



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE EDUCACION E INVESTIGACION
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL.
DELEGACION 3 SUROESTE DEL DISTRITO FEDERAL
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
DR. BERNADO SEPULVERA GONZALEZ
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI.

***EFECTO DE LOS FLAVONOIDES SOBRE LOS
PARAMETROS SEMINALES EN PACIENTES CON
OLIGOASTENOTERATOZOOSPERMIA.***

TESIS DE POSGRADO

PARA OBTENER EL TITULO DE LA ESPECIALIDAD EN:

UROLOGIA

P R E S E N T A

DR. ARMANDO MIGUEL RAMOS VALDÉS

***Dr. Eduardo Serrano Brambila
Jefe del Servicio de Urología***

***Asesor: Dr. Héctor Eduardo Meza Vázquez
Adscrito al servicio de Andrología***



CIUDAD DE MÉXICO, D.F.

2010



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE POSTGRADO

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS
DIRECCIÓN REGIONAL SIGLO XXI
DELEGACIÓN 3 SUROESTE DEL DISTRITO FEDERAL
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES “DR BERNARDO SEPÚLVEDA G.”

TITULO

***EFECTO DE LOS FLAVONOIDES SOBRE LOS PARAMETROS
SEMINALES EN PACIENTES CON
OLIGOASTENOTERATOZOOSPERMIA.***

TESIS QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
ESPECIALISTA EN UROLOGÍA

PRESENTA:

DR. ARMANDO MIGUEL RAMOS VALDÉS

***Dr. Eduardo Serrano Brambila
Jefe del Servicio de Urología
UMAE Hospital Especialidades CMN SIGLO XXI IMSS***

***Dr. Héctor Eduardo Meza Vázquez
Adscrito al servicio de Andrología
UMAE CMN SIGLO XXI IMSS***



CIUDAD DE MÉXICO, D.F. 2010.
REGISTRO NACIONAL DE TESIS DE ESPECIALIDAD

IMSS

Delegación: 3 SUROESTE Unidad de adscripción: HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SXXI

Autor:

Apellido

Paterno: RAMOS Materno: VALDÉS Nombre: ARMANDO MIGUEL

Matrícula: 99084085 Especialidad: UROLOGIA Fecha Grad. 28/02/2011

Título de la tesis: EFECTO DE LOS FLAVONOIDES SOBRE LOS PARAMETROS SEMINALES EN PACIENTES CON OLIGOASTENOTERATOZOOSPERMIA.

Resumen:

OBJETIVO

Determinar si el uso de flavonoides mejora la cantidad, movilidad y morfología espermática en pacientes con oligoastenoteratozoospermia.

MATERIAL Y METODOS

Prevía autorización del Comité Local de Investigación. Se realizó un estudio de cohorte, retrospectivo, transversal y observacional en la UMAE HE Centro Médico Nacional Siglo XXI en el servicio de Andrología. Se analizaron los expedientes de 36 pacientes infértiles con diagnóstico de oligoastenoteratozoospermia, los cuáles recibieron 3 dosis diarias de flavonoides durante un periodo mayor a 6 meses. Se analizaron los resultados de los análisis de semen basales y a los 3 y 6 meses posteriores al inicio del tratamiento con el fin de determinar posibles mejorías en la cantidad, movilidad y morfología espermática.

RESULTADOS

La media de edad fue de 29 años \pm 4 años. En el análisis de semen basal se identificaron 32 pacientes (88.8%) con oligospermia leve, 2 (5.5%) con oligospermia moderada y 2 (5.5%) con oligospermia severa; 36 pacientes (100%) presentaba teratospermia; 27 pacientes (75%) con astenospermia y 9 sin astenospermia. A los 3 meses de iniciado el tratamiento 24 pacientes (66.6%) se encontraron sin oligospermia, 8 (22.2%) continuaban con oligospermia leve, 4 (11.1%) con oligospermia moderada y ninguno con oligospermia severa ($p=0.001$); 34 (94.4%) pacientes continuaban con teratospermia y solo 2 (5.6%) mejoraron ($p=0.8$); 16 pacientes (44.4%) presentaban astenospermia en contraste con 20 (55.6%) que ya no la tenían ($p=0.01$). A los 6 meses 31 pacientes (86.11%) no tenían oligospermia, 4 (11.1%) tenían oligospermia leve, ninguno oligospermia moderada y 1 (2.8%) oligospermia severa ($p=0.05$); 24 pacientes (66%) presentaban teratospermia y 12 (44%) ya no la tenían ($p=0.05$); 9 pacientes (25%) presentaban astenospermia, sin embargo 27 pacientes (75%) ya no la tenían ($p=0.001$). Para el cierre del estudio 4 de 29 pacientes (13.7%) que continuaban en seguimiento habían logrado un embarazo sin ningún otro tratamiento adicional.

CONCLUSIONES

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

Palabras Clave:

1) Flavonoides 2) Oligospermia 3) Astenospermia 4) Teratospermia

Págs. 24 Ilus. 3

(Anotar el número real de páginas en el rubro correspondiente sin las dedicatorias ni portada)

(Para ser llenado por el jefe de Educación e Investigación Médica)

Tipo de Investigación: _____

Tipo de Diseño: _____

Tipo de Estudio: _____

DRA. DIANA G. MÉNEZ DÍAZ

JEFE DE LA DIVISIÓN DE EDUCACIÓN EN SALUD
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI

MAESTRO EN CIENCIAS MÉDICAS

DR. EDUARDO SERRANO BRAMBILA

JEFE DEL SERVICIO Y TITULAR DEL CURSO UNIVERSITARIO
DE ESPECIALIZACION EN UROLOGIA
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES “DR. BERNANDO SEPÚLVEDA G”
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI

DR. HÉCTOR EDUARDO MEZA VÁZQUEZ

HOSPITAL DE ESPECIALIDADES “DR. BERNANDO SEPÚLVEDA G”
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI
(ASESOR CLINICO DE TESIS)

AGRADECIMIENTOS.

