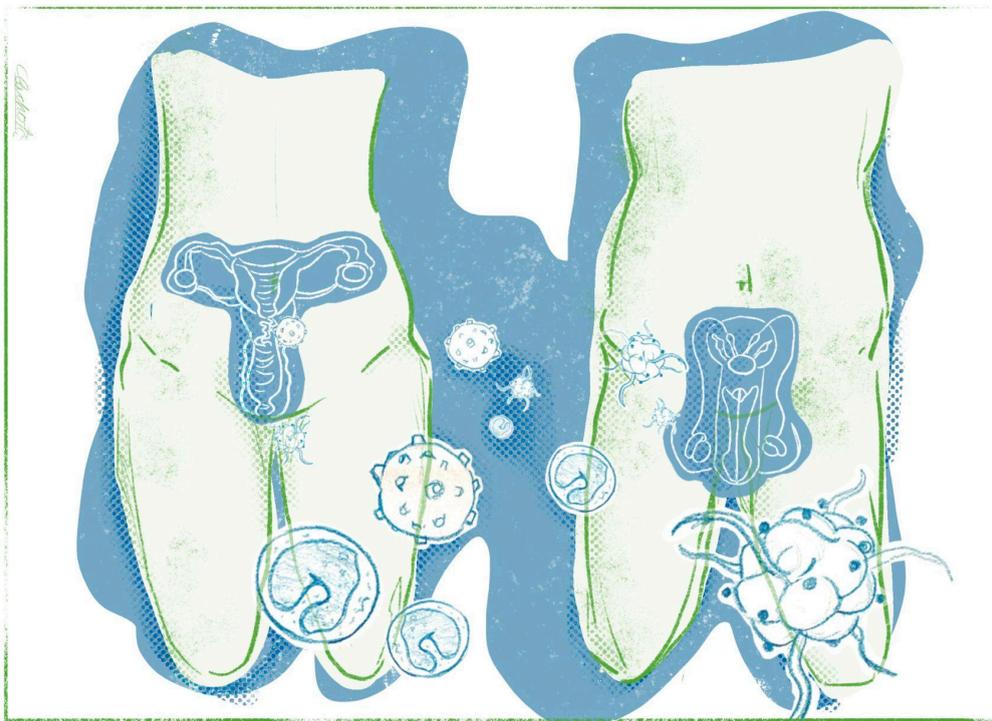


# "Impacto de la Inflamación en la Salud Reproductiva"

## "Impact of Inflammation on Reproductive Health"



Creado por Clara de Landecho Tallo, 2024

Trabajo de Fin de Grado

**MELANIA SUÁREZ MORALES**

Tutorizado por Paula Leticia Tejera Álvarez

Grado en Biología. Junio 2024

# Índice

<b>Abreviaturas.....</b>	<b>1</b>
<b>Resumen.....</b>	<b>2</b>
<b>Abstract.....</b>	<b>2</b>
<b>1.Introducción.....</b>	<b>3</b>
1.1. Fertilidad.....	3
1.2. Etiología de la infertilidad.....	4
1.3. Epidemiología.....	6
1.4. Inflamación y mecanismos de respuesta inflamatoria.....	6
1.5. Fases del proceso inflamatorio.....	8
1.6. Efectos de la inflamación en la fertilidad.....	9
1.7. Nutrición, microbiota y salud reproductiva.....	10
<b>2. Objetivos.....</b>	<b>12</b>
<b>3. Material y Métodos.....</b>	<b>12</b>
<b>4. Resultados y discusión.....</b>	<b>13</b>
<b>4.1. Asociación entre la inflamación y las principales enfermedades que influyen en la salud reproductiva.....</b>	<b>13</b>
4.1.1. Infertilidad femenina.....	13
4.1.1.1. Endometriosis.....	13
4.1.1.2. Síndrome de ovario poliquístico (SOP).....	16
4.1.1.3. Anomalías ovulatorias.....	19
4.1.2. Infertilidad masculina.....	20
4.1.2.1. Varicocele y leucocitospermia.....	20
<b>4.2. Tratamientos antiinflamatorios.....</b>	<b>22</b>
<b>5. Conclusiones.....</b>	<b>24</b>
<b>6. Conclusions.....</b>	<b>24</b>
<b>7. Bibliografía.....</b>	<b>26</b>

