

Universidad de Ciencias Médicas de Ciego de Ávila
Facultad de Ciencias Médicas “Dr. José Assef Yara”
Hospital Provincial Docente “Dr. Antonio Luaces Iraola”

***Título: Eficacia del Vimang® en la calidad del esperma de pacientes con
Infertilidad Masculina Idiopática del Hospital de Ciego de Ávila***

**Trabajo de terminación de la residencia para optar por el título de Especialista de
Primer Grado en Urología.**

Autor: Dr. Armando Rabí O’Reilly

Curso académico 2016- 2017

**Universidad de Ciencias Médicas de Ciego de Ávila
Facultad de Ciencias Médicas “Dr. José Assef Yara”**

Hospital Provincial Docente “Dr. Antonio Luaces Iraola”

**Título: Eficacia del Vimang® en la calidad del esperma de pacientes con
Infertilidad Masculina Idiopática del Hospital de Ciego de Ávila.**

Autor: Dr. Armando Rabí O’Reilly
Especialista de Primer Grado en Medicina General Integral.

Tutor: Dr. Jorge Luis Santana Pérez
Especialista de Primer Grado en Urología.
Máster en Longevidad Satisfactoria y Educación Médica Superior.
Profesor Auxiliar.

Asesor: Dra. Delvys Granados Hernández
Especialista de Segundo Grado en Farmacología.
Máster en Longevidad Satisfactoria
Profesor Auxiliar

Trabajo de terminación de la residencia para optar por el título de Especialista de
Primer Grado en Urología.

Curso académico 2016- 2017

DEDICATORIA

A mi familia: sin quienes nada tiene sentido.

AGRADECIMIENTOS

A todas las personas que de una forma u otra contribuyeron e hicieron posible la realización de esta investigación.

A mis profesores por la paciencia y el empeño durante todo este tiempo.

A mi familia por el apoyo incondicional en todo momento a pesar de las tantas horas que dejé de compartir con ellos.

A los amigos que me extendieron su mano una vez más.

A todos... **¡Muchas Gracias!**

PENSAMIENTO

"El espíritu presiente, las ciencias ratifican."

José Martí

Resumen

Se realizó un estudio experimental, controlado, aleatorizado, con el objetivo de evaluar los resultados de la aplicación del extracto fluido: Vimang[®] para el mejoramiento de la calidad del semen de pacientes con infertilidad masculina idiopática atendidos en la consulta multidisciplinaria de fertilidad del Hospital Provincial Docente “Dr. Antonio Luaces Iraola” de Ciego de Ávila, durante el período comprendido desde el 1ro de enero de 2013 hasta el 31 de abril 2016. El universo de estudio estuvo constituido por 112 pacientes diagnosticados. Nuestra muestra estuvo representada por 68 pacientes, que fueron asignados al azar a uno de los dos grupos de tratamiento, respondiendo a los mismos criterios de inclusión y exclusión previamente establecidos. El grupo 1 (experimental) recibió tratamiento con extracto fluido de Vimang[®], tres veces al día y el grupo 2 (control) fue tratado con vitaminoterapia en dosis única. Ambos tratamientos fueron aplicados simultáneamente durante 4 meses siendo evaluados los pacientes al inicio del tratamiento correspondiente, al segundo y cuarto mes de la administración del mismo. En los pacientes tratados predominaron las edades de 31- 40 años. Los factores de riesgo más comúnmente asociados a los trastornos del esperma fueron el alcoholismo y tabaquismo. Se concluyó que el extracto fluido de Vimang[®] constituyó una nueva opción terapéutica segura, económica de fácil aplicación y adecuada disponibilidad en la población masculina. Se observó una mejoría significativa de los diferentes parámetros del espermograma, fundamentalmente la concentración y vitalidad espermática en el grupo experimental, en comparación al grupo control tratado con vitaminas antioxidantes.

CAPÍTULO I

INTRODUCCIÓN

Normalmente la concepción se lleva a cabo en el transcurso de 12 meses en el 80% de las parejas que no usan medidas anticonceptivas, en consecuencia, las personas que se presentan después de este período deben considerarse como posibles estériles, por lo que un 15 % de los matrimonios tendrán dificultades para la reproducción. Estadísticamente, un tercio de los casos de esterilidad depende del factor masculino, otro tercio por condiciones en la mujer y otro tanto por aspectos en los que contribuyen ambas partes. En consecuencia el factor masculino es la causa de alrededor del 50% de las parejas estériles.¹⁻⁵

Se define como infertilidad, la incapacidad de llevar a término un embarazo, reservando el término esterilidad a la ausencia de embarazo en un año para una pareja en edad fértil con adecuada frecuencia coital y sin prácticas anticonceptivas. La incidencia de infertilidad se estima en un entorno de un 15%- 20%.⁵

Uno de los principales problemas en el análisis de la esterilidad es que no hay estandarización de conceptos y menos aún un registro estadístico que permita su medición. Entre las personas que terminan su vida fértil sin hijos habrá algunas que sean infecundas por esterilidad y otras por razones sociales como que nunca se casaron o porque no quisieron tener hijos. Así, la mayor parte de los análisis se realizan con variables de aproximación al problema, lo cual hace referencia la gran variedad de conceptos que incluyen desde la infecundidad, infertilidad, esterilidad, subfertilidad y otros más, hasta la esterilidad definitiva.⁶

En 1994, cuando la comunidad internacional se reunió en El Cairo, la fertilidad en el mundo había pasado en cifras globales, de unos 4,5 hijos por mujer a principios de los años 1970 a unos 3 hijos por mujer. La reducción había sido más acusada en Asia y en América Latina y el Caribe, mientras que la tendencia acababa de empezar en África. En 2014 la fertilidad del mundo se sitúa en cifras globales en torno a 2,5 hijos por mujer. Tras la Conferencia de El Cairo de 1994, la fertilidad bajó en la mayoría de las grandes zonas del mundo, con la destacada excepción de Europa, donde los niveles de fertilidad repuntaron ligeramente en varias naciones.

En muchos países de Europa se ha registrado un ligero aumento de la fertilidad durante los cinco a diez últimos años, aunque en muchos casos ese crecimiento no ha bastado para alcanzar el nivel de reemplazo. En Europa occidental, algunas naciones como Austria y Alemania, y prácticamente la totalidad de los países de Europa Oriental y Meridional, continúan con niveles de fertilidad inferiores a 1,5 hijos por mujer en 2014. Las implicaciones demográficas a largo plazo de esos niveles de fertilidad persistentemente bajos varían, ya que algunos estados europeos reciben inmigrantes en edad de trabajar, lo que compensa parcialmente el déficit de nacimientos, mientras que otras naciones, principalmente de Europa Oriental, se enfrentan a una baja fertilidad, combinada con la emigración de los jóvenes, lo que redundará en el descenso de la población. A lo largo de este período, la fertilidad en los países de Asia, Oceanía, América Latina y el Caribe se ha continuado reduciéndose hacia el nivel de reemplazo o por debajo de este.⁶

La fertilidad está directamente relacionada con la edad de la mujer. Un estudio publicado en Science en 1986 develó que la frecuencia de esterilidad pasaba del 10% entre los 20 y 29 años, al 25% entre los 30 y 39 y al 50% por encima de los 40 años. La fertilidad masculina también disminuye con la edad. En concreto, según datos del Libro Blanco de la Infertilidad, un 23% anual a partir de los 35 años. Según la OMS, más de 80 millones de personas en el mundo están afectadas por la infertilidad. El retraso de la maternidad afecta al 15% de las parejas que intentan concebir. En parejas fértiles, la posibilidad de embarazo en un mes es del 20%, lo que aumenta a un 93% la probabilidad acumulada de embarazo a lo largo de un año. El factor masculino de subfertilidad supone el 50% del total de los casos, un hombre de cada veinte estará afectado de subfertilidad. Entre el 30-80% de los casos de factor masculino de subfertilidad se debe al daño inducido por los efectos del estrés oxidativo (6). Las alteraciones de la capacidad reproductiva son consideradas como una enfermedad, así lo recuerda la Sociedad Española de Fertilidad (SEF) en su 29º Congreso Nacional en mayo de 2012. En los últimos años parece que los datos epidemiológicos reflejan un incremento de los problemas de fertilidad en las parejas, posiblemente derivado de múltiples factores: fisiológicos, ambientales y sociodemográficos.

La infertilidad afecta tanto a hombres como mujeres, las mujeres contribuyen en un 50%, los hombres en un (30%) y ambos en el (20%) restante. No se encuentra factor causal en el (60-75%) de los casos de infertilidad masculina denominándose, Infertilidad Masculina Idiopática (IMI). En este último caso los varones tienen exploración física y pruebas de laboratorio normales. El análisis del semen revela un descenso del número de espermatozoides (oligozoospermia), descenso de la motilidad (astenozoospermia) y pueden encontrarse formas anormales (teratozoospermia). Estas anomalías se conocen como síndrome oligoastenoteratozoospermia (OAT).^{6,7} Entre un (30-80%) de los casos de subfertilidad masculina son considerados debidos al daño del efecto del estrés oxidativo sobre el esperma.

La mayoría de las parejas con infertilidad siguen sin recibir tratamiento. Existen tratamientos eficaces, pero solo el (56%) de las parejas infértiles buscan ayuda, y reciben asistencia médica el (22%). Son factores clave que contribuyen a estas lagunas, la persistencia de barreras sociales y personales, los escasos conocimientos sobre la fertilidad y un acceso limitado al tratamiento y al reembolso.

La infertilidad humana ha sido reconocida como un problema social de salud a nivel mundial. La infertilidad masculina es considerada como uno de los factores que más contribuyen a la infertilidad de la pareja (35%), estimándose que afecta uno de cada 20 hombres. Unido a los factores convencionales que originan la infertilidad masculina como: varicocele, criptorquidia, infecciones, lesiones obstructivas, fibrosis quística, trauma y tumores, se ha identificado una causa de extraordinaria repercusión: el estrés oxidativo (EO). El EO puede originar daños o deformidades a los espermatozoides y eventualmente infertilidad masculina, estimándose que está presente en un (30-80%) de este tipo de afecciones.^{6,8} De acuerdo con la Sociedad Americana de Medicina Reproductiva, la infertilidad afecta alrededor de 6,1 millones de personas en Estados Unidos que equivale al (10%) de la población en edad reproductiva. Aproximadamente el (35%), la tercera parte de los casos, se deben a un factor masculino relacionado en general con una alteración del espermiograma.⁸ En torno al (15%) de las parejas no logran el embarazo en el plazo de un año y solicitan tratamiento médico para la infertilidad. Finalmente, el (5%) se queda sin

tener hijos en contra de su voluntad. La infertilidad afecta tanto a varones como a mujeres. En el (50%) de las parejas que no tienen hijos en contra de su voluntad se identifica un factor asociado a infertilidad masculina junto con parámetros seminales anormales. Es posible que una pareja fértil pueda compensar el problema de fertilidad del varón, de modo que la infertilidad suele manifestarse cuando ambos miembros de la pareja presentan una fertilidad disminuida.⁷

En Cuba se plantea que existe un estimado de 300 000 parejas susceptibles de atención, que 80 000 tienen factor masculino puro, 70 000 tienen factor combinado de masculino y femenino y 22 000 mujeres tienen 1 o más causas de infertilidad tratable.⁹ En el país existen datos que reportan los resultados de un estudio realizado por el profesor Dr. Rubén Padrón, en el que se encuestaron 952 parejas de diversos municipios y diferentes provincias, el cual arroja que existe entre un (12,0%) a un (14,0%) de parejas infértiles, de las cuales entre el (42,0%) y el (43,0 %) desea el embarazo.¹⁰

Las autoridades sanitarias en Cuba han trazado un programa para el diagnóstico y tratamiento de la pareja infértil, se han creado Centros Provinciales de Infertilidad en las diferentes provincias, contándose con una consulta provincial multidisciplinaria especializada para este propósito a pesar de la carencia de recursos materiales y tecnológicos que ha limitado el cumplimiento exitoso de los indicadores de este programa en los últimos años.¹¹