A MI PADRE:

Por tu apoyo incondicional y ejemplo de fortaleza en los momentos mas difíciles. Siempre conmigo en mi mente y en mi corazón, con tu ejemplo y tenacidad siempre heces posible que concluyera mis metas.

CONTENIDO.

RESUMEN	1
ANTECEDENTES CIENTIFICOS.	3
JUSTIFICACIÓN	10
MATERIAL Y METODOS	11
RESULTADOS	12
DISCUSIÓN	16
CONCLUSION	17
FIGUAS Y ANEXOS	18
BIBLIOGRAFIA	24

RESUMEN

OBJETIVO

Determinar si el uso de flavonoides mejora la cantidad, movilidad y morfología espermática manteniendo y restaurando la integridad del espermatozoide.

Valorar la cuenta espermática, la movilidad y la morfología antes y después del tratamiento antioxidante con flavonoides.

MATERIAL Y METODOS

Previa autorización del Comité Local de Investigación. Se realizó un estudio de cohorte, retrospectivo, transversal y observacional en la UMAE HE Centro Médico Nacional Siglo XXI en el servicio de Andrología. Se analizaron los expedientes de 36 pacientes infértiles con diagnóstico de oligoastenoteratozoospermia, los cuáles recibieron 3 dosis diarias de flavonoides durante un periodo mayor a 6 meses. Se analizaron los resultados de los análisis de semen basales y a los 3 y 6 meses posteriores al inicio del tratamiento con el fin de determinar posibles mejorías en la cantidad, movilidad y morfología espermática.

RESULTADOS

Se analizaron 36 expedientes. La media de edad fue de 29 años \pm 4 años. En el análisis de semen basal (antes del inicio de los flavonoides) se identificaron 32 pacientes (88.8%) con oligospermia leve, 2 (5.5%) con oligospermia moderada y 2 (5.5%) con oligospermia severa; 36 pacientes (100%) presentaba teratospermia; 27 pacientes (75%) con astenospermia y 9 sin astenospermia. A los 3 meses de iniciado el tratamiento 24 pacientes (66.6%) se encontraron sin oligospermia, 8 (22.2%) continuaban con oligospermia leve, 4 (11.1%) con oligospermia moderada y ninguno con oligospermia severa ($p=0.001$); 34 (94.4%) pacientes continuaban con teratospermia y solo 2 (5.6%) mejoraron ($p=0.8$); 16 pacientes (44.4%) presentaban astenospermia en contraste con 20 (55.6%) que ya no la tenían ($p=0.01$). A los 6 meses 31 pacientes (86.11%) no tenían oligospermia, 4 (11.1%) tenían oligospermia leve, ninguno oligospermia moderada y 1 (2.8%) oligospermia severa ($p=0.05$); 24 pacientes (66%) presentaban teratospermia y 12 (44%) ya no la tenían ($p=0.05$); 9 pacientes (25%) presentaban astenospermia, sin embargo 27 pacientes (75%) ya no la tenían ($p=0.001$). Para la fecha de cierre del estudio 4 de 29 pacientes (13.7 5) que continuaban en seguimiento habían logrado un embarazo sin ningún otro tratamiento adicional.

CONCLUSIONES

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

ABSTRACT

OBJECTIVE

Determine whether the use of flavonoids improves quantity, sperm motility, and morphology maintaining and restoring the integrity of sperm.

Rate sperm count, mobility and morphology before and after treatment with antioxidant flavonoids.

MATERIAL AND METHODS

Local approval of the Committee of Inquiry. A study cohort, retrospective, transversal, observational in HE UMAE XXI Century National Medical Center in the service of Andrology. We analyzed the records of 36 infertile patients diagnosed with oligoasthenoteratozoospermia, who received three daily doses of flavonoids for a period greater than six months. We analyzed the results of semen analysis of baseline and at 3 and 6 months after initiation of treatment in order to identify possible improvements in the quantity, sperm motility, and morphology.

RESULTS

36 records were analyzed. The median age was 29 years \pm 4 years. In semen analysis at baseline (before the start of flavonoids) identified 32 patients (88.8%) with mild oligospermia, 2 (5.5%) with moderate oligospermia and 2 (5.5%) with severe oligozoospermia, 36 patients (100%) teratozoospermia presented, 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 oligospermia and none with severe oligospermia ($p = 0.001$), 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 oligospermia mild, moderate oligospermia any one (2.8%) severe oligospermia ($p = 0.05$), 24 patients (66%) had teratozoospermia and 12 (44%) and had not ($p = 0.05$), 9 patients (25%) had asthenospermia, however 27 patients (75%) and had not ($p = 0.001$).

CONCLUSIONS

Flavonoids as antioxidant therapy are useful in the management of infertile patients as clinically improved oligoasthenoteratozoospermia quantity, sperm motility, and morphology thus increasing the likelihood of achieving fertilization.

ANTECEDENTES CIENTIFICOS.

