



Título: Eficacia de la terapia antioxidante en hombres infértiles con fragmentación del ADN espermático

Autores:

Dr.C. Daniel Quintana Hernández^{1*},

Dr. Ernesto R. Noa Domínguez²,

Dra. Yiselt Ruiz González³, Dra. Kenia Matos Reyes⁴,

Lic. Ainadys Herrera Luis⁵

1. Hospital Materno Infantil Manuel Piti Fajardo, Mayabeque, Cuba. Correo electrónico: daniel.quintana@infomed.sld.cu
<https://orcid.org/0000-0001-9838-5591>
2. Hospital Materno Infantil Manuel Piti Fajardo, Mayabeque, Cuba. Correo electrónico: ernestnoa@infomed.sld.cu
<https://orcid.org/0009-0009-1302-9084>
3. Hospital General Leopoldito Martínez, Mayabeque, Cuba. Correo electrónico: yiseltruiz2023@gmail.com
<https://orcid.org/0000-0002-1104-3001>
4. Hospital Materno Infantil Manuel Piti Fajardo, Mayabeque, Cuba. Correo electrónico: kkeniamatos@gmail.com
<https://orcid.org/0000-0002-7112-5527>
5. Hospital Materno Infantil Manuel Piti Fajardo, Mayabeque, Cuba. Correo electrónico: cpgmmay@infomed.sld.cu
<https://orcid.org/0000-0002-9952-0748>

*Autor para la correspondencia

RESUMEN

Introducción: la infertilidad afecta aproximadamente al 15 % de las parejas que intentan concebir, y el factor masculino contribuye a aproximadamente la mitad de estos casos. El estrés oxidativo es uno de los mediadores de la infertilidad masculina al causar disfunción espermática. **Objetivo:** evaluar el índice de fragmentación espermática y la

eficacia a la terapia antioxidante en hombres infértiles de Mayabeque. **Metodología:** se realizó un estudio cuasiexperimental de estrategia longitudinal, con medición antes y después, y enfoque cualitativo en 63 hombres infértiles que acudieron a la consulta de genética clínica del Centro Provincial de Genética Médica de Mayabeque, desde el año 2016 hasta octubre de 2021 a los cuales se les realizó seguimiento evolutivo de sus índices de fragmentación espermática antes y después de realizar tratamiento con la terapia antioxidante. **Resultados:** El 33,3 % de los casos tenía 40 o más años de edad, el 60,4 % eran sobrepesos/obesos. El 63,5 % y 46,0 % consumían medicamentos y bebidas alcohólicas, respectivamente. La terapia antioxidante fue moderadamente efectiva en el 40 % de los expuestos a factores de riesgos gonadotóxicos y altamente efectiva en el 50 % de los no expuestos. El 50,5 % de las parejas logró éxito reproductivo posterior a la terapia antioxidante. **Conclusiones:** el uso de una terapia antioxidante en pacientes con fragmentación del ADN espermático constituye una alternativa de tratamiento para mejorar el estado de salud reproductiva de hombre infértiles.

Palabras clave: infertilidad masculina, estrés oxidativo, fragmentación del ADN, antioxidantes

ABSTRACT

Introduction: infertility affects approximately 15 % of couples trying to conceive, and the male factor contributes to approximately half of these cases. Oxidative stress is one of the mediators of male infertility by causing sperm dysfunction. **Objective:** to evaluate the sperm fragmentation index and the efficacy of antioxidant therapy in infertile men from Mayabeque. **Methodology:** a quasi-experimental study of longitudinal strategy was carried out, with measurement before and after, and a qualitative approach in 63 infertile men who attended the clinical genetics consultation of the Provincial Center of Medical Genetics of Mayabeque, from the year 2016 to October 2021, who underwent evolutionary monitoring of their sperm fragmentation indices before and after performing treatment with antioxidant therapy. **Results:** 33,3 % of the cases were 40 years of age or older, 60,4 % were overweight/obese. 63,5 % and 46,0 % consumed drugs and alcoholic beverages, respectively. Antioxidant therapy was moderately effective in 40 % of those exposed to gonadotoxic risk factors and highly effective in 50 % of those not exposed. 50,5 % of the couples achieved reproductive success after antioxidant therapy. **Conclusions:** the use of antioxidant therapy in patients with sperm DNA fragmentation constitutes a treatment alternative to improve the reproductive health status of infertile men.