En la provincia Ciego de Ávila no existen reportes recientes de estudios epidemiológicos que pudieran demostrar la prevalencia real de esta enfermedad en la región, sin embargo, las estadísticas registradas en las consultas del Centro Provincial de Infertilidad, arrojan el diagnóstico de alrededor de 25 casos anuales de Infertilidad Masculina Idiopática, lo que convierte este padecimiento en un problema de salud de connotación familiar y social. Después de analizar la situación clínica y epidemiológica de esta enfermedad, motivó la idea de evaluar la eficacia de una nueva modalidad terapéutica con propiedades antioxidantes, que pudiera mejorar la calidad del espermograma en aquellos pacientes que presentan oligoastenoteratozoospermia de causa no precisada; por lo que se propone el

empleo del extracto fluido de Vimang[®], medicamento natural, que cumple éstas propiedades en pacientes con Infertilidad Masculina Idiopática.¹²

Marco Teórico

Se define como infertilidad la incapacidad de llevar a término un embarazo, reservando el término esterilidad a la ausencia de embarazo durante un año en una pareja de edad fértil con adecuada frecuencia coital y sin prácticas anticonceptivas.⁵ No siempre es posible determinar con exactitud la etiología responsable de la infertilidad en el varón, se considera multifactorial. Sin embargo, es importante conocer la etiología para realizar un adecuado algoritmo diagnóstico. A continuación se enumeran, en forma de esquema, las múltiples causas de infertilidad masculina clasificándolas en primer término en causas funcionales y orgánicas. Estas últimas, a su vez, se subclasifican atendiendo a su localización dentro del mencionado eje hipotálamo-hipófiso-testicular, en causas pre testiculares, testiculares y pos testiculares. Se hace mención, por último a su carácter congénito o adquirido, las

cuales están bien explicadas por los autores: Smith y J. Castiñeiras.^{1,2} Por último se menciona la de etiología idiopática que engloba todas aquellas sin causa demostrable. Según Smith las causas idiopáticas representan hasta un (40%).^{1,13}

En cuanto a las manifestaciones clínicas, es raro observar una sintomatología definida en varones que consultan por esterilidad, ya que si esta aparece, se debe a alteraciones hormonales que habitualmente llevan a la consulta por otros motivos. Normalmente el varón consulta por infertilidad estando asintomático.

La opción terapéutica propuesta para el tratamiento del varón estéril debe ir precedida de una evaluación diagnóstica exhaustiva. Para ello, se comienza recogiendo de forma meticulosa los datos que conformen una historia de esterilidad adecuada. Deberá realizarse de forma conjunta, en presencia de la pareja. Seguidamente se explorará al paciente. La historia clínica se inicia determinando la historia reproductora de la pareja, para objetivar si se trata de infertilidad primaria o secundaria. Se recoge la duración de esterilidad de la pareja, los tratamientos seguidos previamente y los embarazos anteriores, se aborda la historia sexual de la pareja. El examen físico debe ser completo.¹⁴

Los exámenes del laboratorio son de suma importancia como primera aproximación diagnóstica, se solicita la siguiente batería de pruebas en todos los pacientes:

- Hemograma y bioquímica sanguínea.
- Análisis de orina.
- Seminograma.

El análisis sistemático del semen se considera la prueba inicial más importante en la evaluación del paciente, aunque por sí sola no sea capaz de definir con seguridad la esterilidad masculina, pues como se ha comentado anteriormente, la esterilidad se considera un problema que afecta a la pareja y no puede ser determinada completamente por las características de uno de los miembros aisladamente. Se consideran necesarios al menos dos seminogramas consecutivos realizados en un período no superior a dos meses. El líquido seminal se recoge por masturbación, en un recipiente estéril, tras un período de 3 a 5 días de abstinencia sexual.

El análisis pormenorizado de varios parámetros permite a su vez la definición de diversas entidades nosológicas antes descritas, que nos ayuda a realizar un adecuado diagnóstico diferencial de las alteraciones en el seminograma. Se atenderá a la concentración de espermatozoides definida como el número de espermatozoides por mililitro de eyaculado.

Los valores medios se sitúan en torno a 60-80 millones/ml, aunque sólo debe considerarse alteración patológica, que se define como oligozoospermia cuando las cifras no alcanzan los 20 millones/ml. A veces se subdivide la oligozoospermia en severa (de 1 a 5 millones por ml), en moderada (de 5 a 10 millones por ml) y (por encima de 10 millones por ml sería leve). Recuentos superiores a 250 millones/ml se denominan como poliespermia, y la ausencia completa de espermatozoides recibe el nombre de azoospermia. Cuando la concentración de espermatozoides es de 0 millones/ml, pero tras la centrifugación de la muestra se encuentra algún espermatozoide, se habla de criptozoospermia. En estos casos conviene realizar un estudio de orina posteyaculación para descartar eyaculación retrógrada parcial o total. Por otro lado, se valora la movilidad de los espermatozoides calculada según el porcentaje de gametos móviles y según la calidad de sus movimientos. Este análisis cualitativo otorga valor 0 al movimiento nulo y grado 3 al movimiento siempre hacia delante, progresivo, de buena calidad del espermatozoide. Cuando el espermatozoide se mueve pero no avanza, girando sólo sobre sí, se está ante una movilidad grado 1 y sería grado 2 si el espermatozoide se desplaza pero no progresa adecuadamente, y realiza recorridos curvilíneos, en ambas direcciones, en lugar de un recorrido progresivo. El valor normal que se debe recoger es el de un porcentaje de espermatozoides igual o superior al (50%) que presenten una movilidad grado 3 (principalmente) o grado 2. Cuando es inferior se habla de astenozoospermia. Por último se analiza el volumen del líquido eyaculado, que es variable, teniéndose en cuenta en su determinación el período de abstinencia sexual previa y el grado de excitación. Valores inferiores a 1,5 ml definidos como Hipospermia, deberán acompañarse de un estudio pormenorizado. Por el contrario, los volúmenes por encima de 6 ml se definen como: Hiperespermia.

Ante determinadas circunstancias, se trata de encontrar alteraciones en el líquido seminal o en la función espermatozoidea. Por tanto, la prueba a realizar será seleccionada según la sospecha establecida, basada en la anamnesis, la exploración física, el recuento y la movilidad hallados en el seminograma.⁵

En un primer grupo, se reúnen las exploraciones encaminadas al hallazgo de alteraciones en el líquido seminal. La primera de ellas es la detección de un número excesivo de leucocitos en el semen que se denomina leucocitospermia. Cifras por encima de 1×10^6 leucocitos por mililitro se asocian con alteraciones en la movilidad y funcionalidad de los espermatozoides y obligan a la realización de un cultivo seminal. Asociado con la leucocitospermia o leucospermia puede encontrarse un aumento de estrés oxidativo seminal que sobrepasa los mecanismos antioxidativos de los espermatozoides, pudiéndose deteriorar su capacidad funcional. Se trata por tanto de determinar formas de oxígeno reactivo (ROS), detectadas en hasta un (40%) de pacientes estériles.¹⁵⁻¹⁷

Dentro del estudio del líquido seminal, merece la pena reseñar la detección de anticuerpos antiespermatozoides (ASA). Actualmente es un tema debatido, ya que no todos los pacientes con ASA son estériles. Su detección pasa por análisis de aglutinación que detecta formación de rosetas o necrospermia, que indican disminución de la vitalidad espermatozoidea.

En un segundo grupo de pruebas específicas del semen se encuentran las referentes a la funcionalidad o morfología de los espermatozoides. Los criterios de morfología estricta (ME) definidos por Kruger fueron asumidos en 1999 para definir la teratozoospermia como la existencia de más de un (15%) de formas anormales. En muchos laboratorios no se aplican los criterios estrictos de Kruger, manteniendo los clásicos que definían como teratozoospermia la presencia de más de un (60-70%) de espermatozoides con morfología anómala.

Existen igualmente una serie de pruebas para determinar aspectos muy específicos de la funcionalidad de los espermatozoides, que no se realizan de rutina. En primer lugar, está descrita la prueba de la hinchazón hiperosmótica encaminada a determinar la viabilidad de los espermatozoides. Últimamente se tiende a bajar las

cifras exigibles de concentración, al existir algunos autores que hablan de fijar el límite normal en 10 millones de espermatozoides por ml. ⁵

Es muy frecuente asimismo que los laboratorios especializados en seminología practiquen el test de recuperación espermática: REM (recuperación de espermatozoides móviles), de gran valor práctico. Por último, cabe reseñar el valor de las determinaciones bioquímicas en el seminograma, marcadores útiles de función y permeabilidad de la vía seminal, de las vesículas seminales (fructosa) y de la próstata (ácido cítrico). ²

También existen otros estudios que podrían llevarse a cabo en el estudio de la infertilidad pero que tienen sus indicaciones precisas:

- Evaluación endocrina
- Estudio genético. ^{18- 23}
- Imágenes radiológicas
- Biopsia testicular: Su práctica se encuentra en desuso desde el punto de vista diagnóstico. La mayoría de biopsias diagnósticas, quizás las únicas, se hacen conjuntamente con la biopsia terapéutica para obtener espermatozoides para su uso en técnicas de fertilización in vitro y generalmente se indica en la azoospermia con testículos de consistencias normales y deferentes palpables, niveles de FSH normales y anticuerpos antiespermatozoides negativos. ²⁴

Los resultados obtenidos en la evaluación clínica y los estudios de laboratorio permiten clasificar al paciente, como ya se ha explicado, dentro de una categoría etiológica. A pesar de los avances logrados en esta metodología diagnóstica, más del (50%) de los pacientes presenta alteración del seminograma sin que se pueda identificar la causa, siendo clasificada dentro de la categoría idiopática. (Kolettis y Sabanegh). ² En este momento el urólogo se enfrenta a la opción de usar terapias empíricas con el objetivo de mejorar los parámetros seminales y la fertilidad posterior tras la relación sexual. La tecnología de reproducción asistida (TRA) se ha convertido en la alternativa en el manejo de las parejas infértiles, en los casos en los que no existe un tratamiento disponible o éste no permitió la concepción. En última instancia,

la inseminación con espermatozoides de donante (IAD) o la adopción deben mencionarse como alternativa en los casos que corresponda. Como regla general es preferible tratar al hombre y resolver su infertilidad en lugar de ignorar su problema y utilizar Terapia de Reproducción Asistida (TRA) de alto costo y tecnología avanzada, que hace sufrir todo el peso del tratamiento y sus riesgos a la mujer. Antes de recurrir a todas las opciones de tratamiento se debe tener la seguridad que la pareja se encuentra adecuadamente documentada sobre las causas evitables de infertilidad.²⁵⁻

26

El tratamiento médico específico de la esterilidad se basa en la identificación de causas reversibles de la misma, por ejemplo: la corrección del varicocele, hipogonadismo, obstrucción de la vía seminal, autoinmunidad espermática, trastornos coitales, procesos inflamatorios, enfermedades agudas o crónicas entre otras, las cuales son potencialmente corregibles con terapia específica.^{27- 29, 25}

Centrarse en el tratamiento inespecífico o empírico es el objetivo de la presente investigación.⁷

En aquellos casos en que no se encuentra ningún factor causal y se considera esterilidad idiopática, ante la falta de una causa fisiopatológica clara, se podría aplicar un tratamiento empírico, siempre conservador. A la hora de evaluar el éxito terapéutico obtenido, siempre hay que considerar la posibilidad de embarazos espontáneos sin relación causa-efecto con el tratamiento. La inmensa mayoría de los estudios publicados no son aleatorizados, y no tienen valor de evidencia científica. Hay que recordar sin más que cuando la pareja es sana, un (30%) de oligospermicos moderados sin tratamiento conseguirán embarazo en un plazo de dos años.² Desgraciadamente, ningún fármaco ha demostrado su eficacia en un ensayo riguroso y bien controlado, pero continúan usándose sin indicación alguna, distintos agentes como:

– Gonadotropinas: Se usan las mismas dosis que en el hipogonadismo. Dado su coste considerable, su incomodidad y la falta de eficacia, no se aconseja su empleo. El resto de las hormonas tampoco ha demostrado una eficacia clara y no parece que puedan aconsejarse a los varones que no tienen una alteración demostrable, debido

además a la necesidad de aplicar inyecciones frecuentes y al elevado coste de los medicamentos.

