



Efecto de los flavonoides sobre los parámetros seminales en pacientes con oligoastenoteratozoospermia.

Uso de flavonoides en oligoastenoteratozoospermia

Armando Miguel Ramos Valdés,* Héctor Eduardo Meza Vázquez,** Eduardo Alonso Serrano Brambila***

RESUMEN

Objetivo: Determinar si el uso de flavonoides mejora la cantidad, movilidad y morfología espermática. **Materiales y métodos:** Treinta y seis pacientes infértiles con diagnóstico de oligoastenoteratozoospermia, recibieron tres dosis diarias de flavonoides durante seis meses. Analizamos los análisis de semen basales y a los tres y seis meses posteriores al inicio del tratamiento. **Resultados:** En el análisis de semen basal 32 pacientes (88.8%) tenían oligospermia leve, dos (5.5%) moderada y dos (5.5%) severa; 36 pacientes (100%) presentaban teratozoospermia; 27(75%) astenospermia y nueve sin astenospermia. A los tres meses 24 pacientes (66.6%) se encontraron sin oligospermia, ocho (22.2%) continuaban con oligospermia leve, 4 (11.1%) con moderada y ninguno con severa ($p = 0.001$); 34 (94.4%) pacientes continuaban con teratozoospermia y dos (5.6%) mejoraron ($p = 0.8$); 16 (44.4%) presentaban astenospermia, pero 20 (55.6%) ya no la tenían ($p = 0.01$). A los seis meses 31 pacientes (86.11%) no tenían oligospermia, cuatro (11.1%) tenían oligospermia leve, ninguno moderada y uno (2.8%) severa ($p = 0.05$); 24 pacientes (66%) presentaban teratozoospermia y 12 (44%) ya no la tenían ($p = 0.05$); nueve pacientes (25%) presentaban astenospermia y 27 (75%) ya no la tenían ($p = 0.001$). **Conclusiones:** Los flavonoides son útiles en el manejo de pacientes con oligoastenoteratozoospermia, ya que mejoran cantidad, movilidad y morfología espermática aumentando la posibilidad de lograr la fecundación.

Palabras clave: Flavonoides, oligoastenoteratozoospermia.

ABSTRACT

Objective: To determine whether the use of flavonoids improves sperm quantity, motility, and morphology. **Material and methods:** 36 patients diagnosed with oligoasthenoteratozoospermia, who received three daily doses of flavonoids for six months. We analyzed the results of semen analysis of baseline and at 3 and 6 months after initiation of treatment. **Results:** 36 records were analyzed. In semen analysis at baseline identified 32 patients (88.8%) with mild oligospermia, 2 (5.5%) with moderate and 2 (5.5%) with severe, 36 patients (100%) presented teratozoospermia, 27 patients (75%) with and 9 without asthenospermia. At 3 months after treatment 24 patients (66.6%) had no oligospermia, 8 (22.2%) remained with mild oligospermia, 4 (11.1%) with moderate and none with severe ($p = 0.001$), 34 (94.4%) patients continued with teratozoospermia and only 2 (5.6%) improved ($p = 0.8$), 16 patients (44.4%) had asthenospermia in contrast with 20 (55.6%) no longer had it ($p = 0.01$). At 6 months, 31 patients (86.11%) had no oligospermia, 4 (11.1%) had mild oligospermia, nobody moderate (2.8%) with severe ($p = 0.05$), 24 patients (66%) had teratozoospermia and 12 (44%) had not ($p = 0.05$), 9 patients (25%) had asthenospermia, however 27 patients (75%) had not ($p = 0.001$). **Conclusions:** Flavonoids are useful in the management of infertile patients as they clinically improved their sperm quantity, motility, and morphology thus increasing the likelihood of achieving fertilization.

Key words: Flavonoids, oligoasthenoteratozoospermia.

* Médico residente de Urología H.E CMN SXXI. ** Médico adscrito Servicio de Andrología H.E CMN SXXI. *** Jefe de Servicio de Urología H.E CMN SXXI. Servicio de Urología, División de Andrología, H.E Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS.