Keywords: male infertility, oxidative stress, DNA fragmentation, antioxidants

I. INTRODUCCIÓN

La infertilidad es un problema de salud global que afecta al 15 % de las parejas en todo el mundo, y el factor masculino contribuye a casi la mitad de los casos notificados, ya sea únicamente (20 %) o en combinación con factores femeninos (30 % - 40 %).⁽¹⁾

La mitad del material genético de la descendencia es aportado por el ADN del espermatozoide. Por tanto, garantizar su integridad y óptimas condiciones para la fertilización, aseguran un adecuado desarrollo embrionario y fetal.⁽²⁾

La estabilidad del genoma se ve desafiada continuamente por subproductos metabólicos endógenos y factores exógenos. Los espermatozoides pueden acumular daños en el ADN y fragmentarse por alteraciones en la maduración, el almacenamiento, la apoptosis defectuosa, la producción excesiva de especies reactivas de oxígeno (ERO) y la disminución de los antioxidantes seminales. También los efectos tóxicos de las drogas, el tabaquismo, la contaminación y factores como los xenobióticos, la alta temperatura testicular (fiebre, varicocele) y la edad avanzada se han asociado con un aumento en el daño al ADN espermático. Por lo tanto, la detección de la fragmentación del mismo podría ser clínicamente útil como parte del tratamiento de fertilidad.⁽³⁾

En Cuba, el número de nacimientos durante el año 2021 disminuyó con respecto al 2020, el nivel de reproducción de la población fue bajo y la tasa de natalidad fue de 8,9 nacidos vivos por 1 000 habitantes, disminuyendo en 5,3 % respecto al año anterior. La tasa de fecundidad general reportó 39,9 nacidos vivos por cada 1 000 mujeres de 15 a 49 años, la tasa global de fecundidad fue de 1,45 y la bruta de reproducción de 0,70, estadísticas que orientan a la necesidad de atención diferenciada de este grupo poblacional, en especial a las parejas con dificultades para lograr una reproducción exitosa.⁽⁴⁾

El Sistema Nacional de Salud Cubano cuenta con consultas de reproducción asistida, que tienen como prioridad la excelencia en la calidad del asesoramiento a las parejas infértiles de todo el territorio nacional, con este fin se utilizan todos los recursos disponibles.

En el año 2016, en el Centro Provincial de Genética Médica de Mayabeque (CPGM), se inician los estudios de integridad del ADN espermático, detectándose un número importante de pacientes con indicadores de daño del material genético que requirieron intervención terapéutica.

Con este antecedente y la creciente demanda de asistencia que tienen estos pacientes en las consultas de genética clínica, se decidió realizar este trabajo con el objetivo de evaluar la eficacia de la terapia antioxidante en hombres con índice de fragmentación del ADN espermático (IFE) elevado y su posible relación con el éxito reproductivo.

II. MÉTODO

Se realizó una investigación aplicada, con diseño cuasiexperimental de estrategia longitudinal, con medición antes y después, y enfoque cualitativo en pacientes masculinos con diagnóstico de infertilidad, atendidos en el CPGM Mayabeque, Cuba; en el período comprendido entre enero de 2016 – octubre de 2019.

El universo estuvo constituido por 227 pacientes referidos del Centro de Reproducción Asistida de Baja Tecnología de la provincia de Mayabeque con diagnóstico de infertilidad, los que cumplieron los siguientes criterios de inclusión y exclusión:

- Criterios de inclusión: Hombres de la provincia Mayabeque con fallas reproductivas de cualquier edad que cumplieron con alguna de las siguientes condiciones: infertilidad idiopática, antecedentes de fallos repetidos en técnicas de reproducción asistida, mala calidad embrionaria, historia de abortos espontáneos (tres seguidos o cinco alternos) y/o varicocele. Además debían mostrar voluntariedad para participar en la investigación a través de la firma del consentimiento informado y que se les pudiera realizar al menos una determinación del IFE antes y después del tratamiento con la terapia antioxidante.
- Criterios de exclusión: Paciente con espermograma previo que tuviera una concentración inferior a cinco millones de espermatozoides por mililitro en el eyaculado, que abandonaron el tratamiento orientado o no deseaban formar parte del mismo. Tampoco se consideraron aquellos en que se detectó alguna causa de infertilidad en la pareja.

La muestra quedó constituida por 63 pacientes.

A todos los casos se les realizó una historia clínica que incluyó datos personales y familiares, de orden laboral, exposición a posibles fuentes de daño al ADN espermático, mensuraciones (peso en kilogramos, talla en centímetros) y resultados de estudios genéticos realizados. Las muestras de semen se recolectaron mediante masturbación, en frasco de color ámbar, trasladadas en

termo refrigerado (entre 2 y 8 °C) al Laboratorio de Estrés Oxidativo del Centro Nacional de Genética Médica en un periodo no superior a tres horas.