– Antiestrógenos: Son los agentes más utilizados en el tratamiento médico de la esterilidad idiopática. Son medicamentos baratos e inocuos por vía oral, pero su eficacia es dudosa. Tanto el clomifeno como el tamoxifeno (actúan como inhibidores competitivos de los estrógenos a nivel del receptor de éstos), como la testolactona (inhibe la aromatasa e impide el paso de testosterona a estradiol), interfieren el mecanismo de retroalimentación de los estrógenos sobre el hipotálamo, y aumenta la secreción de gonadotropinas (GnRH): hormona folículo estimulante (FSH) y hormona luteinizante (LH). La principal consecuencia de esto es que las células de Leydig se estimulan y producen más testosterona lo que, en menor grado, favorece la producción de espermatozoides. La dosis habitual de Clomifeno es de 25-30 mg/día, que se mantiene durante 3-6 meses, descansando 10 días cada mes. La de Tamoxifeno es de 20 mg/día, con la misma pauta previa.

– Andrógenos: No hay razones ni pruebas que justifiquen el empleo de los andrógenos y menos en forma de “terapia de rebote” cuyo fundamento sería el de suprimir la secreción de FSH y LH, inhibiendo secundariamente la espermatogénesis y produciendo un teórico rebote posterior al retirar la terapia. En lugar de efectos beneficiosos puede provocarse una azoospermia duradera o incluso permanente.

– Agentes para estimular la movilidad espermática: las cininogenasas, cininógenos o calicreínas son polipéptidos liberados desde el plasma sanguíneo y parecen tener un papel importante en la regulación y estimulación de la motilidad espermática. Al igual que con otros medicamentos usados de forma empírica no existe evidencia científica sobre su efectividad.^{6, 13}

– Otros tratamientos: pentoxifilina oral, esteroides a bajas dosis, tiroxina, oxitocina, vitaminas E y C, minerales Zinc, Selenio, AINES y Ácido Fólico. Aunque se ha opinado respecto a desaconsejar todos los anteriores tratamientos empíricos, si se decidiese usar alguno de ellos y no hay mejoría evidente de los parámetros del semen ni se produce embarazo después de 3 a 6 meses de tratamiento, debe abandonarse la terapia y plantearse la necesidad de acudir a Terapia de Reproducción Asistida (TRA).^{6, 13}

A pesar de que no existe evidencia científica suficiente demostrable de que los tratamientos mencionados sean efectivos se centró la investigación en el tratamiento con antioxidantes ya que se conoce que las especies reactivas de oxígeno (ERO) pueden incidir sobre la fertilidad masculina, mediante 2 mecanismos fundamentales: el daño que estas provocan a la membrana espermática lo cual da lugar a una reducción de la motilidad y capacidad del espermatozoide de fusionarse con el óvulo y el daño que ejercen directamente sobre el ADN espermático, donde las ERO afectan la genómica paternal del embrión.^{6, 8} Estudios demuestran que la capacidad total antioxidante y las concentraciones de vitamina E fueron significativamente bajas en el plasma seminal de hombres infértiles comparado con sujetos fértiles.

Concurrentemente una acumulación significativa de malondialdehído fue encontrada en pacientes fértiles, lo cual fue correlacionado negativamente con la motilidad espermática y la morfología. En muestras de sangre los hombres infértiles presentaron más bajas concentraciones de capacidad total antioxidante, carotenoides y vitamina E que los sujetos fértiles. La capacidad total de antioxidantes y carotenoides fueron positivamente correlacionados con la movilidad espermática, morfología y concentración, finalmente las capacidad antioxidante total sanguínea y las concentraciones de vitamina E fueron positivamente relacionadas con los correspondientes valores seminales, confirmando la estrecha relación que existe entre los antioxidantes de semen y la sangre. El estrés oxidativo inducido por EROS ha sido ampliamente reconocido como una de las principales causas de infertilidad masculina por lo que la excesiva producción de EROS puede incidir negativamente en la calidad y la función del esperma.^{6,30}

Los agentes oxidantes pueden ser exógenos (fármacos y venenos) o endógenos como las EROS y los peróxidos lipídicos. Por otra parte la dotación antioxidante del miembro humano cuenta con miembros externos e internos, entre los primeros figuran las vitaminas antioxidantes y minerales como el hierro y el selenio e internamente se encuentran las enzimas oxidoreductasas y metabolitos intermediarios como el glutatión. Muchos procesos patológicos tienen como causa el desequilibrio entre los mecanismos oxidantes y la respuesta antioxidante del

organismo, con el resultado altamente dañino de la ruptura de membranas, ya sea la celular o la de algún organelo citoplasmático.

Existen antioxidantes como la vitamina C la cual se ha usado en estudios en vivos de forma profiláctica en trabajadores expuestos a sustancias químicas que podrían causar disfunción testicular en una dosis de 1000mg por día por 5 días consecutivos en una semana por 3 meses lo que mostró un incremento significativo estadísticamente en la motilidad y el conteo total de espermatozoides así como una disminución de la morfología anormal en el espermiograma después del tratamiento profiláctico con vitamina C. ³¹⁻³²

El estrés oxidativo es el principal agente causal en la infertilidad masculina ya que los espermatozoides son particularmente susceptibles a tal estrés debido a que son excepcionalmente ricos en sustratos vulnerables como: ácidos grasos insaturados, proteínas y ADN. La carencia de citoplasma espermático también provee a estas células con poca capacidad para protegerse a sí mismas del ataque oxidativo o de efectuar alguna reparación si ocurriera algún daño. Similarmente la cromatina espermática está en estado cristalino y tiene muy poca capacidad de responder al daño del ADN inducido por el ataque oxidativo. Cuando este ocurre parece ser iniciado por las EROS generadas en las mitocondrias espermáticas. Estos radicales libres atacan los lípidos presentes en la mitocondria espermática generando aldehídos electrófilos, los cuales se unen a los componentes de la cadena transportadora de electrones mitocondrial estimulando aún más la producción de EROS. El estrés oxidativo creado por mecanismo de auto propagación inicia una cascada apoptótica como resultado de la cual el espermatozoide pierde su capacidad de fertilización y ocurre daño del ADN. La externalización de fosfatidilserina es un evento tardío en la apoptosis espermática y puede facilitar la fagocitosis silente de las moribundas células en el tracto reproductivo masculino. ^{15, 33}

Resultados de algunos estudios indican que el efecto adverso que es generado mediante frecuencia electromagnética tiene un impacto negativo sobre la actividad enzimática y la arquitectura testicular y plantean el rol positivo de las vitaminas E y C en la mitigación del estrés oxidativo, ocasionado en los testículos de ratas y restaurando la normalidad de los mismos. ³⁴

La infertilidad es una de las complicaciones más comunes en los hombres diabéticos y principalmente debido a la pérdida de las células germinales por muerte celular apoptótica. Aunque algunos mecanismos han sido propuestos para explicar la inducción a la muerte de células testiculares por diabetes, la inducción diabética del estrés oxidativo testicular y el daño puede ser el mecanismo predominante responsable de la muerte de células testiculares en diabéticos. Algunos estudios sugieren que el daño testicular inducido por la diabetes y la muerte de células testiculares que eventualmente puede causar infertilidad masculina es predominantemente mediado por el estrés oxidativo. Para prevenir o eliminar la infertilidad causada por la diabetes, los pacientes diabéticos deben evitar la deficiencia de zinc y deben considerar la suplementación con antioxidantes.³⁵

Existen varios estudios que confirman el efecto beneficioso de la administración de un complejo de antioxidantes en pacientes afectados de astenoteratozoospermia idiopática que mejoran la calidad seminal en cuanto a movilidad, concentración y morfología a los 3 y 6 meses de tratamiento aunque otros plantean que existe una tendencia favorable en el tratamiento con antioxidantes con dicha afección, sería necesario grupos más amplios para alcanzar una significación estadística.³⁶⁻³⁹ Otro estudio en la maternidad Concepción Palacios de Caracas asegura que el tratamiento con ácido fólico y zinc mejora significativamente la motilidad total y la morfología espermática en el hombre subfétil después de 90 días de tratamiento con 5 mg de ácido fólico y 50 mg de zinc diario.⁴⁰

La realidad es que un número cada vez más creciente de ensayos clínicos demuestran la terapia de antioxidantes en enfermedades tales como la preclampsia en el embarazo, infertilidad, artritis, prostatitis, diabetes y queratitis, por solo citar algunos ejemplos recientes, los ensayos antioxidantes que surgen de la medicina tradicional o práctica etnomédica son aún insuficientes, probablemente la mayor limitación se encuentra en la falta de recursos financieros para una adecuada investigación preclínica y clínica donde el mayor flujo de estos recursos disponibles se destina a la publicidad y promoción.^{6,41}

Al tener en cuenta los resultados de los trabajos descritos sobre el uso de antioxidantes en el tratamiento de la infertilidad masculina idiopática, se decide

centrar la atención en un producto genuinamente cubano conocido con el nombre de Vimang: Vimang[®] marca registrada de nuevos productos antioxidantes 100% naturales que previene o repara los daños asociados al estrés oxidativo. Se ha reportado para este grupo de compuestos un potente efecto antioxidante, el cual no es más que un extracto acuoso proveniente de una variedad del árbol de mango: Mangífera indica L. Vimang[®] cubre varios tipos de formulaciones 100% naturales dirigidas sobre todo a fortalecer los mecanismos de protección antioxidantes en personas presuntamente sanas, como factores de riesgos ambientales, nutricionales así como los mecanismos de reparación del daño causado por el estrés oxidativo, en pacientes con diversas patologías. El ingrediente activo de estas formulaciones consiste en una mezcla de polifenoles, terpenoides, azúcares libres, ácidos grasos, polialcoholes y microelementos. Donde se destaca la presencia de polifenoles del (40 al 60%), es lo que le imparte propiedades únicas como suplemento nutricional antioxidante los cuales ejercen un efecto protector contra el daño oxidativo de captación de radicales libres, y en particular la mangiferina (25-30%) del extracto total, tales como una alta biodisponibilidad que le permite llegar significativamente a los tejidos y órganos. los estudios químicos analíticos, farmacológicos y toxicológicos tanto del ingrediente activo como de las formulaciones permiten asegurar que se está en presencia de un producto de eficacia comprobada, en patologías diversas como cáncer, asma, diabetes e infertilidad. Luego de más de 25 años de experiencia práctica etnomédica y avalada por resultados recientes en ensayos clínicos controlados. El Vimang[®] ha demostrado ser no tóxico, no irritante, carecer de potencial genotóxico y tener muy baja frecuencia de efectos adversos. Vimang[®] posee otras propiedades: antiinflamatoria, analgésica e inmunomoduladora que permiten fundamentar sus efectos tan significativos sobre los índices de la calidad de vida. ⁴²⁻⁴⁶

La comparación de la actividad antioxidante de Vimang[®] en relación con otros productos antioxidantes reconocidos como son las vitaminas C y E, así como el beta-caroteno, demostró que Vimang[®] es similar en cuanto a la inhibición de la peroxidación lipídica, o superior a estos productos con respecto a la protección al daño oxidativo. Al compararlo con otros productos naturales; Uncaria tomentosa (uña de

gato), *Sylibium marianum* (silimarina) y *Vitis vinífera* (semilla de uva), se observa un efecto 10, 3 y 1,2 veces superior en términos de inhibición de la peroxidación lipídica, efecto hepatoprotector y protección al daño oxidativo, respectivamente.¹²

En un estudio preclínico, Martínez y otros evaluaron de forma comparativa los efectos protectores de Vimang[®] (50-250 mg/kg), mangiferina (50 mg/kg), vitamina C (100 mg/kg), vitamina E (100 mg/kg) y beta-carotenos (50 mg/kg), contra la oxidación de biomoléculas y la activación de macrófagos peritoneales inducida por TPA (12-o-tetradecanoilforbol-13-acetato) en ratones. Vimang[®] conllevó a una mejor protección comparado con el resto de los antioxidantes evaluados.¹²

Otros estudios demuestran el efecto beneficioso del Vimang[®] como antioxidante en pacientes VIH- SIDA sin influencias tóxicas en un período de 6 meses de tratamiento y respaldan su eficacia en la mejora de la calidad de vida de dichos pacientes así como en el tratamiento de la artritis reumatoide podría ser eficaz mediante la administración intrarticular, lo cual aún está en investigación tanto como su combinación con metrotexate, en un estudio piloto.⁴⁷⁻⁵⁰

Por otro lado se demostró en Vimang[®] efecto antígenotóxico y modulador de las enzimas glutatión peroxidasa y glutatión tranferasa, ya que protege del daño causado por la Bleomicina al ADN, pero no del daño inducido por Ciclofosfamida. Este efecto parece estar vinculado con su actividad antioxidante, al captar radicales libres y no porque se induzca la actividad de enzimas antioxidantes como la glutatión peroxidasa ni de enzimas destoxicadoras como la glutatión-S-tranferasa.⁵¹ También Vimang[®] mostró potencial protector de la peroxidación lipídica en lipoproteínas de baja densidad, lo que constituye evidencia del posible uso de este fitofármaco como antioxidante en la prevención o retardo de la aterosclerosis.⁵²

Se consideró Vimang[®] crema como terapia alternativa natural de la estomatitis aftosa siendo eficaz para el (95%) de los tratados, pues los afectados mejoraron con más rapidez que aquellos con tratamiento convencional y constituye un método de rápida aplicación, bajo costo y fácil ejecución. Se obtuvieron resultados satisfactorios y rápida incorporación de los pacientes a sus actividades así como el mejoramiento

de la calidad de vida. ⁵³

Objetivos

General:

1. Evaluar la eficacia del Vimang[®] en la calidad del esperma de pacientes con Infertilidad Masculina Idiopática tratados en la consulta multidisciplinaria de fertilidad del Hospital de Ciego de Ávila.

