasmática del espermatozoide, la cual lo descompone para formar MDA.<sup>40</sup>

Las ERO afectan la fertilidad masculina por las alteraciones que se producen en la permeabilidad de la membrana espermática que origina alteraciones en la movilidad y morfología del espermatozoide; el H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> difunde a través de las membranas, entra a la célula e inhibe la actividad de algunas enzimas, como glucosa 6 fosfatodeshidrogenasa (G6PDH) que origina una disminución en la producción de NADPH y una concomitante acumulación de la forma oxidada del glutatión (GSSG).<sup>41</sup>

La oxidación de la membrana de los espermatozoides humanos, produce una alteración en la fluidez e integridad de esta, con la consiguiente disminución o pérdida de la movilidad, capacitación, reacción acrosómica e interacción con el ovocito para su fertilización.<sup>42</sup> El daño provocado por la PL que explicaría la infertilidad estaría dado por la pérdida casi de la mitad de los ácidos grasos poli-insaturados, fundamentalmente el ácido decosahexanoico (ADH). *In vitro*, cuando la cascada de PL ocurre por estimulación con un promotor como el ión ferroso, el 60 % de estos ácidos grasos se pierden de la membrana.<sup>43</sup> La pérdida del ADH de la membrana probablemente sea el resultado de la descomposición de estos ácidos grasos, más que la escisión enzimática por la fosfolipasa A.<sup>44</sup>

Otra acción deletérea de las ERO es la que se produce sobre el ADN.<sup>45</sup> Se ha encontrado una correlación positiva entre los niveles de ERO y la fragmentación del ADN en el espermatozoide de hombres infértiles.<sup>41</sup> La exposición directa del espermatozoide humano a ERO específicas, como H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, altera la competencia funcional de estas células, así como su integridad genómica.<sup>46</sup> Por otra parte, un estudio en varones infértiles y grupos controles encontró que el ADN fragmentado por agentes oxidantes tuvo una correlación negativa con la densidad espermática. Lo anterior, aunado a una menor capacidad de reparación del ADN que se produce por una disminución en la actividad de la ADN polimerasa beta cuando aumenta la temperatura en el testículo, impide la correcta replicación del ADN y disminuye la mitosis celular.<sup>40</sup> Este fenómeno también explica la oligozoospermia que se observa en pacientes con varicocele.<sup>47,48</sup>

La generación de ERO por parte de los espermatozoides en condiciones determinadas, no solamente depende de la sensibilidad de la técnica utilizada para detectarlos y de la eliminación de leucocitos, sino de la capacidad funcional de la célula espermática. Si la calidad espermática es mala, pueden esperarse niveles altos de ERO.<sup>3,49</sup>



Se conoce que la maduración de los espermatozoides ocurre en el epidídimo y que este evento es crucial para los cambios estructurales y funcionales de la célula espermática. Alteraciones en este proceso permitirían una falla en el sistema antioxidante y pro-oxidante del espermatozoide, lo cual determinaría el posterior potencial redox de ese espermatozoide. Una disminución en el contenido de ADH en el espermatozoide humano durante la maduración en el epidídimo sugiere que este es uno de los pasos fundamentales de regulación genómica de la maduración espermática. Si este evento no ocurre, el espermatozoide podría presentar retención citoplasmática y una tasa alta de PL.<sup>50,51</sup>

La asociación entre función espermática defectuosa y valores altos de ERO en hombres infértiles, ha sido descrita en estudios independientes difíciles de ignorar.<sup>52-54</sup> Ellos han lanzado la hipótesis que la clave de esta actividad parece ser la retención de residuo citoplasmático por el espermatozoide inmaduro, el cual es liberado prematuramente del epitelio germinal.<sup>52</sup> La presencia de este exceso de citoplasma favorece el aumento de la capacidad de estas células inmaduras para producir NADPH que sirve como un generador de electrones para la producción de ERO. Un aumento en la capacidad de las enzimas unidas a la membrana para generar ERO y posiblemente, un fallo para elaborar inhibidores intrínsecos de actividad de óxido-reducción de la membrana plasmática podría contribuir al EO expresado por estas poblaciones de espermatozoides inmaduros. En una investigación sobre la relación entre EO, características seminales y diagnóstico clínico en hombres infértiles se encontró que las concentraciones de antioxidantes totales en pacientes con infertilidad idiopática, varicocele, vasectomía revertida e infección en pacientes con varicocele fue significativamente menor que los encontrados en el grupo de hombres fértiles. Los autores concluyeron que la capacidad antioxidante total puede contribuir fuertemente a la fisiopatología de la infertilidad masculina.<sup>55</sup>