Para la realización de los estudios de integridad del ADN espermático a los casos se tuvo en cuenta como criterios para la toma de la muestra de semen:

- ✓ Tener periodo de abstinencia sexual entre tres y cinco días.
- ✓ No tener más de cinco días previos a la toma de muestra sin eyaculación.
- ✓ No tener padecimiento agudo ni haberse expuesto a rayos X siete días previos a la toma de muestra.

Se consideró que el IFE estaba normal cuando informó un valor igual o inferior a 21,9 %, ligeramente elevado cuando estaba entre 22,0 - 29,9 %, moderadamente elevado entre 30,0 - 39,9 % y severamente elevado un por ciento de fragmentación igual o superior a 40,0.

Para la evaluación nutricional se consideró el índice de masa corporal [IMC=peso (kg)/talla(m²)], siendo bajo peso aquel inferior a 18,5, normopeso un resultado entre 18,6 - 24,9, sobrepeso entre 25 - 29,9 y obeso cuando el IMC fue igual o superior a 30.

La eficacia de la terapia antioxidante se consideró altamente efectiva cuando el IFE se normalizó posterior a la terapia antioxidante, moderadamente efectiva cuando se redujo al menos un 40 %, ligeramente efectiva cuando el índice disminuyó al menos un 25 % y no efectiva cuando no se redujo o lo hizo en menos de un 25 % posterior a la terapia antioxidante.

Durante la consulta de asesoramiento genético ofrecida a los pacientes con IFE elevados se les orientaron medidas higiénico-sanitarias personalizadas encaminadas a modificar los factores de riesgos encontrados en cada uno de ellos, así como el uso de una terapia antioxidante por tres meses:

- Medidas higiénico sanitarias: Alimentación rica en frutas y vegetales. Evitar comidas con frituras, embutidos, refrescos gaseados, el uso de bebidas alcohólicas, fumar y utilizar ropa interior ajustada al cuerpo. También se recomendó realizar una actividad física moderada y evitar la exposición a medicamentos no prescritos, a las altas temperaturas, radiaciones (Rx), químicos industriales (dentro de ellos fumigaciones agrícolas).
- Suplementos vitamínicos con actividad antioxidante: En todos los casos se orientó como utilizar cada vitamina, posible efectos adversos y medidas a tomar si hubiese toxicidad. En este último caso se asesoró suspender su uso

y comunicarse con el investigador para reevaluación del tratamiento. La dosis prescrita fue: vitamina C (ácido ascórbico) 500 mg/día, vitamina E (alfatocoferol) 50 UI/día, ácido fólico 5 mg/día, VIMANG, extracto acuoso 15 ml tres veces al día y espirulina dos tabletas tres veces al día.⁽⁵⁾

Una vez realizado el tratamiento indicado se repitió la toma de muestra de semen en iguales condiciones a las señaladas anteriormente. En los casos en los que se obtuvo resultados con índice de fragmentación del ADN superior a 21,9 % se mantuvieron las indicaciones y se repitió el estudio a los tres meses.

La información sobre variables cualitativas se resumió con números absolutos y porcentajes y la de las cuantitativas con la media y su desviación estándar (DE). La comparación de medias de las medias del IFE antes y después del tratamiento se realizó con la prueba de rangos con signos de *Wilcoxon*. En el caso de comparar el IFE según las diferentes categorías antes y después del tratamiento se utilizó la prueba de homogeneidad marginal.

La comparación de proporciones se realizó con la prueba chi cuadrado (χ^2), pero ninguna fue válida por existir 25 % o más de frecuencias esperadas menores que 5. En todas las pruebas de hipótesis se fijó un nivel de significación de 0,05. En la presente investigación se tuvieron en cuenta y se veló por el cumplimiento de los principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos, establecidos en la Declaración de *Helsinki de la Asociación Médica Mundial*, durante la 64ª Asamblea General, Fortaleza, Brasil, octubre 2013.⁽⁶⁾

A través del proceso de Consentimiento Informado, todos los posibles participantes recibieron amplia información sobre las características generales del estudio, sus objetivos, beneficios y posibles consecuencias para ellos y otros pacientes, la opción de salida de la investigación los que así lo quisieran y en el momento que lo decidieran, sin que esto repercutiera en su seguimiento por el equipo de trabajo, y otras consideraciones. Al final de dicho proceso, y después que tuvieron la oportunidad de aclarar todas sus dudas, se obtuvo la firma del formulario de consentimiento informado de los que voluntariamente decidieron participar en el estudio.

Esta investigación recibió el aval del Comité de Ética de la Investigación y el Consejo Científico del Centro Nacional de Genética Médica.