La Organización Mundial de la Salud define infertilidad como la incapacidad de una pareja para conseguir la concepción o un embarazo después de 1 año o más de contacto sexual sin protección. ^{1,3,12}

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. ^{1,7}

Dentro de la etiología de la infertilidad masculina se encuentran el varicocele, infecciones, alteraciones hormonales, criptorquidia, lesiones obstructivas, fibrosis quística, traumatismos, tumores. ^{2,5}

De las muchas causas de infertilidad masculina, el estrés oxidativo ha sido identificado como un factor que afecta 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. ^{2,6}

Los espermatozoides, como cualquier otra célula aeróbica, requieren oxígeno como sustrato esencial para llevar a cabo sus funciones así como los niveles fisiológicos de especies reactivas de oxígeno (ROS) son necesarias para mantener la función normal celular. A la inversa, el desdoblamiento de los productos del oxígeno como las ROS determinan la función y la supervivencia de la célula. ^{3,4}

Las especies reactivas de oxígeno están presentes como radicales libres. Las ROS incluyen el ion hidroxilo, el superóxido, el peróxido de hidrógeno, el radical peroxil y el ion hipoclorito, estas son las formas comunes de ROS que son consideradas dañinas para la supervivencia y función espermática cuando se encuentran en forma abundante. ^{6,7}

El estrés oxidativo es consecuencia de un desequilibrio entre la producción de ROS y los antioxidantes como mecanismos de defensa. ^{4,8}

El daño en el ADN de los espermatozoides secundario a estrés oxidativo es considerado como una causa importante de infertilidad masculina. Se ha demostrado que los espermatozoides humanos exhiben una alta tasa de daño en el ADN y que este se acentúa en condiciones patológicas que conducen a infertilidad. Los niveles de radicales libres producidos por los espermatozoides dañados o defectuosos son superiores a los generados por aquellos morfológicamente normales. ^{4,5}

Las ROS tienen efectos perjudiciales sobre las funciones espermáticas, esto depende de la naturaleza y la concentración de la especie involucrada, así como el momento y el sitio de exposición. A causa de su alto contenido de ácidos grasos polinsaturados en sus membranas, los espermatozoides humanos son especialmente susceptibles al daño por ROS, y al parecer el peróxido de hidrógeno (H_2O_2) es el más tóxico de estos radicales. La peroxidación de los lípidos de la membrana se correlaciona con la disminución de la motilidad espermática y con los defectos morfológicos del cuerpo de los gametos masculinos además del daño al ADN aumentando así el porcentaje de defectos morfológicos. Altas concentraciones de H_2O_2 inducen lipoperoxidación y causan la muerte celular acelerando la apoptosis. ^{2,4}

Para establecer la morfología de los espermatozoides se usan los criterios estrictos de Krüger (1999). Se considera un valor normal cuando hay igual o más de 14 % de espermatozoides normales.¹³ En mayo 2010 se publicó el nuevo manual de la OMS, ^{Tabla 1} para análisis de semen con modificación en sus parámetros con respecto a los publicados en 1999, sin embargo, para fines de este estudio se tomarán en consideración los parámetros previos. ^{Tabla 2.}

El estrés oxidativo es el resultado del desequilibrio entre especies reactivas de oxígeno (ROS) y antioxidantes. Este es un poderoso mecanismo que puede causar daño espermático, deformidad y eventualmente infertilidad masculina. ^{2,3,4}

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. La presencia de superóxido dismutasa (SOD) en el semen humano está bien establecida como

antioxidante y constituye uno de los elementos principales en la protección de las células sexuales masculinas contra el estrés oxidativo. ^{3,5}

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. ¹

Los flavonoides son compuestos fenólicos constituyentes de la parte no energética de la dieta humana, son considerados pigmentos naturales presente en algunos vegetales, semillas y frutas y funcionan como agentes antioxidantes. ⁹

La integridad del ADN espermático es un prerequisite esencial para la fertilización, embriogénesis y desarrollo fetal. La espermatogénesis incluye una serie de mitosis y meiosis, cambios en la estructura citoplasmática, reemplazo de células somáticas con proteínas de transición, y la final adición de protaminas al ADN espermático. Un espermatozoide anormal contiene un alto nivel de daño al ADN inducido por el estrés oxidativo. ⁶

El exceso de radicales libres y residuos de citoplasma explica porque se produce una disminución en la calidad del semen lo que da como resultado espermatozoides inmaduros y con defectos en su morfología y funcionalidad. ^{4,5}

Los espermatozoides contienen un gran número de mitocondrias las cuales usa como fuente constante de energía para mantener su movilidad, desafortunadamente cuando los espermatozoides contiene mitocondrias disfuncionales aumenta la producción de radicales libres con lo cual se da la interrelación de daño mitocondrial y membranaral al aumentar la producción de ROS.

Todos los componentes celulares incluyen proteínas, glucosa, lípidos y ácidos nucleares, los cuales son blancos potenciales del estrés oxidativo, el exceso oxidativo induce daño dependiendo no solo de la naturaleza de los ROS sino también del tiempo de exposición, además de factores extracelulares como temperatura, tensión de oxígeno y del medio ambiente. ^{6,8}

EFFECTOS DE LAS ROS EN LA MEMBRANA ESPERMÁTICA.

Los lípidos han sido considerados las macromoléculas más susceptibles al estrés oxidativo y están presentes en la membrana espermática en forma de ácidos grasos poliinsaturados conformados por 2 cadenas de carbono unidos por un grupo metilo, cuando hay un aumento de ROS se separan mediante el grupo metilo, produciendo ruptura de la membrana espermática. ^{3,6}

EFFECTOS DE LAS ROS EN LA MOVILIDAD ESPERMÁTICA.

Los niveles elevados de ROS también han sido relacionados con la disminución de la movilidad espermática. Existen varias hipótesis para explicar la interrelación entre el aumento de ROS y la movilidad espermática una de ellas muestra que la difusión de ROS a través de las membranas celulares provoca la inhibición de varias enzimas vitales como la glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa, esta enzima controla la glucólisis la cual es usada como fuente de energía por los espermatozoides.

Otra hipótesis sugiere que mediante la interrelación de varios eventos por la fosforilación oxidativa disminuyen las proteínas del axonema y produce una inmovilización espermática, lo que es necesario para la interrelación espermatozoide-ooocito. ^{2,6}

DAÑO AL ADN POR LAS ROS.

La exposición de los espermatozoides a los ROS causa daño en el DNA al producir modificación de todas las bases originando delaciones y fragmentaciones. Los ROS pueden causar varios tipos de mutaciones genéticas como polimorfismos que disminuyen la calidad del semen, otro mecanismo es la denudación del DNA por los radicales libres. ⁶

ANTIOXIDANTES.

