

# **UNIVERSIDAD DE SONORA**

**DIVISIÓN DE CIENCIAS BIOLÓGICAS Y DE LA SALUD**

**DEPARTAMENTO DE CIENCIAS QUÍMICO BIOLÓGICAS**

**Utilización de L-carnitina en el Tratamiento de la  
Infertilidad Masculina Idiopática**

**TESIS PROFESIONAL TEÓRICA**

**Que para obtener el Título de**

**QUÍMICO BIÓLOGO CLÍNICO**

**Presenta:**

**Martha Laura Araiza Cervantes**

# Universidad de Sonora

Repositorio Institucional UNISON



**"El saber de mis hijos  
hará mi grandeza"**



Excepto si se señala otra cosa, la licencia del ítem se describe como openAccess

# Universidad de Sonora

Repositorio Institucional UNISON



**"El saber de mis hijos  
hará mi grandeza"**

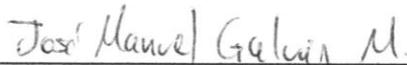


Excepto si se señala otra cosa, la licencia del ítem se describe como openAccess

## VOTOS APROBATORIOS

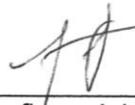
Los miembros del jurado calificador del examen profesional de Martha Laura Araiza Cervantes  
hemos revisado detenidamente su  
trabajo escrito titulado Utilización de L-carnitina en el Tratamiento de la Infertilidad Masculina  
Idiopática  
y encontramos que cumple con los requisitos para la  
presentación de su examen profesional. Por tal motivo recomendamos se acepte dicho trabajo  
como requisito parcial para la obtención de título de Químico Biólogo Clínico

Atentamente:



---

Nombre y firma del Presidente del Jurado  
**Dr. José Manuel Galván Moroyoqui**



---

Nombre y firma del Secretario  
**Dr. Luis Fernando López Soto**



---

Nombre y firma del Vocal  
**M. en C. Rosa Estela Fraga Serrano**



---

Nombre y firma del Suplente  
**Dr. Enrique Bolado Martínez**

## AGRADECIMIENTOS

Este trabajo significa mucho en mi vida, es llegar al final de una meta, que me llena de satisfacción y me hace más feliz.

Quiero agradecer primeramente a Dios por haber puesto a las personas indicadas en mi vida las cuales me ayudaron y motivaron para la realización de este trabajo.

A mi abuelo Alfredo Cervantes Jiménez agradezco su amor, sus consejos, y sus palabras de motivación a lo largo de mi vida. Abuelo eres mi mayor ejemplo de que todo lo que uno se propone se puede lograr.

A mis padres Rosa Martha Cervantes Alcaraz y Ernesto Araiza Calderón, agradezco infinitamente su apoyo y esfuerzo para que yo pudiera realizarme profesionalmente.

Definitivamente mis hermanas Diana Carolina, Clarisa Daniela y Nitzia Judith, han sido parte importante en mi vida, agradezco sus consejos para que yo culminara esta etapa de mi vida. Las quiero mucho hermanas.

Mis años de estudios en la licenciatura ha sido de los más bonitos en mi vida, ya que conocí a personas maravillosas y con las cuales hice una gran amistad. Aprendí mucho de ustedes: Bianca Meliza, Yeranea, Diana Judith, José Manuel, Ahmed, Willy, Arnoldo, Carolina y por supuesto de mi amorcito Michelle Miranda. Agradezco de todo corazón el tiempo que compartieron conmigo y me gustaría mencionar a muchas otras personas más, pero no terminaría esta lista.

Estoy sorprendida como las oraciones pueden hacer que las cosas sucedan más pronto de lo que imaginamos, por eso quiero agradecer a las personas que han clamado a Dios para que yo pueda realizar este sueño, a “las trillizas”: Alejandra, Hossana y Carla; y a los que forman parte de “Célula Adulam”: Leslie, Karen, Alfonso por mencionar algunos. Muchísimas gracias!!!

Como mencioné anteriormente Dios ha puesto a las personas indicadas en mi vida para poder llevar este proyecto a cabo, siempre he creído que lo que Dios quiere que sea, eso será. Me siento muy bendecida y muy orgullosa porque este trabajo está dirigido por grandes personas que son ejemplo para muchos estudiantes; por lo que agradezco infinitamente a mi

Director de tesis y sinodales: Dr. José Manuel Galván Moroyoqui, Dr. Luis Fernando López Soto, Maestra Rosy Fraga y Dr. Enrique Bolado. Gracias por el tiempo dedicado a la revisión de este proyecto así como sus aportaciones a él.

A mis amigos que has estado a lo largo de mi vida conmigo ya los que forman parte de mi presente: Comadre Angelita, Comadre Fernanda, Lizeth, Compadre René, Anita, mi hija Pau, Maritza Moreno y Lupita Juárez, gracias por su amistad.

Al resto de mi familia pero sobre todo a mis sobrinos a quienes amo con todo mi corazón: Isabella (mi Princess Crazy), Juan David (mi Chinwenwencha Vaquetón) y Aurorita (mi Chiquirringuis), gracias por todo su amor hacia mí. Están siempre en mi mente y en mi corazón.

## DEDICATORIA

Este trabajo significa el cierre de un ciclo muy importante en mi vida, y lo quiero dedicar al responsable de que yo esté precisamente en este lugar, a Dios, porque mágicamente hizo posible la realización de este trabajo.

Va dedicado también a la persona que más ha influido en mi vida y a quien amo profundamente, a mi abuelo Alfredo Cervantes Jiménez.

Sin lugar a dudas la mayoría de nuestros logros primero fueron maquinados en las mentes de nuestros padres, estoy segura que ellos ya visualizaban este día en mi vida, por lo que también dedico este trabajos a ellos, mi madre Rosa Martha Cervantes Alcaraz y a mi padre Ernesto Araiza Calderón, quienes siempre me han apoyado grandemente no solo en lo profesional sino en lo personal.

## CONTENIDO

	<b>Página</b>
<b>LISTA DE TABLAS .....</b>	<b>viii</b>
<b>LISTA DE FIGURAS .....</b>	<b>viii</b>
<b>OBJETIVOS .....</b>	<b>ix</b>
<b>Objetivo General .....</b>	<b>ix</b>
<b>Objetivo Particular.....</b>	<b>ix</b>
<b>RESUMEN.....</b>	<b>2</b>
<b>INTRODUCCIÓN.....</b>	<b>4</b>
<b>ANTECEDENTES .....</b>	<b>5</b>
<b>Infertilidad .....</b>	<b>5</b>
<b>Infertilidad Masculina .....</b>	<b>6</b>
<b>Etiología .....</b>	<b>7</b>
<b>Análisis andrológico .....</b>	<b>7</b>
<b>Características físicas del esperma .....</b>	<b>8</b>
<b>Composición química del esperma .....</b>	<b>9</b>
<b>Anatomía y Fisiología del Aparato Reproductor Masculino .....</b>	<b>10</b>
<b>Órganos .....</b>	<b>11</b>
<b>Escroto .....</b>	<b>11</b>
<b>Testículos .....</b>	<b>12</b>
<b>Conductos Testiculares.....</b>	<b>14</b>
<b>Epidídimo.....</b>	<b>14</b>
<b>Conductos Deferentes.....</b>	<b>15</b>
<b>Conductos Eyaculadores.....</b>	<b>16</b>
<b>Uretra .....</b>	<b>16</b>
<b>Glándulas Accesorias.....</b>	<b>16</b>
<b>Vesícula Seminal.....</b>	<b>16</b>
<b>Glándula Prostática .....</b>	<b>17</b>
<b>Semen (Líquido Seminal o Esperma) .....</b>	<b>17</b>

Espermatogénesis .....	17
División de Reducción (Meiosis I) .....	19
División Ecuatorial (Meiosis II).....	20
Espermiogénesis.....	21
Espermatozoide .....	21
L-Carnitina.....	22
Estructura y Fuentes.....	22
Biosíntesis de L-Carnitina .....	23
Farmacocinética.....	25
Funciones de la L-Carnitina.....	25
Deficiencia de L-Carnitina .....	26
<b>L-Carnitina en el Aparato Reproductor Masculino .....</b>	<b>27</b>
Transporte de L-Carnitina en el Tracto genital.....	27
Distribución de L-Carnitina en el Tracto Genital .....	28
Funciones de L-Carnitina en el Tracto genital.....	28
<b>Papel de la L-Carnitina en la Infertilidad Masculina Idiopatica .....</b>	<b>30</b>
<b>Efectos Terapéuticos de L-Carnitina (LC) en la Infertilidad Masculina Idiopática (IMI)</b> .....	<b>30</b>
LC como herramienta diagnóstica.....	30
Disminución del daño oxidativo por acción de LC en IMI.....	31
Aumento en la motilidad espermática por acción de LC en IMI .....	35
<b>CONCLUSIONES .....</b>	<b>38</b>
<b>RECOMENDACIONES .....</b>	<b>39</b>
<b>BIBLIOGRAFÍA .....</b>	<b>40</b>

## LISTA DE TABLAS

	<b>Página</b>
<b>Tabla 1. Características Físicas del Semen .....</b>	<b>9</b>
<b>Tabla 2. Composición Química del Semen .....</b>	<b>9</b>
<b>Tabla 3. Nomenclatura Para la Clasificación del Semen.....</b>	<b>33</b>

## LISTA DE FIGURAS

	<b>Página</b>
<b>Figura 1. Representación Esquemática del Aparato Reproductor Masculino.....</b>	<b>11</b>
<b>Figura 2. Representación Esquemática del Testículo.....</b>	<b>13</b>
<b>Figura 3. Espermatogénesis .....</b>	<b>22</b>
<b>Figura 4. Biosíntesis de L-Carnitina .....</b>	<b>24</b>
<b>Figura 5. Función de L-Carnitina. ....</b>	<b>26</b>

## **OBJETIVOS**

### **Objetivo General**

Discutir el papel de la L-Carnitina en la Infertilidad Masculina Idiopática.

### **Objetivo Particular**

Describir la participación de la L-Carnitina en el metabolismo del espermatozoide en pacientes con infertilidad idiopática.

## RESUMEN

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define la infertilidad como aquella situación referida a la pareja en la cual no sobreviene un embarazo tras un año de relaciones sexuales frecuentes sin la utilización de sistemas anticonceptivos. Por otro lado según la Real Academia de la Lengua Española, es la enfermedad caracterizada por la falta de aptitud de fecundar en el macho y de concebir en la hembra. La esterilidad como sinónimo de infertilidad e infecundidad. Considera que existe infertilidad masculina cuando hay alteración del espermatograma fundamentalmente de la calidad seminal, definida por la concentración de espermatozoides, la motilidad y la morfología, asociada a alteraciones propias del líquido seminal, como consecuencia de amplios factores los cuales inciden directa o indirectamente en el aumento de la infertilidad, en las dificultades de la fertilización o en los problemas de concepción. El mayor consumo de drogas, el estrés, la ansiedad y las enfermedades de transmisión sexual estarían entre estos factores.

A nivel del aparato reproductor masculino, el plasma seminal es un medio rico y complejo. Sirve a la vez de vehículo y de medio nutritivo y protector de los espermatozoides, se encuentra constituido por varias moléculas entre ellas L-carnitina (LC). La LC se encuentra en grandes concentraciones en el epidídimo y desempeña un papel clave en el metabolismo espermático, en el suministro de energía fácilmente disponible para el espermatozoide y además tiene la capacidad de eliminar las especies reactivas de oxígeno (ROS), pues ejerce propiedades antioxidantes.

Varios estudios han propuesto ampliamente el uso de LC en el tratamiento de la infertilidad masculina Idiopática. Estos trabajos han descrito la participación directa de LC y el aumento de la función epididimal y la motilidad espermática, en consecuencia al incremento de la oxidación de ácidos grasos en la matriz mitocondrial. Otro factor importante a considerar en la infertilidad masculina idiopática son los altos niveles de ROS y de estrés oxidativo, los cuales han sido implicados en la fisiopatología de este padecimiento. Existen reportes que el estrés oxidativo y los ROS correlacionan con el daño del DNA del espermatozoide, deficiente fertilización y desarrollo embrional, baja tasa de implantación y aumento de abortos espontáneos.

Un gran número de estudios han descrito el efecto citoprotector de LC ya que disminuye los niveles de estrés oxidativo y ROS. El uso de LC como antioxidante oral es utilizado en el tratamiento de la infertilidad masculina debido a que reduce los niveles de estrés oxidativo en el líquido seminal y aumenta la motilidad de los espermatozoides, aunque es ineficiente en mejorar, la morfología celular y la cantidad de los espermatozoides por eyaculación

El mecanismo de acción de LC en la infertilidad masculina idiopática se desconoce, así pues es necesario dilucidar la participación de carnitina en las células germinales y somáticas, esta información podría proveer ideas en la fisiopatología de la apoptosis de células germinales, en la prevención de la muerte celular y desarrollar posibles terapias específicas para algunos tipos de infertilidad.

## INTRODUCCIÓN

La Infertilidad es un problema serio de salud pública. La Organización Mundial de la Salud (OMS) define la infertilidad como aquella situación referida a la pareja en la cual no sobreviene un embarazo tras un año de relaciones sexuales frecuentes sin la utilización de sistemas anticonceptivos (Rowe y Comhaire, 2000; Jalón y col., 2006).

Para hacer mención a las diferentes situaciones que se pueden presentar dentro del campo de la esterilidad; existe gran confusión y controversia por parte de los profesionales dedicados a la reproducción humana. Esterilidad según la Real Academia de la Lengua Española, es la enfermedad caracterizada por la falta de aptitud de fecundar en el macho y de concebir en la hembra. A su vez considera la esterilidad como sinónimo de infertilidad e infecundidad (Bajo y Coroleu, 2009)

Igualmente, la comunidad científica está de acuerdo en señalar una serie de factores que inciden directa o indirectamente en el aumento de la infertilidad, en las dificultades de la fertilización o en los problemas de concepción. El mayor consumo de drogas, el estrés, la ansiedad y las enfermedades de transmisión sexual estarían entre estos factores (Parada y Lina, 2006)

La OMS considera que existe infertilidad masculina cuando hay alteración del espermatograma fundamentalmente de la calidad seminal, definida por la concentración de espermatozoides, la motilidad y la morfología, asociada a alteraciones propias del líquido seminal, como consecuencia de amplios factores (Barja y Berrios, 2002).

A nivel del aparato reproductor masculino, el plasma seminal es un medio rico y complejo. Sirve a la vez de vehículo y de medio nutritivo y protector de los espermatozoides, se encuentra constituido por minerales, esteroides, glúcidos, lípidos, prostaglandinas, actividad enzimática y por componentes como la L-carnitina (LC) (Mlayes y col., 2006).