III. RESULTADOS

En promedio la edad de los pacientes fue de $36,7 \pm 8,9$ años. El grupo de edad más frecuente fue el de 30 a 39 años con un 39,7 %. Los mayores de 40 años representaron el 33,3 % de la muestra. El color de la piel blanco predominó con respecto a los demás representados con un 84,1 %. El 60,4 % de los casos clasificaron como desnutridos por exceso, dentro de ellos predominaron los pacientes obesos con un 42,9 % (tabla 1).

Tabla 1. Distribución de pacientes según edad, color de la piel y evaluación nutricional

Demográficos	Número (%) n=63	IC de 95 %
Edad (años)		
20 – 29	17 (27,0)	15,2 – 38,7
30 – 39	25 (39,7)	26,8 – 52,6
40 – 49	13 (20,6)	9,8 – 31,4
50 – 59	6 (9,5)	1,4 – 17,6
≥60	2 (3,2)	0,4 – 11,0
Color de la piel		
Blanca	53 (84,1)	74,3 – 93,9
Mestiza	7 (11,1)	2,6 – 19,7
Negra	3 (4,8)	1,0 – 13,3
Evaluación nutricional		
Normopeso	25 (39,7)	26,8 – 52,6
Sobrepeso	11 (17,5)	7,3 – 27,6
Obeso	27 (42,9)	29,8 – 55,9

Leyenda: IC: intervalo de confianza

El consumo de medicamentos y de bebidas alcohólicas fueron los factores de riesgo químicos más frecuentes en un 63,5 % y 46,0 %, respectivamente. El 20,6 % se expuso a agrotóxicos.

Con relación a los factores de riesgos físicos el 22,2 % se expuso a altas temperaturas y ningún caso refirió exposición reiterada a radiaciones ionizantes (tabla 2).

Tabla 2. Pacientes según posibles factores de riesgos gonadotóxicos químicos y físicos.

Factores de riesgo	Número (%) n=63	IC de 95 %
Químicos		
Uso de medicamentos	40 (63,5)	50,8 – 76,2
Agrotóxicos	13 (20,6)	9,8 – 31,4
Otros tóxicos industriales	8 (12,7)	3,7 – 21,7
Alcohol	29 (46,0)	32,9 – 59,1
Tabaco	6 (9,5)	1,5 – 17,6
Café	24 (38,1)	25,3 – 50,9
Físicos		
Altas temperaturas	14 (22,2)	11,2 – 33,3

Leyenda: IC: intervalo de confianza

Se observó una reducción significativa ($p < 0,001$) de los valores del IFE después del tratamiento. La diferencia relativa para la categoría de ligeramente elevado fue de un 1,8 %, para el moderadamente elevado de un 1,3 % y en el caso del severamente moderado, la diferencia es negativa porque aumentaron los valores del IFE después del tratamiento (tabla 3).

Tabla 3. Estadísticos descriptivos del IFE según evaluación de la respuesta a la terapia

Evaluación	Estadísticos	Valoración del IFE			
		Normal	Ligeramente elevado	Moderadamente elevado	Severamente elevado
Primera medida	Media $\pm$ DE	-	26,8 $\pm$ 2,0	34,5 $\pm$ 3,0	50,5 $\pm$ 6,8
	Mínimo	-	23,2	30,0	41,6
	Máximo	-	29,4	39,6	64,7
Última medida	Media $\pm$ DE	16,5 $\pm$ 3,6	25,0 $\pm$ 2,4	33,2 $\pm$ 2,3	54,8 $\pm$ 15,2
	Mínimo	10,2	22,0	30,0	41,3
	Máximo	21,4	29,2	37,8	88,0
Diferencia media entre ambas evaluaciones			1,8	1,3	-4,3
Disminución relativa (%)			6,7	3,8	-8,5
p^a			<0,001		