Se han demostrado los efectos benéficos de los antioxidantes sobre la calidad espermática al disminuir la cantidad anormal de espermatozoides, la infiltración leucocitaria, previniendo la fragmentación del ADN, reduce las formas inmaduras de espermatozoides y aumenta la concentración espermática por lo tanto aumenta la calidad del semen. ^{1,3}

Hay 3 diferentes sistemas de protección antioxidantes que tienen papeles independientes en la reducción de ROS:

- Antioxidantes de la dieta,

- Antioxidantes endógenos
- Antioxidantes exógenos obtenidos a partir de suplementos.

Los antioxidantes endógenos están presentes en el líquido seminal y en el citoplasma de los espermatozoides, comprenden muchos sistemas enzimáticos como el superóxido-dismutasa, catalasa y glutatión-reductasa que son los mecanismos que promueven los sistemas de protección en contra del estrés oxidativo.

Los antioxidantes obtenidos mediante la dieta están presentes principalmente como vitamina C, vitamina E, betacarotenos, carotenoides y flavonoides. ^{1,3}

Los antioxidantes exógenos se obtienen mediante la quelación de proteínas que se encuentran en la transferrina, lactoferrina y celuloplasmina que sirven para control de la peroxidación lipídica, en la membrana espermática protegiendo la integridad de la membrana. ³

Algunos estudios muestran un aumento significativo de la concepción hasta en un 21 % en el grupo de los pacientes que utilizaron antioxidantes comparados con los que usaron placebo. Otro estudio muestra que el uso de antioxidantes aumenta la movilidad y preservación del espermatozoides en un 15 % aumentando la viabilidad de estos. ³

FLAVONOIDEOS

Los flavonoides son pigmentos naturales presentes en los vegetales y que protegen al organismo del daño producido por agentes oxidantes, como los rayos ultravioletas, la contaminación ambiental y sustancias químicas presentes en los alimentos. El organismo humano no puede producir estas sustancias químicas protectoras, por lo que deben obtenerse mediante la alimentación o en forma de suplementos. Están ampliamente distribuidos en plantas, frutas, verduras y en diversas bebidas y representan componentes sustanciales de la parte no energética de la dieta humana. ⁹

Estos compuestos fueron descubiertos por el premio Nobel Szent-György, quien en 1930 aisló de la cáscara del limón una sustancia, la citrina, que regulaba la permeabilidad de los capilares. ¹¹

Los flavonoides son un grupo aromático, pigmentos heterocíclicos que contienen oxígeno, constituyen la mayoría de los colores rojo, amarillo y azul de las frutas y plantas.

Se encuentran en abundancia en uvas, manzanas, cerezas, limones, jitomates y cebollas. Tienen propiedades antiinflamatorias, antimicrobianas, antitrombóticas, antialérgicas, anticancerígenas y antioxidantes. ⁹

Se conocen más de 5 000 flavonoides distintos los cuales se clasifican en varios grupos y pertenecen al grupo de los nutrientes esenciales. El valor medio de la ingesta de flavonoides es de 23 mg/día y el principal flavonoide consumido es la quercetina, siendo el té su principal fuente. ¹¹

Los flavonoides están compuestos de 2 anillos fenilos ligados mediante un anillo pirano. La síntesis de los flavonoides se lleva a cabo en las plantas a partir de unidades de acetato y aminoácidos aromáticos como la fenilalanina y la tirosina las cuales dan lugar al ácido cinámico y al ácido parahidroxicinámico, que al condensarse con las unidades de acetato dan origen a la estructura cinamol de los flavonoides. ¹⁰

Dentro de su farmacocinética si un flavonoide solo es glucuronidado se excreta por vía renal pero si es metilado y sulfatado será excretado por vía hepática. ⁹

Sus propiedades anti-radicales libres se dirigen fundamentalmente hacia los radicales hidroxilo y superóxido, especies altamente reactivas implicadas en el inicio de la cadena de peroxidación lipídica y se ha descrito su capacidad de modificar la síntesis de eicosanoides (con respuestas anti-prostanoide y anti-inflamatoria), de prevenir la agregación plaquetaria (efectos antitrombóticos) y de proteger a las lipoproteínas de baja densidad de la oxidación (prevención de la placa de ateroma). Además de sus conocidos efectos antioxidantes, los flavonoides presentan otra propiedades que incluyen la estimulación de las comunicaciones a través de las uniones en hendidura, el impacto sobre la regulación del crecimiento celular y la inducción de enzimas de detoxificación tales como las monooxigenasas dependientes de citocromo P-450, entre otras. ¹⁰

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. ¹¹

Se ha visto que también inhiben enzimas involucradas indirectamente en los procesos oxidativos como la fosfolipasa A₂; al mismo tiempo que estimulan otras con reconocidas propiedades antioxidantes como la catalasa y la superóxido dismutasa. ¹⁰

El creciente interés en los flavonoides se debe a la apreciación de su amplia actividad farmacológica. Pueden unirse a los polímeros biológicos, tales como enzimas, transportadores de hormonas, y ADN; quelar iones metálicos transitorios, tales como Fe²⁺, Cu²⁺, Zn²⁺, catalizar el transporte de electrones, y depurar radicales libres. Debido a este hecho se han descrito efectos protectores en patologías tales como diabetes mellitus, cáncer, cardiopatías, infecciones víricas, úlcera estomacal y duodenal. Otras actividades que merecen ser destacadas son sus acciones antivirales y antialérgicas, así como sus propiedades antitrombóticas y antiinflamatorias. ¹¹

JUSTIFICACIÓN.

