

PERSPECTIVAS TERAPÉUTICAS EN LA INFERTILIDAD MASCULINA CAUSADA POR VPH Y ESTRÉS OXIDATIVO

Elvia Pérez Soto^{1,2}, Sánchez Monroy Virginia², Domingo Vázquez Valeria Izaremy², Oros Pantoja Rigoberto¹

1. Facultad de Medicina, Universidad Autónoma del Estado de México, Paseo Tollocan, Esquina Jesús Carranza S/N, C.P. 50180, Toluca, Estado De México, México.
2. Laboratorio de Biomedicina Molecular I, Programa Institucional de Biomedicina Molecular, Escuela Nacional de Medicina y Homeopatía- Instituto Politécnico Nacional. Guillermo Massieu Helguera No. 239, Fracc, La Escalera, Col Ticomán, México D.F. C.P.07320.

Teléfono

Correo electrónico: elviser_1085@hotmail.com, rigoberto_ros@hotmail.com

RESUMEN

El Virus del Papiloma Humano (VPH) y el estrés oxidativo son factores de riesgo relacionados en la infertilidad masculina. Existen trabajos respecto a las terapias antioxidantes en pacientes infértiles (con un desequilibrio de marcadores pro y antioxidantes); sin embargo, no existen terapias para combatir ambos agentes causales. Por tanto, esta revisión está enfocada en dar un panorama de ambos factores de riesgo en infertilidad y proponer una terapéutica integral.

El uso de las vacunas como Gardasil tetravalente y nonavalente podrían ayudar al aclaramiento viral, así como el uso de antioxidantes exógenos serían capaces de revertir el daño oxidativo en el microambiente espermático producto del estrés oxidativo debido a la estrecha relación con la respuesta inmunitaria e inflamatoria debida a la infección.

Actualmente, nuestro equipo de trabajo realiza estudios de asociación entre la infección por VPH, la respuesta inflamatoria y la actividad antioxidante en pacientes infértiles mexicanos, lo que llevará a proponer algún abordaje terapéutico integral para restaurar la fertilidad masculina.

Palabras clave: VPH, infertilidad, vacunas, estrés oxidativo, terapia antioxidante.