Leyenda: DE: desviación estándar, a: Prueba de homogeneidad marginal

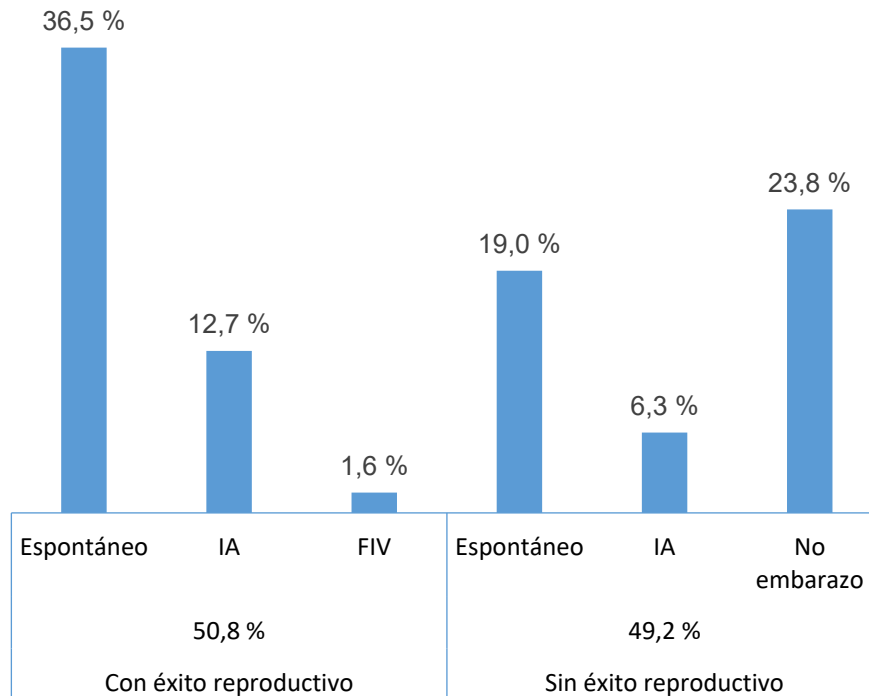
De los pacientes que no estuvieron expuestos a los factores de riesgos biológicos, químicos y físicos, el 50,0 % presentó respuesta altamente efectiva a la terapia. De los pacientes que sí estuvieron expuestos a dichos factores de riesgo el 40,0 % presentó respuesta moderadamente efectiva (tabla 4).

Tabla 4. Distribución de pacientes según exposición a factores de riesgo gonadotóxicos y grado de efectividad de la terapia

Exposición a factores de riesgo gonadotóxicos	Grado de efectividad de la terapia				
	No efectiva	Ligeramente efectiva	Moderadamente efectiva	Altamente efectiva	Total
No expuestos	1 (12,5 %)	1 (12,5 %)	2 (25,0 %)	4 (50,0 %)	8 (100 %)
Expuestos	10 (18,2 %)	6 (10,9 %)	22 (40,0 %)	17 (30,9 %)	55 (100 %)
Total n=63	11 (17,5 %)	7 (11,1 %)	24 (38,1 %)	21 (33,3 %)	63 (100 %)
Prueba de χ^2	No válida por 50,0 % de frecuencias esperadas menores que 5				

Al evaluar el éxito reproductivo posterior a la terapia se obtuvo que 32 (50,8 %) pacientes lograron descendencia exitosa, de ellos 23 (36,5 %) fueron embarazos espontáneos, 8 (12,7 %) por inseminación artificial y 1 (1,6 %) por fertilización *in vitro*. 15 (23,8 %) casos no lograron embarazo, 16 (25,4%) tuvieron pérdidas del embarazo, de ellos 12 (19,0%) fueron concebidos espontáneamente y 4 (6,3 %) por inseminación artificial (figura 1).

Figura 1. Distribución porcentual de casos según desenlace reproductivo posterior a la terapia antioxidante.



Legenda: IA- Inseminación artificial, FIV- Fertilización in vitro

IV. DISCUSIÓN

La postergación de la maternidad y de la paternidad es un fenómeno que se presenta cada vez con mayor frecuencia en el mundo, y Cuba no es una excepción. Una serie de factores socioeconómicos, que incluyen cambios en la conducta reproductiva, desarrollo laboral y profesional, mayor expectativa de vida, mejoramiento de las técnicas de reproducción asistida han conducido a un paulatino, pero sostenido aumento de la edad en la que mujeres y hombres logran el primer embarazo.⁽⁷⁾

La edad paterna posterior a los 40 años, ha sido implicada en una variedad de alteraciones, reproductivas y genéticas, que incluyen: disminución de la calidad seminal, aumento de la fragmentación del ADN en los espermatozoides eyaculados, disminución de la fertilidad, aumento de la frecuencia de abortos espontáneos y mayor incidencia de algunas enfermedades genéticas. Un creciente número de trabajos reportan una asociación entre la mayor edad en el varón y el daño que presenta el ADN

nuclear. Los mecanismos a través de los cuales se genera este daño no están completamente establecidos. Se sugiere, como posibles factores involucrados, a las alteraciones de la apoptosis testicular y a la disminución de los mecanismos de defensa antioxidante.⁽⁸⁾

Otras teorías que intentan explicar la relación directa entre la edad paterna avanzada y el daño al ADN espermático señalan que las células germinales experimentan múltiples rondas de replicación premeiótica, y con cada multiplicación celular, se incrementa el riesgo de que ocurra una mutación como consecuencia de un error en la replicación. Otra teoría relaciona el acortamiento de los telómeros como consecuencia de una disminución en la actividad de la telomerasa por un estrés oxidativo mantenido. La disminución de la longitud de los telómeros se relaciona con una menor tasa de motilidad, menos vitalidad de los espermatozoides, menos protaminación y más fragmentación del ADN.⁽⁹⁻¹¹⁾