MAGNITUD

La infertilidad por factor masculino representa un problema clínico importante que afecta a los pacientes tanto médica como psicológicamente, en los últimos años se ha prestado mayor importancia al estrés oxidativo y a los radicales libres como causa de infertilidad por lo que se ha postulado que los antioxidantes flavonoides podrían tener algún efecto benéfico sobre los parámetros seminales de pacientes con oligoastenoteratozoospermia, sin embargo hasta el momento no se contaba con estudios objetivos que documenten tal beneficio por lo que su administración resultaba hasta cierto punto empírica.

TRASCENDENCIA

Previo a este no se cuentan con estudios que documenten en forma objetiva el beneficio de los antioxidantes flavonoides en el tratamiento de pacientes con oligoastenoteratozoospermia por lo que este estudio es el primero que determina su eficacia real como parte del tratamiento de pacientes infértiles.

VULNERABILIDAD

Debido a que solo se pudo evaluar a 36 pacientes es probable que se requiera continuar con el estudio incluyendo nuevos casos y dando un seguimiento más largo así como determinar el impacto real que tiene sobre la fertilidad la mejoría en la cantidad, movilidad y forma de los espermatozoides presentada en estos pacientes.

FACTIBILIDAD

La realización de este estudio es factible ya que nuestro hospital es centro de referencia de pacientes infértiles ya que es el único que cuenta con un servicio de Andrología como tal. La administración de flavonoides es por vía oral y con nulos efectos secundarios reportados en esta serie con adecuado apego por parte de los pacientes.

MATERIAL Y METODOS.

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 Seguro Social se revisaron los expedientes clínicos del 01.10.08 al 01.04.10 de aquellos pacientes que hayan acudido a la consulta externa de Andrología con diagnóstico de infertilidad y que cumplieran con los criterios de inclusión.

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 previo al inicio de tratamiento con flavonoides así como los resultados de los análisis de semen a los 3 y 6 meses posteriores al inicio del tratamiento.

Los pacientes recibieron 3 dosis diarias de 428 mg cada una con intervalos de 8 horas entre cada toma de antioxidantes flavonoides por vía oral durante al menos 6 meses.

Los análisis de semen fueron realizados por personal del laboratorio de Andrología mediante tinción de Papanicolau y microscopía de campo oscuro bajos los criterios de recomendación de la OMS que son realizar al menos 2 análisis seminales, con no menos de 15 días ni más de 90 días de separación entre ambos; una abstinencia sexual de 3 a 5 días, que nunca debe ser menor de 2 días ni mayor de 7. La muestra debe analizarse antes de 1 hora de haber sido obtenida.

La morfología se evaluó bajo los criterios estrictos de Krüger (OMS 1999).

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 el 100% de los pacientes se descartaron patologías asociadas y hábitos que pudieran influir en la espermatogénesis.

Todos los pacientes cumplieron con los estándares establecidos para el estudio clínico y seminal de este último los parámetros utilizados en este estudio fueron:

Oligospermia: Menos de 20 millones de espermatozoides por mililitro de eyaculado.

Para el estudio estadístico cuantitativo se clasificó en 3 categorías.

0. Sin oligospermia
1. Oligospermia leve: 10 – 20 millones de espermatozoides/ml
2. Oligospermia moderada: 5 – 10 millones de espermatozoides/ml
3. Oligospermia severa: menos de 5 millones de espermatozoides/ml

Teratospermia: Menos del 14 % de espermatozoides con morfología normal según criterios de Krüger.

Para el análisis estadístico se clasificó en 2 categorías.

1. Menos de 14 %
2. Más de 14 %

Astenospermia: Disminución en la movilidad del espermatozoide. Menos del 50 % de progresión lineal (a+b) o menos de 25 % de progresión rápida (a).

Para el análisis estadístico se clasificó de la siguiente manera:

1. Menos del 50 % de progresión lineal o menos del 25 % de progresión rápida.
2. Más del 50 % de progresión lineal o más del 25 % de progresión rápida.

Se dio seguimiento a los pacientes mediante análisis de semen, después de iniciar el tratamiento con flavonoides a los 3 y 6 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** 32 pacientes (88.8%) presentaban oligospermia leve, 2 pacientes (5.5%) oligospermia moderada y 2 pacientes (5.5%) oligospermia severa. ^{Figura 1}

Para **astenospermia**, 27 pacientes (75%) presentaban menos del 50 % de progresión lineal o menos del 25 % de progresión rápida. Y 9 pacientes (25%) más del 50 % de progresión lineal o más del 25 % de progresión rápida. ^{Figura 2}

Finalmente para **teratospermia** en la primera medición, se encontró que los 36 pacientes (100%) presentaba menos del 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**, 24 pacientes (66.6%) se encontraron sin oligospermia, 8 pacientes (22.2%) continuaban con oligospermia leve, 4 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 $p = 0.001$, al observarse mejoría en 24 de pacientes en los cuales se observó que ya no presentaban oligospermia. ^{Figura 1}

Analizando el parámetro de **astenospermia** para el primer trimestre se encontró que 16 pacientes (44.4%) presentaban menos del 50 % de progresión lineal o menos del 25 % de progresión rápida en contraste con 20 pacientes (55.6%) presentaban mas del 50 % de

progresión lineal o mas del 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

En el caso de **teratospermia** 34 (94.4%) pacientes continuaban con menos del 14 % de espermatozoides con morfología normal y solo 2 pacientes (5.6%) mejoraron presentando mas del 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 analizo en el seguimiento de los pacientes fue al sexto mes de iniciado el tratamiento con flavonoides, los datos obtenidos fueron los siguientes:

En cuanto al rubro de **oligospermia**, se encontró que 31 pacientes (86.11%) continuaban sin oligospermia, 4 pacientes (11.11%) con oligospermia leve, ningún paciente con oligospermia moderada y 1 paciente (2.8%) con oligospermia severa, de nuevo al realizar el análisis estadístico realizando la comparación de ambas medias (basal y a los 6 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

En cuanto a **astenospermia** se encontraron los siguientes datos; para la medición final del tratamiento con flavonoides, en 9 pacientes (25%) presentaban menos del 50 % de progresión lineal o menos del 25 % de progresión rápida, sin embargo 27 pacientes (75%) tenían mas del 50 % de progresión lineal o mas del 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 mas significancia obteniendo un valor de $p = 0.001$.