Específicos:

2. Distribuir a los pacientes con infertilidad masculina idiopática según variables sociodemográficas y factores de riesgo presentes.
3. Determinar el comportamiento de los parámetros del espermiograma en los pacientes tratados con ambas modalidades terapéuticas.
4. Comparar la evolución de los parámetros de los espermiogramas al final del estudio en ambos grupos de tratamientos.
5. Identificar la aparición de reacciones adversas con la administración de extracto fluido de Vimang.

CAPÍTULO II

Diseño metodológico

Se realizó un estudio experimental, abierto, controlado, aleatorizado y paralelo con el objetivo de evaluar los resultados de la aplicación del extracto fluido de VIMANG® en el mejoramiento de la calidad de la esperma en la infertilidad masculina idiopática, de pacientes atendidos en la consulta multidisciplinaria de infertilidad del Hospital Provincial Docente “Dr. Antonio Luaces Iraola” en Ciego de Ávila. Todos los pacientes fueron seleccionados y diagnosticados en el período comprendido entre el 1ro de enero de 2013 y el 30 de abril de 2016, se crearon dos grupos de tratamiento: un grupo experimental que recibió tratamiento con extracto fluido de Vimang (grupo1) en una dosis de 14ml antes del desayuno, almuerzo y comida

durante cuatro meses y otro grupo control, que recibió tratamiento convencional (grupo 2) con vitaminas antioxidantes(vitamina: C, E y ácido fólico, combinados en una dosis o dos veces diaria. La aplicación del tratamiento se realizó de forma simultánea en ambos grupos efectuándose evaluaciones sistemáticas al inicio, al 2do y 4to mes de iniciado el tratamiento.

a- Definición de universo:

El universo estuvo constituido por 112 pacientes masculinos diagnosticados de Infertilidad Idiopática en el período comprendido entre el 1ro de enero de 2013 y 30 de diciembre de 2015, en la Consulta Multidisciplinaria de Fertilidad ubicada en el Hospital Provincial Docente “Dr. Antonio Luaces Iraola”.

b- Muestra:

Se tomó una muestra representativa, que se calculó con la siguiente expresión $n = N / (e * e(N-1) + 1)$, donde se asume un error máximo de 5 %. El muestreo fue aleatorio simple y se seleccionaron los pacientes de acuerdo con los criterios de inclusión para este tipo estudio en seres humanos. Se conformó un grupo de tratamiento (para el experimento) y otro grupo de controles (con terapia convencional), de manera que ambos fueran proporcionales numéricamente.

Para la selección de los pacientes de cada grupo se realizó un muestreo sistemático. Se utilizó una constante $k = 2$, que fue el resultado del cálculo del cociente $k = N/n$, donde “N” fue el tamaño del universo (total de pacientes que cumplieron los criterios de inclusión del universo, en el período comprendido entre enero del 2013 y diciembre del 2015) y “n” es la totalidad de pacientes que conformaron el grupo experimental, se seleccionó el arranque aleatorio entre los números 1 y 2 a través de un generador de números aleatorios donde el número seleccionado determinó la elección de los sujetos para el grupo experimental y el resto conformó el grupo control.

Formas de controlar los sesgos:

Para controlar los sesgos de selección de pacientes, se tuvieron en cuenta los siguientes criterios de selección:

Criterios de Inclusión:

1. Diagnóstico clínico y confirmado por los exámenes en el laboratorio de Infertilidad Masculina Idiopática.
2. Residir en alguno de los diez municipios de la provincia Ciego de Ávila.
3. Capacidad psíquica para responder a las preguntas de la entrevista (sujeto mentalmente apto).
4. Manifestar por escrito su voluntariedad para participar en el estudio a través del llenado del modelo de consentimiento informado (anexo 1) según criterios bioéticos.

Criterios de Exclusión:

1. Diagnóstico clínico y confirmado por los exámenes en el laboratorio de Infertilidad Masculina de causa funcional u orgánica.
2. Incapacidad psíquica para responder a las preguntas de la entrevista (sujeto mentalmente no apto).
3. Trastornos digestivos y/o metabólicos que impidan el uso de los fármacos convencionales por vía oral.
4. Antecedentes de hipersensibilidad o contraindicación referida al Vimang

Criterios de Salida:

1. Pacientes que interrumpen el tratamiento de forma voluntaria antes de arribar al 4to mes.
2. Pacientes que se trasladaron a otra provincia de residencia.

Para controlar sesgos en el personal que recogió la información, clasificó e indicó los tratamientos a los pacientes, se propuso:

1. Coordinar con el jefe del servicio de urología para que sus especialistas y residentes clasifiquen adecuadamente los pacientes con el diagnóstico de Infertilidad Masculina Idiopática que serán incluidos en el estudio.
2. Coordinar con el jefe del servicio de ginecología y obstetricia para que sus especialistas y residentes clasifiquen adecuadamente los pacientes con el diagnóstico de Infertilidad Masculina Idiopática en la consulta multidisciplinaria de infertilidad y sean remitidos al servicio de urología para su evaluación e inclusión posterior en el estudio.
3. Llenado adecuado y conservación de la información generada durante el estudio en el cuaderno de recogida de datos (CRD), historias clínicas (HC).
4. Actualizar al personal de laboratorio que realiza los espermogramas en buenas prácticas de laboratorio para ensayos clínicos con el objetivo de disminuir los márgenes de errores en los resultados.

Para controlar los sesgos durante el tratamiento a los pacientes con Infertilidad Masculina Idiopática:

Se realizó la distribución de los pacientes participantes en el Grupo 1 (grupo experimental) que recibió tratamiento con el fitofármaco Vimang[®] y en el Grupo 2 (grupo control) que fue tratado con los medicamentos convencionales. Los pacientes fueron tratados durante 4 meses realizándose evaluaciones periódicas bimensuales que incluía la realización del espermograma.

Medicamentos a utilizados en cada grupo de investigación:

Grupo Experimental:

1. Vimang[®]. Administrar por vía oral 14ml de extracto acuoso (2%) 3 veces al día agitando el frasco antes de usar y alejado de las comidas (30 minutos antes) por 4 meses consecutivos.

Grupo Control:

2. Vitaminoterapia antioxidante.

- Vitamina E gragea de 100mg: administrar 2 grageas en la mañana y 2 grageas en la tarde 30 minutos antes de las comidas por un periodo de tratamiento de 4 meses.
- Vitamina C gragea de 500mg: administrar 2 grageas diarias juntas después del desayuno o una gragea cada 12 horas por un periodo de tratamiento de 4 meses.
- Ácido fólico gragea de 5mg : administrar 1 gragea diaria dosis única
Ver: (anexo 2).

Obtención de la información:

Se utilizaron métodos del nivel teórico (análisis-síntesis, inducción-deducción, hipotético-deductivo, sistémico-estructural-funcional y holístico-dialéctico) para la sistematización de los antecedentes teóricos, la construcción del aporte y la organización del estudio.

Los datos de los pacientes se obtuvieron a partir de las herramientas propias de las investigaciones médicas:

- El método clínico: análisis de historias clínicas (HC), cuaderno de recogida de datos (CRD), entrevista médica cara a cara, examen físico y complementarios de laboratorio.
- La evolución se midió a través de dos consultas de seguimiento programadas a partir de la fecha de inicio del tratamiento, con un intervalo de 2 meses hasta los 4 meses.

La secuencia de trabajo incluyó:

1. Diagnóstico y evaluación del paciente en la consulta de infertilidad.
2. Inclusión y asignación aleatoria simple de los pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión a uno de los grupos del estudio.
3. Aplicación del tratamiento a cada paciente, según el grupo en que se ubique, ya sea en el Grupo Experimental o Grupo Control.

4. Seguimiento y evolución del tratamiento de los pacientes al 2 y 4 meses de tratamiento
5. Vaciamiento de los datos generados durante la investigación en un formulario diseñado (CRD) al efecto (anexo 3).
6. Procesamiento de la información generada durante el estudio.
7. Presentación del informe final del resultado científico.

Evaluaciones:

Durante el estudio, a todos los pacientes se les hicieron tres tipos de evaluaciones:

- Evaluación inicial
- Evaluaciones intermedias.
- Evaluación final

Principales Variables de Medición de la respuesta:

a) Variables principales de respuesta:

Se evaluó la respuesta al tratamiento, a través de los cambios obtenidos en los espermogramas, durante los cuatro meses de tratamiento.

b) Variable secundaria de respuesta:

Se midieron todos los cambios en función del tiempo, como variable que relaciona la temporalidad y contribuye a la plausibilidad biológica del estudio.

c) Variable explicativa:

Evaluación de la evolución de la enfermedad según el tratamiento aplicado.

d) Variables relacionadas con la seguridad:

- Ocurrencia de algún evento adverso.
- Descripción del evento adverso.
- Duración del evento adverso.
- Tratamiento aplicado.
- Intensidad del evento adverso.
- Relación de causalidad.
- Actitud seguida ante el evento adverso.

- Resultado del tratamiento aplicado para el evento adverso.

Operacionalización de las variables:

Variable	Tipo	Operacionalización		Indicador
		Escala	Descripción	
Grupo de edades	Cuantitativa Continua	Menor de 20 años De 21 a 30 años De 31 a 40 años De 41 a 50 años Más de 50 años	Edad en años cumplidos según Carné de Identidad.	Número y porcentaje según grupo de edades
Color de la piel.	Cualitativa Nominal Dicotómica	Clara Oscura	Clara: raza Blanca Oscura: Negra o mestiza.	Número y porcentaje según color
Tabaquismo	Cualitativa Nominal Dicotómica	Presente Ausente	Presente: si el paciente era fumador activo, en cualquiera de sus formas, y practicaba el	Número y porcentaje según hábito

			<p>hábito al menos una vez al día.</p> <p>Ausente: no consume tabaco</p>	
Alcoholismo	<p>Cualitativa Nominal Dicotómica</p>	<p>Presente Ausente</p>	<p>Presente: consume 3 o más veces a la semana el equivalente a 1/4 de botella de bebida fuerte o 1 botella de vino o 5 medias botellas de cerveza (de 90 a 100gr de alcohol en cada día de consumo)</p> <p>Ausente: no bebe o lo hace de forma ocasional.</p>	<p>Número y porcentaje según hábito</p>

Variable	Tipo	Escala	Descripción	Indicador
Calidad del esperma	Cualitativa	Buena Mejorada Mala	<p><u>Buena</u>: cuando todos los parámetros están dentro de límites normales al final del tratamiento</p> <p><u>Mejorada</u>: cuando existe mejoría satisfactoria en los parámetros seminales después de tratamiento con respecto a los valores iniciales</p> <p><u>Mala</u>: cuando no se modificaron satisfactoriamente los parámetros con respecto a los iniciales o empeoraron a pesar del tratamiento</p>	Número y porcentaje según calidad.