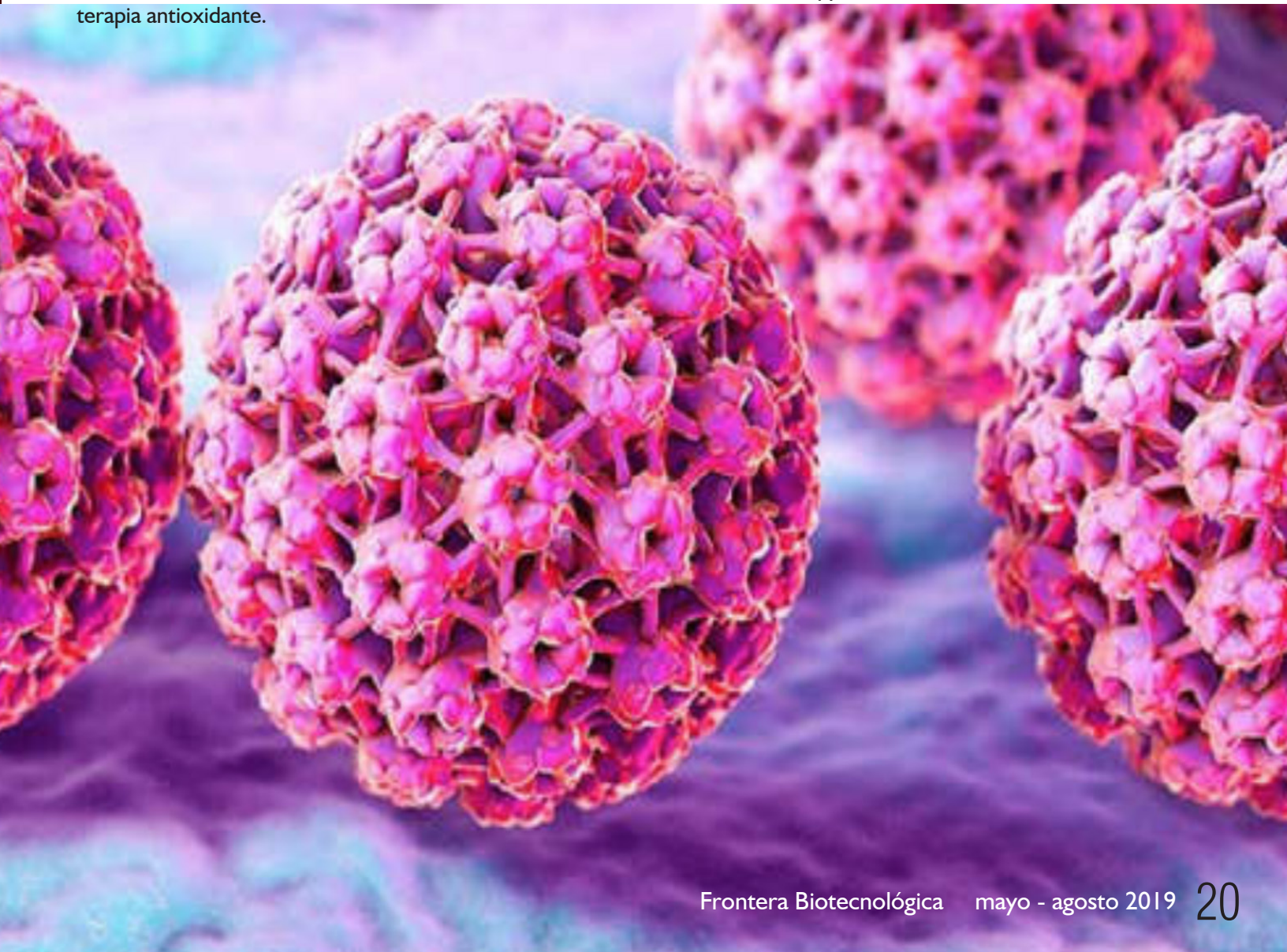
Abstract

Human papillomavirus (HPV) and oxidative stress are related to risk factors in male infertility. There are works regarding antioxidant therapies in infertile patients (with an imbalance of pro and antioxidant markers); however, there are no therapies to combat both causative agents. Therefore, this review is focused on giving an overview of both risk factors in infertility and proposing comprehensive therapy.

The use of vaccines such as Gardasil tetravalent and nonavalent could help viral clearance, as well as the use of exogenous antioxidants would be able to reverse oxidative damage in the sperm microenvironment derived of oxidative stress due to the close relationship with the immune and inflammatory response and infection.

Currently, our work team conducts studies of association between HPV infection, inflammatory response and antioxidant activity in Mexican infertile patients, which will lead to propose a comprehensive therapeutic approach to restore male fertility.

Keywords: HPV, infertility, vaccines, oxidative stress, antioxidant therapy



I. INTRODUCCIÓN

Un fármaco es una sustancia capaz de modificar tanto la estructura como las funciones de un organismo o parte de este, con el fin de aliviar o prevenir enfermedades (Flórez, 1998). El origen de los fármacos puede ser tanto naturales, como sintetizados por el hombre (Cortez-Gallardo, et. al, 2004). La infertilidad masculina se considera un serio problema de salud reproductiva a nivel mundial. Se caracteriza por la incapacidad de establecer un embarazo en pareja después de 12 meses consecutivos de relaciones sexuales sin protección. En México al igual que en otros países, desafortunadamente el diagnóstico es deficiente (Pérez-Soto et al., 2018). A nivel global, la prevalencia de infertilidad se estima en aproximadamente 48.5 millones de parejas (entre 8 % y 12 %) (Wang et al., 2018; OMS, 2010). Schuppe et al. (2017) mencionan que la infertilidad afecta 15 % de las parejas en edad reproductiva que no usan protección, lo que representa al menos la mitad de los casos de infertilidad masculina relacionados con una mala calidad espermática (Schuppe et al., 2017; Sharlip et al., 2002). Desde el punto de vista etiológico, la infertilidad se considera de origen multifactorial, por trastornos genéticos, hormonales, estilo de vida inadecuados, por causas ambientales, infecciones de transmisión sexual (ITS), bacterianas, micóticas o virales, en donde se incluye al Virus del Papiloma Humano (VPH); así como las reacciones inflamatorias resultantes del tracto genital masculino que ocasionan leucocitospermia (Pérez-Soto et al., 2018; Depuydt et al., 2016; Depuydt & Everaert, 2003), sumado a ello, se ha reportado un incremento en la producción de radicales libres; especies reactivas de oxígeno y nitrógeno (ERO's y ERN, respectivamente), así como desregulación de sistemas antioxidantes endógenos (Dinesh & Dada, 2012; Garolla et al., 2011). En particular, la infección por VPH se considera un importante factor de riesgo para el desarrollo Hiperplasia Benigna Prostática (HPB), cáncer de Próstata (CaP) (Medel-Flores et al., 2018) y prostatitis (Cai et al., 2014) y alteraciones en la salud reproductiva masculina (Foresta et al., 2011; Souho et. al., 2015). Por tanto, el objeto de este trabajo es dar a conocer aspectos diagnósticos, preventivos y terapéuticos de la infección por VPH. Tomando en cuenta que algunos pacientes presentan cuadros clínicos inflamatorios y desregulación de sistemas antioxidantes endógenos, a causa de infecciones por patógenos, como son el VPH. El uso de antioxidantes exógenos (vitaminas C y E, micronutrientes como Selenio y Zinc, catalasa (Cat), N-Acetil-Cisteína (NAC), licopeno y astaxantina) (Gadallah, 2018), podrían coadyuvar en la terapéutica de infección masculina por VPH, o en su caso, disminuir factores de riesgo para la salud reproductiva.

