

# Tratamiento con ácido fólico y zinc en hombres subfértiles. Servicio de Fertilidad. Maternidad “Concepción Palacios”

Drs. Sheila Rodríguez, Belvian Giustiniano, Enrique Abache, Félix Hurtado

Maternidad “Concepción Palacios”. Caracas.

## RESUMEN

**Objetivo:** Estudiar el efecto del tratamiento con ácido fólico y zinc, en pacientes masculinos subfértiles, con diagnóstico de astenospermia, oligospermia y/o teratospermia.

**Método:** Estudio prospectivo y descriptivo. Se administró tratamiento con ácido fólico (5 mg) y zinc (50 mg) diarios, por un período de 90 días, a pacientes con alteración de la motilidad, concentración y/o morfología espermática.

**Ambiente:** Servicio de Fertilidad. Maternidad “Concepción Palacios”. Caracas.

**Resultados:** Después de 90 días de tratamiento, la motilidad total aumento de 44,37 % a 55,2 %, (P=,002). Las formas espermáticas normales pasaron de 54,1 % a 55,46 % (P=,001) y las formas anormales disminuyeron de 44,29 % a 44,25 % (P=,001).

**Conclusión:** El tratamiento con ácido fólico y zinc, mejora significativamente la motilidad total y la morfología espermática, en el hombre sub-fértil.

**Palabras clave:** Ácido fólico. Zinc. Astenospermia. Oligospermia. Teratospermia. Infertilidad masculina.

## SUMMARY

**Objective:** To study the effect of folic acid and zinc based treatment in the sub-fertile patients, with diagnose of asthenozoospermia, oligozoospermia y/o teratozoospermia.

**Method:** Prospective and descriptive study. It was administered a treatment with folic acid (5 mg) and zinc (50 mg) on a daily basis, for a period of 90 days, to patients diagnosed with sperm's overall movement, concentration and/or morphology alterations.

**Setting:** Fertilty service. Maternidad Concepcion Palacios. Caracas.

**Results:** After 90 days of treatment, the overall movement increased from 44.37 % to 55.2 % (P= 0,002). The normal form sperm went from 54.1 % to 55.46 % (P= 0,001). The abnormal form sperms diminished from 44.29 % to 44.25 % (P= 0,001).

**Conclusion:** The treatment with folic acid and zinc significantly improves the overall movement and morphology of sperm on the sub-fertile male patient.

**Key word:** Folic acid. Zinc. Asthenozoospermia. Oligozoospermia. Teratozoospermia. Male infertility.

## INTRODUCCIÓN

El factor masculino en la infertilidad representa un 50 % en los aspectos etiológicos de la misma, con tendencia al incremento por causas que aún no se han definido, según estudios recientes realizados en diversos países en los que se demuestra el empeoramiento progresivo de la concentración y calidad espermática (1-2).

En los últimos años poco se ha avanzado en el conocimiento de la etiología y la fisiopatología reproductora masculina. Esto debido en parte al advenimiento de la técnica de inyección intracitoplasmática de espermatozoides, que ha facilitado en gran parte el proceso reproductivo en una pareja aquejada de problemas de fertilidad.

Aunque en la actualidad se sabe que, un gran número de alteraciones espermáticas, que hasta ahora se clasificaban como idiopáticas, están originadas

Médicos ginecoobstetras Adjuntos del Servicio de Fertilidad. Maternidad “Concepción Palacios”. Caracas.

por alteraciones de los genes que determinan el proceso reproductor a diferentes niveles. En líneas generales, el hombre puede ver afectada su fertilidad por alteraciones mecánicas, en las que se dificulta el depósito de espermatozoides en el tracto genital femenino (epispadia, hipospadia, eyaculación precoz, etc.), o más frecuentemente por alteraciones de la concentración o calidad espermática (3).

La relación entre una buena nutrición y un estilo de vida saludable tienen un efecto positivo en la fertilidad. Sin embargo, el impacto de la nutrición en la sub fertilidad masculina ha sido apenas estudiado (4,5).

El espermatozoide humano es particularmente susceptible a daño peroxidativo, porque contiene en sus membranas alta cantidad de ácidos grasos polinsaturados y también una capacidad significativa para generar oxígeno reactivo, principalmente anión superóxido y peróxido de hidrógeno (6).