También se ha demostrado que, a mayor edad paterna, aumentan los niveles de mutaciones en el ADN mitocondrial (mtADN), como consecuencia directa de la generación constante de las ERO en las mitocondrias y de la falta de protección de su genoma. Las mutaciones en el mtADN conducen a defectos de la fosforilación oxidativa, la homeostasis del calcio y otras enfermedades relacionadas. Se ha propuesto entonces, que la asociación entre edad paterna avanzada y la disminución de la fertilidad se deba en gran medida a la producción de ERO a nivel mitocondrial.⁽¹²⁾

En la investigación realizada predominaron los pacientes infértiles de la cuarta década de la vida, lo que también ha sido publicado por otros autores. En un estudio realizado en el municipio Jaruco, se reportó un predominio de pacientes entre los 30 y 39 años e igual observación se reportó en la provincia Santiago de Cuba, se describió que el 53,4 % de los hombres infértiles atendidos pertenecían a este grupo etáreo.^(13,14)

En el estudio se obtuvo una relación positiva entre la obesidad / sobrepeso y el aumento del índice de fragmentación espermática. Se plantea que la sobreproducción de ERO en hombres obesos conduce a una calidad subóptima del semen y que la desregulación en la generación de adipocitoquinas y ERO es la causa del estrés oxidativo en estos pacientes. También se relaciona el aumento de la producción de ERO y la temperatura en los testículos de los

pacientes infértiles obesos, con la desnaturalización de enzimas implicadas en la espermatogénesis.⁽¹⁵⁾

Los espermatozoides producen ERO como consecuencia de un alto metabolismo aeróbico. La producción de ERO a niveles no fisiológicos supera los sistemas depuradores celulares y provoca efectos nocivos, como la peroxidación de lípidos, proteínas y daño al ADN.^(16,17)

Se plantea que la fragmentación del ADN espermático por encima de 30 % tiene una correlación negativa con las tasas de blastulación y embarazo, incluso con ovocitos de buena calidad. Los altos niveles de daño en el ADN promueven la detención del embrión e inducen la activación de la maquinaria apoptótica, de ahí que resulta plausible apoyar los sistemas de defensas con antioxidantes exógenos. Se ha demostrado que una ingesta de antioxidantes asociado a modificaciones en los estilos de vida saludables, en general, está directamente vinculada con el incremento de la calidad espermática en hombres infértiles.⁽¹⁸⁻²⁰⁾

Con la terapia utilizada en los pacientes estudiados se observó una reducción importante del IFE, lo que ha sido reportado también por otros autores que señalan que la vitamina E tiene como función principal ser la primera defensa contra la lesión de la membrana inducida por oxidantes y su uso asociado a otros antioxidantes, como la vitamina C ha sido relacionado con una disminución significativa de la lipoperoxidación lipídica en el espermatozoides, y por consiguiente una reducción de la fragmentación del ADN espermático. La vitamina C puede disminuir el daño del ADN directamente al eliminar los radicales libres y disminuir la formación de hidroperóxidos lipídicos. Las concentraciones de ácido ascórbico son 10 veces mayores en el plasma seminal en comparación con el plasma sanguíneo y los niveles bajos de este están directamente relacionados con alteraciones de la morfología y aumento del daño en el ADN de los espermatozoides.⁽²¹⁾

El folato, también conocido como vitamina B9, es un micronutriente importante para la síntesis de ADN, ARN de transferencia y aminoácidos como la cisteína y metionina. El ácido fólico, su forma sintética, a nivel espermático puede eliminar los radicales libres oxidantes e inhibir la peroxidación lipídica, por lo que en varios protocolos también lo asocian a terapias combinadas en el tratamiento de la infertilidad masculina.^(22,23)

Un metaanálisis realizado que incluyó 61 estudios sobre el tema, donde se evaluaron 6 264 hombres infértiles, en el rango de edad de 18 a 65 años concluyó que no habían diferencias significativas en la concentración y motilidad espermática al administrar una terapia antioxidante con vitamina C y E, combinada con modificaciones de los estilos de vida, sin embargo, la fragmentación del ADN se reducía significativamente en comparación con el uso de placebos.⁽²²⁾

En la investigación presentada fue evidente el grado de efectividad que tuvo la terapia en la recuperación del IFE en pacientes tanto en expuestos como no expuestos a factores de riesgo. Sin embargo, el efecto fue menor en los expuestos los cuales predominaron los que redujeron al menos un 40 % el IFE posterior a la terapia antioxidante.