II. EL VPH COMO FACTOR DE RIESGO EN LA INFERTILIDAD

MASCULINA

Las ITS son causas potencialmente corregibles de la infertilidad masculina, tal es el caso de la infección por VPH que interfiere con la cantidad y calidad espermática (Laprise et al., 2014; Lyu et al., 2017). El VPH pertenece a la familia Papillomaviridae y al género papilomavirus que presenta un genoma de DNA circular de doble cadena, aproximadamente de 8 Kb. Se divide en tres regiones: la región larga de control (del inglés long control región LCR), y la región que corresponde a las proteínas, que son conformados por dos tipos de genes, aquellos que son codificados en las etapas tempranas de la infección, conocidos como genes E (del inglés Early = temprano), por ejemplo las proteínas E6 y E7, que son encargadas de inmortalizar la célula hospedera y del proceso carcinogénico y aquellos que son codificados durante las etapas tardías del ciclo replicativo del mismo, conocidos como L (del inglés Late = tardío) (Silva et al., 2013). Aunque los riesgos de transmisión por la infección VPH parecen ser mayores en mujeres que en hombres, se requieren más estudios al respecto. En general, se ha observado que la infección por VPH en hombres tiene una duración de 6.9 meses, en comparación con las mujeres que es de 9.8 meses, aunque en hombres la infección espermática puede durar hasta 24 meses. Por otro lado, el aclaramiento promedio de la carga viral, se estima que es 6 veces más corto en hombres que en mujeres, es decir, 5.9 meses versus 28 meses. Cuando el VPH se adapta al huésped, este puede completar su ciclo viral y puede persistir de forma asintomática (Depuydt et al. 2016). En estos casos, se estima que existe un equilibrio entre replicación viral y la tolerancia inmunitaria. Sin embargo, cuando la infección alcanza tejidos genitourinarios profundos, el VPH tiene la capacidad de unirse a la cabeza de los espermatozoides, lo que provoca una reducción funcional de la motilidad espermática. Así mismo, también se han encontrado alteraciones en el pH, anormalidades morfológicas, fragmentación del DNA de los espermatozoides expuestos a proteínas oncogénicas (E6/E7), incremento de leucocitos (leucocitospermia) y de citocinas pro-inflamatorias como interleucina 6 (IL-6), interleucina 8 (IL-8), factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), interleucina 1 beta (IL-1 β) e interferón gamma (IFN- γ). En conjunto todos estos cambios morfo-funcionales, provocan reducción en el número de espermatozoides, afectando la calidad espermática y la capacidad reproductiva (Pérez-Soto et al., 2018; Schuppe et al., 2017; Vander & Wyns, 2018; Foresta et al., 2015; Foresta et al., 2010). Respecto a la detección de VPH, Lyu y colaboradores en 2017, reportaron alta prevalencia por VPH en hombres que recibieron atención médica en clínicas de fertilidad (20.4%, 95% CI = 16.2-24.6%), en comparación con la población general (11.4%, 95% CI = 7.8-15.0%) (Lyu et al., 2017).

En un metaanálisis reportaron que la prevalencia de infección fue del 16 % en 7 poblaciones de pacientes infértiles. No obstante, al considerar hombres fértiles, la prevalencia varió de 0 al 100 % (Laprise et al., 2014). Tomando en cuenta que se han identificado aproximadamente 200 diferentes genotipos de VPH, cerca de 40 genotipos se consideran responsables de infecciones anogenitales. Por tanto, su clasificación de los virus de VPH, esta basada en las capacidades de patogenicidad y de virulencia. Por ejemplo, se encuentran genotipos de alto riesgo de malignidad (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73 y 82); tres genotipos de probable alto riesgo (26, 53 y 66) y 12 de bajo riesgo (6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 70, 72, 81 y CP6108) (Santos et al., 2015). Así mismo, los genotipos detectados con más frecuencia en hombres infértiles en orden decreciente, son 45, 16, 52, 18, 59 y 33 (Xiong et al. 2018). Estudios llevados a cabo por nuestro grupo de trabajo, revelan una elevada relación de infección por genotipos del VPH en una población de hombres infértiles que derivan de un estudio de pareja, siendo una de las más altas detecciones que se registrarán en México (Datos no publicados).

III. ESTRÉS OXIDATIVO COMO CAUSA DE LA INFERTILIDAD

El estrés oxidativo o daño oxidativo es una condición que ocurre cuando la producción de radicales libres supera a los mecanismos de defensa antioxidantes endógenos. En las patologías reproductivas masculinas, las ERO's afectan significativamente la espermatogénesis y la función espermática lo que puede conducir a infertilidad masculina (Dinesh et al., 2012) como se muestra en la figura 1. Las ERO's son radicales libres derivados del oxígeno que incluyen aniones superóxido, radicales hidroxilo, peróxido,

alcoxilo y peróxido de hidrógeno. Por tanto, los niveles excesivos de ERO's pueden ocasionar daño potencial a la membrana plasmática a través de lipoperoxidación (LP), daño estructural del DNA de los espermatozoides, así como una menor capacidad de la reacción acrosómica y de penetración de la zona pelúcida, lo que provoca incapacidad para la fertilización del óvulo (Depuydt et al., 2016; Yu & Huang, 2015; Chen et al. 2012).