El zinc juega un papel importante en el desarrollo normal testicular, espermatogénesis y motilidad espermática. La concentración de zinc en los órganos genitales masculinos y en el semen humano es significativamente más alta que en otros fluidos y tejidos corporales (7). El zinc participa en la maduración del espermatozoide (8) y hay evidencia de que el zinc en el plasma seminal influencia el consumo de oxígeno por el espermatozoide (9,10), estabiliza la condensación de la cromatina nuclear (11) y la actividad acrosómica (12).

La deficiencia de zinc causa alteración de la función gonadal (13) y se piensa que el zinc es importante en la estabilización de la cromatina espermática (14). Estudios clínicos con hombres desprovistos experimentalmente de zinc, mostraron que las células de Leydig sintetizan testosterona dependiendo de una dieta adecuada de zinc (15,16). Además, el zinc juega un papel importante en la acción de la enzima 5 alfa-reductasa, que es necesaria para la conversión de testosterona en la forma biológicamente activa, 5 alfa-dehidrotestosterona (DHT). Netter y col. establecieron un incremento significativo de testosterona, DHT, y niveles de zinc en plasma, después de la administración zinc durante 40-45 días en 37 pacientes con infertilidad masculina idiopática de más de 5 años (17).

Por otro lado, es bien sabido el importante papel que juega el folato en la reproducción. Su uso preconcepcional es beneficioso en la prevención de defectos del tubo neural (18,19). El folato interviene en la síntesis de ARN y ADN. Sin embargo, los datos del impacto del ácido fólico en la fertilidad masculina comenzaron a aparecer hace poco tiempo.

Solamente en el estudio de Landau y col. no reportan efectos beneficiosos después de la suplementación con 10 mg de ácido fólico, durante 30 días en el conteo espermáticos de 40 hombres normospermicos y oligospermicos. Podría decirse que la dosis administrada por un período de 30 días no es suficiente para ser efectiva, porque se requiere de aproximadamente 72 días para la espermatogénesis y el tejido epitelial envuelto tiene que estar saturado para alcanzar estos efectos (20).

El objetivo fue estudiar el efecto del tratamiento con ácido fólico y zinc en hombres, con diagnóstico de astenospermia, oligospermia y/o teratospermia.

## MÉTODOS

Se trata de un estudio clínico, prospectivo y descriptivo, que se realizó en el Servicio de Fertilidad, de la Maternidad "Concepción Palacios", en el período comprendido entre enero de 2004 y enero de 2006. Se incluyó inicialmente un total 94 pacientes que asistieron a la consulta. A todos se les realizaron dos espermogramas con un mes de diferencia, para confirmar el diagnóstico. Los parámetros seminales se evaluaron siguiendo los criterios de la OMS de 1992.

Se incluyeron todos los pacientes que acudieron a la consulta, a los que se les diagnóstico una o más alteraciones en el seminograma:

1. Pacientes con concentración espermática menor de 20 millones/cc o recuento espermático total menor de cuarenta millones.
2. Pacientes con menos del 30 % de formas normales.
3. Pacientes con menos del 50 % de motilidad progresiva (progresiva rápida y lenta), o menos del 25 % de motilidad progresiva lineal rápida.

Los criterios de exclusión fueron:

1. Pacientes que hubiesen recibido tratamiento con ácido fólico y/o zinc, en los tres meses previos al estudio.
2. Pacientes con diagnóstico de infertilidad como: alteraciones cromosómicas (delección del cromosoma Y), criptorquidia y vasectomía.

A todos se les indicó 5 mg diarios de ácido fólico y 50 mg diarios de zinc vía oral, durante 90 días. Se seleccionó este período porque la espermatogénesis toma 74 días. Después de cumplir el tratamiento, se realizó un espermograma control.

Para el análisis estadístico de los datos obtenidos se utilizó el sistema SPSS para Windows. Se calculó media y desviación estándar, para las variables

## TRATAMIENTO CON ÁCIDO FÓLICO Y ZINC

seminales. Se realizaron pruebas de contingencia para muestras relacionadas (t de Student) para evaluar la significancia de diferencia entre variables, antes y después del tratamiento en los parámetros seminales. Para evaluar la probabilidad de obtener un resultado favorable con el tratamiento, se usó la prueba Chi-cuadrado, siendo significativa una  $P < 0,05$ .