La LC se encuentra en grandes concentraciones en el epidídimo y desempeña un papel clave en el metabolismo espermático: en el suministro de energía fácilmente disponible para el espermatozoide mismo, afecta positivamente la motilidad espermática, la maduración y el proceso de espermatogénesis. Estos efectos beneficiosos están mediados por el transporte de ácidos grasos de cadena larga hacia la membrana interna de la mitocondria para su utilización

en el metabolismo a través de la Beta-oxidación. LC también tiene un papel protector contra las especies reactivas de oxígeno (ROS), pues ejerce propiedades antioxidantes (Agarwal y Tamer, 2004; Balercia y col., 2005; De Rosa y col., 2005; Topcu-Tarladacalisir y col., 2008)

En base a estas funciones fundamentales, numerosos estudios clínicos han intentado demostrar un efecto terapéutico beneficioso cuando la LC se administra en hombres infértiles con diversas formas de disfunción espermática y de etiología desconocida. Esta revisión pretende proporcionar una visión general de la LC, incluyendo su estructura, origen, función en la espermatogénesis y efectos beneficiosos para el metabolismo del espermatozoide. Además su uso en el diagnóstico y tratamiento de la IMI (Agarwal y Tamer, 2004).

## **ANTECEDENTES**

### **Infertilidad**

La Infertilidad es un problema serio de salud pública. La Organización Mundial de la Salud (OMS) define la infertilidad como aquella situación referida a la pareja en la cual no sobreviene un embarazo tras un año de relaciones sexuales sin la utilización de sistemas anticonceptivos (Rowe y Comhaire, 2000; Jalón y col., 2006).

Para hacer mención a las diferentes situaciones que se pueden presentar dentro del campo de la esterilidad; existe gran confusión y controversia por parte de los profesionales dedicados a la reproducción humana. Esterilidad según la Real Academia de la Lengua Española, es la enfermedad caracterizada por la falta de aptitud de fecundar en el macho y de concebir en la hembra. A su vez considera la esterilidad como sinónimo de infertilidad e infecundidad (Bajo y Coroleu, 2009)

Los datos de la OMS y de otras entidades del sector apuntan a que la infertilidad y los problemas de concepción deben ser asumidos como problemas de salud pública, cuya incidencia será mayor en la población, en un futuro inmediato, porque afectan las tasas de natalidad en países que de por sí se caracterizan por un bajo número de nacimientos, además

en determinadas situaciones, implican afectaciones a las condiciones emocionales y afectivas de las personas y sus tratamientos suponen costos adicionales para los sistemas de seguridad social (Parada y Lina, 2006; Bajo y Coroleu, 2009).

Igualmente, la comunidad científica está de acuerdo en señalar una serie de factores que inciden directa o indirectamente en el aumento de la infertilidad, en las dificultades de la fertilización o en los problemas de concepción. El mayor consumo de drogas, el estrés, la ansiedad y las enfermedades de transmisión sexual estarían entre estos factores (Parada y Lina, 2006).

La infertilidad afecta al 15% de la población. Estas estadísticas son prácticamente constantes, siendo las causas las que pueden variar de región en región (Rowe y Comhaire, 2000; Bajo y Coroleu, 2009). Debido a que el diagnóstico etiológico de la infertilidad masculina no siempre resulta fácil y en la literatura no existe aún consenso acerca de los criterios de diagnóstico, existen estimaciones variables de entre un 25 a un 50% en que los casos de infertilidad en la pareja se debe a causas masculinas (Edwards y Brody, 1995; Barja y Berrios, 2002; Pérez, 2007). Aproximadamente el 60% de estos casos son idiopáticos (Xin y col., 2007; Jungwirth y col., 2012).

La OMS considera que existe infertilidad masculina cuando hay alteración del espermatograma fundamentalmente de la calidad seminal, definida por la concentración de espermatozoides, la motilidad y la morfología, asociada a alteraciones propias del líquido seminal, como consecuencia de amplios factores (Barja y Berrios, 2002).

## **Infertilidad Masculina**

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define la infertilidad como aquella situación referida a la pareja en la cual no sobreviene un embarazo tras un año de relaciones sexuales frecuentes sin la utilización de sistemas anticonceptivos (Rowe y Comhaire, 2000; Jalón y col., 2006).

Para hacer mención a las diferentes situaciones que se pueden presentar dentro del campo de la esterilidad; existe gran confusión y controversia por parte de los profesionales dedicados a la reproducción humana. Esterilidad según la Real Academia de la Lengua Española, es la enfermedad caracterizada por la falta de aptitud de fecundar en el macho y de

concebir en la hembra. A su vez considera la esterilidad como sinónimo de infertilidad e infecundidad (Bajo y Coroleu, 2009).

La infertilidad afecta al 15% de la población. Estas estadísticas son prácticamente constantes, siendo las causas las que pueden variar de región en región (Rowe y col., 2000; Bajo y Coroleu, 2009). Debido a que el diagnóstico etiológico de la infertilidad masculina no siempre resulta fácil y en la literatura no existe aún consenso acerca de los criterios de diagnóstico, existen estimaciones variables de entre un 25 a un 50% en que los casos de infertilidad en la pareja se debe a causas masculinas (Edwards y Brody, 1995; Barja y Berrios, 2002; Pérez, 2007; Samplaski y col., 2010). Aproximadamente el 40-60% de estos casos son idiopáticos (Xin y col., 2007; Samplaski y col., 2010).

La OMS considera que existe infertilidad masculina cuando hay alteración del espermatograma fundamentalmente de la calidad seminal (Factor masculino), definida por la concentración de espermatozoides, la motilidad y la morfología, asociada a alteraciones propias del líquido seminal, como consecuencia de amplios factores (Barja y Berrios, 2002).

**Etiología.** Se describen dos tipos de etiologías: 1) alteraciones vinculadas a la IMI pero con parámetros espermáticos normales y 2) cuando se presentan más de una etiología, esto significa que las etiologías se superponen y se desconoce la causa principal y/o más de una causa es necesaria para alterar los patrones espermáticos (Cavallini y col., 2004)

Las causas de la infertilidad masculina pueden ser congénitas (Criptorquídea, hipospadias), Infecciosas (parotiditis pospuberal, enfermedades de transmisión sexual), por patología urológica (prostatitis, litiasis), traumáticas, consecuencia de cirugía inguinoescrotal, asociadas a enfermedades pulmonares crónicas, disfunciones sexuales (eréctiles o eyaculatorias), trastornos inmunológicos, genéticas, por lesiones neurológicas, por factores ambientales y tóxicos. Aunque la mayoría de los casos, se deben a varicocele, infección de las glándulas sexuales accesorias, falla testicular u obstrucción, pero en la mayoría de los casos se considera de naturaleza idiopática (Teppa-Garrán y Palacios-Torres, 2004).

**Análisis andrológico.** En los últimos años se ha realizado múltiples esfuerzos para comprender mejor la etiología de la infertilidad masculina, estudiando la función testicular y el proceso de la espermatogénesis. Sin embargo, a pesar de los importantes avances en el conocimiento básico, la realidad nos muestra que no se producen grandes adelantos en la práctica clínica en cuanto al tratamiento (Jefferson y Rechkemmer, 2001).

Los estudios tradicionales del semen, son las herramientas más utilizadas para evaluar la fertilidad masculina. Estas técnicas deben ser capaces de diagnosticar el estado funcional o las anomalías presentes en los distintos órganos que producen el semen. Sin embargo, estos indicadores no nos pronostican el potencial fértil ya que muchas parejas conciben rápidamente, a pesar de que los estudios seminales resulten anormales y, por el contrario, otras con análisis, dentro de la normalidad resultan infértiles (Munuce, 2008).

En los últimos años se han desarrollado técnicas de micro manipulación de gametos que ha originado que las perspectivas terapéuticas en el caso de la infertilidad masculina se amplíen, en pacientes infértiles. Como son la Inyección intracitoplasmática (ICSI) y la Fertilización *in vitro* (FIV), los cuales no son tan factibles para toda la población infértil. Por lo cual como investigadores más bien podemos avocarnos medidas que se deben tomar cuando existe la infertilidad ya sea de etiología conocida o desconocida, esto para mejorar los parámetros del semen y disminuir la infertilidad (o potenciar la fertilidad) posterior a través de las relaciones naturales, o como una preparación para cuando se va a utilizar alguna técnica de micro manipulación (Jensen y col., 2011; Patel y Niederberger, 2011).

El análisis convencional del semen, sigue siendo hasta el momento, la piedra angular en la evaluación de la infertilidad masculina, ya que estima no solo los espermatozoides, sino también plasma seminal y células no espermáticas. El semen humano muestra una marcada heterogeneidad, por lo cual deben ser evaluadas 2 muestras de semen, tomadas con un mínimo de 7 días de diferencia entre una y otra muestra, y 3 meses después de cualquier enfermedad febril. La muestra se toma después de un periodo de abstinencia de más de 48 hrs pero menor a 7 días. Las muestras deben ser analizadas 1 h después de la colección, ya que el semen se licua a temperatura ambiente después de este tiempo. El análisis del semen es evaluado usando valores de referencia estandarizados. Los rangos más comunes son los utilizados por la OMS los cuales están publicados en el manual del 2009 (Cooper y col., 2009; Samplaski y col., 2010).

**Características físicas del esperma.** Las características físicas del esperma son fundamentales para el diagnóstico (Yeung y col., 2003; Esteves y Agarwal, 2011; Omu, 2013).

<b>Tabla 1. Características Físicas del Semen</b>	
<b>Característica</b>	
<b>Volumen</b>	1.5 a 6 mL, después de un lapso de 6 días de abstinencia
<b>Aspecto</b>	Límpido, color blanquecino y de consistencia viscosa
<b>Coagulación</b>	<i>In vivo</i> , coagula espontáneamente en la vagina.  <i>In vitro</i> , coagula entre 30 a 60 min a 37°C
<b>pH</b>	7.2-7.8

**Composición química del esperma.** El plasma seminal es un medio rico y complejo; que sirve a la vez de vehículo, medio nutritivo y protector de los espermatozoides (Yeung y col., 2003; Esteves y Agarwal, 2011; Omu, 2013).

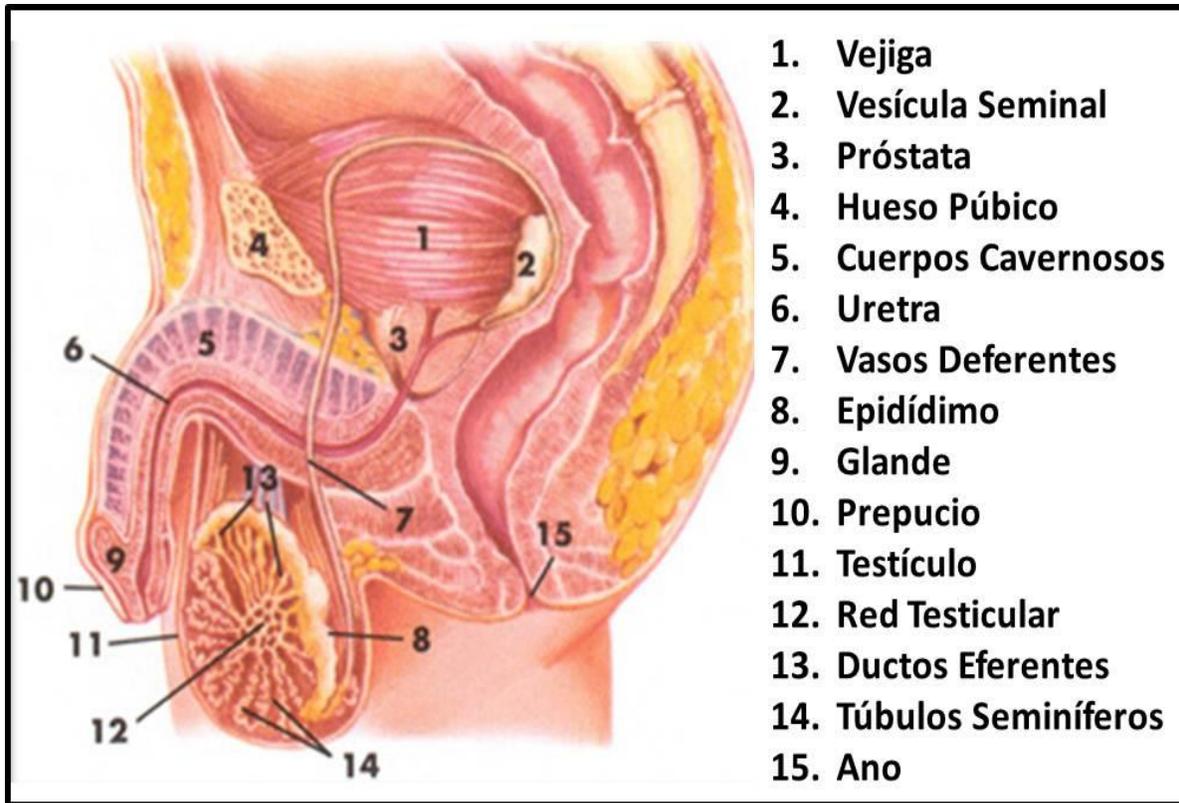
<b>Tabla 2. Composición Química del Semen</b>	
<b>Componentes</b>	
<b>Minerales</b>	Na <sup>+</sup> , K <sup>+</sup> , Cl <sup>-</sup> , Ca <sup>++</sup> , Mg <sup>++</sup> , Zn <sup>++</sup>
<b>Carbohidratos</b>	Glucosa (0.39 mmol/L), fructosa (de 5.5 a 27.5 mmol/L)
<b>Ácidos orgánicos</b>	Ácido cítrico regula la presión osmótica del esperma  Ácido ascórbico como antioxidante
<b>Lípidos</b>	Colesterol, glicerofosforilcolina.

<b>Esteroides</b>	Testosterona, deshidroepiandrosterona
<b>Bajo peso molecular</b>	Aminoácidos, L-carnitina, espermidina; espermina, glutatión
<b>Proteínas</b>	Albúmina (6.3%), $\alpha$ globulina (15.9%), $\beta$ globulina (41.1%), $\gamma$ globulina (23.2%), fracciones que no migran (13.5%).

### **Anatomía y Fisiología del Aparato Reproductor Masculino**

La reproducción es el mecanismo por el que se multiplican los seres humanos. Es el proceso por medio del cual una célula única duplica su material genético, permitiendo que un organismo crezca y repare sus tejidos; de esta manera la reproducción mantiene la vida de un individuo ((Tortora y Anagnostakos, 1998; Hall, 2010).

Los órganos de los aparatos reproductores masculino y femenino se agrupan de acuerdo a su función. Los testículos y ovarios, que también se llaman gónadas, tienen como principal función, la producción de gametos, que son respectivamente, los espermatozoides y los óvulos. Las gónadas también secretan hormonas. La producción de gametos y su expulsión en los conductos, coloca a las gónadas en la clasificación de glándulas exócrinas, mientras que su producción de hormonas las clasifica como glándulas endócrinas. Los conductos transportan, reciben y almacenan gametos. Además otros órganos reproductores, que se conocen como glándulas sexuales accesorias, producen materiales que apoyan a los gametos (Figura 1) (Tortora y Anagnostakos, 1998; Cavallini, 2010; Hall, 2010).