En relación a la calidad y funcionalidad espermática, el análisis de genes que regulan los sistemas antioxidantes endógenos en el sistema reproductor masculino, puede ser una herramienta para el diagnóstico y determinación del papel de las ERO's en la espermatogénesis. Estos incluyen al factor nuclear derivado de eritroide 2/Elemento de respuesta antioxidante (del inglés, nuclear factor erythroid 2-related factor 2, Nrf2 y antioxidant response element, ARE), la enzimas catalasa (CAT), glutatión peroxidasa (GPX), glutatión S-transferasa (GST), óxido nítrico sintasa (NOS), y la superóxido dismutasa (SOD), las cuales desempeñan funciones importantes en la espermatogénesis, la funcionalidad espermática y la fertilización (Yu y Huang et. al., 2015). Por tanto, alteraciones de estos sistemas enzimáticos, ya sea por polimorfismos génicos o factores externos como la infección por el VPH (Williams, et. al., 2014), podrían tener un efecto sinérgico o potenciador con las ERO's. En particular, se ha visto que las ERO's afectan la función de las células de carcinoma cervical conduciendo al daño al DNA (in vitro). En el caso de la infertilidad, el incremento de las ERO's altera las diferentes etapas de la espermatogénesis lo que contribuye a la aparición de la enfermedad (Yu & Huang, 2015). El factor de transcripción Nrf2, es el gen clave en la defensa antioxidante, ya que este factor puede inducir enzimas antioxidantes a través del elemento ARE. En respuesta al estrés oxidativo, NRF2 se une a ARE, mediando la activación transcripcional de sus genes de respuesta y la modulación de mecanismos de defensa in vivo contra el daño oxidativo (Chen et al., 2012). La proteína I parecida a kelch (KEAP1), es una proteína reguladora citosólica de NRF2 y tiene un sensor rico en sulfhidrilo que responde a oxidantes o electrófilos. En condiciones basales, KEAP1 se asocia con NRF2 y lo dirige a degradación, luego KEAP1 modificado por reactantes oxidativos disociará con NRF-2 que podría translocarse en el núcleo, unirse al gen objetivo del elemento ARE y promover la expresión de enzimas antioxidantes (Yu & Huang, 2015). En esta relación, la vía de señalización NRF2-ARE regula las enzimas SOD y CAT que son importantes en la protección del daño oxidativo por superóxido y peróxido de hidrógeno (H₂O₂). La enzima SOD2, es la isoforma que se expresa altamente en el semen humano y cataliza la dismutación del radical superóxido en oxígeno molecular. Los espermatozoides en el semen son excepcionalmente protegidos por la SOD contra los radicales superóxido, lo cual promueve la sobrevivencia y movilidad de espermatozoides,

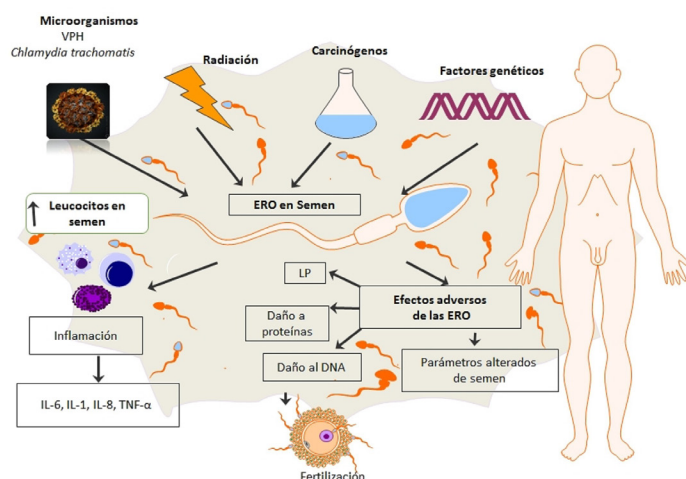


Figura 1. Etiología multifactorial en la infertilidad masculina. Se muestran las causas de la infertilidad masculina como son las infecciones de transmisión sexual (VPH y Chlamydia trachomatis), causas ambientales (radiación), estilo de vida inadecuados (carcinógenos), factores genéticos, así como las reacciones inflamatorias (citocinas proinflamatorias, como son la IL-6, IL-1 β , IL-8, TNF- α) y las ERO's.

por ello, la SOD es un importante sistema enzimático que participa en la defensa contra de las ERO's en la espermatogénesis, especialmente en la maduración del epidídimo y previene la LP de la membrana plasmática (Chen et al., 2012). Por otro lado, la CAT seminal cataliza la degradación del H₂O₂ a O₂ y H₂O, por lo que estas enzimas están implicadas en el mantenimiento de niveles normales de las ERO's, protegiendo a los espermatozoides de estos radicales tóxicos. Las NOS son una familia de enzimas que catalizan la producción de óxido nítrico (NO) de la L-arginina, y es considerada como un antioxidante que elimina las ERO's a bajas concentraciones. El papel del NO en la motilidad del espermatozoides y su efecto sobre la fertilidad ha sido relacionada con la viabilidad y motilidad espermática, metabolismo y reacción acrosomal. Finalmente, las enzimas GSTs son abundantes proteínas citosólicas que catalizan la conjugación de GSH a sustratos xenobióticos electrófilos, que suelen formar las ERO's in vivo (Yu & Huang, 2015).

Varios estudios demuestran que NRF2 es un biomarcador adecuado para la predicción de las ERO's en el plasma seminal y está relacionada con la baja calidad del semen en la infertilidad masculina (Chen et al., 2012; Hagan et al., 2015; Yu & Huang, 2015). Chen y colaboradores en el 2012, evidenciaron la disminución en la expresión de NRF-2 en los pacientes infértiles ($p=0.0008$) y a su vez, se encontró una correlación entre los parámetros de morfofuncionalidad espermática (cantidad, motilidad progresiva, viabilidad espermática, inmovilidad espermática, morfología anormal, actividad de SOD seminal) con los niveles de mRNA de SOD2 (Chen et al., 2012).