La función del EO en la infertilidad masculina ha sido ya establecida, no obstante quedan muchos aspectos que deben ser esclarecidos. Es importante desarrollar métodos de diagnóstico precisos, económicos y asequibles a los laboratorios clínicos de los hospitales, para identificar la presencia del EO en el semen. Adicionalmente, es necesario avanzar en métodos basados en la intervención con antioxidantes o manipulación del sistema redox que permitan proteger al esperma del EO.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. McLachlan R, Krester D. Male infertility: The case for continued research. MJA [Internet] 2001 [cited 2010 Nov 21]; 174:116-117. Available from: [http://www.mja.com.au/public/issues/174\\_03\\_050201/mclachlan/mclachlan.html](http://www.mja.com.au/public/issues/174_03_050201/mclachlan/mclachlan.html)
2. Agarwal A, Prabakaran S, Allamaneni S. What an andrologist/urologist should know about free radicals and why. Urology [Internet] 2006 [cited 2010 Nov 21]; 67:2-8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16735834>
3. Colacurci N, De Franciscis P. Endocrine disruptors and reproductive health. G Ital Med Lav Ergon [Internet] 2010 [cited 2010 Nov 21]; 32(4):461-463. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21086705?dopt=Citation>
4. Patel ZP, Niederberger CS. Male factor assessment in infertility. Med Clin North Am [Internet] 2011 [cited 2010 Nov 21]; 95(1):223-234. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21095425?dopt=Citation>

5. Saleh R, Agarwal A, Sharma R, Nelson D, Thomas A. Effect of cigarette smoking on levels of seminal oxidative stress in infertile men: a prospective study. *Fertil Steril* [Internet] 2002 [cited 2010 Nov 21]; 78:491-499. Available from: <http://www.andrologyjournal.org/cgi/reprint/23/6/737>
6. Mostafa T, Tawadrous G, Roaia M, Amer M, Kader RA. Effect of smoking on seminal plasma ascorbic acid in infertile and fertile males. *Andrologia* [Internet] 2006 [cited 2010 Nov 21]; 38:221-224. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17081174>
7. Agarwal A, Said TM. Oxidative stress, DNA damage and apoptosis in male infertility: a clinical approach. *BJU Int* [Internet] 2005 [cited 2010 Nov 21]; 95(4):503-507. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15705068?dopt=Citation>
8. Alaghmand M, Blough N. Source-dependent variation in hydroxyl radical production by airborne particulate matter. *Environ Sci Technol* [Internet] 2007 [cited 2010 Nov 21]; 41:23642370. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17438788>
9. Hauser R, Meeker J, Singh N, Silva M, Ryan L, Duty S, Calafat A. DNA damage in human sperm is related to urinary levels of phthalate monoester and oxidative metabolites. *Hum Reprod* [Internet] 2007 [cited 2010 Nov 21]; 22:688-695. Available from: <http://humrep.oxfordjournals.org/content/22/3/688.full.pdf+html>
10. Agarwal A, Makker K, Sharma R. Clinical relevance of oxidative stress in male factor infertility: an update. *Am J Reprod Immunol* [Internet] 2008 [cited 2010 Nov 21]; 59(1):2-11. Available from: [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=18154591](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=18154591)
11. Vilar-Rojas C, Guzmán-Grenfell A. Participation of oxygen-free radicals in the oxide-reduction of proteins. *Arch Med Res* [Internet] 1996 [cited 2010 Nov 20]; 27:1-6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8867359>
12. Baumber J, Ball BA, Linfor JJ, Meyers SA. Reactive oxygen species and cryopreservation promote DNA fragmentation in equine spermatozoa. *J Androl* [Internet] 2003 [cited 2010 Nov 21]; 24(4):621-628. Available from: [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=12826702](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=12826702)
13. Wang X, Rainwater D, Mahaney M. Genetic contributions to plasma total antioxidant activity. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* [Internet] 2001 [cited 2010 Nov 21]; 21:1190-1195. Available from: <http://atvb.ahajournals.org/cgi/reprint/21/7/1190>
14. Tortolero I, Arata-Bellabarba G, Osuna JA, Gómez R, Regadera J. Estrés oxidativo y función espermática. *Rev Venez Endocrinol Metab* [Internet] 2005 [cited 2010 Nov 21]; 3(3):12-19. Disponible en: <http://www.saber.ula.ve/bitstream/123456789/29199/1/articulo2.pdf>
15. Fraczek M, Kurpisz M. The redox system in human semen and peroxidative damage of spermatozoa. *Postepy Hig Med Dosw* [Internet] 2005 [cited 2010 Nov 15]; 59:523-534. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16407791>