### RESULTADOS

Se incluyó un total de 94 pacientes, que asistieron a la consulta de fertilidad, de la Maternidad "Concepción Palacios", que cumplieran con los criterios de inclusión. Del total de pacientes fueron excluidos 35, debido a varios motivos: automedicarse otra vitamina o medicamento, por no cumplir con los tres meses del tratamiento y por abandono de la consulta. Los 59 pacientes cumplieron el tratamiento como se les había indicado, son estos los que se incluyen para el estudio estadístico.

La edad media de los pacientes fue de 32,96 años, (mínimo 22, máxima 51), con desviación estándar de 6,63.

Se evaluaron los parámetros seminales, antes y después del tratamiento: volumen, recuento espermático total, concentración espermática/mL, movilidad total, porcentaje de espermatozoides con movimiento progresivo lineal rápido (PLR),

progresivo lineal lento (PLL) e inmóviles. Formas espermáticas normales y anormales. Cuadro 1.

Después de los tres meses de tratamiento, observamos que la movilidad total aumentó de 44,37 % a 55,2 %, con una ( $P = 0,002$ ), y las formas espermáticas normales aumentaron de 54,1 % a 55,46 % con una ( $P = 0,001$ ) y las formas anormales disminuyeron de 44,29 % a 44,25 % con una ( $P = 0,001$ ) lo cual es estadísticamente significativo. Se observó incremento en la media de los parámetros de concentración por mL, recuento total y PLR, sin embargo, estos cambios no tuvieron significancia estadística. Cuadro 2.

La concentración espermática antes de iniciar el tratamiento tenía un valor mínimo de 13 600 000 y posteriormente aumentó a 20 000 000, este resultado no fue estadísticamente significativo. Cuadro 3.

Los diagnósticos con el primer espermograma fueron: astenospermia 37 (62,7 %), oligospermia 5 (8,5 %), teratospermia 3 (5,1 %) y combinación de dos o más alteraciones 14 (23,7 %).

Las frecuencias y porcentaje de diagnósticos posterior al tratamiento fueron las siguientes: Espermograma normal: 48 (78,7 %). Astenospermia: 5 (8,2 %), teratospermia: 2 (3,3 %), oligospermia: 2 (3,3 %). Combinación de las alteraciones 2 (3,3 %). Cuadro 4.

Cuadro 1

Estadísticos de parámetros seminales. Antes del tratamiento (1) y después del tratamiento (2)

		Media	N	Desviación típ.	Error típ. de la media
Par 1	Concent/mL 1	47597728,81	59	42302057,888	5507258,849
	Concent/mL 2	60638135,59	59	45937408,071	5980541,130
Par 2	Recuento Dos	144836949,15	59	136027048,366	17709213,291
	Recuento Uno	105009444,07	59	98628749,573	12840369,498
Par 3	Vol 1	3,186	59	4,0805	,5312
	Vol 2	2,650	59	1,3594	,1770
Par 4	Movilidad 1	44,37	59	17,061	2,221
	Movilidad 2	55,20	59	18,534	2,413
Par 5	PR1	11,15	59	12,778	1,664
	PR2	27,63	59	18,919	2,463
Par 6	PL1	18,62	59	10,773	1,403
	PL2	20,83	59	11,667	1,519
Par 7	Norm 1	54,10	59	19,212	2,501
	Norm 2	55,46	59	21,575	2,809
Par 8	Anorm 1	44,29	59	17,746	2,310
	Anorm 2	44,25	59	21,911	2,853
Par 9	Inmov 1	54,34	59	17,810	2,319
	Inmov 2	42,63	59	18,218	2,372

Cuadro 2

Correlaciones de parámetros seminales antes (1) y después del tratamiento (2) con ácido fólico y zinc