Otro estudio clínico indica que, cuando hay una baja expresión del factor de transcripción NRF2, la actividad de SOD también está disminuida (Yu & Huang, 2015). Además, en pacientes con leucocitospermia presentan una disminución de NRF2 y un incremento de citocinas pro-inflamatorias, lo cual compromete la calidad espermática (Hagan et al., 2015). Recientemente, Chyra-Jach y colaboradores en el 2018 estudiaron la asociación entre la infertilidad, sistemas antioxidantes endógenos, citocinas proinflamatorias y quimiocinas, evidenciando que la oligospermia (conteo < a 15 X 10⁶/mL), astenospermia (< del 40 % de movilidad progresiva de espermatozoides), y oligoastenospermia (ambos criterios) están relacionados con el decremento de la actividad de Mn-SOD (SOD2) en los espermatozoides y con el incremento de las quimiocinas en el plasma seminal (IL-8, IL-12, MCP-1 y MIP-1 β) (Chyra-Jach et al., 2018).

Por lo comentado anteriormente, se proponen las siguientes terapias vacunales y antioxidantes para contrarrestar el daño oxidativo causado por la infección por el VPH y que repercute en la mala calidad espermática en pacientes infértiles.

IV. LA VACUNACIÓN COMO PERSPECTIVA PARA LA PROFILAXIS EN LA

INFERTILIDAD MASCULINA ASOCIADA A LA INFECCIÓN POR VPH.

Para definir las estrategias potenciales de vacunación, es importante conocer la prevalencia de genotipos virales en diferentes regiones biogeográficas y en distintas poblaciones de adolescentes, adultos e incluso en poblaciones fértiles e infértiles, lo que nos ayudará a proponer terapias como la inmunización para prevenir la infección en futuras poblaciones (Depuydt et al., 2016; Silva et al., 2013). Por ejemplo, en México se detectaron genotipos de bajo riesgo (BR) y alto riesgo (AR) en una población fértil e infértil, encontrando la prevalencia del 27.27 % en hombres infértiles. Los genotipos detectados con mayor frecuencia fueron el 11 (3/12), seguido del 18 (2/12), 6, 43, 45, 51, 52, 54 y 70 (1/12) (Cortés et al., 2017). En tal caso, la inmunización masculina con Gardasil tetravalente (genotipos de BR: 6 y 11 y AR:16, 18) y Gardasil 9 nonavalente (BR: 6 y 11; AR 16, 18, 31, 33, 45, 52 y 58) (aprobadas por la FDA) podrían ser una estrategia viable para la prevención del deterioro espermático, sobre todo en los donantes de espermatozoides que acuden a las clínicas de fertilización *in vitro* y pacientes infértiles, ya que esto podría favorecer el aclaramiento de la infección seminal de ciertos genotipos a través del sistema de presentación de antígenos y la subsecuente producción de anticuerpos por parte de los linfocitos B, como lo reporta otro autor (Foresta et al., 2015).

La estrategia parece razonable, sin embargo se debe considerar la necesidad de más estudios *in vitro* y epidemiológicos a gran escala tanto en hombres fértiles como en infértiles en nuestro país, para así proponer la terapia vacunal adecuada.

V. NUEVAS PERSPECTIVAS EN EL TRATAMIENTO DE INFERTILIDAD MASCULINA PARA CONTROLAR EL DAÑO OXIDATIVO POR VPH

Como antecedentes interesantes, en otras patologías asociadas a la infección por VPH, se sabe que el desbalance entre especies pro-oxidantes y antioxidantes endógenos pueden conllevar a la carcinogénesis, la neoplasia intraepitelial cervical (NIC 1, 2 y 3) hasta el cáncer cervical en mujeres, siendo un blanco terapéutico importante (Georgescu et al., 2018). Además, se sabe que una variante de la proteína E6 del genotipo 16, es capaz de incrementar los niveles de ERO's y disminuir la actividad antioxidante de SOD2 así como GPx, lo que induce al incremento del daño al DNA en células de carcinoma cervical CaSki y SiHa, *in vitro* (Williams et al., 2014).

No obstante, en la infertilidad masculina se desconoce el mecanismo molecular por el cual el VPH causa estrés oxidativo y participa en el desarrollo de la infertilidad

masculina, sólo se sabe que el incremento de radicales libres repercuten en la morfofisiología de los espermatozoides (Yu & Huang, 2015). De manera importante, nuestro grupo de trabajo se encuentra investigando la asociación de la infección por VPH con la respuesta inflamatoria y el desequilibrio del sistema redox en el microambiente espermático de pacientes infértiles, habiendo una correlación entre estos factores de riesgo (datos no publicados). Por tanto, este abordaje diagnóstico nos llevará a proponer esquemas de tratamiento que se usan para combatir el estrés oxidativo y que además podrían ayudar a la eliminación del patógeno e incrementar la respuesta inmunitaria del paciente.