INTRODUCCIÓN

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define infertilidad como la incapacidad de una pareja para conseguir la concepción o un embarazo después de un año o más de contacto sexual sin protección.¹⁻³

La infertilidad constituye un problema clínico importante, afectando a las personas tanto médica y psicológicamente. Aproximadamente 15% de las parejas en edad reproductiva son infértiles y el factor masculino es responsable del 40% de estos casos.^{4,5}

De las muchas causas de infertilidad masculina, el estrés oxidativo ha sido identificado como un factor que afecta en forma importante la fertilidad por lo que se le ha prestado mayor importancia en los últimos años.²

El estrés oxidativo es inducido por especies reactivas de oxígeno (ROS) o radicales libres y es consecuencia de un desequilibrio entre la producción de ROS y los antioxidantes como mecanismos de defensa.^{6,7}

El daño en el ADN de los espermatozoides secundario a estrés oxidativo es considerado una causa importante de infertilidad masculina. Se ha demostrado que los espermatozoides humanos exhiben una alta tasa de daño en el ADN y que éste se acentúa en condiciones patológicas que conducen a infertilidad en estos casos los niveles de radicales libres producidos por los espermatozoides dañados o defectuosos son superiores a los generados por aquellos morfológicamente normales.⁸

En el semen además de la generación de moléculas oxidantes, también existen mecanismos encargados de eliminar estas sustancias. Este sistema antioxidante desempeña una función importante en la prevención del daño celular interno, y, por lo tanto, en la protección de la capacidad fertilizante de los espermatozoides.⁷ Otras sustancias de naturaleza no enzimática contribuyen a la capacidad antioxidante del semen, entre ellas se encuentran la albúmina, el glutatión, las vitaminas A, C y E, el piruvato, la taurina, la hipotaurina y los flavonoides.^{8,9}

La actividad antioxidante de los flavonoides resulta de una combinación de sus propiedades quelantes de hierro y secuestradoras de radicales libres, además de la inhibición de las oxidasas: lipooxigenasa, ciclooxigenasa, mieloperoxidasa y xantina oxidasa; evitando así la formación de especies reactivas de oxígeno y de hidroxiperóxidos orgánicos.¹⁰

OBJETIVO

Demostrar que los flavonoides en los pacientes con infertilidad mejoran los parámetros seminales alterados y actúan como protector al daño causado por radicales libres a los espermatozoides.⁸

MATERIAL Y MÉTODOS

Previa autorización del Comité Local de Investigación y del Jefe de Servicio de Urología de la UMAE HE Centro Médico Nacional Siglo XXI del Instituto Mexicano del Se-

guro Social se revisaron los expedientes clínicos del 1 de octubre del 2008 al 1 de abril de 2010 de aquellos pacientes que habían acudido a la Consulta Externa de Andrología con diagnóstico de infertilidad y que cumplieran con los criterios de inclusión.

Se incluyeron pacientes con pareja en edad fértil (menores de 35 años) con búsqueda fallida de fertilidad durante un periodo de tiempo mayor a un año, sin método de planificación familiar y con coito vaginal frecuente (2-3 veces por semana); pacientes con pareja con estudios completos de infertilidad descartados; pacientes infértiles con alteraciones seminales en por lo menos dos análisis de semen con diferencia de 15 días entre cada uno, previos al uso de Flavonoides; pacientes postoperados de varicocelectomía bilateral con técnica de Marmar que posterior a 18 meses continuaban con alteración seminal.

La información se consignó en la hoja de recolección de datos. Se obtuvieron los resultados de los análisis de semen basales obtenidos en la primera consulta previa al inicio de tratamiento con flavonoides, así como los resultados de los análisis de semen a los tres y seis meses posteriores al inicio del tratamiento.

Los pacientes recibieron tres dosis diarias de 428 mg cada una con intervalos de 8 h entre cada toma de antioxidantes flavonoides por vía oral durante al menos seis meses.

Los análisis de semen fueron realizados por personal del laboratorio de Andrología mediante tinción de Papanicolaou y microscopía de campo oscuro bajo los criterios de recomendación de la OMS que son realizar al menos dos análisis seminales, con no menos de 15 días ni más de 90 días de separación entre ambos; una abstinencia sexual de tres a cinco días, que nunca debe ser menor de dos días ni mayor de siete. La muestra debe analizarse antes de 1 h de haber sido obtenida.