		N	Correlación	Sig.
Par 1	Concent/mL 1 y Concent/mL 2	59	,238	,069
Par 2	Recuento Dos y Recuento Uno	59	,172	,192
Par 3	vol 1 y vol 2	59	,332	,010
Par 4	Movilidad 1 y Movilidad 2	59	,390	,002
Par 5	PR1 y PR2	59	,063	,635
Par 6	PL1 y PL2	59	,245	,061
Par 7	Norm 1 y Norm 2	59	,410	,001
Par 8	Anorm 1 y Anorm 2	59	,412	,001
Par 9	Inmov 1 y Inmov 2	59	,332	,010

Cuadro 3

Media de los parámetros seminales

	N	Mínimo	Máximo	Media	Desv. típ.
Concent/mL 1	59	136 000	202 000 000	47 597 728,81	42 302 057,888
Concent/mL 2	59	2 000 000	268 000 000	60 638 135,59	45 937 408,071
Recuento Uno	59	8 000 000	520 800 000	105 009 444,07	98 628 749,573
Recuento Dos	59	7 000 000	527 000 000	144 836 949,15	136 027 048,366
Movilidad 1	59	10	89	44,37	17,061
Movilidad 2	59	4	88	55,20	18,534
PR1	59	0	64	11,15	12,778
PR2	59	0	74	27,63	18,919
PL1	59	0	55	18,62	10,773
PL2	59	0	49	20,83	11,667
N válido (según lista)	59				

Cuadro 4

Distribución por frecuencias y porcentajes de los diagnósticos posterior al tratamiento

	Frecuencia	%	% válido	% acumulado
Oligospermia	2	3,4	3,4	3,4
Astenospermia	5	8,5	8,5	11,9
Teratospermia	2	3,4	3,4	15,3
Normal	48	81,4	81,4	96,6
Combinaciones	2	3,4	3,4	100,0
Total	59	100,0	100,0	

La prueba de Chi cuadrado para el diagnóstico previo al tratamiento de 70,07 y de 139,390 después de recibir el tratamiento, con una significancia asintótica de ( $P=0,000$ ).

Durante los meses de estudio 15 pacientes lograron embarazar a sus parejas (24,6 %). Cuadro 5.

Cuadro 5

Porcentaje de embarazos que se produjeron durante el estudio

	Frecuencia	%	% válido	% acumulado
si	41	69,5	69,5	69,5
no	15	25,4	25,4	94,9
	3	5,1	5,1	100,0
Total	59	100,0	100,0	

**DISCUSIÓN**

Muchos factores están involucrados en la infertilidad masculina. La importancia de la nutrición no ha sido suficientemente estudiada, toda vez que se le ha prestado poca atención a sus efectos en la fertilidad. Una nutrición deficiente, puede ser una causa importante de daño de la función reproductiva del hombre. Además, la malnutrición puede ser tratada y prevenida. Por tanto, muchas investigaciones deben ser destinadas a estudiar la influencia de los micronutrientes como el zinc y el ácido fólico en el hombre infértil (21).

Pocos estudios han demostrado que la suplementación de zinc mejora el conteo, la motilidad y la morfología en hombres con astenospermia, oligospermia y/o teratospermia idiopática.

La interacción entre el zinc y el ácido fólico ha sido evidenciada por varios autores; Grishan y col. (22), demostraron efectos inhibitorios mutuos del zinc y el folato en la absorción a nivel intestinal. Asimismo, Quinn y col. (23) y Favier y col. (24) reportaron efectos adversos de la deficiencia de zinc en la absorción y metabolismo del ácido fólico. Se sabe que el zinc es necesario para la conversión de poliglutamilfolatos a la forma monoglutamato del folato la cual es subsecuentemente absorbida por el intestino.

En nuestro estudio encontramos que el consumo de ácido fólico y zinc, sí mejora significativamente la calidad espermática, aumentando el porcentaje de motilidad total y el porcentaje de formas normales. Después de tres meses de tratamiento observamos que un 48 % de los pacientes tuvo un espermograma normal. Estos resultados coinciden con el estudio realizado por Wong y col. (25), donde después de 26 semanas de tratamiento con ácido fólico y zinc encontraron un incremento en las formas espermáticas normales. A diferencia nuestra, en ese estudio el porcentaje de formas anormales se incrementó, posterior al tratamiento. También observamos que la concentración espermática por  $\text{cm}^3$  y el recuento total se incrementaron en su valor promedio posterior al tratamiento, sin embargo, no fue estadísticamente significativo, lo cual no coincide con el trabajo realizado por Wong y col. (25), donde sí encontraron significancia estadística con respecto a estos parámetros.