Las propuestas son las siguientes con base a los hallazgos publicados anteriormente:

5.1. Estilo de vida saludable con actividad física y una dieta mediterránea al estilo mexicano, rica en antioxidantes (por ejemplo, un delicioso caldo con pollo o pescado (carne magra), con vegetales verdes (fibra y antioxidantes) y elote (carbohidrato complejo), con una cucharada de aceite de olivo o 1/3 de pieza de aguacate (ácidos grasos monoinsaturados, insaturados, potasio y vitaminas C, E y B6) y de postre 1 taza de uvas (resveratrol)), así podemos concluir que podemos tener una dieta funcional mexicana siguiendo el modelo mediterráneo y a un costo accesible (<https://www.directoalpaladar.com.mx/salud-y-nutricion/dieta-mediterranea-a-la-mexicana>). Es importante recordar, que una correcta elección de alimentos hace la diferencia entre ser saludable y no serlo, además, en el caso particular del paciente infértil (al que se le asocia la mala calidad espermática por VPH y estrés oxidativo), podría ser una alternativa debido a que el proceso infeccioso y la respuesta inmunitaria se consideran una fuente primaria para la producción de radicales libres, entonces el restablecimiento del balance redox podría incrementar la capacidad y la probabilidad de que un hombre fecunde a su pareja, tal como se reporta anteriormente (Hajizadeh Maleki & Tartibian, 2017; Vander & Wyns, 2018).

En cuanto a la importancia de la actividad física en pacientes infértiles iraníes, Hajizadeh y Tartibian (2017) examinaron el beneficio de un entrenamiento aeróbico y de resistencia combinados durante 24 semanas en 1296 pacientes infértiles. Antes del entrenamiento, los pacientes presentaron una respuesta inflamatoria incrementada (IL-1, IL-6, IL-8 y TNF- α) y una elevación de marcadores de daño oxidativo (ERO's, malondihaldehído, 8-isoprostano), al término del estudio clínico, se observó que los marcadores seminales de inflamación y de daño oxidativo redujeron de manera significativa ($p < 0.05$). Así mismo, el sistema antioxidante seminal (SOD, CAT y capacidad antioxidante total) incrementó por efecto de la actividad física; finalmente, se encontró una correlación positiva con los parámetros seminales, la integridad del DNA y la tasa de embarazo ($p < 0.05$), por lo que los pacientes mejoraron su fertilidad masculina (Hajizadeh Maleki & Tartibian, 2017).

5.2. Tratamientos para pacientes con infertilidad asociada a la infección por VPH y estrés oxidativo por efecto en los marcadores de daño oxidativo, calidad espermática, así como el incremento de los sistemas antioxidantes endógenos: ingesta de vitaminas (C y E), micronutrientes (Selenio, Zinc), el tripéptido antioxidante glutatión (GSH), glutatión S-transferasa (GST), catalasa (Cat), N-Acetil-Cisteína (NAC), licopeno y astaxantina que se describen a continuación.

5.2.1. El ácido ascórbico (vitamina C) reduce la concentración de MDA, incrementa el conteo espermático y la proporción de espermatozoides normales, además correlaciona negativamente con el índice de la fragmentación de DNA. En pacientes infértiles se administra de 500 a 1000 mg al día, vía oral durante 1 o 2 meses de tratamiento. Por otro lado, se conoce que el alfa tocoferol (vitamina E), ejerce efectos protectores sobre la membrana celular espermática, ya que previene la LP por la captura del radical libre hidroxilo y superóxido. Además, también incrementa la concentración de plasma seminal y mejora la motilidad espermática. La administración en varias dosis en un rango de 300 y 1200 mg/día por 3 semanas sugieren efectos benéficos sobre la capacidad reproductiva (Son & Gadallah, 2018).

5.2.2. Respecto a otros micronutrientes, el Selenio se considera esencial en el desarrollo normal testicular, la espermatogénesis, la función y motilidad de espermatozoides. En dosis entre 80-300 μg , una vez al día por al menos 3 meses, se ha observado que reduce el estrés oxidativo y mejora parámetros espermáticos. Por otro lado, el Zinc se conoce como un microelemento que tiene la capacidad de normalizar los índices de sensibilidad al óxido y la actividad similar a la CAT en el fluido seminal. La dosis recomendada es de 220 mg una o dos veces al día por 3 o 4 meses, solo o en conjunto con vitamina C con 5 mg por día, similar a lo que se administra a pacientes infértiles con daño oxidativo.

5.2.3. La NAC es un precursor del glutatión y en los estudios se ha observado que mejora la motilidad espermática, el volumen y su viscosidad, además evita el daño al DNA espermático. En los pacientes con ambos factores de riesgo y mala calidad espermática, la dosis recomendada es de 600 mg por vía oral al día durante 3 meses con base a los estudios reportados (Majzoub & Agarwal, 2018; Son & Gadallah, 2018).

5.2.4. En el caso del licopeno, se sabe que mejora la concentración y motilidad espermática, reduce el daño oxidativo a las mitocondrias espermáticas, la LP y la concentración de las ERO's evitando el daño al DNA (Son & Gadallah, 2018), por lo que también podría ser utilizado en pacientes infértiles e infectados por VPH. En humanos se observa un incremento en las tasas de embarazo con dosis de 4 a 8 mg de licopeno al día por 3 a 12 meses, lo que ayudaría en gran medida a los pacientes con el diagnóstico

integral de infección por VPH y daño oxidativo.