**Figura 1. Representación Esquemática del Aparato Reproductor Masculino.**

Fuente: <http://www.follistim.com/Consumer/Infertility/Maleinfertility/Reproductivesystem/index.asp>

## Órganos

**Escroto.** Es una prolongación cutánea del abdomen con forma de bolsa, que está formada por piel laxa y una fascia superficial. Es la estructura de soporte para los testículos. En su porción externa, se divide en dos sacos por medio de un tabique. Cada uno contiene un solo testículo. El tabique está formado de una fascia superficial y de tejido contráctil que se conoce como dartos, que está formado de haces de fibras de músculo liso. El dartos también se encuentra en el tejido subcutáneo del escroto y se continúa en forma directa con el tejido subcutáneo de la pared abdominal. El dartos provoca el arrugamiento de la piel del escroto (Tortora y Anagnostakos, 1998; Hall, 2010).

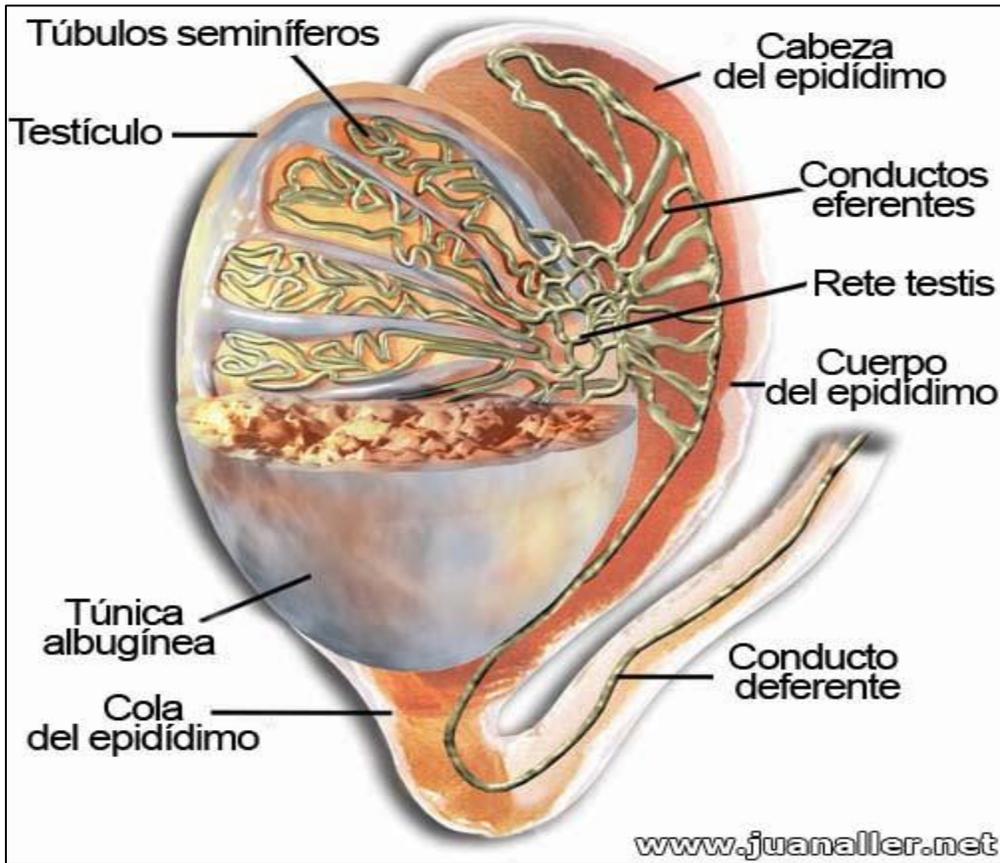
La localización del escroto y la contracción de sus fibras musculares regulan la temperatura de los testículos. La producción y supervivencia de los espermatozoides requiere una temperatura menor a la temperatura corporal normal. Como el escroto está por fuera de las cavidades corporales, proporciona un ambiente con una temperatura de 3°C por debajo de la temperatura corporal normal. El músculo cremáster (*kremaster*=suspender), una pequeña banda de músculo estriado, eleva los testículos durante la erección y durante la exposición al frío, acercándolos a la cavidad pélvica, donde pueden absorber calor corporal. La exposición a un ambiente más cálido, invierte el proceso. El dartos también está controlado en forma refleja para asegurar que la temperatura del testículo se mantenga 3°C por debajo de la temperatura corporal normal (Tortora y Anagnostakos, 1998; Hall, 2010).

**Testículos.** Los testículos son glándulas ovales pares que miden cerca de 5 cm de longitud y 2.5 cm de diámetro. Cada testículo pesa entre 10 y 15 g, se desarrollan en la parte alta de la pared abdominal posterior del abdomen y por lo general comienzan su descenso hacia el escroto a través del canal inguinal durante la segunda mitad del séptimo mes del desarrollo fetal (Figura 2) (Tortora y Anagnostakos, 1998; Hall, 2010).

Los testículos están cubiertos por una membrana serosa que se conoce como túnica vaginal, una prolongación del peritoneo en forma de saco que se forma durante el descenso de los testículos. En la parte interna de la túnica vaginal se encuentra una capa blanca de tejido fibroso denso, que se conoce como túnica albugínea y que se extiende hacia adentro dividiendo cada testículo en una serie de compartimientos internos que se denominan lóbulos. Cada uno de los 200 a 300 lóbulos contiene de 1 a 3 conductos enrollados, que producen espermatozoides por medio de la espermatogénesis y que se llaman túbulos seminíferos (Tortora y Anagnostakos, 1998; Hall, 2010; Jungwirth y col., 2012).

Un corte transversal a través de un túbulo seminífero, revela que está cubierto con células espermatogénicas en diversas etapas de desarrollo. Las células espermatogénicas presentan etapas sucesivas en un proceso continuo de diferenciación de las células germinales masculinas. Las células espermatogénicas más inmaduras, las espermatogonias, se localizan en la membrana basal y se dirigen hacia la luz del túbulo. Se pueden observar capas de células que van madurando en forma progresiva. En orden de madurez estas células se llaman espermatoцитos primarios, espermatoцитos secundarios y espermátides. En ese momento el espermatozoide casi ha alcanzado su madurez, que alcanza en la luz del túbulo, donde empieza a moverse a través de una serie de conductos. Las células sustentaculares o de

Sertoli, se encuentran incluidas entre los espermatozoides en desarrollo dentro de los túbulos. (Tortora y Anagnostakos, 1998; Hall, 2010).



**Figura 2. Representación Esquemática del Testículo.**

Fuente:

[http://www.fertilab.net/ginecopedia/fertilidad/problemas\\_en\\_el\\_hombre/son\\_los\\_testiculos\\_1](http://www.fertilab.net/ginecopedia/fertilidad/problemas_en_el_hombre/son_los_testiculos_1).

En la parte interna de la membrana basal, las células sustentaculares se unen por medio de puntos de unión para formar la barrera hematotesticular. Esta barrera es importante debido a que los espermatozoides y las células en desarrollo producen antígenos de superficie que el sistema inmune reconoce como cuerpo extraño. La barrera previene la respuesta inmune contra los antígenos, aislando las células para evitar el contacto con la sangre, dicha respuesta inmune

se observa después de la vasectomía, en donde los anticuerpos antiespermatozoides específicos, que se producen en las células del sistema inmune, se ponen en contacto con los espermatozoides que ya no se encuentran aislados dentro del conducto reproductor. (Tortora y Anagnostakos, 1998; Cavallini, 2010; Hall, 2010).

Las células sustentaculares apoyan y protegen a las células espermatogénicas en desarrollo; a los espermatoцитos en crecimiento, a las espermátides y a los espermatozoides; además fagocitan a las células espermatogénicas degeneradas; controlan los movimientos de las células espermatogénicas y la liberación de espermatozoides en la luz de los túbulos seminíferos y secretan la hormona inhibina que ayuda a regular la producción de espermatozoides y proteína fijadora de andrógenos, una sustancia que se requiere para la producción de esperma y que concentra la testosterona en el túbulo seminífero. Entre los túbulos seminíferos se encuentran racimos de endocrinocitos intersticiales (células intersticiales o de Leydig). Estas células secretan la hormona masculina testosterona, el andrógeno más importante. (Tortora y Anagnostakos, 1998; Cavallini, 2010; Hall, 2010).

**Conductos Testiculares.** Después de su reproducción, los espermatozoides se mueven a través de los túbulos seminíferos hasta los túbulos rectos. Los túbulos rectos llegan a una red de conductos en el testículo que se llama red testicular. Algunas células que recubren a esta red testicular poseen cilios que participan en el transporte de los espermatozoides a lo largo de su luz. Posteriormente, los espermatozoides se expulsan afuera de los testículos (Tortora y Anagnostakos, 1998; Hall, 2010).

**Epidídimo.** Los espermatozoides se transportan fuera del testículo a través de una serie de conductos eferentes enrollados que se encuentran en el epidídimo y que llegan al conducto del epidídimo. Existen cambios morfológicos que se presentan en los espermatozoides durante su paso por el epidídimo. El epidídimo (epi=arriba; didymos=testículo) es un órgano en forma de coma que se encuentra en el borde posterior del testículo y está formado en su mayor parte por tubos ligeramente enrollados que se conocen con el nombre de conductos del epidídimo. La porción superior y más grande del epidídimo se conoce como cabeza. En la cabeza, los conductos eferentes se unen con los conductos del epidídimo. El cuerpo es la porción media y más delgada del epidídimo. La cola es la porción inferior más pequeña. En su extremo distal, la cola del epidídimo continúa con los conductos deferentes (Tortora y Anagnostakos, 1998; Cavallini, 2010; Hall, 2010).

Los conductos del epidídimo son estructuras ligeramente enrolladas que pueden medir desenrollados cerca de 6 m de longitud y 1 mm de diámetro. El epidídimo mide cerca de 3.8 cm, los conductos del epidídimo están revestidos con epitelio cilíndrico pseudoestratificado y recubiertos por capa de músculo liso. Las superficies libres de las células cilíndricas contienen microvellosidades y ramificaciones que se llaman estereocilios. Desde el punto de vista funcional, los conductos del epidídimo son el sitio de maduración de los espermatozoides. Los espermatozoides requieren entre 10 y 14 días para terminar su maduración, esto es, para ser capaces de fertilizar un ovulo. Los conductos del epidídimo también almacenan espermatozoides y los expulsan hacia la uretra durante la eyaculación mediante contracciones peristálticas de su músculo liso. Los espermatozoides pueden permanecer almacenados en los conductos del epidídimo por más de 4 semanas. Después de ese tiempo se expulsan fuera del epidídimo o se reabsorben (Tortora y Anagnostakos, 1998; Hall, 2010; Jungwirth y col., 2012).

**Conductos Deferentes.** Dentro de la cola del epidídimo, los conductos se hacen más rectos, su diámetro aumenta y en ese momento se conocen como conductos deferentes o conductos seminales. Los conductos deferentes, que miden cerca de 45 cm de largo, ascienden a lo largo del borde posterior del testículo, penetran el canal inguinal y entran en la cavidad pélvica donde se doblan en la superficie posterior de la vejiga urinaria dirigiéndose hacia la parte inferior de la misma. La porción dilatada de los conductos deferentes se conoce como la ampolla. Los conductos deferentes están revestidos de epitelio pseudoestratificado y contienen una fuerte cubierta de 3 capas de músculo. Desde el punto de vista funcional, los conductos deferentes almacenan espermatozoides y los conducen desde el epidídimo hasta la uretra mediante contracciones peristálticas de la cubierta muscular durante la eyaculación. La arteria testicular, los nervios del sistema nervioso autónomo, las venas que drenan el testículo, los vasos linfáticos y el músculo cremaster, ascienden hacia el escroto junto con los conductos deferentes (Tortora y Anagnostakos, 1998; Hall, 2010; Jungwirth y col., 2012).

Estas estructuras forman el cordón espermático, una estructura de soporte del aparato reproductor masculino. El músculo cremasteriano, que también rodea a los testículos, los eleva durante la estimulación sexual y la exposición al frío. En el hombre el cordón espermático y el nervio ilioinguinal pasan a través del conducto inguinal. El conducto es un paso oblicuo en la pared abdominal anterior que se localiza exactamente en la parte superior y en paralelo a la mitad interna del ligamento inguinal. El canal mide cerca de 4 a 5 cm de longitud. Se origina en el anillo inguinal profundo (abdominal), un orificio en la aponeurosis del músculo transversal abdominal. El canal termina en el anillo inguinal superficial (subcutáneo), una apertura triangular

en al aponeurosis del musculo oblicuo externo (Tortora y Anagnostakos, 1998; Cavallini, 2010; Hall, 2010).

**Conductos Eyaculadores.** En la parte superior de la vejiga urinaria se encuentran los conductos eyaculadores. Cada conducto mide aproximadamente 2 cm de longitud y está formado por la unión del conducto que proviene de las vesículas seminales y los conductos deferentes. Los conductos eyaculadores expulsan a los espermatozoides hacia la uretra prostática unos segundos antes de la eyaculación (Tortora y Anagnostakos, 1998; Hall, 2010).

**Uretra.** La uretra es el conducto terminal del aparato reproductor masculino y sirve como vía de paso para los espermatozoides o la orina. En los hombres, la uretra pasa a través de la glándula prostática, el diafragma urogenital y el pene. La uretra mide casi 20 cm de longitud y se subdivide en 3 partes. La uretra prostática mide 2 a 3 cm de longitud y pasa a través de la próstata. Se continúa hacia la parte inferior y atraviesa el diafragma urogenital, una porción muscular entre las dos ramas isquiopúbicas, por lo que se conoce como uretra membranosa. La porción membranosa mide casi 1 cm de longitud. Cuando pasa por el cuerpo esponjoso del pene, se conoce como uretra esponjosa (cavernosa). Esta porción mide cerca de 15 cm de longitud. La uretra esponjosa entra en el bulbo del pene y termina en el orificio uretral externo (Tortora y Anagnostakos, 1998; Hall, 2010).

### **Glándulas Accesorias**

Mientras los conductos del aparato reproductor masculino almacenan y transportan espermatozoides, las glándulas sexuales accesorias secretan la mayor parte de la porción líquida del semen (Yeung y col., 2003; Esteves y Agarwal, 2011).