Múltiples factores pueden afectar la fertilidad masculina, una nutrición deficiente puede ser determinante para su aparición, sin embargo, ésta es susceptible de tratamiento y prevención. Una buena

nutrición y una vida saludable son pre requisitos para la fertilidad y la obtención de un niño sano. Existen todavía muchas interrogantes sobre cuál debe ser el tratamiento ideal en el hombre sub fértil.

Las técnicas de reproducción asistida como el ICSI, son opciones para corregir el factor masculino severo y la infertilidad masculina idiopática, en muchos casos la terapia inicial debe dirigirse a mejorar la calidad del semen para facilitar la obtención del embarazo por medios naturales. Además de esto, estas terapias mejoran los componentes subcelulares del espermatozoide, lo que puede potenciar los resultados de las técnicas de reproducción asistida (26).

La terapia combinada con ácido fólico y zinc, constituye una herramienta con la que contamos para el tratamiento de estos pacientes, que es de fácil administración, bajo costo, con escasos efectos adversos y con resultados favorables para la fertilidad.

**REFERENCIAS**

1. Calsen E, Giwwercman A, Keiding N, Skakkeback NE. Evidence of decreasing quality of semen during past 50 year. *Br Med J.* 1992;305:609.
2. Auger J, Kunstsmann JM, Czyglik F, Jounannet P. Decline in semen quality among fertile men in Paris during the past 20 year. *N Engl J Med.* 1995; 332-281.
3. Pomerol J. Etiogenia y diagnóstico de la esterilidad masculina. En: Vanrel J, Calaf J, Balash J, Viscasilla P, editores. *Fertilidad y esterilidad humanas.* 2ª edición. Barcelona. Edit Masson, S.A. 1999.p.155-165.
4. Steegers-Theunissen. RPM. Maternal nutrition and obstetric outcome. *Clin Obstet Gyneacol.* 1995; 9:431-443.
5. Center for disease control and prevention (CDC). Spina bifida and anencephaly before and after folic acid mandate-United State. 1995-1996 and 1999-2000. *MM WR Morb Mortal Wkly Rep* May 7 2004;53(17):362-365.
6. Kodentsova VM, Vrzessinskaya OA, Spirichev VB. Male Fertility: A possible role of vitamins. *Ukr Biokhim Zh.* 1994;66:17-22.
7. Mann T. *The biochemistry of semen and the male reproductive tract.* Londres: Methuen & Co. Ltd. 1964.
8. Kruczynski D, Passia D, Haider SG, Glassmeyer M. Zinc transport through residual bodies in the rat testis; a histochemical study. *Andrología.* 1985; 17:98-103.
9. Eliasson R, Jhonsen O, Lindholmer C. Effect of zinc on human sperm respiration. *Lif. Sci* 1971; 10:1137-20.
10. Huaaya L, Sosa A, Delgado NM, Rosado A. A kinetic study of the participation of zinc in human spermatozoa