5.2.5. Finalmente, la administración de la astaxantina en combinación con vitaminas A y E (AAE), se podría asociar con la calidad espermática, como es la viabilidad, motilidad y morfología de los espermatozoides y por lo tanto la fertilidad. Se recomienda una dosificación parecida a los pacientes infértiles evaluados anteriormente (Son & Gadallah, 2018), es decir, 16 mg de Astacarox® al día durante 3 meses, con vitamina A y E. La duración del tratamiento dependerá de la calidad espermática evaluada en el paciente.

CONCLUSIÓN

Aunque la infección por VPH en el hombre es escasamente estudiada, existen trabajos que la asocian con diversas patologías en el hombre, incluyendo la infertilidad. Tomando en cuenta que en un proceso de infección e inflamación se presenta un desequilibrio entre especies oxidantes y antioxidantes, tanto en modelos in vitro, in vivo y estudios clínicos, se requiere un abordaje terapéutico integral que incluya la profilaxis, como es la inmunización en pacientes fértiles y una terapia antioxidante en pacientes infértiles infectados por VPH y que tengan un desequilibrio pro y antioxidante en el microambiente espermático, lo que incrementará la fertilidad masculina. Las ventajas de estos tratamientos profilácticos y terapéuticos son el costo-beneficio, especialmente en parejas con baja accesibilidad a los servicios de fertilización in vitro o la inyección intracitoplásmica de esperma, e incluso se podría contemplar el diagnóstico y tratamiento en pacientes que han tenido resultados negativos, aún bajo estas terapias de reproducción asistida.

REFERENCIAS

Cai, T., Wagenlehner, F. M. E., Mondaini, N., D'Elia, C., Meacci, F., Migno, S., Bartoletti, R. (2014). Effect of human papillomavirus and Chlamydia trachomatis co-infection on sperm quality in young heterosexual men with chronic prostatitis-related symptoms. *BJU International*, 113(2), 281–287. <https://doi.org/10.1111/bju.12244>

Chen, K., Mai, Z., Zhou, Y., Gao, X., & Yu, B. (2012). Low NRF2 mRNA Expression in Spermatozoa from Men with Low Sperm Motility, (63), 259–266. <https://doi.org/10.1620/tjem.228.259>. Correspondence

Chyra-Jach, D., Kaletka, Z., Dobrakowski, M., Machoń-Grecka, A., Kasperczyk, S., Birkner, E., & Kasperczyk, A. (2018). The Associations between Infertility and Antioxidants, Proinflammatory Cytokines, and Chemokines. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2018, 1–8. <https://doi.org/10.1155/2018/8354747>

Cortés-Gutiérrez E. I., Dávila-Rodríguez I., Fernández J. L., de la O-Pérez L. O., Garza-Flores M. E., Eguren-Garza R., Gosálvez, J. (2016). The presence of human papillomavirus in semen does not affect the integrity of sperm DNA,

(October 2016), 1–5. <https://doi.org/10.1111/and.12774>

Depuydt, C. E., Beert, J., Bosmans, E., & Salembier, G. (2016). Human Papillomavirus (HPV) virion induced cancer and subfertility, two sides of the same coin. *Facts, Views & Vision in ObGyn*, 8(4), 211–222. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28210481> <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC5303699>

Depuydt, C., Mahmoud, A., & Everaert, K. (2003). II . 2 . 3 Infection / Inflammation of the Male Genital Tract as Cause of Abnormal Spermatozoa, 322–327.

Dinesh, V., Mb, S., & Dada, R. (2012). Reproductive System and Sexual Disorders : Current Research Supraphysiological Free Radical Levels and their Pathogenesis in Male Infertility, 1(4), 1–15. <https://doi.org/10.4172/2161-038X.1000114>

Foresta, C., Noventa, M., De Toni, L., Gizzo, S., & Garolla, A. (2015). HPV-DNA sperm infection and infertility: From a systematic literature review to a possible clinical management proposal. *Andrology*, 3(2), 163–173. <https://doi.org/10.1111/andr.284>

Foresta, Carlo, Garolla, A., Zuccarello, D., Pizzol, D., Moretti, A., Barzon, L., & Palù, G. (2010). Human papillomavirus found in sperm head of young adult males affects the progressive motility. *Fertility and Sterility*, 93(3), 802–806. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2008.10.050>

Foresta, Carlo, Patassini, C., Bertoldo, A., Menegazzo, M., Francavilla, F., Barzon, L., & Ferlin, A. (2011). Mechanism of Human Papillomavirus Binding to Human Spermatozoa and Fertilizing Ability of Infected Spermatozoa, 6(3), 1–9. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0015036> *PloS One*, 6(3), 1–9. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0015036>

Gadallah, K. (2018). Role of Antioxidants in the Treatment of Male Infertility. *Surgical Medicine Open Access Journal*, 1(2), 1–10.