**Vesícula Seminal.** Son estructuras pares lobuladas, en forma de bolsa que miden cerca de 5 cm de longitud y que se encuentran en la parte posterior y en la base de la vejiga urinaria por delante del recto. Secretan un líquido alcalino, viscoso y rico en el azúcar fructosa, que pasa hacia el conducto eyaculador. Esta secreción proporciona carbohidratos que sirven como fuente de energía para los espermatozoides. Constituye casi 60% del volumen del semen. La naturaleza alcalina del líquido ayuda a neutralizar la acidez del aparato reproductor femenino. Este ácido podría inactivar y matar a los espermatozoides si no se le neutraliza (Yeung y col., 2003; Esteves y Agarwal, 2011).

**Glándula Prostática.** Es una glándula única con forma de almendra y del tamaño de una castaña. Se encuentra debajo de la vejiga urinaria y rodea la porción superior de la uretra. La próstata secreta hacia la uretra prostática, por medio de numerosos conductos, un líquido ligeramente ácido, rico en ácido cítrico, fosfatasa ácida prostática y prostaglandinas. La secreción prostática forma del 13 al 33 % del volumen del semen y contribuye a la motilidad y viabilidad espermática. La glándula prostática aumenta de tamaño desde el nacimiento hasta la pubertad en forma lenta y en etapas posteriores de la vida presenta un crecimiento rápido. El tamaño que alcanza hasta la tercera década de la vida permanece estable hasta la edad de 45 años, cuando ocurre un nuevo crecimiento (Yeung y col., 2003; Esteves y Agarwal, 2011).

### **Semen (Líquido Seminal o Esperma)**

El semen es una mezcla de espermatozoides y las secreciones de las vesículas seminales, glándula prostática y glándulas bulbouretrales. El volumen promedio de semen en cada eyaculación es de 2.5 a 5 mL y el promedio de espermatozoides eyaculados es de 50 a 150 x 10<sup>6</sup>/ mL (Yeung y col., 2003; Esteves y Agarwal, 2011).

### **Espermatogénesis**

El proceso por medio del cual los túbulos seminíferos de los testículos producen espermatozoides haploides (*n*) que comprende varias fases, incluyendo la meiosis y mitosis y se llama Espermatogénesis. A continuación se describen algunos conceptos clave (Kanippayoor y col., 2013; Omu, 2013; Wolgemuth y col., 2013; Zhou y col., 2013).

1. En la reproducción sexual, se produce un nuevo organismo por medio de la unión y fusión de las células sexuales, que se conocen como gametos (gameto=casamiento). Los gametos masculinos que se producen en los testículos, se llaman espermatozoides y los gametos femeninos, que se producen en los ovarios, se llaman óvulos (Kanippayoor y col., 2013; Omu, 2013)

2. La célula que se origina de la unión y fusión de gametos se llama cigoto (cigo=unión), contiene una mezcla de cromosomas (ADN) de los dos padres. A través de repetidas divisiones mitóticas, un cigoto desarrolla un nuevo organismo (Kanippayoor y col., 2013; Omu, 2013).
3. Los gametos difieren del resto de las células corporales (células somáticas) en que contienen un número de cromosomas haploide (una mitad), lo que se simboliza con la letra  $n$ . En los humanos, este número es de 23, lo cual se conoce como un solo juego de cromosomas. Las células somáticas uninucleadas contienen el número cromosómico diploide, que se simboliza como  $2n$ . en los humanos este número es de 46 y se compone de 2 juegos de cromosomas (Kanippayoor y col., 2013; Omu, 2013).
4. En las células diploides, dos cromosomas que pertenecen a un par se conocen como cromosomas homólogos. En las células humanas diploides, 22 de los 23 pares de cromosomas son similares desde el punto de vista morfológico y se llaman autosomas. El otro par abarca a los cromosomas sexuales que se designan con las letras X y Y. En la mujer, el par homólogo de cromosomas sexuales está formado de 2 cromosomas X; en el hombre, el par está formado de un cromosoma X y uno Y (Kanippayoor y col., 2013; Omu, 2013)
5. Si los gametos son diploides ( $2n$ ), como las células somáticas, el cigoto tendrá el doble del numero diploide ( $4n$ ), y con cada generación subsecuente, el numero cromosómico continuara siendo el doble y no se presentara el desarrollo normal (Kanippayoor y col., 2013, Omu, 2013)
6. No se presenta dicha duplicación continua del número cromosómico debido a que existe la meiosis, un proceso en el que los gametos que se producen en los testículos y ovarios reciben un número de cromosomas haploide. De esta manera, cuando los gametos haploides se fusionan, el cigoto contiene el número cromosómico diploide y puede tener un desarrollo normal (Kanippayoor y col., 2013; Omu, 2013).

En los humanos, la espermatogénesis se lleva a cabo en casi 74 días. Los túbulos seminíferos están cubiertos con células inmaduras que se llaman espermatogonias (sperm=semilla; gonium=generación) o células madre espermáticas. Las espermatogonias

contienen el número cromosómico diploide y representan un grupo heterogéneo de células en las cuales se pueden distinguir tres subtipos de células. Éstas se conocen como *tipo A pálidas*, *tipo A oscuras* y *tipo B*. Se pueden distinguir por medio de la presencia de la cromatina nuclear. Las espermatogonias pálidas tipo A permanecen relativamente indiferenciadas y capacitadas para llevar a cabo una división mitótica intensa. Después de la división, algunas de las células hijas permanecen indiferenciadas y sirven como células reservorio de células precursoras para prevenir la depresión de la población celular. Dichas células permanecen cerca de la membrana basal. El resto de las células hijas se diferencian en espermatogonias tipo B. estas células pierden contacto con la membrana basal del túbulo seminífero, sufren ciertos cambios en su desarrollo y se conocen como espermatocitos primarios. Los espermatocitos primarios son diploides ( $2n$ ) al igual que las espermatogonias; esto es, tienen 46 cromosomas. Se cree que las espermatogonias tipo A oscuras son células de reserva, que se activan sólo en caso de que las células tipo A pálidas disminuyan en forma considerable (Kanippayoor y col., 2013; Omu, 2013; Wolgemuth y col., 2013; Zhou y col., 2013)

**División de Reducción (Meiosis I).** Cada espermatocito primario crece antes de dividirse. Posteriormente, se llevan a cabo dos divisiones nucleares como parte de la meiosis. En la primera, el ADN se duplica, se forman 46 cromosomas (cada uno con 2 cromátides) y se mueven hacia el plano ecuatorial del núcleo. Forman una línea por medio de pares homólogos de cromosomas, de tal manera que hay 23 pares duplicados en el centro del núcleo. Este apareamiento de pares homólogos se llama sinapsis. Las 4 cromátides de cada par homólogo se asocian una con otra para formar una tétrada. En la tétrada se pueden intercambiar porciones de una cromátide con porciones de otra. Este proceso se llama entrecruzamiento y permite un intercambio de genes entre las cromátides lo que origina la recombinación de genes. De esta manera, se producen espermatozoides genéticamente diferentes unos con otros y diferentes a la célula que los produjo, una razón para la gran variación de características entre los humanos. Posteriormente, se forma el huso meiótico y los microtúbulos cromosómicos que se producen en los centrómeros de los cromosomas apareados se extienden hacia los polos de la célula. Conforme se separan los pares de cromosomas, un miembro de cada par emigra hacia el polo opuesto del núcleo en división. La disposición al azar de los pares cromosómicos del huso, es otra razón para que se presente la variación de características entre los humanos. Las células que se forman en la primera división nuclear (división de reducción) se llaman espermatocitos secundarios. Cada célula tiene 23 cromosomas, el número haploide. Sin

embargo, cada cromosoma del espermatocito secundario está formado de dos cromátides. Además, los genes de los cromosomas de los espermatocitos secundarios se pueden reacomodar como consecuencia del fenómeno de entrecruzamiento (Kanippayoor y col., 2013; Omu, 2013; Wolgemuth y col., 2013; Zhou y col., 2013).

**División Ecuatorial (Meiosis II).** La segunda división de la meiosis se conoce como división ecuatorial. No hay replicación del ADN. Los cromosomas (cada uno compuesto de 2 cromátides) están dispuestos en una sola fila alrededor del plano ecuatorial y las cromátides de cada cromosoma se separan una de otra. Las células que se forman en la división ecuatorial se llaman espermátides. Cada una contiene la mitad del número normal de cromosomas, 23 cromosomas y es haploide. Por lo tanto cada espermatocito primario produce 4 espermátides por medio de la meiosis (división de reducción y división ecuatorial) (Kanippayoor y col., 2013; Omu, 2013; Wolgemuth y col., 2013; Zhou y col., 2013).

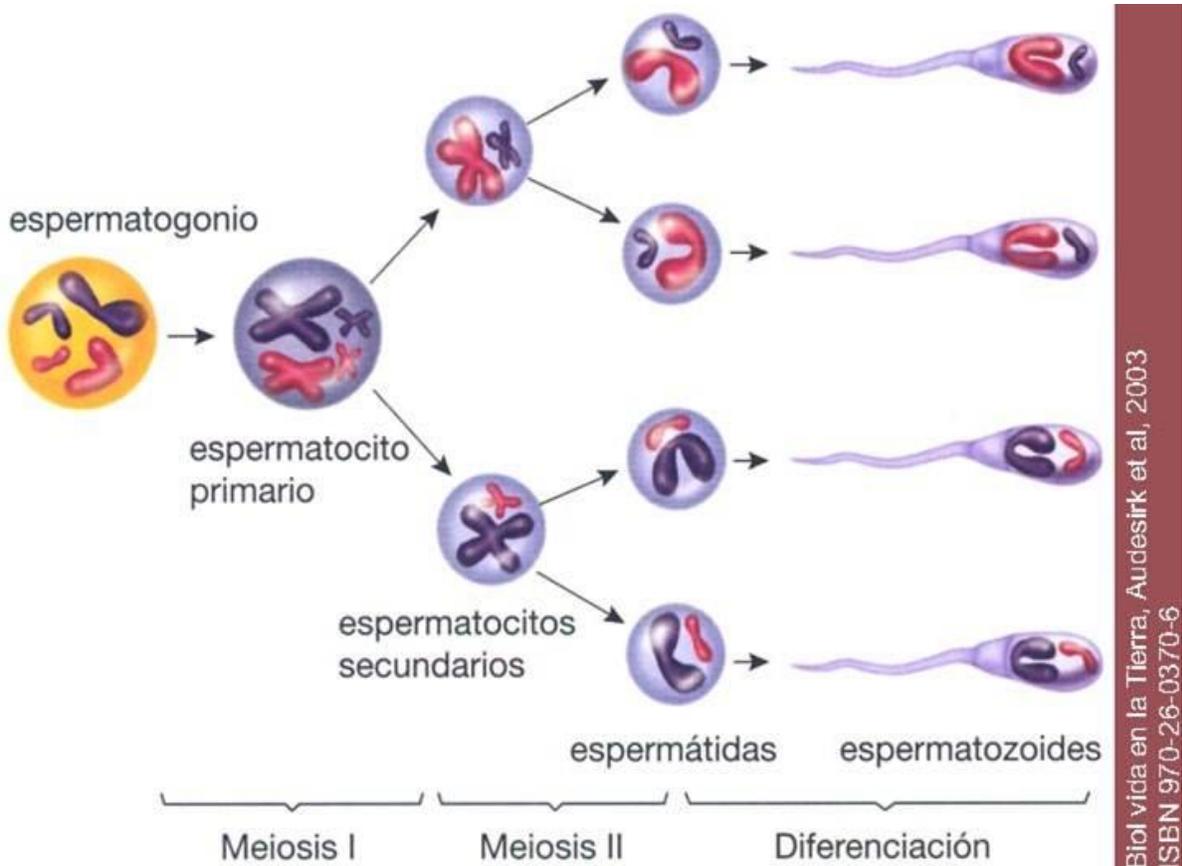
Las espermátides se encuentran cerca de la luz de los túbulos seminíferos. Durante la espermatogénesis, se presenta un proceso único e interesante. Conforme los espermatozoides proliferan, ya no pueden llevar a cabo la separación citoplásmica completa (citocinesis), de tal manera que todas las células hijas, excepto las espermatogonias menos diferenciadas, permanecen en continuidad por medio de puentes citoplásmicos. Estos puentes citoplásmicos persisten hasta que termina el desarrollo de los espermatozoides, momento en que estos se separan y se dirigen hacia la luz del túbulo seminífero. De esta manera los descendientes de una espermatogonia original permanecen en comunicación citoplásmica durante todo su desarrollo. Sin duda alguna, este modelo de desarrollo actúa en la producción sincronizada de espermatozoides en cualquier área del túbulo seminífero (Wolgemuth y col., 2013; Zhou y col., 2013)

Este modelo puede tener cierto valor en la supervivencia, ya que la mitad de los espermatozoides contienen un cromosoma X y la otra mitad un cromosoma Y. El cromosoma X probablemente transporte muchos genes esenciales que no se encuentran en el cromosoma Y y si los puentes citoplásmicos entre los espermatozoides en desarrollo no existieran, se podría dar el caso de que los espermatozoides con el cromosoma Y no pudieran sobrevivir, originando que no existieran hombres en la siguiente generación (Wolgemuth y col., 2013; Zhou y col., 2013).

**Espermiogénesis.** La etapa final de la espermatogénesis se llama espermiogénesis y comprende la maduración de las espermátides en espermatozoides. Cada espermátide se encuentra incluida en las células sustentaculares (de Sertoli) y desarrolla una cabeza con un acrosoma y un flagelo (cola). Las células sustentaculares se extienden desde la membrana basal hasta la luz del túbulo seminífero donde maduran. Como no hay división celular en la espermiogénesis, cada espermátide se desarrolla en un sólo espermatozoide. La liberación del espermatozoide desde las células de Sertoli, se conoce como espermiación (Kanippayoor y col., 2013; Omu, 2013; Wolgemuth y col., 2013; Zhou y col., 2013).

Los espermatozoides entran en la luz de los túbulos seminíferos y emigran hacia el conducto del epidídimo, donde en 10 a 14 días terminan su maduración y se vuelven capaces de fertilizar a un óvulo. Los espermatozoides también se almacenan en los conductos deferentes, aquí pueden retener su fertilidad por varias semanas (Kanippayoor y col., 2013; Omu, 2013; Wolgemuth y col., 2013; Zhou y col., 2013).

**Espermatozoide.** Los espermatozoides se producen o maduran con una velocidad de casi 300 millones al día y cuando se expulsan por medio de la eyaculación, tienen una esperanza de vida de casi 48 horas dentro del aparato reproductor femenino. Un espermatozoide está altamente adaptado para alcanzar y penetrar un óvulo femenino. Está compuesto de una cabeza, una porción central y una cola. Dentro de la cabeza se encuentra el material nuclear y gránulos densos, que se conocen con el nombre de acrosoma, los cuales se desarrollan a partir del aparato de Golgi y contienen enzimas (hialuronidasa y proteínas) que facilitan que el espermatozoide penetre al ovulo secundario. El acrosoma es en forma básica, un disosoma especializado. Numerosas mitocondrias en la porción central o media llevan a cabo el metabolismo que proporciona energía para el movimiento. La cola, un flagelo típico, empuja el espermatozoide en su camino (Edwards y Brody, 1995; Jalón y col., 2006).