Se realizaron dos nuevos análisis seminales cada tres meses posteriores al inicio del tratamiento con el fin de identificar las probables mejorías en las alteraciones seminales presentes con respecto al análisis de semen previo al tratamiento, prestando especial atención a la cuenta espermática total, movilidad y morfología.

RESULTADOS

Se analizaron e incluyeron en el estudio 36 expedientes, los cuales cumplían con los criterios de inclusión mencionados previamente para la realización de este estudio.

Las características de la muestra fueron homogéneas, con una media de edad de 29 ± 4 años, en 100% de los pacientes se descartaron patologías asociadas (varicocele, orquiepididimitis, criptorquidia, neoplasias testiculares, infección activa por *Chlamydia* y/o *Mycoplasma*, prostatitis, diabetes mellitus, hipertensión arterial sistémica, antecedente de torsión testicular, trauma genital, hernioplastias inguinales, parotiditis durante la pubertad) y hábitos que pudieran influir en la espermatogenesis (tabaquismo crónico, marihuana, pesticidas,

quimioterapia, radiación). También se excluyeron pacientes con antecedentes quirúrgicos de orquiectomía, orquidopexia, vasectomía, hernioplastias inguinales, cirugía pélvica y linfadenectomía retroperitoneal.

Se dio seguimiento a los pacientes mediante análisis de semen, después de iniciar el tratamiento con flavonoides a los tres y seis meses posteriores a su primera consulta.

Utilizando el programa estadístico SPSS versión 18, se analizaron las variables con medidas de tendencia central (media), dispersión (desviación estándar de la media) y el intervalo (menor y mayor magnitud de la media), además de distribución de frecuencia simple (porcentajes).

Una vez establecido el tipo de distribución de los datos se procedió a la comparación de los mismos, y la prueba estadística de Fisher. La posible asociación entre diversas categorías se realizará mediante Ji cuadrada.

Para la *medición basal*, la cual corresponde a la primera visita, se encontró lo siguiente:

- **Para oligospermia:** Treinta y dos pacientes (88.8%) presentaban oligospermia leve, dos pacientes (5.5%) oligospermia moderada y dos pacientes (5.5%) oligospermia severa (Figura 1).
- **Para astenospermia:** Veintisiete pacientes (75%) presentaban menos de 50% de progresión lineal o menos de 25% de progresión rápida. Y nueve pacientes (25%) más de 50% de progresión lineal o más de 25% de progresión rápida (Figura 2).
- **Para teratospermia:** En la primera medición, se encontró que los 36 pacientes (100%) presentaba menos de 14% de espermatozoides con morfología normal según criterios de Krüger (Figura 3).

Para la segunda medición, la cual fue realizada al tercer mes de iniciado el tratamiento, se encontró lo siguiente:

- **Para oligospermia:** Veinticuatro pacientes (66.6%) se encontraron sin oligospermia, ocho pacientes (22.2%) continuaban con oligospermia leve, cuatro pacientes (11%) con oligospermia moderada y ningún paciente con oligospermia severa, al realizar la comparación entre la medición basal y la medición en el primer trimestre se encuentran variaciones estadística y clínicamente significativas obteniendo un valor de $p =$

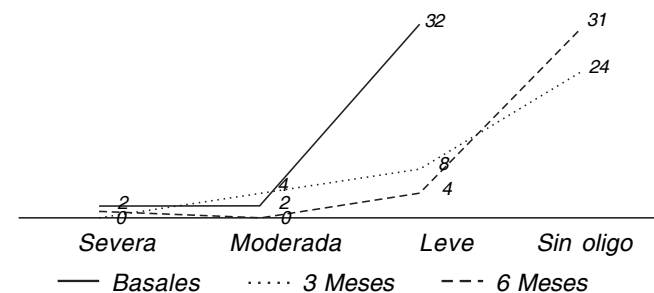


Figura 1. Oligospermia.