Un reciente estudio realizado en la Unidad de Infertilidad Masculina del Departamento de Urología de *Doha, Qatar*, en colaboración con el Centro de Medicina Reproductiva de la Clínica *Cleveland* informó, una disminución significativa en los niveles seminales de fragmentación del ADN espermático en 119 pacientes infértiles con parámetros de semen anormales antes y después del tratamiento con antioxidantes. El postratamiento mostró mejoras significativas ($p < 0,05$) en comparación con los resultados del pretratamiento en todos los parámetros investigados, excepto el volumen seminal y la viabilidad de los espermatozoides.⁽²⁴⁾

En la literatura consultada no se encontraron otros trabajos que clasificaran la respuesta al tratamiento con antioxidantes como se realizó en este diseño de investigación, lo que pudiera ser objeto de estudio en futuros estudios.

V. CONCLUSIONES

El antecedente de exposición a agentes gonadotóxicos contribuyó al daño detectado en la integridad del ADN espermático. En tales casos, el tratamiento antioxidante durante tres meses así como la modificación de los estilos de vida logró mejorar dicho indicador, evidenciándose además en el éxito reproductivo obtenido.

Limitaciones

El tamaño de la muestra no es suficientemente grande para generalizar los resultados, y aunque proporciona la potencia estadística necesaria para los análisis cuantitativos, algunos análisis categóricos pueden sufrir limitaciones de potencia debido al número relativamente pequeño de casos.

No hubo control sobre la dieta recomendada ni se cuantificaron los niveles séricos de las vitaminas utilizadas, ni de otras sustancias endógenas, en un antes y un después, y de esta forma determinar si la prescripción realizada en el asesoramiento genético tenía acción antioxidante.

La terapia antioxidante utilizada se limitó a tres vitaminas y dos suplementos nutricionales; sin embargo, otros autores han descrito buenos resultados con la utilización de un número superior de vitaminas y oligoelementos (cobre, zinc, selenio, magnesio, hierro, entre otras).

Referencias Bibliográficas

1. Irvine DS. Epidemiology and aetiology of male infertility. Hum. Reprod. 1998;13:33–44. Disponible en:
https://doi.org/10.1093/humrep/13.suppl_1.33
2. Aparicio Prieto MV. Fragmentación del ADN espermático y su relación con el metabolismo peptídico [Tesis Doctoral]. País Vasco: Universidad del País Vasco; 2018. Disponible en:
https://addi.ehu.es/bitstream/handle/10810/26951/TESIS_APARICIO_PRIETO_M%c2%aa%20VICTORIA.pdf?sequence=1&isAllowed=y
3. Agarwal A, Parekh N, Panner Selvam MK, Henkel R, Shah R, Homa ST, et al. Male oxidative stress infertility (MOSI): Proposed terminology and clinical practice guidelines for management of idiopathic male infertility. World J. Men's Health. 2019;37:296–312. Disponible en:
<https://doi.org/10.5534/wjmh.190055>
4. MINSAP. Anuario Estadístico de Salud 2021. Dirección Nacional de Registros Médicos y Estadísticas de Salud [Internet]. Cuba; 2022 [citado 30 de octubre de 2022]. Disponible en:

<https://files.sld.cu/dne/files/2022/10/Anuario-Estad%C3%ADstico-de-Salud-2021.-Ed-2022.pdf>

5. MINSAP. Formulario Nacional de Medicamentos. La Habana: Ecimed; 2019. Disponible en: <http://fnmedicamentos.sld.cu/>
6. Declaración de Helsinki de la AMM – Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos [Internet]. Wma.net. [citado 2022 Jun 27]. Disponible en: <https://www.wma.net/wp-content/themes/med/assets/img/icon/pdf.png>
7. Darbandi S, Darbandi M, Khorshid HRK, Sadeghi MR, Heidari M, Cheshmi G, et al. The effect of paternal age on semen quality and fertilization outcome in men with normal sperm DNA compaction, reactive oxygen species, and total antioxidant capacity levels. Turk J Urol. 2019;45:164–170. Disponible en: <https://doi.org/10.5152/tud.2019.74944>
8. du Fossé NA, Van der Hoorn MLP, van Lith JM, le Cessie S, Lashley EE. Advanced paternal age is associated with an increased risk of spontaneous miscarriage: A systematic review and meta-analysis. Hum. Reprod. Update. 2020;26:650–669. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/humupd/dmaa010>
9. Fang Y, Wang Y, Peng M, Xu J, Fan Z, Liu C, et al. Effect of paternal age on offspring birth defects: A systematic review and meta-analysis. Aging. 2020;12:25373. Disponible en: <https://doi.org/10.18632/aging.104141>
10. Shay JW, Wright WE. Telomeres and telomerase: Three decades of progress. Nat. Rev. Genet. 2019;20:299–309. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41576-019-0099-1>
11. Brandt JS, Cruz Ithier MA, Rosen T, Ashkinadze E. Advanced paternal age, infertility, and reproductive risks: A review of the literature. Prenat. Diagn. 2019;39:81–87. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/pd.5402>
12. Thomas HI, Chen YS, Hung CH, Sreerangaraja Urs DB, Liao TL, Lai YC, et al. Genetic association in the maintenance of the mitochondrial microenvironment and sperm capacity. Oxidative Med. Cell. Longev. 2021;2021:5561395. Disponible en: <https://doi.org/10.1155/2021/5561395>