Volumen eyaculado	Cuantitativa Ordinal	Escaso: volumen inferior a 1.5 ml de eyaculado. (hipospermia) Normal: volumen de 1.5 ml o mayor eyaculado.	Cantidad de semen eyaculado en ml cúbicos.	Número y porcentaje según volumen.
Concentrac. espermática	Cuantitativa Ordinal	Oligozoospermia: concentración menor a 20 millones por ml eyaculado.	Número de espermatozoides por ml de eyaculado	Número y porcentaje según sea.
Viabilidad	Cualitativa Nominal Dicotómica	Normal: 75% o más. Baja: menos de 75%.	Número de espermatozoides vivos por eyaculación.	Número y porcentaje según sea.
Movilidad	Cualitativa Ordinal Politómica	Movilidad A más B mayor o igual a 50% (normal) Movilidad A más B menor o igual a 49% .baja (astenoospermia)	Número de espermatozoides que se mueven en las diferentes líneas de movimiento (A, B, C, D) en cada eyaculado.	Número y porcentaje según sea
Morfología	Cualitativa Nominal Dicotómica	Normal: 15% de formas normales o más. Teratozoospermia: menos del 15 % formas normales.	Número de espermatozoides con alteraciones estructurales visibles.	Porciento de espermas en cada grupo

Evolución al tratamiento	Cualitativa Nominal Politómica	Satisfactoria No satisfactoria	Satisfactoria: mejoría de los parámetros seminales o normalización de los mismos con respecto a los valores iniciales. No satisfactoria: cuando no hay cambios o mejoría después del tratamiento.	Número y porcentaje según sea
Reacción adversa	Cualitativa Nominal Dicotómica	Presente Ausente	Reacciones de hipersensibilidad, idiosincrasia , efectos tóxicos, rebote, e intolerancia a la administración del producto	Número y porcentaje según presencia

Variable Dependiente: Cambios en el semen de los pacientes con tratamiento.

Variable Independiente: La intervención medicamentosa a los pacientes del grupo experimental.

Estrategia para la decisión evaluativa: Se evolucionará cada paciente, a los 2 meses y a los 4 meses, se precisarán los cambios satisfactorios o no a través del estudio de los parámetros o rubros del espermograma.

Estrategia para la decisión evaluativa: Se evolucionó cada paciente y se precisó los cambios satisfactorios o no.

Criterios evaluativos para Evolución terapéutica:

VARIABLES DE RESPUESTA:

- Evolución satisfactoria
- Evolución insatisfactoria

c- Técnicas y procedimientos:

Se distribuyó a los pacientes con infertilidad masculina idiopática según variables sociodemográficas y factores de riesgo presentes.

Se clasificó y agrupó a los pacientes según algunas variables sociales, demográficas y factores de riesgo, obtenidas a partir de la entrevista médica cara a cara y cuaderno de recogida de datos (CRD). Se utilizaron tablas y gráficos para mostrar las frecuencias y la representatividad de los datos; por ser un objetivo descriptivo, se usó en número y el porcentaje como medidas de resumen.

Comparación de los resultados del tratamiento con Vimang, con otros fármacos antioxidantes.

Se organizaron los resultados de los tratamientos en estudio, en este caso el Vimang[®] como medicamento del grupo experimental y las Vitaminas antioxidantes como medicamentos del grupo de control. Se utilizaron tablas y gráficos para mostrar las frecuencias y la representatividad de los datos; se aplicaron pruebas estadísticas para la evaluación de la aplicación, chi-cuadrado de Pearson y $P \leq 0.05$.

Los datos se introdujeron en el sistema gestor de datos Excel, se procesaron con el paquete estadístico SPSS. Se utilizó la revisión de fuentes documentadas y la entrevista para la recogida de datos sobre el comportamiento de indicadores en cada uno de los pacientes seleccionados así como la evaluación y observación clínica para hacer informes de tendencias y regularidades a partir del comportamiento de los indicadores estudiados, los resultados en las evaluaciones estudiadas fueron procesadas utilizando el test de Mann-Whitney para comparar los resultados en

ambos grupos. Se aplicó la prueba de independencia basada en la distribución de chi-cuadrado. El registro de la información fue ejecutada por un solo observador e incluyó: HC, CRD, y registro de laboratorio de los espermogramas.

Se consideró que existían diferencias significativas ($P \leq 0.05$), los resultados fueron resumidos en tablas y se hicieron representaciones gráficas para su mejor comprensión. En las tablas se muestra el comportamiento de las variables clínicas según parámetros del espermograma.

Identificación los eventos adversos que produce este fitofármaco.

Se identificaron los eventos adversos que se produjeron en ambos grupos, pero con especial énfasis en el grupo experimental que usó el fitofármaco. Se utilizaron tablas y gráficos para mostrar las frecuencias y la representatividad de los datos; por ser una descripción, se usó en número y el porcentaje como medidas de resumen.

d- Procedimientos éticos: Consideraciones Éticas:

En esta investigación se tuvieron en cuenta los lineamientos de la Declaración de Helsinki, se cumplieron los cuatro principios éticos de Autonomía, Beneficencia, No maleficencia y Justicia.

En el desarrollo de esta investigación se mantuvo como premisa, respetar los principios bioéticos que van implícitos en los estudios con seres humanos. Se pidió a todos los pacientes seleccionados su consentimiento para el ensayo clínico (ver anexo 1). Se explicó el carácter voluntario de declarar aquellos aspectos que no dañen su dignidad, se insistió en el carácter confidencial de los datos y el manejo anónimo de los participantes, con el uso de códigos de identificación. La autonomía se mantuvo desde la decisión individual de participar o no en la investigación, así como el derecho de abandonar el estudio si así lo considera el paciente por alguna razón, por lo que cada uno leyó en presencia del investigador la información necesaria y oportuna sobre el estudio, para posteriormente ambos firmar el acta de consentimiento informado.

Se sostuvo una interacción justa y benéfica con los pacientes, que recibieron tratamientos oportunos para su enfermedad a pesar de estar en el grupo de casos o controles.

CRONOGRAMA DE LAS PRINCIPALES TAREAS:

Tareas Principales	Fecha de inicio	Fecha de terminación
Revisión actualizada de la bibliografía del tema.	Enero 2013	Abril 2013
Desarrollo del estudio clínico	Abril 2013	Septiembre 2016
Procesamiento estadístico de los datos generados.	1ro de octubre de 2016	13 de noviembre de 2016
Presentación del informe final o Trabajo de Terminación de Residencia.	14 de noviembre de 2016	26 de noviembre de 2016

CAPÍTULO III

ANÁLISIS Y DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS

Tabla 1. Distribución de los pacientes afectados por infertilidad masculina idiopática según grupos de edades.

Grupos de Edades	Grupo Experimental		Grupo Control	
	No	%	No	%
Menos de 20 años	0	0	0	0
De 21 a 30 años	15	41.6	4	12.5
De 31 a 40 años	11	30.5	16	50
De 41 a 50 años	10	27.7	12	37.5
Mayores de 50 años	0	0	0	0
Total	36	100	32	100

FUENTE: DATOS DEL AUTOR, HC Y CRD

Al distribuirse los pacientes atendidos con Infertilidad masculina idiopática según grupos de edades, en la tabla 1 se observó una mayor prevalencia de la enfermedad en el grupo de 31 a 40 años, con 11 pacientes en el grupo experimental, que representa el (30 %) de la muestra estudiada de dicho grupo y 16 en el grupo control, para un (50%). Seguidos por el grupo de 41 a 50 años, con un total de 22 pacientes, 10 en el grupo experimental y 12 en el grupo control, para un (27.7%) y un (37.5%), seguidos del rango de edad comprendido entre 21 a 40 años con 15 pacientes en el grupo experimental para un (41.6 %) y 4 pacientes del grupo control que representa el (12.5%) de ese grupo, no encontrándose prevalencia alguna en los grupos de

edades correspondientes a los menores de 20 años y mayores de 50 años. Demostrando de esta forma que las posibilidades de presentar alteraciones en la calidad del espermatozoides predomina en los grupos de edades comprendidos entre 31 y 40 años coincidiendo con los trabajos de otros autores como: Silva J, Jefferson L, Rechkemmer A, Allemant J. ¹⁴ y López Martínez C. ⁶

Tabla 2. Distribución de los pacientes afectados por infertilidad masculina idiopática según factores de riesgo.

Factores de Riesgo	Grupo Experimental		Grupo Control	
	No	%	No	%
Alcoholismo	10*	27.7	14*	43.75
Tabaquismo	6	16.6	11	34.4
Ocupación de riesgo	1	2.7	0	0
Sin factor de riesgo	19	52.7	7	21.9

Total	36	100	32	100
--------------	----	-----	----	-----

FUENTE: DATOS DEL AUTOR, HC Y CRD

* $P \leq 0.05$

La tabla 2 analizó la presencia de los principales factores de riesgo asociados a los pacientes con Infertilidad masculina idiopática. Se encontró una importante significación estadística en el tabaquismo y alcoholismo, que concuerdan con los resultados obtenidos por autores como: López Martínez C.⁶ y Silva J y colaboradores.¹⁴ Según los datos recogidos el alcoholismo fue encontrado en 24 pacientes, 10 en el grupo experimental representando un (27.7%) y 14 en el grupo control para el (43.75%), seguido por el tabaquismo que se presentó en 17 pacientes, 6 en el grupo experimental con el (16.6%) y 11 en el grupo control un (34.4%), la ocupación de riesgo apenas fue detectado un solo paciente del grupo experimental (cocinero), que constituyó solo el (2.7%) de la muestra. Se llega a la conclusión que el alcoholismo predominó en los pacientes de la muestra seguido del tabaquismo. Numerosas investigaciones han señalado el efecto del alcoholismo y el tabaquismo, en la génesis del proceso, Dohle GR y colaboradores.⁷

La tabla 3 exhibió el comportamiento de la concentración espermática durante el tratamiento en ambos grupos de estudio: observándose en el grupo experimental 25 espermiogramas que al inicio mostraron una concentración espermática inferior a los 20 millones por ml, al segundo mes con tratamiento 14 de estos había mostrado una respuesta satisfactoria (38.8%), y a cuarto mes la cifra ascendió a 20 espermiogramas con respuesta similar; por otro lado de los 11 seminogramas que inicialmente tenían una concentración espermática superior a los 20 millones por ml, a los 2 meses de tratamiento experimental 8 de ellos presentaron mejorías en el conteo, con respecto a los valores iniciales para un (22.2%) y al cuarto mes la cifra ascendió a 9 para un (25%) de la muestra, que suman al cuarto mes de tratamiento

un total de 29 espermogramas que aumentaron significativamente su concentración espermática bajo tratamiento con extracto fluido de Vimang (80.5%). Se observó en el grupo control que de los 20 espermogramas que al inicio mostraron una concentración espermática inferior a los 20 millones por ml, al segundo mes 8 de estos había mostrado una respuesta satisfactoria (25%), y a cuarto mes la cifra ascendió a 11 espermogramas con una respuesta satisfactoria (34.4%). De los 12 seminogramas que inicialmente tenían una concentración espermática superior a los 20 millones por ml, a los 2 meses de tratamiento convencional 5 de ellos presentaron mejorías en el conteo espermático, con respecto a los valores iniciales para un (13.8%) y al cuarto mes la cifra ascendió a 9 para un (28.1%) de la muestra, que suman al cuarto mes de tratamiento un total de 20 espermogramas que aumentaron significativamente su concentración espermática bajo tratamiento con vitaminas antioxidantes (62.5%) . El mejoramiento del parámetro concentración coincide con otros estudios acerca del uso de antioxidantes en la calidad del esperma, con mejoras superiores de los resultados obtenidos con Vimang y avala la posibilidad del posible rol del estrés oxidativo en la génesis del padecimiento como señalan: López Martínez C.⁶, Vinay JI y colaboradores.²⁶, Ballescá JL.³⁷ y otros.³⁸⁻

La tabla 4 describe el comportamiento del volumen eyaculado durante el tratamiento, al ser este parámetro uno de los menos afectados en el estudio de forma general, y a pesar de ello exhibió mejorías satisfactorias al final de los tratamientos con los antioxidantes utilizados al igual que reportaron otros autores como : Vinay JI y colaboradores ²⁶, Ballescá JL ³⁷, en estudios similares con antioxidantes, observándose en el grupo experimental que de los 2 espermogramas que al inicio mostraron un volumen inferior a los 1.5 ml, al segundo mes de tratamiento ninguno de estos había mostrado una respuesta satisfactoria (0%) y a cuarto mes la cifra ascendió a 1 espermograma con respuesta satisfactoria (2.7%). De los 34 seminogramas que inicialmente tenían un volumen superior a 1.5 ml, a los 4 meses de tratamiento experimental 24 de ellos presentaron incremento de volumen en el seminograma, con respecto a los valores iniciales, para un (66.6 %) de mejoría y al cuarto mes la cifra ascendió a 27 para un (75%) de la muestra, por lo que suman al cuarto mes de tratamiento un total de 28 espermogramas que aumentaron significativamente su volumen espermático bajo tratamiento con extracto fluido de Vimang (77.7%). Por otro lado se observó en el grupo control que el único espermograma que al inicio mostró un volumen inferior a los 1.5 ml, al segundo y cuarto mes del estudio tubo mejoría (2.7%); de los 31 seminogramas que inicialmente tenían un volumen superior a los 1.5 ml, a los 2 meses de tratamiento convencional 19 de ellos presentaron mejorías en el citado parámetro espermático con respecto a los valores iniciales para un (59.4%) y al cuarto mes la cifra ascendió a 21 para un (65.6%) de la muestra, que suman al cuarto mes de tratamiento un total

de 22 espermiogramas que aumentaron significativamente su volumen de eyaculado bajo tratamiento con vitaminas antioxidantes (68.5%) . Lo que coincide con otros estudios acerca del uso de antioxidantes en la calidad del esperma. ³⁸⁻³⁹