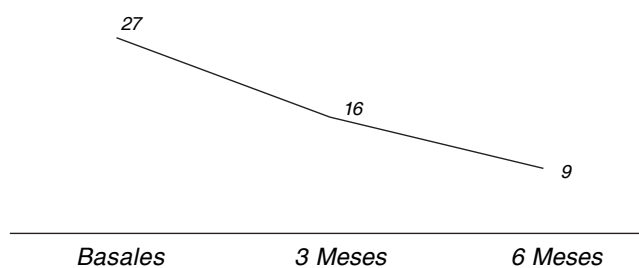


Figura 2. Astenospermia.

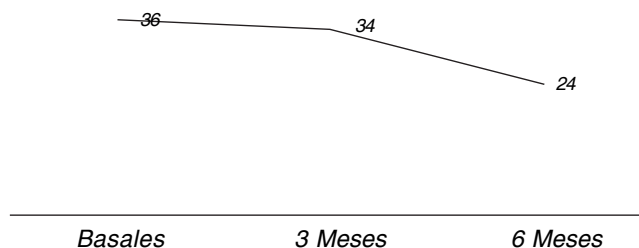


Figura 3. Teratospermia.

0.001, al observarse mejoría en 24 de pacientes en los cuales se observó que ya no presentaban oligospermia (Figura 1).

- **Para astenospermia:** Para el primer trimestre se encontró que 16 pacientes (44.4%) presentaban menos de 50% de progresión lineal o menos de 25% de progresión rápida en contraste con 20 pacientes (55.6%) presentaban más de 50% de progresión lineal o más de 25% de progresión rápida al realizar el análisis estadístico poniendo en contraste la medición de estas dos medias independientes se encontró una diferencia estadísticamente significativa encontrando un valor de $p = 0.01$ (Figura 2).
- **Para teratospermia:** Treinta y cuatro (94.4%) pacientes continuaban con menos de 14% de espermatozoides con morfología normal y sólo dos pacientes (5.6%) mejoraron presentando más de 14% de espermatozoides con morfología normal según criterios de Krüger, pero nuevamente al realizar la comparación de dos medias independientes entre los grupos con la prueba t de Student se obtuvo un valor de $p = 0.8$ de nuevo no siendo estadísticamente significativo (Figura 3).

Finalmente, la *última medición* que se analizó en el seguimiento de los pacientes fue al sexto mes de iniciado el tratamiento con flavonoides, los datos obtenidos fueron los siguientes:

- **Para oligospermia:** Se encontró que 31 pacientes (86.11%) continuaban sin oligospermia, cuatro pacientes (11.11%) con oligospermia leve, ningún paciente con oligospermia moderada y un paciente (2.8%) con oligospermia severa, de nuevo al realizar el análisis estadístico realizando la comparación de ambas me-

días (basal y a los seis meses de tratamiento con flavonoides), se encontró una diferencia estadísticamente significativa encontrando un valor de $p = 0.05$, observando mejoría con el empleo de flavonoides para mejorar la producción de espermatozoides (*Figura 1*).

- **Para astenospermia:** Se encontraron los siguientes datos: Para la medición final del tratamiento con flavonoides, en nueve pacientes (25%) presentaban menos de 50% de progresión lineal o menos de 25% de progresión rápida; sin embargo, 27 pacientes (75%) tenían más de 50% de progresión lineal o más de 25% de progresión rápida. Siendo en este rubro en el cual al realizar la comparación estadística entre las dos medias de forma independiente en la cual se encontró más significancia obteniendo un valor de $p = 0.001$ (*Figura 2*).
- **Para teratospermia:** El resultado final en el seguimiento a los seis meses es el siguiente: 24 pacientes (66%) presentaban menos de 14% de espermatozoides con morfología normal y 12 pacientes (44%) con más de 14% de espermatozoides con morfología normal. Se realizó la comparación mediante la prueba de t de Student obteniendo una diferencia estadísticamente significativa con un valor de $p = 0.05$ (*Figura 3*). Para la fecha de cierre del estudio cuatro de los 29 pacientes (13.7%) que continúan en seguimiento habían logrado embarazar a sus parejas.