16. Tremellen K, Tunc O. Macrophage activity in semen is significantly correlated with sperm quality in infertile men. *Int J Androl* [Internet] 2009 [cited 2010 Nov 13]; 33(6):823-831. Available from: [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=20132344](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=20132344)
17. Beckman K, Ames B. The free radical theory of aging matures. *Physiol Rev* [Internet] 1998 [cited 2010 Nov 11]; 78:547-581. Available from: <http://physrev.physiology.org/cgi/reprint/78/2/547>
18. Medina-Navarro R, Lifshitz A, Wachter N, Hicks JJ. Changes in human serum antioxidant capacity and peroxidation after four months of exposure to air pollutants. *Arch Med Res* [Internet] 1997 [cited 2010 Nov 1]; 28(2):205-208. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9204609?dopt=Citation>
19. Fraczek M, Sanocka D, Kamieniczna MK. Proinflammatory cytokines as an intermediate factor enhancing lipid sperm membrane peroxidation in in vitro conditions. *J Androl* [Internet] 2008 [cited 2010 Nov 3]; 29:85-92. Available from: <http://www.andrologyjournal.org/cgi/reprint/29/1/85>
20. Oral O, Kutlu T, Aksoy E, Ficicioglu C, Tugrul S. The effects of oxidative stress on outcomes of assisted reproductive techniques. *J Assist Reprod Gene* [Internet] 2006 [cited 2010 Nov 7]; 4(1-5). Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16391897>
21. Aitken RJ, Baker MA, De Iuliis GN, Nixon B. New insights into sperm physiology and pathology. *Handb Exp Pharmacol* [Internet] 2010 [cited 2010 Nov 12]; (198):99-115. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20839089?dopt=Citation>
22. Duru NK, Morshedi M, Oehninger S. Effects of hydrogen peroxide on DNA and plasma membrane integrity of human spermatozoa. *Fertil Steril* [Internet] 2000 [cited 2010 Nov 14]; 74:1200-1207. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11119751>
23. Jeulin C, Soufir P, Weber D, Laval-Martin D, Calvayrac R. Catalasa activity in human spermatozoa and seminal plasma. *Gam Res* [Internet] 1989 [cited 2010 Nov 2]; 24:186-196 Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2793057>
24. Lewis S, Sterling S, Young I, Thompson W. Comparison of individual antioxidants and total antioxidant capacity of sperm and seminal plasma in fertile and infertile men. *Fertil Steril* [Internet] 1997 [cited 2010 Nov 5]; 67:142-147. Available from: <http://www.fertstert.org/article/S0015-0282%2897%2981871-7/abstract>
25. Potts J, Sharma R, Pasqualotto F, Nelson D, Hall G, Agarwal A. Association of *Ureaplasma urealyticum* with abnormal reactive oxygen species levels and absence of leukocytospermia. *J Urol* [Internet] 2000 [cited 2010 Nov 6]; 163:1775-1778. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10799180>
26. Brackett N, Ibrahim E, Grotas J, Aballa T, Lynne C. Higher sperm DNA damage in semen from men with spinal cord injuries compared to controls. *J Androl* [Internet] 2008 [cited 2010 Nov 7]; 29:93-99. Available from: <http://www.andrologyjournal.org/cgi/reprint/29/1/93>