Figura 2

Finalmente para **teratospermia** el resultado final en el seguimiento a los 6 meses es el siguiente, 24 pacientes (66%) presentaban menos del 14 % de espermatozoides con morfología normal y 12 pacientes (44%) con más del 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 4 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 inicio 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 4 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 oligoastenteratozoospermia.

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 oligoastenoteratozoospermia 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 6 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 oligoastenoteratozoospermia una vez descartadas otras causas de infertilidad.

Fig. 1

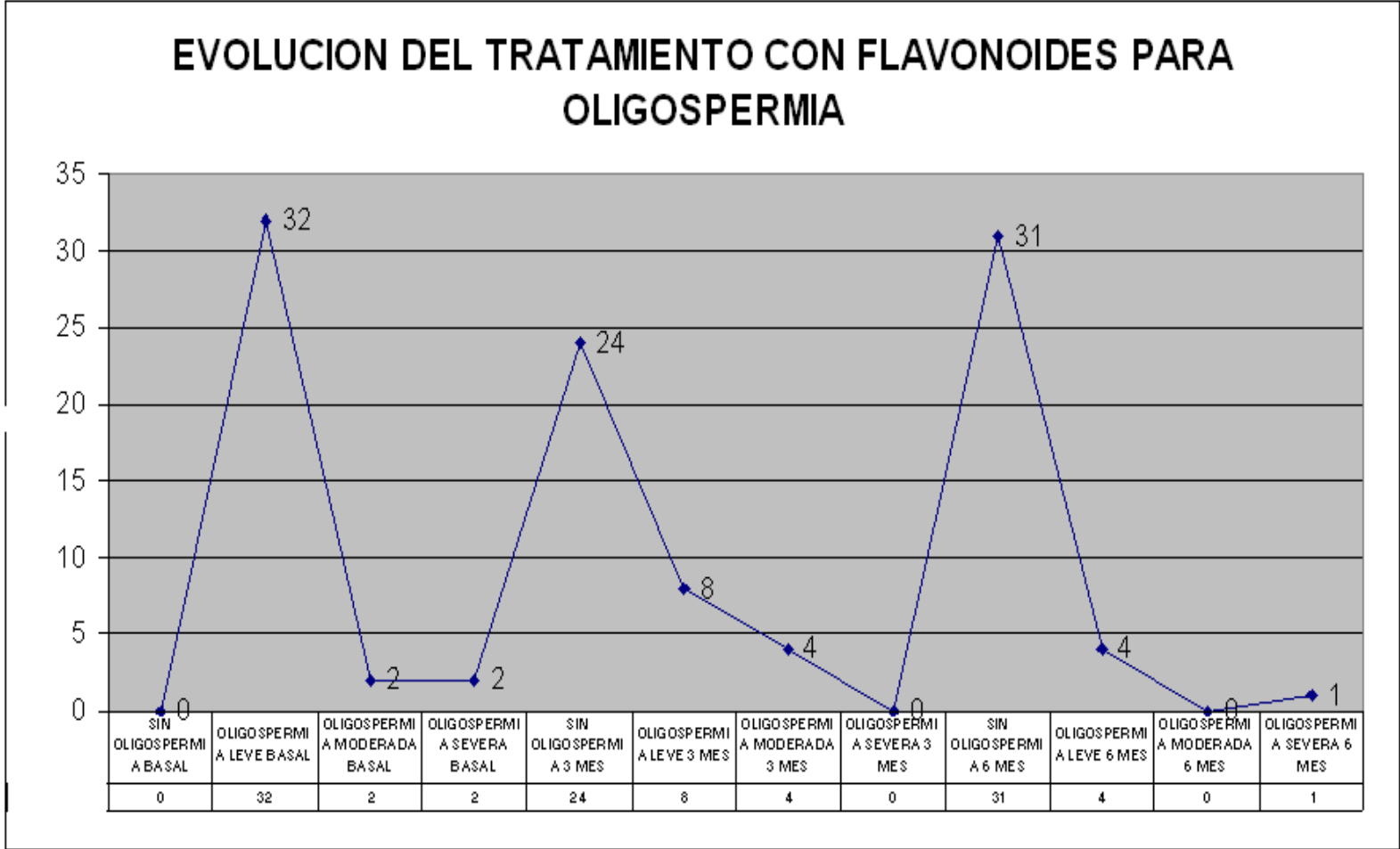


Fig.2

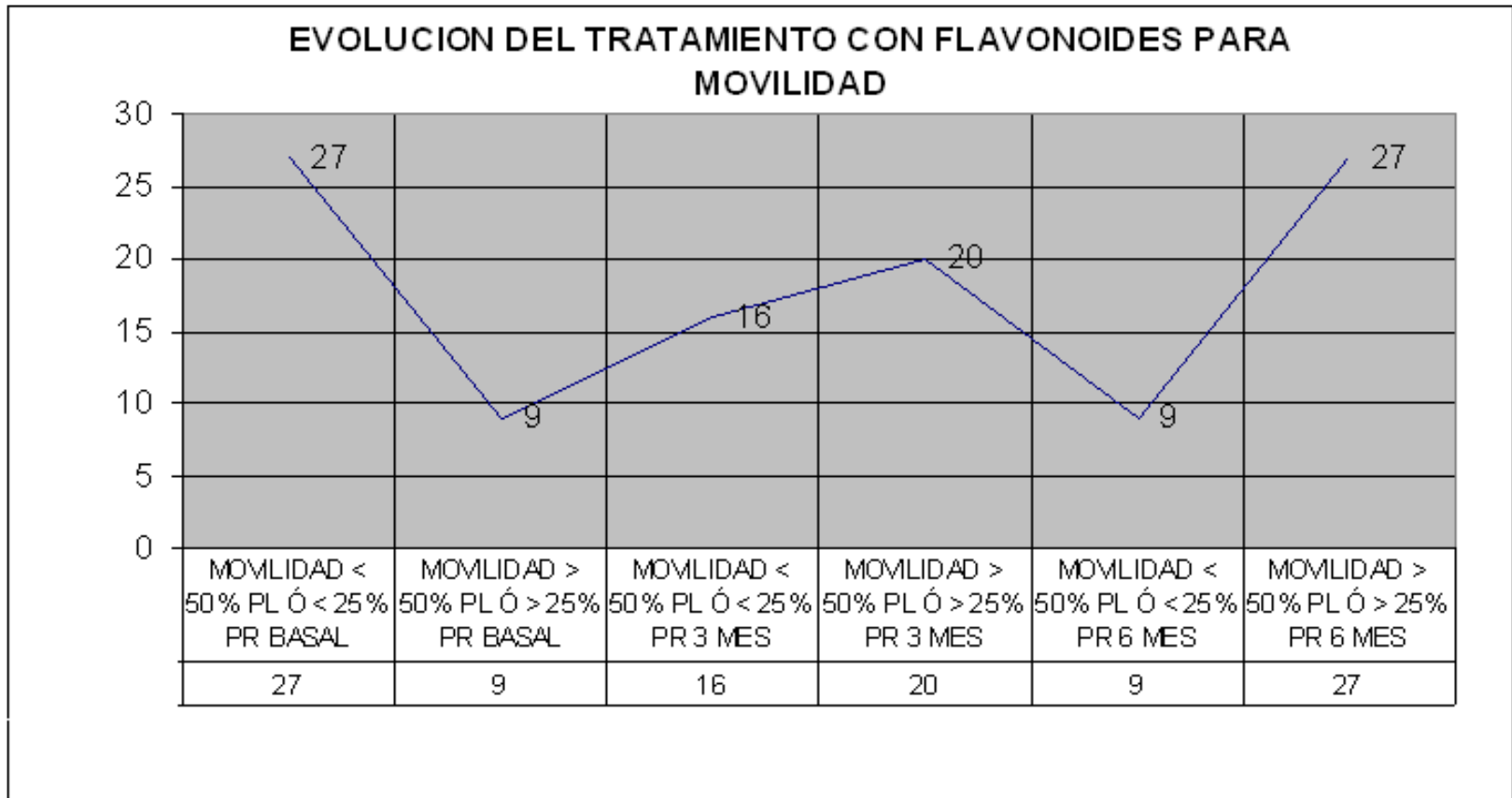


Fig. 3

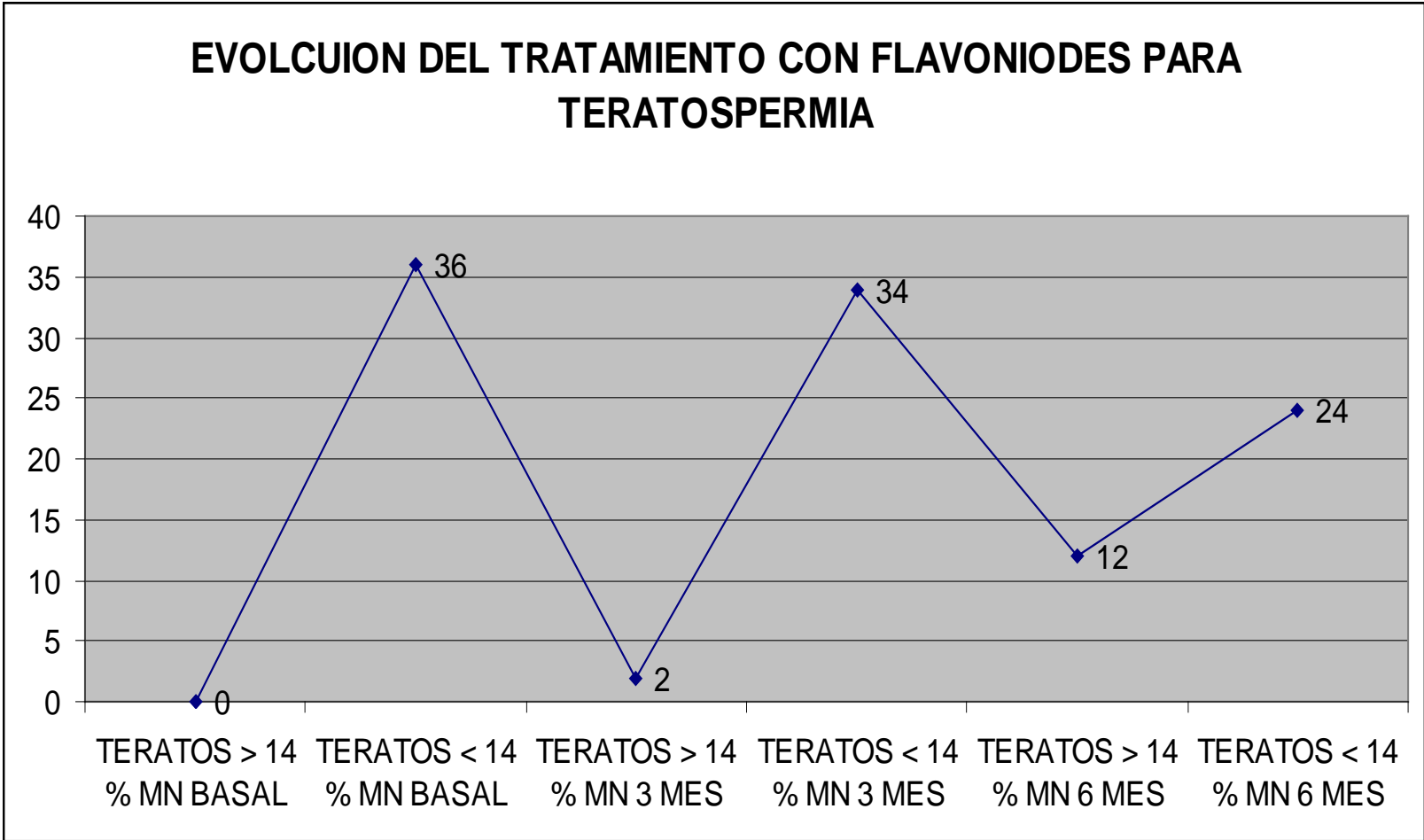


Tabla 1. LIMITES DE REFERENCIA INFERIORES (PERCENTIL 5° Y SUS INTERVALOS DE CONFIANZA DEL 95 %) PARA LAS CARACTERISTICAS DEL SEMEN.

Parámetro	Límite de referencia inferior
Volumen de semen (ml)	1.5 (1.4-1.7)
Número total de espermatozoides (10 ⁶ por eyaculación)	39 (33-46)
Concentración de espermatozoides (10 ⁶ por ml)	15 (12-16)
Movilidad total (%)	40 (38-42)
Movilidad progresiva (%)	32 (31-34)
Vitalidad (espermatozoides vivos %)	58 (55-63)
Morfología de los espermatozoides (formas normales %)	4 (3-4)
Otros valores normales de consenso	
pH	≥ 7.2
Leucocitos positivos para peroxidasa (10 ⁶ por ml)	< 1.0
Prueba MAR (espermatozoides móviles con partículas adheridas %)	< 50