# Abreviaturas

- **ASRM:** Sociedad Americana de Medicina Reproductiva (del inglés: American Society for Reproductive Medicine)
- **PRR:** Receptores de reconocimiento de patrones (del inglés: Pattern-recognition receptors)
- **TLR:** Receptores tipo Toll (del inglés: Toll-like receptors)
- **PAMP:** Patrones moleculares asociados a patógenos (del inglés: Pathogen-associated molecular patterns)
- **DAMP:** Patrones moleculares asociados al peligro (del inglés: Danger-associated molecular patterns)
- **ROS:** Especies reactivas de oxígeno (del inglés: Reactive oxygen species)
- **RNS:** Especies reactivas de nitrógeno (del inglés: Reactive nitrogen species)
- **SOP:** Síndrome ovario poliquístico
- **FIV:** Fertilización in vitro
- **IMC:** Índice de masa corporal
- **LH:** Hormona luteinizante (del inglés: Luteinizing hormone)
- **ROD:** Respuesta ovárica deficiente

# Resumen

La infertilidad se define como la incapacidad de una pareja para lograr un embarazo tras un año manteniendo relaciones sexuales sin protección. Aunque la inflamación desempeña un papel fundamental en los procesos fisiológicos reproductivos, tanto femeninos como masculinos, una inflamación desmedida o crónica puede acarrear consecuencias adversas para la salud reproductiva. En este trabajo se ha llevado a cabo una revisión exhaustiva sobre el papel que desempeña la respuesta inflamatoria en la salud reproductiva, así como sobre los mediadores proinflamatorios que contribuyen al desarrollo de patologías que afectan a la fertilidad, como la endometriosis en las mujeres o el varicocele en el caso de los hombres. Asimismo, se exploraron diferentes estrategias terapéuticas antiinflamatorias no farmacológicas, dirigidas a mitigar los síntomas y/o detener la evolución natural de dichas patologías. Se concluyó que las patologías reproductivas estudiadas, pueden ser causadas por una activación excesiva de las vías inflamatorias ocasionando infertilidad. Entre las aproximaciones terapéuticas no farmacológicas evaluadas, dirigidas a disminuir la respuesta inflamatoria y mejorar la fertilidad, destacaron una dieta equilibrada rica en ácidos grasos poliinsaturados omega-3 y omega-6, y vitaminas C y E, además de alimentos antioxidantes, junto con la práctica de ejercicio físico.

**Palabras clave:** respuesta inflamatoria, infertilidad, patologías reproductivas, tratamientos antiinflamatorios.

# Abstract

Infertility is defined as a couple's inability to achieve pregnancy after one year of unprotected sex. Although inflammation plays a key role in both female and male reproductive physiological processes, excessive or chronic inflammation can adversely impact reproductive health. The current study seeks to be a comprehensive review of the role of the inflammatory response in reproductive health, and the contribution of proinflammatory mediators to the development of pathologies that impact fertility, such as endometriosis in women and varicocele in men. Different non-pharmacologic anti-inflammatory strategies aimed at mitigating the symptoms and evolution of these pathologies were also explored. It was concluded that reproductive disorders may be caused by excessive activation of inflammatory pathways leading to infertility. Non-pharmacological therapeutic approaches aimed at

modulating inflammatory response and improving fertility included a balanced diet rich in omega-3, omega-6, and vitamins C and E, as well as antioxidant foods, together with physical exercise.

**Keywords:** inflammatory response, infertility, reproductive pathologies, anti-inflammatory strategies.

# 1. Introducción

## 1.1. Fertilidad

El concepto de fertilidad se refiere a la probabilidad de concepción que tiene una pareja durante un ciclo menstrual específico (Fuentes, 2010). De acuerdo con la Sociedad Americana de Medicina Reproductiva (ASRM, del inglés: Society of Reproductive Medicine), la infertilidad en mujeres se define como la inhabilidad para lograr un embarazo después de un periodo de al menos 12 meses para mujeres menores de 35 años, o de seis meses para aquellas mayores de esta edad, siempre y cuando hayan mantenido relaciones sexuales regulares sin emplear métodos anticonceptivos (Walker y Tobler, 2022). Aproximadamente, una de cada seis parejas en el mundo se enfrenta al común desafío de no poder concebir (Brugo-Olmedo *et al.*, 2003). En el estudio de Walker y Tobler (2022), se reveló que la probabilidad de concepción es del 25% en los primeros tres meses de relaciones sexuales sin protección, disminuyendo al 15% durante los nueve meses siguientes. Estas investigaciones han resultado fundamentales para el establecimiento de los criterios empleados por la ASRM en la evaluación de la infertilidad en parejas.