**Figura 3. Espermatogénesis**

### L-Carnitina

**Estructura y Fuentes.** L-carnitina (LC) ó 3-hidroxi-4-trimetilaminobutirato es un cofactor, altamente polar, soluble en agua, similar en estructura a la colina (Gregory, 1998; Agarwal y Tamer, 2004). LC es una molécula intrínsecamente involucrada en el metabolismo y función mitocondrial. Un hombre de 70 kilos de peso contiene una reserva total de 15 a 20 gr de carnitina, de los cuales el 95% se localiza en musculo esquelético. La reserva de carnitina es obtenida de la síntesis de novo y de la dieta principalmente carne y productos lácteos. LC es sintetizada in vivo a partir de L-lisina y L metionina en hígado y riñón (Jones y col., 2010; Marcovina y col., 2013).

En contraste con otros organismos los humanos pueden biosintetizar L-carnitina *de novo*; sin embargo, la LC que está presente en los tejidos humanos es principalmente de origen exógeno. La carnitina exógena es obtenida de la dieta, sus fuentes incluyen carne, aves de corral, pescado y productos diarios. Hace tiempo que se supone que, porque los humanos tienen la habilidad de sintetizar carnitina, este compuesto no es esencial en la dieta. Sin embargo, cuando fueron estudiados grupos de individuos estrictamente vegetarianos, los resultados mostraron que la concentración promedio en plasma de carnitina era significativamente baja, que en sus respectivos controles omnívoros. Esto puede ser atribuido al hecho de que los estrictamente vegetarianos consumen menos de 0.1  $\mu\text{mol/Kg}$  por día de carnitina, mientras que, en promedio, la dieta de los omnívoros provee una ingesta diaria de 2-12  $\mu\text{mol/Kg}$ . (Jones y col., 2010; Marcovina y col., 2013).

LC es necesaria para el transporte de acilCoA de cadena larga del espacio intermembranal hacia la matriz mitocondrial donde se localizan las enzimas necesarias para la  $\beta$  oxidación para posteriormente generar energía (en forma de ATP). Por lo tanto cualquier deficiencia en la disponibilidad de LC o en el sistema de transporte dependiente de carnitina resulta en la reducción de la  $\beta$  oxidación de los ácidos grasos (Rebouche, 1992). La oxidación de ácidos grasos en la mitocondria es la principal fuente de energía del músculo esquelético y el corazón, de ahí su gran importancia de este nutriente en las funciones propias de estos tejidos (Marcovina y col., 2013).

**Biosíntesis de L-Carnitina.** La producción endógena de L-Carnitina se lleva a cabo en el hígado y los riñones desde los aminoácidos precursores lisina y metionina, después de su biosíntesis, se va a concentrar en los tejidos que utilizan los ácidos grasos como combustible dietético primario, es decir el músculo esqueléticos, cardíaco y tracto genital. En consecuencia la LC sintetizada en hígado y riñones debe ser secretada y transportada por la sangre hacia dichos lugares, en los que existen proteínas transportadoras de membrana específicas para esta molécula: las OCTN2. El exceso de carnitina se excreta a través de la orina (Rebouche, 1992).

La síntesis de carnitina viene de la metilación del aminoácido L-lisina por S-adenosilmetionina (SAM). Metionina, magnesio, ácido ascórbico, hierro, P5P, junto con los cofactores responsables de la formación de SAM de homocisteína, todos son requeridos para la síntesis endógena de LC (Gregory, 1998).

Por orden de formación de LC a partir de lisina, (1) 3 metilaciones consecutivas son requeridas, con SAM actuando de donador de metilos, resultando la formación de trimetil-lisina. (2) La trimetil-lisina es enzimáticamente transformada en hidroxitrimetil-lisina, con una reacción que requiere alfacetoglutarato, oxígeno, ácido ascórbico y hierro. (3) El siguiente paso de la síntesis endógena de LC requiere piridoxal-5-fosfato (Vitamina B6) dando como resultado la formación de trimetilaminobutiraldehido (y glicina). (4) La siguiente reacción se da con NAD+ (dependiente de vitamina B3) para formar trimetilaminobutirato (o gama butirobetaino). (5) El trimetilaminobutirato es finalmente hidroxilado para formar la LC, para esta reacción se requiere de alfacetoglutarato, oxígeno, ácido ascórbico y hierro (LehniGregory, 1998; Longo y col., 2006; Murray y col., 2012) (Figura 4).

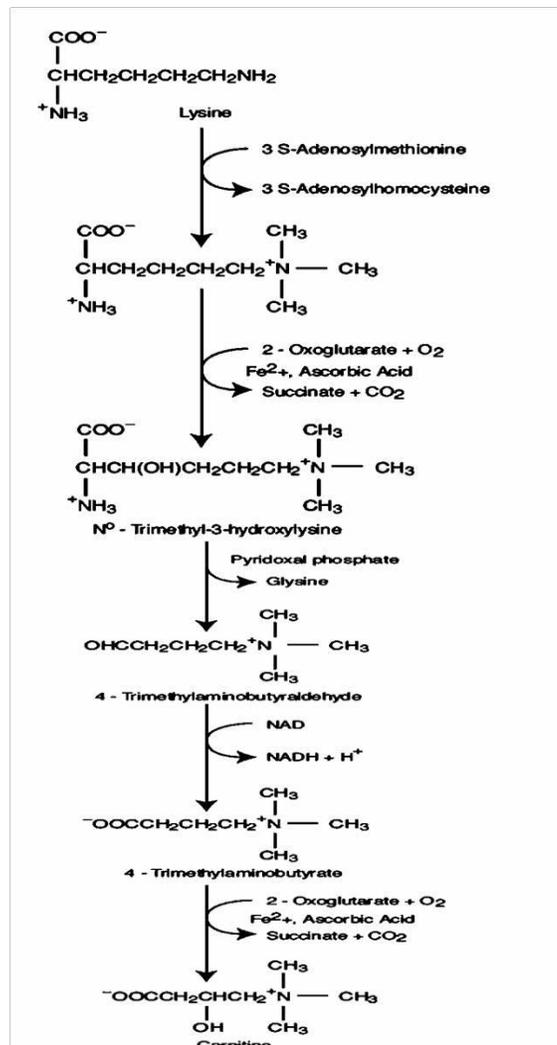
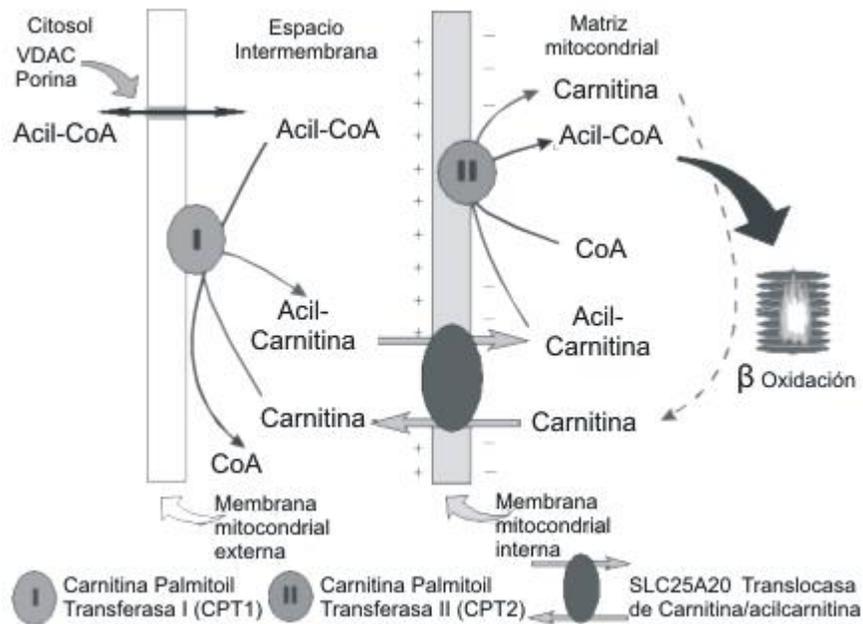


Figura 4. Biosíntesis de L-Carnitina

**Farmacocinética.** Las propiedades farmacocinéticas de dosis administradas oralmente de LC no han sido reportadas en la literatura, pero podría tener considerables variabilidades dependiendo de la relativa carnitina almacenada en cada individuo. Evidencias indican que la LC es absorbida en el intestino por una combinación de transporte activo y difusión pasiva (Arduini y col., 2008; Chapela y col., 2009)

No se aprecian ventajas en la suplementación oral con dosis mayores a los 2 gr, ya que estudios farmacocinéticos sugieren que a estas concentraciones la absorción por la mucosa intestinal se satura. Las máximas concentraciones en sangre se observan a las 3.5 horas después de una dosis oral, con una vida media de alrededor de 15 horas. La eliminación de LC se produce principalmente en los riñones. Aunque la evidencia sugiere que la carnitina exógena no es totalmente absorbida y que es en parte degradada en el tracto gastrointestinal en los humanos, hay un cierto desacuerdo en la real biodisponibilidad de una dosis oral. Algunos investigadores sugieren que la biodisponibilidad de LC oscila entre 54 y 87 % (Rebouche, 2004; Reuter y Evans, 2012).

**Funciones de la L-Carnitina.** La carnitina se dirige principalmente a la matriz del espacio dentro de las mitocondrias, donde hay un sistema de enzimas responsables de la oxidación de los ácidos grasos. Esencialmente LC juega un papel clave en la beta oxidación de los ácidos grasos libres de cadena larga en la mitocondria (Jeulin y Lewin, 1996). Provee un sistema de transporte para los ácidos grasos libres y derivados de acil-CoA dentro de la mitocondria, LC regula el flujo de grupos acilo y por lo tanto, el balance de energía a través de la membrana celular. Durante este paso por la membrana celular, los grupos acilo son temporalmente transferidos a la LC, produciendo ALC. En un camino similar, carnitina facilita el transporte de grupos acetil vía ALC. El resultado final de estas reacciones es una modulación de la concentración mitocondrial de CoA implicada en varias rutas metabólicas, tales como el ciclo de Krebs, la beta oxidación de ácidos orgánicos y la degradación oxidativa de aminoácidos (Bahl y Bresler, 1987; Agarwal y Said, 2004).



**Figura 5. Función de L-carnitina.**

Tomada de: <http://core2trainers.blogspot.mx/2013/03/consideraciones-sobre-la-ingesta-de.html>

**Deficiencia de L-Carnitina.** Aunque LC se puede obtener de manera exógena en la dieta y también puede ser sintetizada endógenamente (*de novo*), aun así se pueden presentar deficiencia primaria y secundaria de LC (Gregory, 1998).

Las deficiencias de carnitina en humanos fueron descritas por primera vez en el año de 1971 (Vernon y col., 1971). Las razones de la deficiencia de carnitina en el cuerpo humano son varias. La deficiencia primaria es resultado del daño en el mecanismo de transporte de carnitina en la membrana plasmática, la carnitina es eliminada por la orina. El daño en el transporte de acilcarnitinas de cadena larga hacia la matriz, inhibe la beta oxidación de los ácidos grasos. Un reducido contenido de carnitina fue encontrado en pacientes con enfermedad renal, particularmente los que están sometidos a diálisis, pueden perder más del 80% de su carnitina sérica por día. La insuficiencia de carnitina puede desarrollar la progresión de miocardiopatía, miopatía (baja carnitina en el musculo esquelético) o encefalomiopatía (Shang y col., 2006; Li y Li, 2007).

Otras razones de la deficiencia de carnitina están asociadas con disturbios genéticos del metabolismo (defectos de la beta oxidación de ácidos grasos, defectos en la cadena respiratoria) o deficiencia adquirida (hemodiálisis o efectos del ácido valproico en la terapia de epilepsia) (Gvozdjaková, 2008).

### **L-Carnitina en el Aparato Reproductor Masculino**

El uso de macromoléculas y nutrientes pueden tener la capacidad de restaurar, de manera total o parcial, la deficiencia de componentes metabólicos críticos que dan como resultado el aumento en los procesos celulares. Un gran número de compuestos son evaluados de manera individual o en combinaciones por sus beneficios clínicos potenciales. Un ejemplo es el uso de L-carnitina (o moléculas análogas) ha sido ampliamente estudiado con el objetivo de revertir las anormalidades metabólicas asociadas con la disfunción mitocondrial y/o potencializador de la función mitocondrial (Ng y col., 2004; Marcovina y col., 2013)

#### **Transporte de L-Carnitina en el Tracto genital**

La carnitina libre es tomada a partir de la sangre hacia el lumen epididimal. El mecanismo de transporte de LC en el epidídimo es mediante un sistema de transporte activo, el cual consiste en transportadores basolaterales, así como transportadores apicales (Yeung y col., 1980).

Estudios previos han descrito la existencia de un transportador de cationes orgánicos con alta afinidad hacia sodio ( $\text{Na}^+$ ) (OCTN2), esta molécula es capaz de transportar a LC hacia el interior de las células del epitelio epididimal (Rodríguez y col., 2002; Tamai, 2013).

Aunado a lo anterior, se ha descrito y caracterizado otro transportador de carnitina, el cual se conoce como transportador 2 de carnitina (CT2). Comparado con el OCTN2, el cual muestra una especificidad hacia varios sustratos, el CT2 es tejido específico debido a que se expresa exclusivamente en testículos, muestra selectividad y especificidad de sustratos. La localización de CT2 fue determinada mediante inmunohistoquímica. Esta molécula fue localizada en la membrana luminal del epidídimo humano (Enomoto y col., 2002). Estudios recientes han

descrito a este transportador participa en la secreción de LC del epitelio epididimal en el lumen (Tamai, 2013).

### **Distribución de L-Carnitina en el Tracto Genital**

Carnitina es secretada por el epitelio mamario hacia el plasma epididimal y finalmente en el espermatozoide, donde se acumula como L-carnitina libre y acetil-L-carnitina. En general, el tracto genital masculino contiene varios compartimentos que mantienen una alta concentración de carnitina en el cuerpo, principalmente en tejido epididimal, plasma seminal y espermatozoide. En mamíferos, el origen de la carnitina libre en plasma seminal es principalmente epididimal (Agarwal y Said, 2004).

Numerosos estudios han demostrado la presencia de LC en el tracto genital de modelos animales. Estudios previos han descrito que el fluido luminal de testículo de rata contine < 1mmol/L de carnitina, mientras que en el fluido luminal del epidídimo contiene 53 mmol/L. La elevada concentración fue encontrada en el fluido luminal de la parte distal del epidídimo, lugar donde los espermatozoides son móviles (Hinton y col., 1979). Estudios realizados en humanos mostraron resultados similares. El epidídimo humano contiene una gran concentración de LC; esta cantidad es de 10-50 veces superior a la concentración reportada en el plasma humano (Bohmer y col., 1978).