La tabla 5 exhibe el comportamiento de la movilidad espermática durante el tratamiento en ambos grupos de estudio, donde se registraron resultados similares con el uso de antioxidantes para este fin por autores como: Vinay JI. ²⁶, Ballescá y colaboradores ³⁷ y Blanco Jm. ³⁸ En el grupo experimental se observó que de los 34

espermogramas que al inicio mostraron una movilidad espermática inferior al 50%, al segundo mes de tratamiento 19 de éstos había mostrado una respuesta satisfactoria (52.7%) y a cuarto mes la cifra ascendió a 24 espermogramas con una respuesta satisfactoria (66.6%), similar a los datos aportados por las mencionadas referencias bibliográficas; por otro lado de los 2 seminogramas que inicialmente tenían una concentración espermática superior a los 20 millones por ml, a los 2 meses de tratamiento experimental ambos presentaron mejorías en el conteo, con respecto a los valores iniciales para un (5.5%) y al cuarto mes solo uno mantuvo ese incremento para un (2.7%) de la muestra, por lo que suman al cuarto mes de tratamiento un total de 25 espermogramas que aumentaron significativamente su movilidad espermática bajo tratamiento con extracto fluido de Vimang (69.4%). En cuanto al grupo control, de los 31 espermogramas que al inicio mostraron una movilidad espermática inferior al 50%, al segundo mes 12 de estos había mostrado una respuesta satisfactoria (37.5%), al cuarto mes la cifra ascendió a 14 espermogramas con una respuesta satisfactoria (43.8%); y el único seminograma que inicialmente tenía una movilidad espermática superior al 50%, a los 2 meses de tratamiento convencional no mostró resultados satisfactorios sino hasta el cuarto mes que presentó mejorías en la movilidad espermática, con respecto a los valores iniciales para un (3.1%) , que suman al cuarto mes de tratamiento un total de 15 espermogramas que aumentaron significativamente su movilidad espermática bajo tratamiento con vitaminas antioxidantes (46.9%) . Es evidente la mejoría del parámetro en ambos grupos con mayor tendencia en el experimental lo que coincide con otros estudios al respecto ya mencionados a los cuales se les suman los trabajos de: Corral JM y colaboradores³⁹, así como López Martínez C.⁶ sobre el uso de antioxidantes en la calidad del esperma.

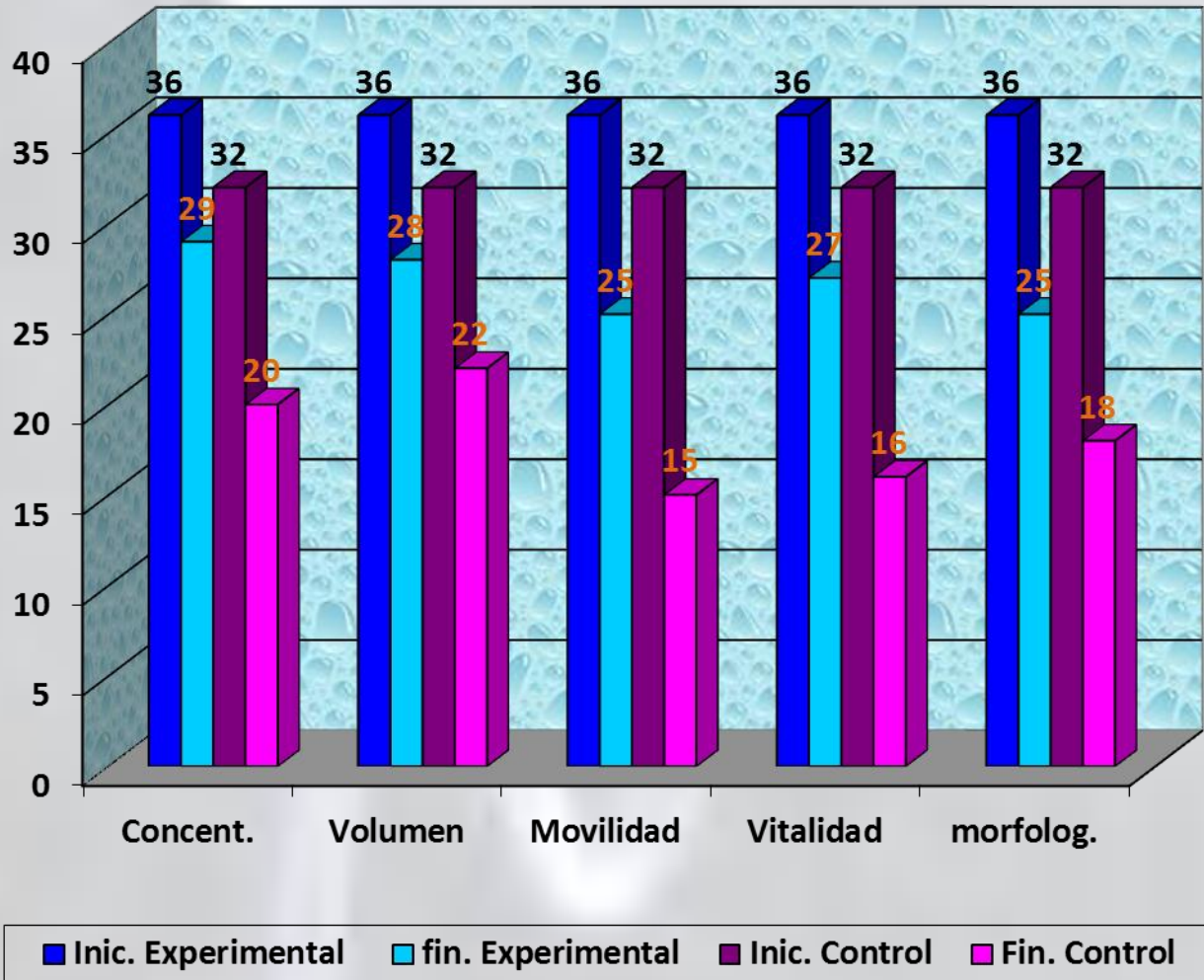
La tabla 6 describió el comportamiento de la vitalidad espermática durante el tratamiento en ambos grupos de estudio. Se observó en el grupo experimental que de los 31 espermiogramas que al inicio mostraron una vitalidad espermática inferior al 75%, al segundo mes 19 de estos había mostrado una respuesta satisfactoria (52.8%) y al cuarto mes la cifra ascendió a 25 espermiogramas con una respuesta satisfactoria (69.4%). Al observar el comportamiento de los 5 seminogramas que inicialmente tenían una vitalidad espermática superior al 75%, a los 2 meses de tratamiento experimental, 2 de ellos presentaron mejorías en el porcentaje, con respecto a los valores iniciales para un (5.5%) y al cuarto mes la cifra se mantuvo de igual manera en la muestra, por lo que suman al cuarto mes de tratamiento un total de 27 espermiogramas que aumentaron significativamente su concentración espermática bajo tratamiento con extracto fluido de Vimang (75%). Se observó en el grupo control que de los 25 espermiogramas que al inicio mostraron una vitalidad espermática inferior al 75%, al segundo mes 12 de estos había mostrado una respuesta satisfactoria (37.5%) y al cuarto mes la cifra ascendió a 16 espermiogramas con una respuesta satisfactoria (50%); de los 7 seminogramas que

inicialmente tenían una vitalidad espermática superior al 75% a los 2 meses de tratamiento convencional 2 de ellos presentaron mejorías con respecto a los valores iniciales, para un 6.3%, sin embargo al cuarto mes la cifra descendió a 0 para mantener cifras similares a las iniciales de la muestra, que suman al cuarto mes de tratamiento un total de 16 espermiogramas que aumentaron significativamente su vitalidad espermática bajo tratamiento con vitaminas antioxidantes (50%). Al analizar los resultados se llega a la conclusión que este parámetro fue mejorado significativamente por ambas modalidades terapéuticas, destacándose los resultados obtenidos por el Vimang que superó con creces los resultados obtenidos por autores como: Vinay JI y colaboradores ²⁶, Ballescá JL. ³⁷, Blanco Jm. ³⁸ y Corral JM. ³⁹ así como López Martínez C. ⁶

La tabla 7 muestra el comportamiento de la morfología espermática durante el tratamiento en ambos grupos de estudio, señalando que las alteraciones de la forma del espermatozoide no constituyó uno de los parámetros de mayor dificultad en el presente estudio, pero que a pesar de ello mostró cambios satisfactorios con el uso de antioxidantes como se había descrito en estudios similares por autores como: Ballescá JL. y colaboradores ³⁷, Blanco Jm. ³⁸ y Corral JM. ³⁹, sobre el efecto beneficioso de los compuestos antioxidantes en la astenoteratozoospermia de pacientes subfértiles, ya que en el grupo experimental solo encontramos esta alteración en un solo espermiograma (2.7%) que se recuperó inmediatamente a los 2 meses de tratamiento y se mantuvo hasta el cuarto mes, por otro lado de los 35 seminogramas que inicialmente tenían una morfología espermática superior a los al 15% de las formas normales a los 2 meses de tratamiento experimental, 19 de ellos presentaron mejoras con respecto a los valores iniciales para un (52.7%) y al cuarto mes la cifra ascendió a 24 para un (66.6%) de la muestra, por lo que suman al cuarto mes de tratamiento un total de 25 espermiogramas que mejoraron significativamente su concentración espermática bajo tratamiento con extracto fluido de Vimang (69.4%). No se observó en el grupo control espermiogramas que al inicio mostraran alteraciones morfológicas, sin embargo de los 32 seminogramas que inicialmente tenían una morfología espermática superior al 15% de las formas normales a los 2 meses de tratamiento convencional 12 de ellos presentaron mejorías en porcentaje de formas normales, con respecto a los valores iniciales para un (37.5%) y al cuarto mes la cifra ascendió a 18 para un (56.3%) de la muestra, que suman al cuarto mes de tratamiento un total de 18 espermiogramas que aumentaron significativamente su concentración espermática bajo tratamiento con vitaminas antioxidantes (56.3%). A pesar de que la teratozoospermia no constituyó una de las alteraciones espermáticas de mayor incidencia en el estudio, la terapia antioxidante influyó positivamente el parámetro en ambos grupos como señalan otros autores que se suman a los ya mencionados: Vinay JI. ²⁶ y López Martínez C.