Es fundamental comprender las distinciones entre los términos “infertilidad” y esterilidad”. La infertilidad denota una reducción en la capacidad de concebir, lo que ha llevado a la creciente adopción del término “subfertilidad”. Este último se refiere a una condición en la cual la capacidad reproductiva se encuentra por debajo de un umbral óptimo. Por ende, podemos definir la subfertilidad como la capacidad de lograr un embarazo sin intervención médica, pero tras un periodo de tiempo mayor de la habitual. Por otra parte, la esterilidad se define como la inhabilidad tanto del hombre como de la mujer para concebir sin reproducción asistida, y representa un desafío significativo para la salud reproductiva en todo el mundo. Esta condición se divide en esterilidad primaria y secundaria. La esterilidad primaria ocurre cuando una pareja, después de un año de mantener relaciones sexuales sin

usar métodos anticonceptivos y con el objetivo explícito de tener hijos, no logra concebir. Por otro lado, la esterilidad secundaria se presenta cuando, después de haber tenido un embarazo previo, la pareja no logra concebir nuevamente tras dos años o más de intentarlo. De manera similar, también podemos distinguir dos tipos de infertilidad. La infertilidad primaria se manifiesta cuando una pareja logra una gestación, pero no puede completarla con éxito, posiblemente debido a abortos, pérdidas repetidas de la gestación u otros factores. Por el contrario, la infertilidad secundaria describe la situación en la cual, después de haber dado a luz al menos a un hijo vivo, la pareja enfrenta dificultades para concebir y llevar a término un nuevo embarazo (Alvarez-Diaz, 2007).

## **1.2. Etiología de la infertilidad**

Uno de los principales factores a evaluar en una pareja que se enfrenta a problemas de fertilidad es la edad de la mujer. El deseo de concebir a los 40 años no solo conlleva una disminuida probabilidad de éxito, sino también un incremento en el riesgo de complicaciones maternas durante el embarazo, tales como hipertensión o diabetes, así como anomalías cromosómicas fetales y pérdidas gestacionales. La disminución en la fertilidad femenina se inicia alrededor de los 30 años y se vuelve más pronunciada hacia los 40 años (Fuentes, 2010). La probabilidad de concebir con esta edad es aproximadamente la mitad de la de mujeres más jóvenes, mientras que la incidencia de abortos espontáneos se duplica o incluso triplica (Brugo-Olmedo, 2003). La capacidad reproductiva de la mujer guarda una estrecha relación con la cantidad de ovocitos presentes simultáneamente en ambos ovarios en varios momentos en la vida de la mujer. Se ha determinado que, al nacer, las mujeres tienen entre 1 y 2 millones de óvulos. Para el inicio de la pubertad este número disminuye a 300.000-500.000 óvulos, y tras alcanzar la madurez sexual el número de folículos ováricos (estructuras responsables del desarrollo de los óvulos) disminuye gradualmente hasta alcanzar los 25.000 folículos a los 37 años. Finalmente, al llegar a los 51 años, queda un remanente de aproximadamente 1000 folículos (Fuentes, 2010).

Además, destacan los antecedentes de enfermedad inflamatoria pélvica, causante de daños en las trompas de Falopio, útero y los tejidos circundantes. Esta problemática resulta del aumento de infecciones de transmisión sexual, los trastornos ovulatorios asociados con la obesidad y el bajo peso extremo, así como de los hábitos nocivos como el tabaquismo (Ramirez Moran *et al.*, 2019). En un análisis de estudios epidemiológicos llevados a cabo a

finales de la década de 1980, se observó que la incidencia de infertilidad entre mujeres fumadoras era del 21% (Ruiz Salguero, 2001).