La elevada concentración de LC es regulada por factores andrógenicos, por lo menos en ratas está plenamente demostrado. Estudios previos describieron, en ratas jóvenes castradas a las que se les administró testosterona, un aumento en la concentración de LC en el epidídimo (Brooks y col., 1974). Sin embargo, no se encontró correlación entre concentración tisular de testosterona en los testículos y la concentración de carnitina en el epidídimo. Esta discrepancia probablemente se debe al hecho de que las concentraciones de carnitina se acumulan en el organismo durante un largo período, mientras que las concentraciones de testosterona cambian rápidamente en base a las concentraciones de gonadotrofinas (Bohmer et al., 1978).

### **Funciones de L-Carnitina en el Tracto genital**

La maduración post-gonadal del espermatozoide se produce principalmente en el cabeza del epidídimo, lugar donde espermatozoides están en el plasma e interaccionan con los factores crecimiento y maduración de origen testicular y epididimario. El espermatozoides interacciona con una gran cantidad de carnitina en el lumen del epidídimo, y desarrolla la capacidad de motilidad progresiva. Estudios previos han sugerido una relación potencial entre el desarrollo de la motilidad progresiva de los espermatozoides (etapa final de maduración espermática) y el aumento de la concentración de LC y ALC en el espermatozoide (Jeulin y col., 1987).

Se ha postulado que la alta concentración de carnitina presente en el fluido epididimal sirve para mantener al espermatozoide en un estado de reposo. La observación de que altas concentraciones de carnitina inhiben el flujo celular del consumo de enzimas y oxígeno e incrementa la viabilidad celular sugiere fuertemente que la carnitina tiene un efecto estabilizante en las membranas plasmáticas. Esta hipótesis es apoyada por el hallazgo de que la carnitina disminuye la ocurrencia de reacción acrosomal en el espermatozoide humano (Schanbacher y col., 1974; Jeulin y col., 1987).

El transporte de acilcarnitina hacia la matriz mitocondrial requiere la actividad de enzimas: carnitina palmitoiltransferasa I y II (CPT I y CPT II – enzimas mitocondriales exclusivas), y la carnitina traslocasa. Bajo condiciones fisiológicas, las cadenas largas de acilcarnitina son formadas más que nada en el espacio intermembrana e importadas hacia la matriz, mientras que acilcarnitinas de cadena corta se forman dentro de la matriz e importadas hacia el citosol (Schanbacher y col., 1974; Jeulin y col., 1987).

En testículo de rata, se ha detectado una concentración elevada de LC (la mitad de la concentración epididimal), esto sugiere la posible participación de esta molécula a nivel testicular. Por otro lado, se ha descrito concentraciones elevadas de acetil-L-carnitina transferasa en espermatoцитos primarios y en tejido testicular (Schanbacher y col., 1974). Carnitina puede intervenir indirectamente en la maduración de espermatoцитos testicular ya que estimula la captación de glucosa por las células de Sertoli. En general, las células de Sertoli representan un sitio muy importante para el control de la espermatogénesis. La adición de LC a cultivos de células de Sertoli genera un aumento considerable en la secreción de piruvato y lactato, los cuales son sustratos energéticos esencial de maduración de las células germinales (Palmero y col., 2000).

## **Papel de la L-Carnitina en la Infertilidad Masculina Idiopática**

La administración de LC ha sido sugerida con efectos benéficos en un gran número de desórdenes metabólicos caracterizados por una concentración baja de LC o en oxidación de AG ineficaz, (incluye DM, sepsis, cardiomiopatía e Infertilidad masculina) (Stanley, 2004; Xin y col., 2007)). Gran cantidad del conocimiento bioquímico y eficacia terapéutica de carnitina deriva de información clínica obtenida de pacientes deficientes de carnitina o distintas patologías mitocondriales (Rebouche, 2004; Stephens y col., 2007). Desde el punto de vista clínico, cuando la disponibilidad de carnitina es reducida o deficientes en la actividad de las transferasas dependientes de carnitina, una oxidación de ácidos grasos detenida, origina alteraciones que ponen en riesgo la vida en musculo esquelético y cardiaco (Stanley, 2004; Rebouche, 2004; Stephens y col., 2007).

La etiología y el mecanismo de acción de la infertilidad masculina idiopática se desconoce, solamente se ha descrito alteraciones en los espermatozoides, relacionados con la motilidad, daño oxidativo, alteraciones morfológicas, cantidad reducida de espermatozoides por eyaculación (Kumar, 2006; Fauque, 2007; Lu y Huang, 2012).

### **Efectos Terapéuticos de L-Carnitina (LC) en la Infertilidad Masculina Idiopática (IMI)**

Estudios recientes se han enfocado en el uso de LC en la infertilidad masculina idiopática debido a que esta patología se desconoce su etiología y mecanismo de acción. Existen evidencias que demuestran que el tratamiento hormonal (andrógenos y gonadotropinas), utilizado en la infertilidad masculina, disminuyen la fertilidad masculina ya que actúan como anticonceptivos (Isidori y col., 2006; Kumar, 2006; Fauque, 2007; Lu y Huang, 2012). Terapias no hormonales (L-carnitina) han demostrado un aumento en la fertilidad masculina elevando la calidad del semen, y además elevando la motilidad

### **LC como herramienta diagnóstica**

En la actualidad existen varios grupos de investigación los cuales están centrados en la búsqueda de marcadores bioquímicos relacionados con la madurez del espermatozoide y la función que realiza (Cayli y col., 2003). La inclusión del índice de funcionalidad epididimal en el análisis del semen es necesario para determinar la madurez y funcionalidad de los espermatozoides debido a que el epidídimo está íntimamente relacionado con la capacidad de fecundación de los espermatozoides (Wetterauer, 1986). La mayoría de los estudios describen que los espermatozoides tienen una alta concentración de Carnitina-Acetiltransferasa y que la carnitina es acumulada por los espermatozoides durante su proceso de maduración en el epidídimo, además del hecho de que el epidídimo contiene la cantidad más elevada de carnitina (Marquis y Fritz, 1965; Frenkel y col., 1974).

El tejido epididimal humano es el principal sitio anatómico que contiene carnitina, esto sugiere la función secretora local de carnitina por el epidídimo (Bohmer y col., 1978). Así pues, se ha sugerido que el eyaculado contiene altas cantidades de carnitina, la cual es considerada un marcador epididimal. Se ha reportado que pacientes que presentan inflamación del epidídimo contienen niveles significativamente reducidos de LC, y sugieren a esta molécula como marcador de inflamación del epidídimo (Cooper y col., 1990).

Por otro lado, en pacientes con epididimitis presentan una reducción del 50% de la concentración de LC en comparación con hombres con función epididimal normal (Lewin y col., 1976). Un tejido epididimal estrecho, el cual puede ser *de novo* o secuela de un proceso inflamatorio, fue íntimamente relacionado con una reducción significativa de la carnitina en el fluido seminal (Cooper y col., 1988). Un marcador potencial importante, de función testicular, es la enzima carnitina acetiltransferasa, la cual está contenida dentro del espermatozoide. La actividad de esta enzima es 7 veces más alta en el espermatozocito primario comparado con la espermatogonia, esto indica que carnitina acetiltransferasa puede ser usada como un marcador enzimático de la diferenciación de células germinales en el testículo (Vernon y col., 1971).

### **Disminución del daño oxidativo por acción de LC en IMI**

Estudios recientes proponen al estrés oxidativo como factor clave en la etiología de la infertilidad masculina (Lewis y Agbaje, 2007; Tremellen, 2008; Agarwal y col., 2009; Kefer y col., 2009). Las especies reactivas de oxígeno (ROS por sus siglas en inglés que significan

“Reactive Oxygen Species”) incluyen a los radicales hidroxilo, aniones superóxidos y al peróxido de hidrógeno, y son los leucocitos y el citoplasma del espermatozoide son los principales productores de estas especies reactivas (Tortolero y col., 2005; Tremellen, 2008).

Los espermatozoides maduros y morfológicamente normales producen relativamente menos ROS comparados con las formas teratozoospermicas inmaduras, las cuales poseen una gran cantidad de estas especies reactivas en el citoplasma (Henkel y col., 2005). El espermatozoide y el plasma seminal poseen una abundante actividad antioxidante, tanto enzimática (superóxido dismutasa, glutatión peroxidasa y catalasa, como no enzimática (vitamina C y E, glutatión y carnitina) (Alvares y Storey, 1992, Tremellen, 2008).

Bajo condiciones normales, el balance de la producción de ROS y actividad antioxidante se encuentra en equilibrio. Cuando los ROS se presentan en cantidades excesivas, debido a un incremento en la producción y/o una eliminación deficiente, generan un aumento del daño en la integridad del DNA (Lopes y col 1998), se reduce la motilidad del espermatozoide (Kao y col, 2008), y además deficiencias en la integridad de la membrana plasmática del espermatozoide (mediante la peroxidación de lípidos) (Agarwal y col 2003), estas características importantes en el mecanismo de la disfunción espermática (Lopes y col., 1998; Tremellen, 2008; Kefer y col., 2009).

Por otra parte, la capacidad antioxidante del semen de los hombres infértiles es menos efectiva comparada con la de hombres fértiles (Saleh y col., 2002; Tremellen, 2008). Antioxidantes (como Carnitina) son capaces de secuestrar los ROS, debido a esta característica, varios estudios han sugerido el uso de antioxidantes para revertir el impacto adverso de una elevada concentración de ROS en los parámetros del semen, en busca de un tratamiento efectivo de la infertilidad masculina (Zini y col., 2009; Ross y col., 2010).

Estudios observacionales han mostrado que hombres con dietas ricas en antioxidantes tienen una baja frecuencia de aneuploidia espermática y presentan mejor calidad del semen, comparado con hombres con dietas bajas en antioxidantes (Silver y col., 2005; Young y col., 2008). Por otro lado se ha demostrado una reducción dosis-dependiente en la habilidad del espermatozoide para fusionarse con el oocito bajo condiciones elevadas de estrés oxidativo, el cual puede ser revertido por la administración de vitamina E (Aitken y col., 1989). Estudios previos han reportado efectos benéficos en la integridad del DNA espermático, suplementando

el semen con antioxidantes, durante en el proceso de reproducción asistida mediante la técnica de Percoll® (Hughes y col., 1998).

Balercia y colaboradores (Balercia y col., 2005) se plantearon evaluar el efecto citoprotector de LC mediante la evaluación de la actividad antioxidante de esta molécula y la calidad del semen. 60 hombres con astenozoospermia idiopática se les administró 3 g de LC diariamente o 2 g de LC/1 g de AC diariamente, ambas dosis durante 3 meses. Estos investigadores observaron un incremento en la motilidad de los espermatozoides a los pacientes tratados con LC/AC, además este grupo muestra una disminución del estrés oxidativo (evaluado mediante la medición del glutatión reducido). Además se observó una correlación positiva entre LC/AC y las características cinéticas de los espermatozoides. Este grupo sugiere que la administración efectiva de LC en combinación con AC son capaces de incrementar la motilidad celular de los espermatozoides en pacientes con astenozoospermia idiopática, y además disminuye el estrés oxidativo del fluido seminal por efecto de la actividad antioxidante del binomio LC/AC (Balercia y col., 2005).

<b>Tabla 3. Nomenclatura Para la Clasificación del Semen</b>	
Aspermia	Ausencia de semen en eyaculado, solo se obtiene el líquido proveniente de las glándulas bulbouretrales.
Hipospermia	Bajo volumen de semen <1.5 mL.
Hiperespermia	Volumen de semen >5mL.
Azoospermia	Ausencia de espermatozoides en semen.
Oligozoospermia	Baja cantidad de espermatozoides en semen. Menor a $15 \times 10^6$ espermatozoides/mL.
Normozoospermia	Cuenta espermática normal $\geq 15 \times 10^6$ espermatozoides/mL. Y cuenta total en la muestra $\geq 39 \times 10^6$ espermatozoides.
Astenozoospermia	Baja motilidad de los espermatozoides. Menor al 40% tipo a+b+c o menor del 32% tipo a+b. Donde a=motilidad lineal progresiva rápida,

	b=motilidad lineal o no lineal progresiva lenta, c=motilidad <i>in situ</i> , d=sin motilidad.
Teratozoospermia	Formas normales <4% de acuerdo a Estricto criterio de Kruger.
Necrospermia	Baja viabilidad de espermatozoides. Espermatozoides viables menos del 58%.
Hematospermia	Hematíes en semen.
Piospermia o Leucospermia	Leucocitos en semen >1x10 <sup>6</sup> /mL.
Con el fin de interpretar correctamente la literatura mundial, desde 1980 la OMS recomendó el uso de esta nomenclatura en todas las publicaciones referentes a este tema. Cada una de estas categorías pueden encontrarse solas o asociadas y se acostumbra nominarlas en forma combinada, por ejemplo, oligoastenozoospermia, u oligoastenoteratozoospermia. Tomado de: Cataño y col., 2006; WHO, 2010.	

Un estudio previo se propuso evaluar el efecto de LC en la calidad del espermatozoides en pacientes con azoospermia idiopática. 170 sujetos con este padecimiento se les administró 1 g diario de LC durante 6 meses. Este estudio mostró un aumento significativo en la concentración de carnitina en el líquido seminal, además se observó una elevación en la cantidad de espermatozoides por eyaculación, motilidad, rápida progresión lineal, funcionalidad de la membrana e integridad del DNA. Este grupo sugiere que el aumento en la calidad del espermatozoides se debe a una disminución significativa del nivel del estrés oxidativo por la capacidad antioxidante de LC (De Rosa y col., 2005).

Abd-Allah y colaboradores en el 2009, conformó un grupo de 60 ratas sanas, a las cuales se les administró 500 mg/Kg de LC, esto con la finalidad de evaluar la actividad antioxidante de LC. Este grupo evaluó en nivel de estrés oxidativo mediante la cuantificación de glutatión reducido, por otro lado cuantificó a malondialdehído y 8 hidroxideoxiguanosina (marcadores de aductos en ADN por daño oxidativo). Este grupo observó un aumento significativo en la motilidad espermática y en la cantidad de espermatozoides por eyaculación, y además disminuyó el daño al DNA y anomalías morfológicas. Este grupo sugiere el aumento en la calidad del espermatozoides se debe a la acción antioxidante de LC (Abd-Allah, et al., 2009).

Un grupo de investigación propuso evaluar la actividad antioxidante de LC en un grupo de 60 hombres con distintas patospermias idiopáticas. Este grupo fue tratado con 1 g diario de Karniton® por espacio de 3 meses. Estos investigadores observaron, *in vitro*, un aumento significativo en actividad antioxidante dosis-dependiente. In vivo, observó un aumento significativo en la motilidad de los espermatozoides, y además se encontró una fuerte actividad antioxidante en el espermoplasma. El 23% de los pacientes lograron el embarazo. Este grupo de investigación sugiere que el tratamiento con Karniton® aumenta la actividad antioxidante en las eyaculaciones (Galimov y col., 2012).