Gráfico: 1

Comportamiento de la respuesta satisfactoria en los parámetros espermáticos al final del tratamiento en ambos grupos



FUENTE: DATOS DEL AUTOR, HC Y CRD

El gráfico 1 muestra el comportamiento de la respuesta satisfactoria en los espermogramas al final del tratamiento por cada parámetro en ambos grupos. En lo que corresponde a concentración espermática, de 36 seminogramas estudiados el grupo experimental (100% de la muestra), se registraron 29 al cuarto mes con cambios satisfactorios para un (80.5%) de la muestra y en el grupo control con una

muestra de 32 seminogramas (100%), de los cuales 20 exámenes tuvieron una respuesta satisfactoria para el (62.5%). En cuanto a Volumen, de los 36 seminogramas estudiados el grupo experimental (100%), se registraron 28 al cuarto mes con cambios satisfactorios para un (77.7%) de la muestra y el grupo control con una muestra de 32 seminogramas (100%), de los cuales 22 exámenes exhibieron cambios satisfactorios que representa el (68.5%). Atendiendo a movilidad espermática, de los 36 seminogramas estudiados en el grupo experimental (100%), se registraron 25 al cuarto mes con cambios satisfactorios para un (69.4%) de la muestra y el grupo control con una muestra de 32 seminogramas (100%), solo 15 exámenes evolucionaron de forma satisfactoria para el (46.9%). Con respecto a la vitalidad espermática en 36 seminogramas estudiados del grupo experimental (100%), se registraron 27 al cuarto mes con cambios satisfactorios para un (75%) de la muestra y el grupo control con una muestra de 32 seminogramas (100%), de los cuales 16 exámenes se comportaron de forma satisfactoria para el (50%). En cuanto al parámetro: morfología espermática encontramos que de 36 seminogramas estudiados el grupo experimental (100%), se registraron 25 al cuarto mes con cambios satisfactorios para un (69.4%) de la muestra y el grupo control con una muestra de 32 seminogramas (100%), de los cuales 18 exámenes se comportaron de forma satisfactoria para el (56.3%). Todos los datos descritos anteriormente muestran a manera de resumen el comportamiento de la evolución satisfactoria en los diferentes parámetros de forma significativa en ambos grupos, pero con mejores resultados en el grupo experimental donde los resultados más evidentes correspondieron a: concentración, volumen y vitalidad respectivamente, en contraste al grupo control que exhibió mejores resultados en: volumen, concentración y morfología respectivamente, predominando los mayor índices de mejorías en el grupo experimental. Por lo que nos sumamos a los resultados obtenidos por otros autores en estudios similares: Ballezcá JL. y colaboradores ^{6,37-39} sobre el uso de antioxidantes en la oligoastenoteratozoospermia de causa no presisada.

Tabla: 8 Comportamiento de la calidad del esperma al final del tratamiento.

Calidad del espermiograma al final del	Grupo	Grupo control
--	-------	---------------

tratamiento.	experimental			
	Nro.	%	Nro.	%
Buena	15*	41.6	9	28.1
Mejorada	13*	36.1	11	34.4
Mala	8	22.2	12	37.5
Total	36	100	32	100

FUENTE: DATOS DEL AUTOR, HC Y CRD

* $P \leq 0.05$

En la tabla 8: se evaluó el comportamiento de la calidad del espermatozoides al final del tratamiento con ambas modalidades terapéuticas y resultó que en el grupo experimental 15 de los espermioigramas fueron evaluados de buena para un (41.6%), con calidad mejorada una cifra de 13 seminogramas que representa el (36.1%) y solo 8 de estos con mala calidad para el (22.2%). Por otro lado en el grupo control 9 seminogramas fueron evaluados de buena calidad para un (28.1%), en cuanto a la calidad mejorada se observó que 11 estudios pertenecen a esta categoría que representa el (34.4%) y 12 exámenes con mala calidad que corresponde al (37.5%) de la muestra, observándose una mejoría significativa en ambos grupos pero superior en aquel que se trató con Vimang extracto fluido, coincidiendo con el criterio sobre el uso de antioxidantes de otros estudios realizados por varios autores como: Ballescá JL, Olivia Virgily R, Espinosa N, Corral JM ³⁷, Blanco Jm, cabo González JA ³⁸ y Corral JM, Guimerá M, Alvarez Viajande R, Goicochea I, Molina A, Pérez M ³⁹ así como: López Martínez C. ⁶

Presencia de eventos adversos registrados en ambos grupos de tratamientos durante el estudio.

En el estudio se investigó sobre la posible ocurrencia de eventos adversos en ambos grupos de tratamiento, tanto con el fitofármaco Vimang como las vitaminas antioxidantes y solo se notificó un evento adverso con Vimang relacionado con ardor epigástrico inmediatamente después de la ingestión del mismo (2.7%), que podría estar en relación con algún padecimiento previo del tracto digestivo del paciente. Por

tanto no es significativa la ocurrencia de eventos adversos asociados a los fármacos de ambos grupos de estudio, evidenciando un margen de seguridad apropiado con el uso de los fármacos utilizados coincidiendo con estudios realizados al respecto: Villegas Arias E ⁴³ y Formulario Nacional de Medicamentos. ⁴⁵

CONCLUSIONES

- La infertilidad masculina idiopática afectó principalmente a individuos pertenecientes al grupo de 31- 40 años.
- El alcoholismo y el tabaquismo fueron los factores de riesgo más frecuentemente asociados en la muestra estudiada.
- Se observaron diferencias significativas entre ambos grupos de tratamiento con relación a la calidad espermática, observándose cambios más favorables en los pacientes tratados con Vimang[®] con relación a los tratados con la terapia convencional, destacándose los cambios satisfactorios en los parámetros: concentración, volumen y vitalidad respectivamente.

- Con la presente investigación se llega a la conclusión de que el fitofármaco Vimang posee un amplio margen de seguridad, ya que solo se reportó un evento adverso asociado al mismo y es de fácil administración desde el punto de vista farmacológico.

RECOMENDACIONES

- Incrementar el trabajo educativo en la población, para modificar hábitos y conductas perjudiciales, con el objetivo de disminuir la ocurrencia de factores de riesgo que afectan la fertilidad y así mejorar las posibilidades de respuesta a los tratamientos indicados.
- Continuar investigando sobre el tema, con un universo de trabajo mayor y nuevas variables lo cual permita obtener un nivel de conocimiento más amplio acerca de la utilidad de este fitofármaco.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Tanagho MA, Macaninch JW. Urología general de Smith. 11 th ed.[Internet].2011[citado 12 Jul 2013].[aprox. 739 pantallas]. Disponible en: <http://www.el12cirujano.blogspot.com>
2. Castiñeiras Fernández J. Libro del residente de Urología.Madrid: Asociación Española de Urología; 2007.
3. Huidorro C. Infertilidad masculina. Rev Med Clin Condes. 2010; 21(3):368-375.
4. Craig Stuart N. Male Infertility. Campbell- Walsh Urology[Internet].2016[citado 12 Jun 2016]. Cap 24: 556-579. Disponible en: <https://www.clinicalkey.es/#!/content/book/3-s2.0-B9781455775675000248>
5. Sigman M, Jarow JP. Infertilidad masculina. En: Walsh PC, editor. Campbell Urología. V.2. 8 th ed. Buenos Aires: Médica Panamericana; 2002.
6. López Martínez C. Eficacia de la terapia con antioxidantes ácidos grasos omega-3 y combinados en el varón subfértil con astenospermia idiopática que precisa de técnica de reproducción asistida. Proyecto de investigación[Internet]. 2016[citado 24 Ago 2016].[aprox. 401 pantallas]. Disponible en: <https://digitum.um.es/jspui/bitstream/10201/50106/1/Consuelo%20L%C3%B3pez%20Mart%C3%ADnez%20Tesis%20Doctoral.pdf>
7. Dohle GR, Diemer T, Giwercman A, Jungwirth A, Kopa Z, Krausz C. Guía clínica sobre la infertilidad masculina[Internet]. © European Association of Urology; 2010[aprox. 69 pantallas]. Disponible en: http://www.aeu.es/UserFiles/13-GUIA_CLINICA_SOBRE_INFERTILIDAD_MASCULINA.pdf
8. Mallok A, Martínez Sánchez G, Flores Sánchez RM, Alonso Rodríguez CA. Relación entre indicadores clínicos del espermograma y variables redox en infertilidad masculina. Rev Cubana Far[Internet].2011[citado 12 Jul 2013]; 45(3):[aprox. 8 p.]. Disponible en: http://bvs.sld.cu/revistas/far/vol45_3_11/far06311.htm
9. Padrón RS. Epidemiología de la infertilidad en Cuba. REVCOG. 1996; 6(3): 80-4.

10. Padrón RS, Hernández AJ, Más J, Valdés F, Seuc A. Causas de discontinuación del seguimiento de las parejas infértiles y su relación con el diagnóstico y el estado de la fertilidad. Rev Cubana Endocrinol.1997; 8(3):208-16.
11. Rojas Quintana P, Medina Tío DM, Torres Ajá L. Infertilidad. Medisur[Internet]. 2011[citado 12 Jun 2016]; 9(4):[aprox. 8 p.]. Disponible en: <http://www.medisur.sld.cu/index.php/medisur/article/view/1692/7340#>
12. Marquetti Hernández A, Cordero Sánchez T. Vimang: efectos antioxidantes in vitro e in vivo. Rev Cubana Invest Biomed[Internet]. 2007[citado 1 Jul 2013]; 26(1):[aprox. 9 p.]. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-03002007000100006&lng=es
13. Monzón J, Martín Benito JL, Álvarez Múgica M, García Rodríguez J, Fernández Gómez JM, Viña Alonso L, et al. Infertilidad masculina. SEMERGEN [Internet].2006 [citado 12 Jun 2016];32(5):223-32. Disponible en: <http://www.elsevier.es/es-revista-semergen-medicina-familia-40-pdf-13089381-S300>
14. Silva J, Jefferson L, Rechkemmer A, Allemant J. Diagnóstico y tratamiento de la infertilidad masculina. Ginecol Obstet[Internet]. 2001[citado 12 Jun 2016];47(3):144-157. Disponible en: <http://www.spog.org.pe/web/revista/index.php/RPGO/article/download/489/456>
15. Alba Zayas LE, Monzón Benitez G, Peláez Yanes LA, Quintero Pérez Y. Papel del estrés oxidativo en la infertilidad masculina. Rev Cubana Invest Bioméd. 2000; 19(3):202-205.
16. Vicenta Paparella C, Beatriz Pavesi A, Néstor Feldman R, Reina Bouvet B. Importancia de la evaluación del estrés oxidativo en el semen humano. Arch Med Interna[Internet]. 2015[citado 12 Jun 2016]; 37(1):07-14. Disponible en: http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?pid=S1688-423X2015000100002&script=sci_arttext&tlng=pt
17. Rodríguez Pendás BV, Santana Pérez F, Domínguez Alonso E, Nurquez Guerra B, Reyes Rodríguez H. Leucocitos seminales y calidad espermática de hombres en estudio de infertilidad. Rev Cubana Endocrinol [Internet]. 2016 Abr [citado 12 Jul 2016] ; 27(1):[aprox. 8 p.].Disponible en:

http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1561-29532016000100003&lng=es

18. Kothandaraman N, Agarwal A, Abu-Elmagd M, Al- Qahtani MH. Pathogenic landscape of idiopathic male infertility: new insight towards its regulatory networks. NPJ Genomic Med[Internet].2016[citado 8 Ago 2016];1:16023. Disponible en: <http://www.nature.com/articles/npjgenmed201623>
19. Krausz C, Escamilla AR, Chianese C. Genetics of male infertility: from research to clinic. Reproduction[Internet].2015[citado 11 May 2016];150 (5): R159-74. Disponible en: <https://www.clinicalkey.es/#!/content/medline/2-s2.0-26447148>
20. Ganza AL, Whitehouse MC, Lee JA, McGovern PG, Bar-Chama N, Copperman AB, et al. Male factor infertility and aneuploidy: do couples with male factor infertility have a lower rate of euploid embryos. Fertility Sterility[Internet]. 2016[citado 12 Jun 2016];106(3):e226-e227. Disponible en: <https://www.clinicalkey.es/#!/content/journal/1-s2.0-S0015028216620691>
21. Eggers E, DeBoer KD, Van Den Bergen J, Gordon L, White SJ, Jamsai D, et al. Copy number variation associated with meiotic arrest in idiopathic male infertility. Fertil Steril[Internet].2015[citado 4 Feb 2016];103(1):214-219. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0015028214022079>
22. Zalata AA, Mokhtar N, Atwa A, Khaled M, Shaker OG. The Role of Protamine 2 Gene Expression and Caspase 9 Activity in Male Infertility. J Urol[Internet].2016[citado 12 Jun 2016]; 195(3):796-800. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26392304>
23. Huang N, Wen Y, Guo X, Li Z, Dai J, Ni B, et al. A Screen for Genomic Disorders of Infertility Identifies MAST2 Duplications Associated with Nonobstructive Azoospermia in Humans. Biol Reprod[Internet].2015[citado 12 Jun 2016]; 93(3):61. Disponible en: <http://www.biolreprod.org/content/early/2015/07/16/biolreprod.115.131185.full.pdf>
24. Goldstein M. Surgical Management of Male Infertility. Campbell-Walsh Urology[Internet].2016[citado 4 ago 2016]; Cap 25: 580-611.e4. Disponible en: <https://www.clinicalkey.es/#!/content/book/3-s2.0-B978145577567500025X>