- metabolism, *Lif Sci.* 1973;13:1383-1394.
11. Poirrot C, Cherruau B. Infertilidad masculina: Aspectos clínicos e investigaciones biológicas. *Acta Bioquím Clin Latinoam.* 2005;39:225-241.
  12. Steven FS, Griffin MM, Chantle EN. Inhibition of human and bovine sperm acrosin by divalent metalions. Possible role of zinc as regulator of acrosin activity. *Int J Androl.* 1982;5:401-412.
  13. Sandstead HH, Prasad As, Schulert AR, Farid Z, Miale AJr, Bassilly S, et al. Human zinc deficiency, endocrine manifestations and response to treatment. *Am J Clin Nutr.* 1967;20:422-442.
  14. Kvist U, Kyellberg S, Bjormdahl L, Soufirjc, Arver S. Seminal fluid from men with agenesis of the Wolffian duct: Zinc-binding properties and effects on sperm chromatin stability. *Int J Androl.* 1990;13:245-252.
  15. Prasad AS. Discovery of human Zinc deficiency and studies in an experimental human model. *Am J Clin Nutr.* 1991;53:403-412.
  16. Abassi AA, Prasad AS, Rabbani P, Du Mouchelle E. Experimental zinc deficiency in man. Effect on testicular function. *J Lab Clin Med.* 1980;96: 544-550.
  17. Netter A, Hartoma R, Nahouk. Effect of zinc administration on plasma testosterone, dihydrotestosterone, and sperm count. *Arch Androl.* 1981;7:69-73.
  18. MRC Vitamin Study research Group. Prevention of neural tube defects: results of de medical Research Council Vitamin Study. *Lancet.* 1991;338:131-137.
  19. Czczizel AE, Dudas I. Prevention of the first occurrence of neural- tube defects by periconceptional vitamin supplementation. *N Engl J Med.* 1992; 327:1832-1835.
  20. Landau B, Singer R, Kein T, Segenreich E. Folic acid levels in blood and seminal plasma of normo- and oligorpermic patients prior to and following folic and treatment experiential. *Experientia.* 1978;34:1301-1302.
  21. Wong W, Thomas C, Merkus J, Zielhus G, Streegers-Theunissen R. Male factor subfertility: Posible causes and the impact of nutricional factor. *Fertil Steril.* 2000;73:435-442.
  22. Grishan FK, Said HM, Wilson PC, Murrell JE, Greene HL. Intestinal transport of zinc and folic acid: a mutual inhibitory effect. *Am J Clin Nutr.* 1986;43:258-21362.
  23. Quinn PB, Cremin FM, O'Sullivan VR, Hewedi FM, Bond RJ. The influence dietary folate supplementation on the incidence of teratogenesis in zinc-deficient rats. *Br J Nutr.* 1990;64:233-243.
  24. Favier M, Faure P, Roussel AM, Coudray C, Blache D, Favier A. Zinc deficiency and dietary folate metabolism in pregnant rats. *J Trace Elem Electrolytes Health Dis.* 1993;7:19-24.
  25. Wong W, Merkus H, Thomas C, Menkveld R, Zielhuis G, Steegers-Theunissen R. Effects of folic acid and zinc sulfate on male factor subfertility: A double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Fertil Steril.* 2002; 77:491-8.
  26. Teppa A, Palacios A. Tratamiento convencional y avanzado de la infertilidad masculina. Disponible en: [http://www.flasef.org/textos/revista/2003/31\\_39.pdf](http://www.flasef.org/textos/revista/2003/31_39.pdf).

Correspondencia: Dra. Sheila Rodríguez.  
Av Roosevelt. Residencias Tiuna. Torre A Piso 1.  
Apto. 1. Los Rosales. Caracas.

---

## Nuevas Adquisiciones de libros Pueden ser solicitados en la Biblioteca "Dr. MA Sánchez Carvajal"

Angelino de Blanco MC, Bajares de Lilue M, Pizzi La Veglia R. *Consenso Venezolano de Menopausia. Actualización 2008.* Caracas: Editorial Ateproca, 2008

Alonso de Ruiz P. *Cáncer cervicouterino.* Bogotá: Editorial Médica Panamericana, 2005

Bajares de Lilue M, Molina Vílchez R, Pizzi La Veglia R. *Anticoncepción oral 2006.* Caracas: Sociedad de Obstetricia y Ginecología de Venezuela; Sociedad Venezolana de Mastología y Metabolismo; Sociedad Venezolana de Medicina Interna; Sociedad de Neurología; Sociedad Venezolana

de Dermatología y Cirugía Dermatológica; Sociedad Venezolana de Ginecología Infanto Juvenil, 2006

Bajares de Lilue M, Pizzi R. *Consenso de Menopausia 2004.* Caracas. Sociedad Venezolana de Ginecología y Obstetricia, Sociedad Venezolana de Menopausia y Osteoporosis; Sociedad Venezolana de Mastología; Sociedad Venezolana Endocrinología y Metabolismo; Sociedad Venezolana de Medicina Interna; Sociedad Venezolana de Neurología, 2004

Continúa en pág. 194