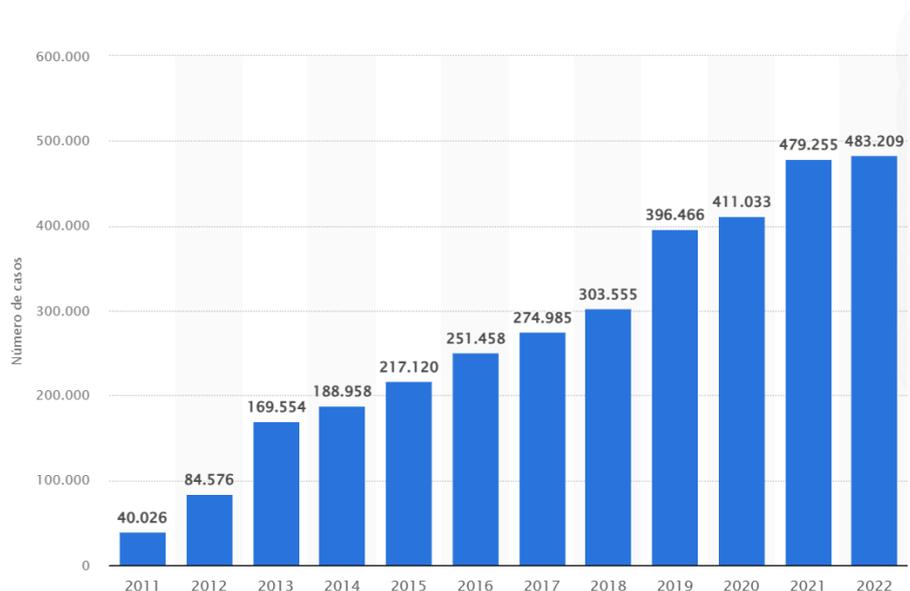
Con respecto a la edad del hombre, se ha observado que en los mayores de 50 años existe una probabilidad de entre un 23-38% menos para concebir un hijo con sus parejas con respecto a los menores de 30 años. En términos generales, la edad avanzada en el hombre se ha correlacionado con una disminución de la motilidad espermática, una reducción en el volumen seminal, un incremento en el tiempo requerido para lograr la concepción, y una tasa elevada de abortos (Fuentes, 2010). Para determinar las causas de la infertilidad se debe llevar a cabo un análisis del semen y examinar características tales como el volumen y la concentración espermática, así como la motilidad y morfología de los espermatozoides. Se reconoce que diversas condiciones pueden causar cambios en la calidad y cantidad de los espermatozoides en la muestra, como el varicocele, infecciones genitales, traumas, intervenciones quirúrgicas, disfunciones genéticas, exposición a sustancias tóxicas y tratamientos como la quimioterapia (Brugo-Olmedo, 2003).

Las causas de infertilidad más comúnmente identificadas, tanto en mujeres como en hombres, podrían ser resultado de diversos factores. Entre estos, aquellos que se presentan con mayor frecuencia se corresponden con trastornos ovulatorios (25%), endometriosis (15%), adherencias pélvicas (12%), obstrucción tubárica (11%), otras anomalías tubáricas/uterinas (10%), factor espermomigración (ascenso de los espermatozoides entre el moco cervical del cuello uterino hasta llegar a las trompas después de una relación sexual sin protección) (10%), infertilidad inexplicable (10%) e hiperprolactinemia (nivel anormalmente alto de prolactina en sangre) (7%) (Walker y Tobler, 2022; Brugo-Olmedo *et al.*, 2003).

Es importante señalar por otro lado, los cambios significativos que se han venido experimentando en el enfoque de la infertilidad. En primer lugar, la implementación de tecnologías de reproducción asistida ha permitido una mayor comprensión de los procesos reproductivos fundamentales. En segundo lugar, se han observado cambios en la composición sociodemográfica, como un aumento en el número de mujeres mayores de 35 años que buscan concebir, resultado del retraso en el matrimonio y la maternidad. Por último, el progreso en el campo de la biología molecular y la genética ha permitido avanzar en el estudio y diagnóstico en el caso de parejas que anteriormente se consideraban “infértiles sin explicación” (Brugo-Olmedo, 2003).

### 1.3. Epidemiología

Según la Organización Mundial de la Salud la tasa de infertilidad en el mundo se encuentra entre el 10% y el 17%. Esto la convierte en una de las enfermedades más frecuentes entre las personas de 20 y 45 años. En el caso concreto de España, se calcula que alrededor de una de cada seis parejas en edad reproductiva se enfrentan a dificultades para concebir, o lo que es lo mismo, la infertilidad afecta al 15-20% de las parejas en España (**Figura 1**) (Sociedad Española de Fertilidad, 2024).

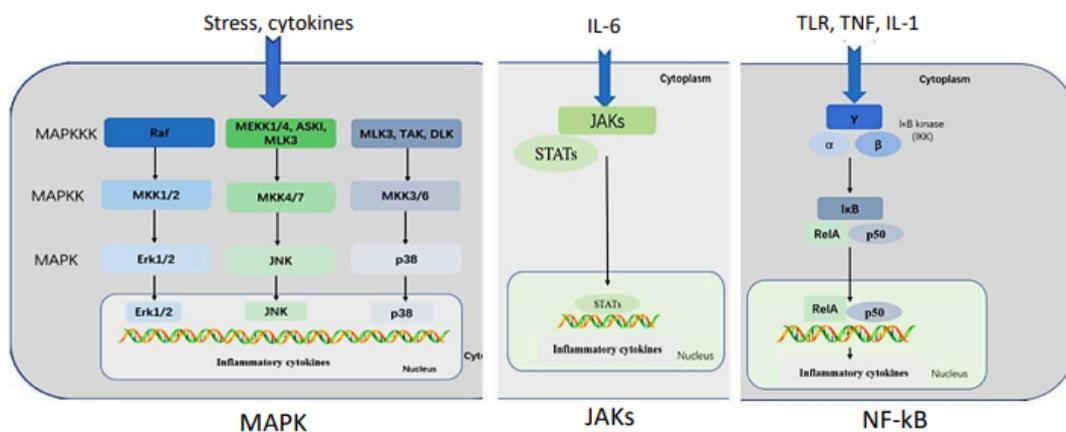


**Figura 1:** Evolución anual del número de casos de infertilidad en España de 2011 a 2022. Se observa un incremento de hasta diez veces en los casos de infertilidad en España entre los años 2011 y 2022 (extraído de Statista, 2024).