27. Seronello S, Sheikh M. Redox regulation of hepatitis C in nonalcoholic and alcoholic liver. *Free Radic Biol Med* [Internet] 2007 [cited 2010 Nov 25]; 43:869-882. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17697932>
28. Everaert K, Mahmoud A, Depuydt C, Maeyaert M, Comhaire F. Chronic prostatitis and male accessory gland infection: is there an impact on male infertility. *Andrologia* [Internet] 2003 [cited 2010 Nov 15]; 35:325-330. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14535865>
29. Ball B, Vo A. Detection of lipid peroxidation in equine spermatozoa based upon the lipophilic fluorescent dye C11-BODIPY581/591. *J Androl* [Internet] 2002 [cited 2010 Nov 11]; 23:259-269. Available from: <http://www.andrologyjournal.org/cgi/reprint/23/2/259>
30. Liu L, Trimarchi J, Keefe D. Involvement of mitochondria in oxidative stress-induced cell death in mouse zygotes. *Biol Reprod* [Internet] 2000 [cited 2010 Nov 20]; 62:1745-1753. Available from: <http://www.bioreprod.org/content/62/6/1745.full.pdf+html>
31. Potts J, Pasqualotto F. Seminal oxidative stress in patients with chronic prostatitis. *Andrologia* [Internet] 2003 [cited 2010 Nov 21]; 35:304-308. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14535860>
32. Rodrigues JK, Dib LA, Ferriani RA, Jordao Junior AA, Navarro PA. Serum markers of oxidative stress and assisted reproduction procedures results in infertile patients with polycystic ovary syndrome and controls. *Rev Bras Ginecol Obstet* [Internet] 2010 [cited 2010 Nov 21]; 32(3):118-125. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20512258?dopt=Citation>
33. Moustafa MH, Sharma RK, Thornton J, Mascha E, Abdel-Hafez MA, Thomas AJ, Jr., Agarwal A. Relationship between ROS production, apoptosis and DNA denaturation in spermatozoa from patients examined for infertility. *Hum Reprod* [Internet] 2004 [cited 2010 Nov 12]; 19(1):129-138. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14688171?dopt=Citation>
34. Li HJ, Yu N, Zhang XY, Jin W, Li HZ. Spermatozoal protein profiles in male infertility with asthenozoospermia. *Chin Med J (Engl)* [Internet] 2010 [cited 2010 Nov 5]; 123(20):2879-2882. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21034600?dopt=Citation>
35. Saleh R, Agarwal A. Oxidative Stress and Male Infertility: From Research Bench to Clinical Practice. *J Androl* [Internet] 2002 [cited 2010 Nov 5]; 23(737-752). Available from: <http://www.andrologyjournal.org/cgi/reprint/23/6/737>
36. Saalu LC. The incriminating role of reactive oxygen species in idiopathic male infertility: an evidence based evaluation. *Pak J Biol Sci* [Internet] 2010 [cited 2010 Nov 5]; 13(9):413-422. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20973394?dopt=Citation>
37. Gallardo JM. [Evaluation of antioxidant system in normal semen]. *Rev Invest Clin* [Internet] 2007 [cited 2010 Nov 5]; 59(1):42-47. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17569299?dopt=Citation>
-

38. Bansal AK, Bilaspuri GS. Impacts of oxidative stress and antioxidants on semen functions. *Vet Med Int* [Internet] 2010 [cited 2010 Nov 5]; 2010. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20871827?dopt=Citation>
39. Bernard D, Cristophe A, Delanghe J, Langlois M, Buyzere MD, Comhaire F. The effect of supplementation with an antioxidant preparation on LDL-oxidation is determined by haptoglobin polymorphism. *Redox Rep* [Internet] 2003 [cited 2010 Nov 21]; 8:41-46. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12631443>
40. Mostafa T, Anis TH, Ghazi S, El-Nashar AR, Imam H, Osman IA. Reactive oxygen species and antioxidants relationship in the internal spermatic vein blood of infertile men with varicocele. *Asian J Androl* [Internet] 2006 [cited 2010 Nov 21]; 8(4):451-454. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16763721?dopt=Citation>
41. Baker M, Aitken R. Reactive oxygen species in spermatozoa: methods for monitoring and significance for the origins of genetic disease and infertility. *Reprod Biol Endocrinol* [Internet] 2005 [cited 2010 Nov 5]; 29:67-69. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1315356/>
42. Zalata A, Ahmed A, Allamaneni S, Comhaire F, Agarwal A. Relationship between acrosin activity of human spermatozoa and oxidative stress. *Asian J Androl* [Internet] 2004 [cited 2010 Nov 6]; 6:313-318. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15546022>
43. Comhaire FH, Christophe AB, Zalata AA, Dhooge WS, Mahmoud AM, Depuydt CE. The effects of combined conventional treatment, oral antioxidants and essential fatty acids on sperm biology in subfertile men. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* [Internet] 2000 [cited 2010 Nov 6]; 63(3):159-165. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10991774?dopt=Citation>
44. Aitken RJ, Wingate JK, De Iuliis GN, McLaughlin EA. Analysis of lipid peroxidation in human spermatozoa using BODIPY C11. *Mol Hum Reprod* [Internet] 2007 [cited 2010 Nov 21]; 13(4):203-211. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17327268?dopt=Citation>
45. Smith R, Kaune H, Parodi D, Madariaga M, Rios R, Morales I. Increased sperm DNA damage in patients with varicocele: relationship with seminal oxidative stress. *Hum Reprod* [Internet] 2005 [cited 2010 Nov 6]; 16:35-41. Available from: <http://humrep.oxfordjournals.org/content/21/4/986.full.pdf+html>
46. Aitken R, Krausz C. Oxidative stress, DNA damage and the Y chromosome. *Reproduction* [Internet] 2001 [acceso el 6 de noviembre de 2010]; 122:497-506. Available from: <http://www.reproduction-online.org/cgi/reprint/122/4/497>
47. Comhaire F, Mahmoud A, Cavallini G, Ferraretti A, Gianaroli L, Biagiotti G, et al. Cinnocicam and Lcarnitine/acetyl-L-carnitine treatment for idiopathic and varicocele-associated oligoasthenospermia. *J Androl* [Internet] 2004 [cited 2010 Nov 6]; 25:771-772. Available from: <http://www.andrologyjournal.org/cgi/reprint/25/5/761>
48. Hwang K, Lipshultz LI, Lamb DJ. Use of Diagnostic Testing to Detect Infertility. *Curr Urol Rep* [Internet] 2010 [cited 2010 Nov 6]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21088937?dopt=Citation>
49. Armstrong J, Bivalacqua T, Chamulitrat W, Sikka S, Hellstrom W. A comparison of the NADPH oxidase in human sperm and white blood cells. *Int J Androl* [Internet]
-