25. Garg H, Kumar R. Empirical Drug Therapy for Idiopathic Male Infertility: What is the New Evidence?. Urol[Internet].2015[citado 12 Abr 2016];86(6): 1065–1075. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0090429515007141>
26. Vinay JI, Valdevenito R, Palma C, Lecaros N, Gallegos I, Vantman D, et al. Azoospermia y fertilización asistida: Rol de la histología testicular en el éxito de icsi. Rev Chil Urol[Internet]. 2013[Internet]; 78(2):[aprox. 7 p.]. Disponible en: www.revistachilenadeurologia.cl/azoospermia-y-fertilizacion-asistida-rol-de-la-histologia-testicular-en-el-exito-de-icsi/
27. Barak S, Gordon Baker HW. Clinical Management of Male Infertility . Endocrinol Adult Pediatr [Internet].2016[citado 12 Ago 2016]; Chap 141. p. 2431-2455.e4. Disponible en: <https://www.clinicalkey.es/#!/content/book/3-s2.0-B9780323189071001414>
28. Swerdloff RS, Wang C. The Testis and Male Hypogonadism, Infertility, and Sexual. Goldman- Cecil Medicine[Internet].2013[citado 12 Feb 2016]; Cap 234. p. 1568-1579.e2. Disponible en: <https://www.clinicalkey.es/#!/content/book/3-s2.0-B9781455750177002348>
29. Palma Ceppi C, Vilches Páez R, Cardemil F, Ceppi R, Reyes Osorio D, Moya Gonzalez F, et al. Comparación entre los efectos de la varicocelelectomía microquirúrgica subinguinal bilateral vs la unilateral en los parámetros seminales. Rev Chil Urol[Internet].2013[citado 12 Jun 2015]; 78(2): 66-70. Disponible en: <http://bases.bireme.br/cgi-bin/wxislind.exe/iah/online/?IisScript=iah/iah.xis&src=google&base=LILACS&lang=p&nextAction=lnk&exprSearch=774059&indexSearch=ID>
30. Benedetti S, Tagliamonte MC, Catalani S, Primiterra M, Canestrari F, De Stefani S, et al. Differences in blood and semen oxidative status in fertile and infertile men, and their relationship with sperm quality. Reprod Biomed Online. 2012; 25(3):300-6.
31. Vani K, Kurakula M, Syed R, Alharbi K. Clinical relevance of vitamin C among lead-exposed infertile men. Genet Test Mol Biomarkers. 2012; 16(9):1001-6.
32. López Rivadeneyra E, Stone B, Navarro Martínez C, Mars Richard P. Impacto del ácido y su correlación con la reacción acrosomal, movilidad espermática, acridina

naranja y prueba de penetrancia en huveo de hímster. An Méd Asoc Méd Hosp ABC. 2001; 46(2):76-82.

33. The Simmet lecture: new horizons on an old landscape-oxidative stress, DNA damage and apoptosis in the male germ line. *Reprod Domest Anim.* 2012; 47(suppl 4):7-14.
34. Al-Damegh MA. Rat testicular impairment induced by electromagnetic radiation from a conventional cellular telephone and the protective effects of the antioxidants vitamins C and E. *Clinics (Sao Paulo)*. 2012; 67(7):785-92.
35. Zhao Y, Zhao H, Zhai X, Dai J, Jiang X, Wang G, et al. Effects of Zn deficiency, antioxidants, and low-dose radiation on diabetic oxidative damage and cell death in the testis. *Toxicol Mech Methods*. 2013; 23(1):42-7.
36. Benítez Zequeira DE. Vitaminas y oxidorreductasas antioxidantes: defensa ante el estrés oxidativo. *Rev Cubana Invest Biomed* [Internet]. 2006 [citado 12 Jul 2013]; 25(2): [aprox. 9 p.]. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S0864-03002006000200010&script=sci_arttext
37. Ballescá JL, Olivia Virgily R, Espinosa N, Corral JM. Efecto de la administración de un complejo de antioxidantes en pacientes afectados de astenoteratozoospermia idiopática. *Rev Internac Androl Salud Sex Rep*. 2012; 10(2):51-56.
38. Blanco Jm, cabo González JA. Evaluación de un compuesto de antioxidantes sobre los parámetros seminales de concentración, movilidad y morfología espermática en pacientes con oligoastenoteratozoospermia idiopática. *Rev Internac Androl: Salud Sex Rep*. 2011; 9(3):109-115.
39. Corral JM, Guimerá M, Alvarez Viajande R, Goicochea I, Molina A, Pérez M. Tratamiento antioxidante en la infertilidad masculina. *Annals d'Urol*. 2010; 4(35):123-129.
40. Rodríguez S, Giustiniano B, Abache E, Hurtado F. Tratamiento con ácido fólico y zinc en hombres subfértiles: servicio de fertilidad Maternidad. *Rev Obstet Ginecol Venezuela*. 2008; 68(3), 175-180.
41. Núñez Sellés AJ. Terapia antioxidante, estrés oxidativo y productos antioxidantes: retos y oportunidades. *Rev Cubana Salud Pública* [Internet]. 2011 [citado 12 May 2013]; 37(5): [aprox. 9 p.]. Disponible en:

http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-34662011000500013&lng=es.

42. Beltrán Núñez AE, Ledón Naranjo N, Romay Penabad C, Sironi M, Quintero Rodríguez G, Garrido Garrido Gabino et al . VIMANG® y mangiferina inhiben la expresión de ICAM-1 en células endoteliales estimuladas con citocinas proinflamatorias. Rev Cubana Invest Bioméd [Internet]. 2003 [citado 8 Abr 2013];22(3):164-172. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-03002003000300004&lng=es
43. Villegas Arias E. Vimang: Salud desde la naturaleza[Internet Blogs]. 2006[citado 12 Feb 2013]. [aprox. 4 pantallas]. Disponible en: <http://villegas12.blogspot.com/2006/09/vimang-salud-desde-la-naturaleza.html>
44. Trabajadores.cu. El Vimang –vida del mango[Internet]. 2014[citado 6 Jul 2015]. [aprox. 2 pantallas]. Disponible en: <http://vidatoxromania.ro/es/noticias/el-vimang-vida-del-mango/>
45. Formulario Nacional de Medicamentos. VIMANG[Internet]. © Infomed; 1999-2016[citado 5 Feb 2013]. [aprox, 4 pantallas]. Disponible en: <http://fnmedicamentos.sld.cu/index.php?P=FullRecord&ID=658>
46. Galdo Fernández A. Vimang, un antioxidante natural cubano[Internet].2005[citado 18 Nov 2012]. [aprox. 4 pantallas]. Disponible en: <http://www.sld.cu/saludvida/naturaltradicional/temas.php?idv=10540>
47. Gil del Valle L, Serrano López T, Calderón Fuentes O, Núñez Sánchez F, Tápanes Peraza RD, Pérez Avila J. Efecto del Vimang en pacientes VIH/sida. Rev Cubana Med Trop [Internet]. 2010 [citado 12 May 2013];62(3):200-206. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0375-07602010000300006&lng=es
48. Gil del Valle L, León OS, Pérez J, González, Milián LC, Guevara M. Characterization of oxidative stress in different clinical conditions, using redox indexes of diagnostic value. Biotecnol Aplicada[Internet]. 2012[citado 12 Mar 2013];29:175-183. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/bta/v29n3/bta04312.pdf>

49. Luczkiewicz P, Kokotkiewicz A, Dampc A, Luczkiewicz M. Mangiferin: A promising therapeutic agent for rheumatoid arthritis treatment. *Med Hypotheses*[Internet].2014[citado 21 Feb 2015]; 83(5): 570-574. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25204703>
50. López Mantecón AM, Garrido G, Delgado-Hernández R, Garrido-Suárez BB. Combination of *Mangifera indica* L. extract supplementation plus methotrexate in rheumatoid arthritis patients: a pilot study. *Phytother Res*[Internet]. 2014[citado 21 Feb 2015];28(8):1163-72. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25204703>
51. Cancino Badías L, Leiva González A, Garrido G, Cossío Ayala M, Prieto González E. Vimang: los efectos antígeno tóxico y modulador de las enzimas glutatión peroxidasa y glutatión S transferasa. *Rev Cubana Invest Bioméd* [Internet]. 2001 [citado 9 jul 2013];20(1):48-53. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-03002001000100011&lng=es.
52. Loy S, Simón R, Delgado R. VIMANG, un potencial protector de la peroxidación lipídica en lipoproteínas de baja densidad. *Rev Cubana Invest Bioméd* [Internet]. 2002 [citado 9 Jul 2013]; 21(3): 167-170. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-03002002000300004&lng=es
53. Rodríguez Hung AM, Ramires Quevedo Y, Crespo Mafrán MI, Ocaña Camacho CA, López Vantour AC. Effectiveness of the Vimang cream in the treatment of recurrent aphthous stomatitis. *MEDISAN* [Internet]. 2012 [citado 9 Jul 2013];16(5): 710-716. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S1029-30192012000500009&script=sci_arttext&lng=en

ANEXO 1

ACTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Yo: _____ de _____ años

Vecino de _____

CI: _____

He recibido suficiente información sobre la investigación que se realiza en Hospital Provincial “Dr. Antonio Luaces Iraola” en Ciego de Ávila, para la evaluar eficacia del Vimang® en el tratamiento de la Infertilidad Masculina Idiopática de pacientes atendidos en la consulta multidisciplinaria de fertilidad. Estoy conforme a participar en este estudio y responderé con honestidad todas las preguntas que me sean realizadas, me someteré voluntariamente a los exámenes complementarios correspondientes y cumpliré fielmente las recomendaciones terapéuticas indicadas por el médico, de esta manera contribuiré al desarrollo del mismo.

El Dr. _____ me explicó que todos mis datos son confidenciales y que mi nombre no será revelado, por lo que se me realizará una entrevista y un examen médico, además de otros análisis si se estiman necesarios.

Comprendo que mi participación en esta actividad es voluntaria y que puedo retirarme por decisión propia cuando lo desee, sin necesidad de expresar los motivos y sin que esto repercuta en mi atención especializada.

Para conocer cualquier información adicional acerca de la investigación y de mis derechos como participante puedo dirigirme al médico que me está atendiendo. Además, sé que otras personas participan en este estudio y que el mismo durará 2 años.

Para que así conste, firmamos en la fecha _____

Firma del Paciente

Firma del Investigador

ANEXO 2

Variantes de Tratamiento para los participantes en la Investigación.

Grupo Experimental	Grupo Control
<p>VIMANG®</p> <p>Administrar por vía oral 14ml de extracto acuoso (2%) 3 veces al día agitando el frasco antes de usar y alejado de las comidas (30 minutos antes) por 4 meses consecutivos.</p>	<p>VITAMINAS ANTIOXIDANTES</p> <p>Vitamina E: gragea de 100mg: administrar 2 grageas en la mañana y 2 grageas en la tarde 30 minutos antes de las comidas por un periodo de tratamiento de 4 meses.</p> <p>Vitamina C: gragea de 500mg: administrar 2 grageas diarias juntas después del desayuno por un periodo de tratamiento de 4 meses.</p> <p>Ácido fólico: gragea de 5mg : administrar 1 gragea diaria dosis única</p>

Aspectos farmacológicos de importancia:

- 1- Lugares de adquisición.
 - 2- Formas farmacéuticas.
 - 3- Dosis.
 - 4- Almacenamiento.
 - 5- Medidas para promover y garantizar que se respete la prescripción.
-

ANEXO 3

Cuaderno de Recogida de Datos en el Ensayo Clínico

Nombre y apellidos: _____

HC: _____ CI: _____

Edad cumplida en el momento del diagnóstico: _____ años

Color de la piel: Clara: _____ Oscura: _____

Hábitos tóxicos: Café: _____ Alcohol: _____ Tabaco: _____

Parámetros del Espermograma inicial:

- Volumen eyaculado: _____

- Concentración espermática: _____

- Movilidad: A _____ B _____ C _____ D _____

- Morfología: Normal: _____ Anormal: _____

- Leucocitos en el semen: SI _____ NO _____ Viabilidad: _____

Tratamiento:

Tratamiento recibido: _____

Fecha de Inicio del tratamiento: _____

Cambios en el seminograma después del tratamiento:

Parámetro	2 meses	4 meses
Volumen		
Concentración		
Movilidad	A _____ B _____ C _____ D _____	A _____ B _____ C _____ D _____
Viabilidad		
Morfología		

Reacciones adversas: NO _____ SI _____ ¿Cuál o cuáles?