DISCUSIÓN

De los resultados obtenidos con los 36 pacientes que se incluyeron en el estudio, se encontró mejoría clínica y estadística en las tres variables a considerar (cantidad, movilidad y morfología).

Existe homogeneidad en la muestra, ya que todos los pacientes estudiados cumplen con los criterios de inclusión, lo que le puede dar más validez al estudio, además de que a todos los pacientes se les inició el tratamiento con la misma dosis de flavonoides y todos fueron seguidos por el mismo periodo de tiempo realizando dos cohortes en este caso a los tres y a los seis meses.

En cuanto a las variables estudiadas (oligospermia, teratospermia y astenospermia), al realizar el análisis estadístico se pudo corroborar la eficacia del uso de flavonoides. Hasta el cierre del estudio cuatro de 29 pacientes (13.7%) que continúan en seguimiento lograron un embarazo sin algún otro tratamiento adicional.

Actualmente en las guías internacionales de infertilidad masculina no se incluyen a los antioxidantes como parte del tratamiento, sin embargo, este estudio ha demostrado la efectividad de los flavonoides para mejorar cantidad, movilidad y morfología espermática en pacientes con oligoasteneratozoospermia.

Este estudio resulta ser pionero en la investigación del uso de flavonoides como tratamiento de la infertilidad masculina, sin embargo, se requieren de más estudios y un seguimiento más largo para determinar su efectividad real y, sobre todo, su impacto en la fertilidad.

CONCLUSIÓN

Los flavonoides como tratamiento antioxidante son útiles en el manejo de pacientes infértiles con oligoasteneratozoospermia, ya que clínicamente mejoran cantidad, movilidad y morfología espermática aumentando así la posibilidad de lograr la fecundación.

El tiempo mínimo indispensable para obtener mejoría significativa en cuanto cantidad, movilidad y morfología espermática son seis meses de tratamiento con flavonoides.

Existe un aumento real en el índice de embarazos en pacientes que usan flavonoides como tratamiento único para la infertilidad por lo que se recomienda su uso en pacientes con oligoasteneratozoospermia una vez descartadas otras causas de infertilidad.

BIBLIOGRAFÍA

1. Kefer JC, Agarwal K. Role of antioxidants in the treatment of male infertility. *Internat J Urol* 2009; 16: 449-57.
2. Golbidi S, Laher I. Antioxidant therapy in human endocrine disorders. *Med Sci Monit* 2010; 16(1): RA9-24.
3. WHO Laboratory manual for the examination of human semen and semen-cervical mucus interaction. World Health Organization. Nueva York: Cambridge University Press; 1999.
4. Desai N, Sabanegh H. Free Radical Theory of Aging: Implications in Male Infertility. *Urology* 2010; 75: 14-19.
5. Makker K, Agarwal A. Oxidative stress & male infertility. *Indian J Med Res* 2009; 129: 357-67.
6. Shamsi MB, Venkatesh S. DNA integrity and semen quality in men with low seminal antioxidant levels. *Mutation Research* 2009; 665: 29-36.
7. Agarwal A, Tamer MS. Oxidative stress, DNA damage and apoptosis in male infertility: a clinical approach. *BJU International* 2005; 95(2): 503-7.
8. Martinez-Florez S, Gonzalez-Gallego J, et al. Los flavonoides: propiedades y acciones antioxidantes. *Nutr Hosp* 2002; 17(6): 271-8.
9. Andersen OM, Markham KR. Flavonoids: chemistry, biochemistry and applications. Boca Raton: CRC, Taylor and Francis; 2006.
10. Grotewold E. The science of flavonoids. New York: Springer, 2006.
11. Ciftci H, Verit A, et al. Effects of N - acetylcysteine on Semen Parameters and Oxidative/Antioxidant Status. *Urology* 2009; 74: 73-6.
12. Stanislavov R, Nikolova V. Improvement of Seminal Parameters with Prelox®: A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Cross-over Trial. *Phytother Res* 2009; 23: 297-302.
13. Krüger TF, Acosta AA, et al. Predictive value of abnormal sperm morphology in vitro fertilization. *Fertil Steril* 1998; 49: 112-17.

Recibido: Febrero 16, 2011.

Aceptado: Mayo 9, 2011.