Garolla, A., Pizzol, D., & Foresta, C. (2011). The role of human papillomavirus on sperm function. *Current Opinion in Obstetrics and Gynecology*, 23(4), 232–237. <https://doi.org/10.1097/GCO.0b013e328348a3a4>

Georgescu, S. R., Mitran, C. I., Mitran, M. I., Caruntu, C., Sarbu, M. I., Matei, C., ... Tampa, M. (2018). New insights in the pathogenesis of HPV infection and the associated carcinogenic processes: The role of chronic inflammation and oxidative stress. *Journal of Immunology Research*, 2018. <https://doi.org/10.1155/2018/5315816>

Hagan, S., Khurana, N., Chandra, S., Mondal, D., Hellstrom, W. J. G., & Sikka, S. C. (2015). Differential expression of novel and Nrf-2) of inflammation and oxidative stress in semen of leukocytospermia patients. <https://doi.org/10.1111/andr.12074>

- Hajizadeh Maleki, B., & Tartibian, B. (2017). Combined aerobic and resistance exercise training for improving reproductive function in infertile men: a randomized controlled trial. *Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism*, 42(12), 1293–1306. <https://doi.org/10.1139/apnm-2017-0249>
- Laprise, C., Trottier, H., & Monnier, P. (2014). Prevalence of human papillomaviruses in semen : a systematic review and meta-analysis, 29(4), 640–651. <https://doi.org/10.1093/humrep/det453>
- Laprise, C., Trottier, H., Monnier, P., Coutlée, F., & Mayrand, M. H. (2014). Prevalence of human papillomaviruses in semen: A systematic review and meta-analysis. *Human Reproduction*, 29(4), 640–651. <https://doi.org/10.1093/humrep/det453>
- Lyu, Z., Feng, X., Li, N., Zhao, W., Wei, L., Chen, Y., Dai, M. (2017). Human papillomavirus in semen and the risk for male infertility : a systematic review and meta-analysis, 1–9. <https://doi.org/10.1186/s12879-017-2812-z>
- Majzoub, A., & Agarwal, A. (2018). Systematic review of antioxidant types and doses in male infertility : Benefits on semen parameters , advanced sperm function , assisted reproduction and live-birth rate. *Arab Journal of Urology*, 16(1), 113–124. <https://doi.org/10.1016/j.aju.2017.11.013>
- Medel-Flores, O., Valenzuela-Rodríguez, V. A., Ocadiz-Delgado, R., Castro-Muñoz, L. J., Hernández-Leyva, S., Lara-Hernández, G. et al. (2018). Association between HPV infection and prostate cancer in a Mexican population. *Genetics and Molecular Biology*, 41(4), 781–789. <https://doi.org/10.1590/1678-4685-gmb-2017-0331>
- Santos-López, G., Márquez-Domínguez, L., Reyes-Leyva, J., & Vallejo-Ruiz, V. (2015). Aspectos generales de la estructura, la clasificación y la replicación del virus del papiloma humano. *Revista Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social*, 53 Supl 2:S166–S171.
- Schuppe, H. C., Pilatz, A., Hossain, H., Diemer, T., Wagenlehner, F., & Weidner, W. (2017). Urogenitale Infektionen als Risiko für männliche Infertilität. *Deutsches Arzteblatt International*, 114(19), 339–346. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2017.0339>
- Sharlip, I. D., Jarow, J. P., Belker, A. M., Lipshultz, L. I., Sigman, M., Thomas, A. J., ... Sadosky, R. (2002). Best practice policies for male infertility. *Fertility and Sterility*, 77, 873–882. [https://doi.org/10.1016/S0015-0282\(02\)03105-9](https://doi.org/10.1016/S0015-0282(02)03105-9)
- Silva, R., León, D., Brebi, P., Ili, C., Roa, J. C., & Sánchez, R. (2013). [Detection of human papilloma virus infection in men]. *Revista Chilena de Infectología : Órgano Oficial de La Sociedad Chilena de Infectología*, 30(2), 186–192. <https://doi.org/10.4067/S0716-10182013000200009>
- Souho, T., Benlemlih, M., & Bennani, B. (2015). Human papillomavirus infection and fertility alteration: A systematic review. *PLoS ONE*, 10(5), 1–9. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0126936>
- Vander, M., & Wyns, C. (2018). Fertility and infertility: Definition and epidemiology. *Clinical Biochemistry*, 1–9. <https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2018.03.012>
- Wang, S.C., Wang, S.C., Li, C. J., Lin, C.-H., Huang, H.-L., Tsai, L.-M., et al.(2018). The Therapeutic Effects of Traditional Chinese Medicine for Poor Semen Quality in Infertile Males. *Journal of Clinical Medicine*, 7(9), 239. <https://doi.org/10.3390/jcm7090239>
- Williams, V. M., Filippova, M., Filippov, V., Payne, K. J., & Duerksen-hughes, P. (2014). Human Papillomavirus Type 16 E6* Induces Oxidative Stress and DNA Damage, 88(12), 6751–6761. <https://doi.org/10.1128/JVI.03355-13>
- World Health Organization. (2010). Examination and processing of human semen. WHO (Vol. Edition, V). <https://doi.org/10.1038/aja.2008.57>
- Xiong, Y. Q., Chen, Y. X., Cheng, M. J., He, W. Q., & Chen, Q. (2018). The risk of human papillomavirus infection for male fertility abnormality : a meta analysis, (June 2017), 493–497. <https://doi.org/10.4103/aja.aja>
- Yu, B., & Huang, Z. (2015). Variations in Antioxidant Genes and Male Infertility, 2015. <https://doi.org/10.1155/2015/513196>