### **Aumento en la motilidad espermática por acción de LC en IMI**

Carnitina es un compuesto altamente polar que se encuentra ampliamente distribuido en la naturaleza. El humano requiere altas concentraciones de carnitina, los cuales se cumplen a través de la biosíntesis y de la dieta. En el tracto genital, carnitina se concentra en el epididimo y en el espermatozoide. Cuando el fluido seminal es eyaculado, la mayor parte de LC y AC es encontrada en el plasma seminal y muy poco es encontrado dentro del espermatozoide (Bieber, 1988). LC y AC juegan un papel clave en el metabolismo del esperma, debido a que proporcionan energía de disponibilidad inmediata para ser usada por los espermatozoides para su motilidad, maduración y el proceso de espermatogénesis. Estas características se deben a que la LC se encarga del transporte de los ácidos grasos de cadena larga, hacia la matriz mitocondrial, para ser utilizados en la  $\beta$ -oxidación y posteriormente producir energía (Matalliotakis y col., 2000).

Este efecto beneficioso está mediada por el transporte de ácidos grasos de cadena larga a través de la membrana interna de la mitocondria para la utilización en el metabolismo de  $\beta$ -oxidación (Matalliotakis y col., 2000). En base a lo anterior, existen numerosos estudios clínicos que pretenden demostrar el efecto terapéutico benéfico del tratamiento de LC y AC cuando se administra a hombres infértiles con diversas formas de disfunción espermática. Por otro lado, existen varios reportes *in vitro*, que han demostrado que LC aumenta la motilidad de los espermatozoides (Vitali y col., 1995).

Con base en estas funciones fundamentales, numerosos ensayos clínicos han tratado de demostrar un beneficioso efecto terapéutico de la LC y/o ALC cuando se administra a hombres infértiles con diversas formas de espermia disfunción. Por otra parte, varios estudios *in vitro* han demostrado que mejorar carnitines motilidad de los espermatozoides y además genera un efecto crioprotector al espermatozoide.(Vicari y Calogero, 2001).

Un trabajo de investigación conformó un grupo de 100 pacientes con astenospermia idiopática, a los cuales se les administraron 3 g de LC diariamente durante 4 meses. Los resultados indicaron que LC es capaz de incrementar la motilidad espermática, tanto en cantidad como en calidad (aumenta alrededor de 20%), un rápido incremento en la progresión lineal (18%), y en el promedio de la velocidad (alrededor de 21 micrometros), un incremento en la producción de espermatozoides (alrededor de 20 X10<sup>6</sup>/mL). Los autores sugieren que la administración oral de LC puede mejorar la calidad de los espermatozoides, en al menos los pacientes con astenospermia idiopática (Costa y col., 1994).

Un estudio realizado en el 2005 (Garolla y col., 2005), evaluó el efecto de LC en pacientes con astenozoospermia idiopática. 30 pacientes con esta enfermedad se trataron con 2 g de LC diariamente durante 3 meses. Este estudio describió un aumento significativo de la motilidad espermática (2 veces), comparado con la etapa de pre-tratamiento. Estos investigadores sugieren que LC impacta de manera directa en la motilidad espermática probablemente por el aumento en la movilización de los ácidos grasos de cadena larga hacia la matriz mitocondrial (Garolla y col., 2005).

Un reporte controversial fue el descrito por Sigman y colaboradores (2006) conformó un grupo de 21 pacientes con astenospermia idiopática con la finalidad de evaluar la calidad del semen. A estos sujetos de estudio se les administraron 2 g de LC y 1 g de AC diariamente por 24 semanas. No se observaron diferencias significativas en la motilidad espermática con el uso de LC en los pacientes antes mencionados. Este grupo sugiere que carnitina es incapaz de mejorar la calidad del espermia en pacientes con astenospermia idiopática (Sigman y col., 2006).

Un trabajo de investigación conformó un grupo de 25 pacientes con astenospermia idiopática, a los cuales les suministró 2 g de LC y 1 g de AC diariamente por espacio de 3 meses. La administración de ambos compuestos, aumentó de manera significativa comparado con el pre-tratamiento, la calidad del semen. La vitalidad espermática aumentó en un 24.89%, la

motilidad grado a+b aumentó en un 16%, y finalmente la cantidad de espermatozoides aumentó de manera significativa ( $76.79 \times 10^6/\text{mL}$ ). Este grupo sugiere que el uso combinado de LC y AC, como suplemento alimenticio, puede ser utilizado en el tratamiento de la astenospermia idiopática ya que mejora la calidad del semen (Cheng y Chen, 2008).

En un estudio realizado en el 2010 (Morgante y col., 2010) evaluó el efecto de LC en un grupo de 180 pacientes con Astenospermia. A estos pacientes se les administraron 2 g de LC diariamente durante 2 meses. Este grupo observó un aumento significativo en el conteo de espermatozoides (aumentó  $16.6 \times 10^6/\text{mL}$ ) por eyaculación, y además la motilidad espermática aumentó en un 26.5%, comparado antes del tratamiento). Este grupo de trabajo sugiere que LC mejora la calidad del semen principalmente en la motilidad espermática y el conteo de espermatozoides por eyaculación.

Un reporte reciente contó con la participación de 96 pacientes con diagnóstico de astenozoospermia, a los cuales se les suministró 145 mg de carnitina diariamente durante 4 meses. Este grupo observó un aumento significativo (alrededor de 2.3 veces) en la motilidad progresiva de los espermatozoides y alrededor del 20% lograron un embarazo. No hubo diferencias significativas en la morfología y densidad espermática. Este estudio sugiere que LC mejora de forma importante los parámetros de calidad del esperma, principalmente la motilidad espermática (Busetto y col, 2012).

## CONCLUSIONES

Carnitina es una molécula intrínsecamente involucrada en el metabolismo y función mitocondrial. Estudios recientes han utilizado a LC como suplemento alimenticio de patologías incluso las relacionadas con la disfunción reproductiva masculina. Varios estudios han propuesto ampliamente el uso de LC en el tratamiento de la infertilidad masculina Idiopática. Estos trabajos han descrito la participación directa de LC y el aumento de la función epididimal y la motilidad espermática, en consecuencia al incremento de la oxidación de ácidos grasos en la matriz mitocondrial. Por otro lado, otros reportes sugieren que LC puede contribuir en el efecto antiapoptótico en el testículo, aunque los resultados están en discusión. Es necesario dilucidar el mecanismo de acción de carnitina en las células germinales y somáticas, esta información podría proveer ideas en la fisiopatología de la apoptosis de células germinales, en la prevención de la muerte celular y desarrollar posibles terapias específicas para algunos tipos de infertilidad. Es indispensable controlar mejor los criterios de los experimentos y las precauciones pertinentes, además estudios a gran escala son necesarios y convenientes para el uso clínico generalizado como terapia en la infertilidad masculina idiopática.

Otro factor importante a considerar en la infertilidad masculina idiopática son los altos niveles de ROS y de estrés oxidativo, los cuales han sido implicados en la fisiopatología de este padecimiento. Existen reportes que el estrés oxidativo y los ROS correlacionana con el daño del DNA del espermatozoide, deficiente fertilización y desarrollo embrional, baja tasa de implantación y aumento de abortos espontáneos. Un gran número de estudios han descrito el efecto citoprotector de LC ya que disminuye los niveles de estrés oxidativo y ROS. El uso de LC como antioxidante oral es utilizado en el tratamiento de la infertilidad masculina debido a que reduce los niveles de estrés oxidativo en el líquido seminal y aumenta la motilidad de los espermatozoides, aunque es ineficiente en mejorar, la morfología celular y la cantidad de los espermatozoides por eyaculación.

Varias investigaciones han demostrado la importancia de LC en el metabolismo del espermatozoide y su participación en el proceso de maduración y el desarrollo de los espermatozoides. LC se encuentra en altas concentraciones en el epidídimo. LC aumenta la producción de energía por los espermatozoides debido al aumento del transporte de ácidos grasos de cadena larga hacia la matriz mitocondrial, para ser utilizado en el metabolismo celular

a través de la  $\beta$ -oxidación. Además LC disminuye el exceso y el efecto tóxico potencial de los grupos acilos libres y el transporte de estos hacia afuera de la mitocondria.

La concentración de carnitina y la relación AC/LC intracelular del espermatozoide y la motilidad del espermatozoide. Estudios clínicos en humanos han demostrado que la suplementación de LC puede optimizar los parámetros de motilidad espermática en hombres con asteno u oligoastenozoospermia. Apesar de que carnitina mejora significativamente las características del esperma, no siempre se traduce en beneficios clínicos para el paciente. En conclusión, los estudios que evalúan el efecto terapéutico de carnitina en pacientes con infertilidad masculina mejoran la calidad del semen pero actualmente se desconoce la participación de LC en este mecanismo, así pues, estudios bien diseñados y a profundidad, son necesarios para validar el uso de carnitines en el tratamiento de los pacientes con infertilidad en el hombre y la participación de esta molécula en esta enfermedad, en particular las patologías que se caracterizan con mala calidad del semen.

## **RECOMENDACIONES**

Se recomienda el uso de LC como suplemento alimenticio para mejorar la calidad del semen y disminución del estrés oxidativo, en el tratamiento de los pacientes con infertilidad masculina idiopática. Esta recomendación se basa en la actividad antioxidante de LC y además aumenta la motilidad de los espermatozoides de los pacientes con infertilidad masculina idiopática, en estudios prospectivos de estos pacientes.

Por otro lado los estudios relacionados con el uso de LC en el tratamiento de la infertilidad masculina idiopática no describen el mecanismo exacto de la participación de LC en esta patología. Así pues, es necesario realizar estudios más rigurosos y estrictos en la búsqueda de la participación de LC en el tratamiento de la infertilidad masculina idiopática.

## BIBLIOGRAFÍA

Abd-Allah A, Helal G, Al-Yahya AA, Aleisa AM, Al-Rejaje SS, Al-Bakheet SA. 2009. "Pro-inflammatory and oxidative stress pathways wich compromiso sperm motility and survival may be altered by L-carnitine". *Oxid Med Cel Log.* 2 (2): 1-9.

Agarwal A, Said TM. 2004. Carnitines and male infertility. *Reprod Biomed Online.* 8 (4): 376-384.

Agarwal A, Saleh RA, Bedaiwy MA. 2003. Role of reactive oxygen species in the pathophysiology of human reproduction. *Fertil Steril.* 79: 829–843.

Agarwal A, Sharma RK, Desai NR. 2009. Role of oxidative stress in pathogenesis of varicocele and infertility. *Urology* 73: 461–469.

Agarwal A, Tamer S. 2004. "Carnitines and Male Infertility". *Reprod Biomed Online.* 8 (4): 376-384.

Aitken RJ, Clarkson JS, Fishel S. 1989. Generation of reactive oxygen species, lipid peroxidation, and human sperm function. *Biol Reprod.* 41: 183–197.

Alvares J, Storey B. 1992. Evidence for increased lipid peroxidative damage and loss of superoxide dismutase activity as a mode of sublethal cryodamage to human sperm durino cryopreservation. *J Androl.* 13: 232–241.

Arduini A, Bonomini M, Savica, Amato A, Zammit V. 2008. Carnitine in metabolic disease: potential for pharmacological intervention. *Pharmacol Ther.* 120 (2): 149-156

Bahl J, Bresler R. 1987. The pharmacology of carnitine. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 27: 257–277.

Bajo JM, Coroleu B. 2009. "Fundamentos de Reproducción". Ed. Médica Panamericana. 2009. España. 41-47 p.

Balercia G, Regoli F, Armeni T. 2005. "Placebo-controlled double-blind randomized trial on the use of L-carnitine, L-acetylcarnitine, or combined L-carnitine and L-acetylcarnitine in men with idiopathic asthenozoospermia". *Fert Ster.* 84 (3): 662-671.

Barja LR, Berrios LF. 2003. "Alteraciones de espermogramas en varones que acudieron con infertilidad de pareja a la Unidad de Reproducción Humana del Hospital Edgardo Rebagliati Martins, Ene-Dic 2002". Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Facultad de Medicina, Unidad de Postgrado. Perú.

Bieber L. 1988. Carnitine. *Ann Rev Biochem.* 57: 261–283.

Bohmer T, Hoel P, Purvis K. 1978. Carnitine levels in human accessory sex organs. *Archives of Andrology* 1: 53–59.

Brooks D, Hamilton D, Mallek A. 1974. Carnitine and glycerylphosphorylcholine in the reproductive tract of the male rat. *Journal of Reproduction and Fertility* 36: 141–160

Busetto GM, Koverech A, Messano M, Antonini G, De Berardinis E, Gentile V. 2012. Prospective open-label study on the efficacy and tolerability of a combination of nutritional supplements in primary infertile patients with idiopathic astenoteratozoospermia. *Arch Ital Urol Androl.* 84(3): 137-140.

Cavallini G. 2010. "Male idiopathic oligoasthenoteratozoospermia". *Asian J Andro.* 8 (2): 143-157.

Cavallini G, Ferraretti A, Gianaroli L. 2004. "Cinnoxicam and L-carnitine/acetyl-L-carnitine treatment for idiopathic and varicocele-associated oligoasthenospermia". *J Androl.* 25 (5): 761-770.

Cayli S, Jakab A, Ovari L. 2003. Biochemical markers of sperm function: male fertility and sperm selection for ICSI. *Reprod BioMed Online.* 7: 462–468.

Chapela SP, Kriguer N, Fernández EH, Stella CA. 2009. Involvement of L-carnitine in celular metabolism: beyond acyl-CoA transport. *Mini Rev Med Chem.* 9 (13): 1518-1526.

40.

Cheng HJ, Chen T. 2008. Clinical efficacy of combined L-carnitine and acetyl-L-carnitine on idiopathic asthenospermia. *Zhonghua Nan Ke Xue* 14(2): 149-151 (chino).

Cooper T, Noonan E, Von Eckardstein S, Auger J, Baker HW, Behre HM, Haugen TB, Kruger T, Kruger T, Wang C, Mbizvo MT, Vogelsong KM. 2009. "World Health Organization references values for human semen characteristics". *Hum Rep.* 16 (3): 231-245.

Cooper T, Yeung C, Nashan D. 1988. Epididymal markers in human infertility. *J Androl.* 9: 91–101.

Cooper T, Weidner W, Nieschlag E. 1990. The influence of inflammation of the human male genital tract on secretion of the seminal markers alpha-glucosidase, glycerophosphocholine, carnitine, fructose and citric acid. *Int J Androl.* 13: 329–336.

Costa M, Canale D, Filicori M, D'Iddio S, Lenzi A. 1994. L-carnitine in idiopathic asthenozoospermia: a multicenter study. Italian study group on carnitine and male infertility. *Andrologia.* 26 (3): 155-159.