2002 [cited 2010 Nov 21]; 25:223-229. Available from:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12121572>

50. Ollero M, Gil-Guzman E, Lopez M, Sharma R, Agarwal A, Lardson K, et al. Characterization of subsets of human spermatozoa at different stages of maturation: implications in the diagnosis and treatment of male infertility. Hum Reprod [Internet] 2001 [cited 2010 Nov 6]; 16:1912-1921. Available from:  
<http://humrep.oxfordjournals.org/content/16/9/1912.full.pdf+html>

51. Esfandiari N, Sharma RK, Saleh RA, Thomas AJ, Agarwal A. Utility of the nitroblue tetrazolium reduction test for assessment of reactive oxygen species production by seminal leukocytes and spermatozoa. J Androl [Internet] 2003 [cited 2010 Nov 6]; 24(6):862-870. Available from:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14581512?dopt=Citation>

52. Pasqualotto FF, Sharma RK, Nelson DR, Thomas AJ, Agarwal A. Relationship between oxidative stress, semen characteristics, and clinical diagnosis in men undergoing infertility investigation. Fertil Steril [Internet] 2000 [cited 2010 Nov 6]; 73(3):459-464. Available from:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10688996?dopt=Citation>

53. Pasqualotto FF, Sundaram A, Sharma RK, Borges E, Pasqualotto EB, Agarwal A. Semen quality and oxidative stress scores in fertile and infertile patients with varicocele. Fertil Steril [Internet] 2008 [cited 2010 Nov 6]; 89(3):602-607. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17485092?dopt=Citation>

54. Barbieri E, Hidalgo M, Smith R, Lissi E. Varicocele-associated decrease in antioxidant defenses. J Androl [Internet] 1999 [cited 2010 Nov 6]; 20:713-717. Available from: <http://www.andrologyjournal.org/cgi/reprint/20/6/713>

55. Pasqualotto FF, Sharma RK, Pasqualotto EB, Agarwal A. Poor semen quality and ROS-TAC scores in patients with idiopathic infertility. Urol Int [Internet] 2008 [cited 2010 Nov 6]; 81(3):263-270. Available from:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18931540?dopt=Citation>

Recibido: 30 de noviembre de 2010.

Aprobado: 9 de enero de 2011.

Lic. *Akel Mallok*. Centro de Estudios para las Investigaciones y Evaluaciones Biológicas. Instituto de Farmacia y Alimentos (CEIEB-IFAL), Universidad de La Habana. Ave.23 No. 21 425 e/ 214 y 222, La Coronela, La Lisa, La Habana 4, Cuba. Correo electrónico: [mtriana@infomed.sld.cu](mailto:mtriana@infomed.sld.cu)