13. González Sánchez K, Lesteiro González M, González González D, Pérez Rodríguez M. Infertilidad, una mirada desde la Atención Primaria de Salud. Medimay. 2021;28(2):[aprox. 10 p.]. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/revciemmedhab/cmh-2021/cmh212e.pdf>
14. Mora GG, Baquero SJM, Gonzáles GM, Villant RM. Características de parejas infértiles en la provincia Santiago de Cuba. MediSan. 2019;23(6): 1058-1069. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttex&pid=S1029-3019201900060158&lng=es
15. Leisegang K, Henkel R, Agarwal A. Obesity and metabolic syndrome associated with systemic inflammation and the impact on the male reproductive system. Am. J. Reprod. Immunol. 2019;82:e13178. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/aji.13178>
16. Fatima S, Alwaznah R, Aljuraiban GS, Wasi S, Abudawood M, Abulmeaty M, et al. Effect of seminal redox status on lipid peroxidation, apoptosis and DNA fragmentation in spermatozoa of infertile Saudi males. Saudi Med J. 2020;41(3):238-246. Disponible en: <https://doi.org/10.15537/smj.2020.3.24975>
17. Martin Hidalgo D, Bragado MJ, Batista AR, Oliveira PF, Alves MG. Antioxidants and Male Fertility: from Molecular Studies to Clinical Evidence. Antioxidants (Basel). 2019;8(4):89. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/antiox8040089>
18. Smits RM, Mackenzie Proctor R, Yazdani A, Stankiewicz MT, Jordan V, Showell MG. Antioxidants for male subfertility. Cochrane Database Syst Rev. 2019;3(3):CD007411. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD007411>
19. Colaco S, Sakkas D. Paternal factors contributing to embryo quality. J Assist Reprod Genet. 2018;35(11):1953-1968. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s10815-018-1304-4>
20. Ribas Maynou J, Yeste M. Oxidative Stress in Male Infertility: Causes, effects in assisted reproductive techniques, and protective support of antioxidants. Biology (Basel). 2020;9(4):77. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/biology9040077>

21. Symeonidis EN, Evgeni E, Palapelas V, Koumasi D, Pyrgidis N, Sokolakis I, et al. Redox balance in male infertility: excellence through moderation. *Antioxidants (Basel)*. 2021;10(10):1534. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/antiox10101534>
22. Buhling K, Schumacher A, Eulenburg CZ, Laakmann E. Influence of oral vitamin and mineral supplementation on male infertility: a meta-analysis and systematic review. *Reprod Biomed Online*. 2019;39:269–279. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2019.03.099>
23. McPherson NO, Shehadeh H, Fullston T, Zander Fox DL, Lane M. Dietary micronutrient supplementation for 12 days in obese male mice restores sperm oxidative stress. *Nutrients*. 2019;11:2196. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/nu11092196>
24. Arafa M, Agarwal A, Majzoub A, Panner Selvam MK, Baskaran S, Henkel R, et al. Efficacy of antioxidant supplementation on conventional and advanced sperm function tests in patients with idiopathic male infertility. *Antioxidants (Basel)*. 2020;9(3):219. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/antiox9030219>

- **Conflictos de intereses:** Los autores declararan no tener conflictos de intereses en relación con la investigación presentada.
- **Contribución de los autores:**
 1. **Daniel Quintana Hernández:** Conceptualización y diseño de la investigación, revisión de la literatura, obtención de datos, procesamiento estadístico y redacción del documento
 2. **Ernesto R. Noa Domínguez:** Obtención de datos y revisión de la literatura
 3. **Yiselt Ruiz González:** Redacción y obtención de datos
 4. **Kenia Matos Reyes:** Búsqueda y acotación de la bibliografía

5. **Ainadys Herrera Luis:** Procesamiento estadístico y revisión del documento