Prueba inmunobead (espermatozoides móviles con microesferas adheridas %)	< 50
Zinc en el semen (µmol por eyaculación)	≥ 2.4
Fructosa en el semen (µmol por eyaculación)	≥ 13
Glucosidasa neutra en el semen (µmol por eyaculación)	≥ 20

(OMS, Manual for semen analysis, 5ª edición, 2010).

Tabla 2. INDICES DE NORMALIDAD DEL SEMEN.

Volumen	≥ 2 ml
pH	7.2 – 8.0
Motilidad	≥ 50 % progresión lineal (a+b) ≥ 25 % progresión lineal rápida (a)
Concentración espermática	≥ 20 x 10 ⁶ espermatozoides/ml
Viabilidad	≥ 75 % espermatozoides vivos
Leucocitos	< 1 x 10 ⁶ leucocitos/campo
Aglutinación	Negativa
Morfología Criterios estrictos de Kruger	≥ 14 % espermatozoides normales

(OMS, Manual for semen analysis, 4^a edición, 1999).



HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

NOMBRE:

NUM AFILIACION:

EDAD:

ANALISIS DE SEMEN CON TINCION DE PAPANICOLAU (INICIAL)

pH

Volumen

Motilidad

Concentración espermática

Morfología (Krüger)

Viabilidad

Leucocitos

Aglutinación

ANALISIS DE SEMEN A LOS 3 MESES:

pH

Volumen

Motilidad

Concentración espermática

Morfología (Krüger)

Viabilidad

Leucocitos

Aglutinación

ANALISIS DE SEMEN A LOS 6 MESES:

pH

Volumen

Motilidad

Concentración espermática

Morfología (Krüger)

Viabilidad

Leucocitos

Aglutinación

Diagnóstico: _____

REFERENCIAS.

1. **KEFER JC, AGARWAL K.** Role of antioxidants in the treatment of male infertility. *International Journal of Urology*. 2009. 16, 449–457.
2. **DESAI N, SABANEHGH H.** Free Radical Theory of Aging: Implications in Male Infertility. *UROLOGY* 75: 14–19, 2010.