De Rosa M, Boggia B, Amalfi B. 2005. "Correlation between seminal carnitine and functional spermatozoal characteristics in man with semen dysfunction of various origins". *Drugs in R&D.* 2005. 6 (1): 1-9.

Edwards RG, Brody SA. 1995. "Principles and Practices of Assisted human Reproduction". Ed. Saunders Company. Philadelphia. 109-149 p.

Enomoto A, Wempe M, Tsuchida H. 2002. Molecular identification of a novel carnitine transporter specific to human testis. Insights into the mechanism of carnitine recognition. *J Biol Chem.* 277: 36262–36271.

Esteves S, Agarwal A. 2011. "Novel concepts in male infertility". *Int Braz J Uro.* 37 (1): 5-15.

Fauque P. 2007. Medical treatments and hygiene and dietary measures. *J. Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris).* 36 (Suppl 3): S78-S84.

Frenkel G, Peterson R, Davis J. 1974. Glycerolphosphorycholine and carnitine in normal human semen and in postvasectomy semen: differences in concentrations. *Fert Ster* 25: 84–87.

Galimov SN, Gromenko DS, Galimova EF, Gromenko LU, Iskhakov IR. 2012. Effects of L-carnitine on ejaculate parameters in male from infertile couples. *Urologiia* 1: 47-51 (ruso).

- Garolla A, Maiorino M, Roverato A, Roveri A, Ursini F, Foresta C. 2005. Oral carnitine supplementation increases sperm motility in asthenozoospermic men with normal sperm phospholipid hydroperoxide glutathione peroxidase levels. *Fertil Steril* 83 (2): 355-361.
- Gregory SK. 1998. "L-carnitine: Therapeutic Applications of a Conditionally-Essential Amino Acid". *Altern Med Rev*. 1998. 3 (5): 345-360.
- Gvozdjáková A. 2008. "Mitochondrial Medicine: Mitochondrial metabolism, Diseases, diagnosis and therapy". Ed. Springer science. Eslovaquia. 357-362 p.
- Hall JE. *Textbook of Medical Physiology*. 12 ed. Elsevier Saunders Editorial. 2010.
- Henkel R, Kierspel E, Stalf T. 2005. Effect of reactive oxygen species produced by spermatozoa and leukocytes on sperm functions in non-leukocytospermic patients. *Fertil Steril*. 83: 635–642.
- Hinton B, Snoswell A, Stechell B. 1979. The concentration of carnitine in the luminal fluid of the testis and epididymis of the rat and some other mammals. *J Reprod Fert*. 56: 105–111.
- Hughes C, Lewis S, McKelvey-Martin V. 1998. The effects of antioxidant supplementation during Percoll preparation on human sperm DNA integrity. *Hum. Reprod*. 13: 1240–1247.
- Isidori AM, Pozza C, Gianfrilli D, Isidori A. 2006. Medical treatment to improve sperm quality. *Reprod Biomed Online*. 12(6): 704-714.
- Jalón MA, Martín JL, Álvarez M, García J. 2006 "Infertilidad Masculina". *SEMERGEN*. 32 (5): 223-232.
- Jefferson L, Rechkemmer A. 2001. "Diagnóstico y tratamiento de la infertilidad masculina". *Rev Per Ginec Obst*. 47 (3): 144-157.
- Jensen J, Morbeck D, Coddington C. 2011. "Fertility Preservation". *Mayo Clinic Proc*. 86 (1): 45-49.
- Jeulin C, Soufir JC, Marson J, Paquignon M, Dacheux JL. 1987. The distribution of carnitine and acetylcarnitine in the epididymis and epididymal spermatozoa of the boar. *J Reprod Fertil*. 79 (2): 523-529.
- Jeulin C, Lewin L. 1996. Role of free L-carnitine and acetyl-L-carnitine in post-gonadal maturation of mammalian spermatozoa. *Human Reprod* 2: 87–102.

Jones LL, McDonald DA, Borum PR. 2010. Acylcarnitines: role in brain. *Prog Lipid Res.* 49 (1): 61-75

Jungwirth A, Giwercman A, Tournaye H, Diemer T, Kopa Z, Dohle G, Krausz C, European Association of Urology Working Group on Male Infertility. 2012. Guidelines on Male Infertility. *Eur Urol.* 62 (2): 324-332.

Kanippayoor RL, Alpern JH, Moehring AJ. 2013. Protamines and spermatogenesis in *Drosophila* and *Homo sapiens*: A comparative analysis. *Spermatogenesis.* 3 (2): e24376.

Kao SH, Chao HT, Chen HW. 2008. Increase in oxidative stress in human sperm with lower motility. *Fertil Steril.* 89: 1183–1190.

Kefer JC, Agarwal A, Sabanegh E. 2009. Role of antioxidants in the treatment of male infertility. *Int J Urol.* 16: 449–457.

Kumar R, Gautam G, Gupta NP. 2006. Drug therapy for idiopathic male infertility: rationale versus evidence. *J.Urol* 176 (4 Pt1): 1307-1312

Lewin M, Beer R, Lunenfeld B. 1976. Epididymis and seminal vesicle as sources of carnitine in human seminal fluid: the clinical significance of the carnitine concentration in human seminal fluid. *Fert Ster.* 27: 9–13.

Lewis S, Agbaje I. 2008. Using the alkaline comet assay in prognostic tests for male infertility and assisted reproductive technology outcomes. *Mutagenesis* 23: 163–170.

Li K, Li W. 2007. “Level of free L-carnitine in human seminal plasma and its correlation with semen quality”. *Zhonghua Nan Ke Xue.* 13 (2): 143-146.

Longo N, Pasquali M, San Filippo C. 2006. “Disorders of carnitine transport and the carnitine cycle”. *American Journal of Medical Genetics Part C: Semin Med Gen.* 142 (2): 77-85.

Lopes S, Jurisicova A, Sun JG. 1998. Reactive oxygen species: potential cause for DNA fragmentation in human spermatozoa. *Hum Reprod.* 13: 896–900.

Lu JC, Huang YF. 2012. Diagnosis and treatment of idiopathic semen quality abnormalities. *Zhonghua Nan Ke Xue.* 18 (1): 3-10 (chino).

- Marcovina SM, Sirtori C, Peracino A, Gheorghide M, Borum P, Remuzzi G, Ardehai H. 2013. Translating the basic knowledge of mitochondrial functions to metabolic therapy: role of L-carnitine. *Transl Res.* 161(2): 73-84
- Marquis N, Fritz I. 1965. Effects of testosterone on the distribution of carnitine, acetylcarnitine, and carnitine acetyltransferase in tissues of the reproductive system of the male rat. *J Biol Chem.* 240: 2197–3001.
- Matalliotakis I, Youmantaki Y, Evageliou A. 2000 L-Carnitine levels in the seminal plasma of fertile and infertile men: correlation with sperm quality. *Int J Fert Womens Med.* 45: 236–240.
- Mlayes L, Vergara F, De la Hoz L. 2006. “Manejo del Factor Masculino leve a moderado con L-Carnitina. Serie de Casos”. *Revista Colombiana de Obstetricia y Ginecología.* 57 (4): 301-304.
- Morgante G, Scolaro V, Tosti C, Di Sabatino A, Piomboni P, De Leo V. 2010. Treatment with carnitine, acetyl-carnitine, L-arginina and ginseng improves sperm motility and sexual health in men with asthenopermia. *Minerva Urol Nefrol.* 62(3):213-218 (italiano).
- Munuce MJ. 2008. “El laboratorio andrológico en la evaluación del factor masculino” *Reproducción.* 23 (3): 120-128.
- Murray RK, Bender DA, Botham K, Kennelly P, Rodwell T, Weil PA. 2012. *Harper’s Illustrated Biochemistry*, 29th Edition. Editorial Mc Graw Hill.
- Ng CM, Blackman M, Wang C, Swerdloff RS. 2004. The role of carnitine in the male reproductive system. *Ann N Y Acad Sci.* 1033: 177-188.
- Omu AE. 2013. Sperm Parameters: Paradigmatic Index of Good Health and Longevity. *Med Princ Pract.* Sep 13. In press
- Palmero S, Bottazzi C, Costa M. 2000. Metabolic effects of L-carnitine on prepubertal rat Sertoli cells. *Horm Metab Res.* 32: 87–90.
- Parada M, Lina M. 2006. “Infertilidad y Pareja: construcciones narrativas como horizonte para la intervención”. *Diversitas.*2 (1): 149-158.
- Patel Z, Niederberger C. 2011 “Male factor assessment in fertility”. *Medical Clin Nor Am.* 95 (1): 223-234.

Pérez E. 2007. "Atención Integral de la Infertilidad. Endocrinología, Cirugía y Reproducción Asistida". 2<sup>Ed</sup>. Ed. McGraw Hill Interamericana, México.

Rebouche CJ. 1992. Carnitine function and requirements during the life cycle. *FASEB J.* 6: 3379-3386

Rebouche CJ. 2004. Kinetics, pharmacokinetics, and regulation of L-carnitine and acetyl-L-carnitine metabolism. *Ann N Y Acad Sci.* 1033:30–41

Reuter SE, Evans AM. 2012. Carnitine and Acylcarnitines. *Clin Pharmacokinet.* 51 (9): 553-572.

Rodríguez C, Labus J, Hinton B. 2002. Organic cation/carnitine transporter, OCTN2, is differentially expressed in the adult rat epididymis. *Biol Reprod.* 67: 314–319.

Ross C, Morriss A, Khairy M, Khalaf Y, Braude P, Coomarasamy A, El-Thouky T. 2010. A systematic review of the effect of oral antioxidants on male infertility. *Reprod Biomed On line.* 20. 711-723.

Rowe PJ, Comhaire FH. 2000. "WHO Manual for the standardized investigation, diagnosis and management of the infertile male". 1<sup>ra</sup> ed. British Library. España.

Saleh RA, Agarwal A, Kandirali E. 2002. Leukocytospermia is associated with increased reactive oxygen species production by human spermatozoa. *Fertil Steril.* 78: 1215–1224.

Samplaski M, Agarwal A, Sharma R. 2010. "New generation of diagnostic test for infertility: Review of specialized semen tests". *Intl J Urol.* 17 (10): 839-847.

Schanbacher B, Gomes W, Vandermark N. 1974. Developmental changes in spermatogenesis, testicular carnitine acetyltransferase activity and serum testosterone levels in developmental stages of the rat and ram. *J Animal Sci.* 39: 889–892.

Shang X, Wang X, Huang Y. 2006. "Carnitines and male reproduction". *Zhonghua Nan Ke Xue.* 12 (8): 726-729.

Sigman M, Glass S, Campagnone J, Pryor JL. 2006. Carnitine for the treatment of idiopathic asthenospermia a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Fertil Steril.* 85 (5): 1409-1414.

Silver EW, Eskenazi B, Evenson DP. 2005. Effect of antioxidant intake on sperm chromatin stability in healthy nonsmoking men. *J Androl.* 26: 550–556.

- Stanley CA. Carnitine deficiency disorders in children. *Ann N Y Acad Sci.* 2004; 1033:42–51.
- Stephens FB, Constantin-Teodosiu D, Greenhaff PL. 2007. New insights concerning the role of carnitine in the regulation of fuel metabolism in skeletal muscle. *J Physiol.* 581:431–444.
- Tamai I. 2013. Pharmacological and pathophysiological roles of carnitine/organic cation transporters (OCTNs: SLC22A4, SLC22A5, Slc22a21). *Biopharm Drugs Dispos.* 34: 29-44.
- Teppa-Garrán A, Palacios-Torres A. 2004. “Evaluación actual de la infertilidad masculina”. *Inves Clin.* 45 (4):. 355-370
- Topcu-Tarladacalisir Y, Kanter M, Cem M. 2008. Role of L-carnitine in the prevention of seminiferous tubules damage induced by gamma radiation: a light and electron microscopic study”. *Arch Toxicol.* 83 (8): 735-746.
- Tortolero I, Arata-Bellabarba G, Osuna JA, Gómez R, Regadera J. 2005. “Estrés oxidativo y función espermática. Revisión” *Rev. Venez. Endoc Metab.* 3 (3): 12-19.
- Tortora GJ, Anagnostakos NP. 1998. “Principios de Anatomía y Fisiología”. 6ma. ed. Ed HARLA. México.
- Tremellen K. 2008. Oxidative stress and male infertility—a clinical perspective. *Hum Reprod.* 14: 243–258.
- Urología Práctica. Cataño Cataño Juan Guillermo, et al. 1ra edición. Bogotá. Editorial Pontificia Universidad Javeriana. 2006. Págs. 140-142. World Health Organization.
- Vernon R, Go V, Fritz I. 1971. Studies on spermatogenesis in rats II. Evidence that carnitine acetyltransferase is a marker enzyme for the investigation of germ cell differentiation. *Canad J Biochem.* 49: 761–767.
- Vicari E, Calogero A. 2001. Effects of treatment with carnitines in infertile patients with prostatovesiculo-epididymitis. *Hum Reprod.* 16: 2338–2342.
- Vitali G, Parente R, Melotti C. 1995. Carnitine supplementation in human idiopathic asthenospermia clinical results. *Drugs Exp Clin Res.* 21(4): 157-159

Wetterauer U. 1986. Recommended biochemical parameters for routine semen analysis. *Urol Res.* 14: 241–246.

WHO Laboratory Manual for the examination and processing of human semen. Cambridge: Cambridge University. Fifth Edition. 2010.

Wolgemuth DJ, Manterola M, Vasileva A. 2013. Role of cyclins in controlling progression of mammalian spermatogenesis. *Int J Dev Biol.* 57 (2-4): 159-168.

Xin Z, Fang L, Suodi Z. 2007. “Effect of L-carnitine and/or L-acetyl-carnitine in nutrition treatment for male infertility: a systematic review”. *Asia Pac J Clin Nutr.* 16 (1): 383-390.

Yeung C, Anapolski M, Depenbusch M. 2003. “Human sperm volume regulation. Response to physiological changes in osmolality, channel blockers and potential sperm osmolytes”. *Hum Rep.* 18 (5): 1029-1036.

Yeung C, Cooper T, Waites G. 1980. Carnitine transport into the perfused epididymis of the rat: regional differences, stereospecificity, stimulation by choline, and the effect of other luminal factors. *Biol Reprod.* 23: 294–304.

Young SS, Eskenazi B, Marchetti FM. 2008. The association of folate, zinc, and antioxidant intake with sperm aneuploidy in healthy non-smoking men. *Hum Reprod.* 23: 1014–1022.

Zhou T, Zuo-Min Z, Xue-Jiang G. 2013. Bioinformatics for spermatogenesis: annotation of male reproduction based on proteomics. *Asian J Androl.* 15: 594-602.

Zini A, San Gabriel M, Baazeem A. 2009. “Antioxidants and sperm DNA damage: a clinical perspective”. *J Assisted Reprod Gen.* 26 (8): 427-432.