3. **GOLBIDI S, LAHER I.** Antioxidant therapy in human endocrine disorders. *Med Sci Monit*, 2010; 16(1): RA9-24.
4. **MAKKER K, AGARWAL A.** Oxidative stress & male infertility. *Indian J Med Res* 129, April 2009, pp 357-367.
5. **SHAMSI MB, VENKATESH S.** DNA integrity and semen quality in men with low seminal antioxidant levels. *Mutation Research* 665 (2009) 29–36.
6. **AGARWAL A, TAMER M. S.** Oxidative stress, DNA damage and apoptosis in male infertility: a clinical approach. *BJU INTERNATIONAL*. 2005. 95(2) 503-507.
7. **CIFTCI H, VERIT A,** et al. Effects of *N* - acetylcysteine on Semen Parameters and Oxidative/Antioxidant Status. *UROLOGY*. 2009. 74: 73–76.
8. **STANISLAVOV R, NIKOLOVA V.** Improvement of Seminal Parameters with Prelox®: A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Cross-over Trial. *Phytother. 2009.Res.* **23**, 297–302.
9. **MARTINEZ-FLOREZ S, GONZALEZ-GALLEGO J,** et al. Los flavonoides: propiedades y acciones antioxidantes. *Nutr Hosp* 2002; 17(6): 271-278.
10. **GROTEWOLD E.** The science of flavonoids. New York: Springer, 2006.
11. **ANDERSEN OM, MARKHAM KR.** Flavonoids: chemistry, biochemistry and applications. Boca Raton: CRC, Taylor and Francis, 2006.
12. **WHO** Laboratory manual for the examination of human semen and semen-cervical mucus interaction. World Health Organization, Cambridge University Press, Nueva York, 1999.
13. **KRÜGER TF, ACOSTA AA,** et al. Predictive value of abnormal sperm morphology in vitro fertilization. *Fertil Steril* 1998; 49: 112-17.