### 1.4. Inflamación y mecanismos de respuesta inflamatoria

La inflamación puede definirse como una reacción defensiva, inherente al sistema inmunológico del cuerpo, que se desencadena ante una lesión celular y la pérdida de la homeostasis provocada por agentes infecciosos, así como por daños físicos o químicos y estrés metabólico (Wendie, 2004; García-Casal y Pons-García, 2014). El sistema inmunitario innato se enfoca en reconocer estructuras conservadas llamadas patrones moleculares asociados a patógenos (PAMP, del inglés: pathogen-associated molecular patterns), que inician la inflamación al activar receptores de reconocimiento de patrones (PRR del inglés: pattern-recognition receptors). Estos receptores también detectan señales de daño celular

conocidas como patrones moleculares asociados al peligro (DAMP del inglés: danger-associated molecular patterns), perpetuando la inflamación. Los PRR incluyen familias de receptores tales como TLR (receptores tipo Toll, del inglés: toll-like receptors), cuya composición química está basada en un dominio de oligomerización por unión de nucleótidos; NLR, (del inglés: NOD-like receptors); RLR (receptores tipo RIG-I, del inglés: RIG-I-like receptors); CLR (receptores de lectina tipo C, del inglés: C-type lectin receptors), y RAGE (receptor de productos de glicosilación avanzada, del inglés: receptor for advanced glycation endproducts). Los TLR son cruciales para identificar patógenos y desencadenar respuestas inflamatorias. La señalización de PAMP y DAMP involucra MYD88 (factor de diferenciación) y culmina en la activación de factores de transcripción, destacando las similitudes en las respuestas inflamatorias infecciosas y no infecciosas. En consecuencia, la respuesta inflamatoria representa un proceso de reparación e inicia la activación sincronizada de diversas rutas de señalización, típicamente las vías NF- $\kappa$ B, MAPK y JAK-STAT (**Figura 2**) (Chen *et al.*, 2018), que posibilita una recuperación o regeneración del propio tejido afectado (García-Casal y Pons-García, 2014). La ausencia de este mecanismo fisiológico implica la propagación incontrolada de infecciones, la perpetuación de la cicatrización incompleta de las heridas y la aparición continua de lesiones supurativas en los órganos afectados (Regal *et al.*, 2015).



**Figura 2:** Vías de señalización MAPK, JAKs y NF- $\kappa$ B (modificado de Chen *et al.*, 2018).

Varios elementos desempeñan un papel crucial durante el proceso de reparación, entre ellos componentes del plasma, las células circulantes (neutrófilos, monocitos, eosinófilos, basófilos y linfocitos) y las células endoteliales, así como los constituyentes celulares (mastocitos, fibroblastos y macrófagos) y extracelulares (colágeno, elastina, glicoproteínas de adhesión como la fibronectina, laminina, colágeno no fibrilar, tenascina y proteoglicanos) del

tejido conjuntivo (Regal *et al.*, 2015). Estos elementos participan activamente en el proceso de reparación tisular. Además, los fibroblastos, las células del epitelio y las células musculares lisas, también juegan un papel crucial en intensificar la respuesta inflamatoria y detener la manifestación de la enfermedad (García-Casal y Pons-García, 2014). Con el fin de remediar los daños y dar lugar a la eliminación del patógeno, se produce un aumento en la síntesis de una variedad de proteínas inflamatorias como las citocinas (IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$ , entre otras), que controlan la multiplicación de células, su desarrollo especializado, su capacidad de sobrevivir y su muerte programada (Boots y Jungheim, 2015). Junto con el aumento en la síntesis de citocinas se produce también un aumento en la síntesis de la enzima COX-2, la cual es esencial para generar eicosanoides inflamatorios como las prostaglandinas (Ferrazzi y Sears, 2015), así como también de quimiocinas y factores de crecimiento (Jabbour *et al.*, 2009).

## **1.5. Fases del proceso inflamatorio**

En el proceso inflamatorio se puede distinguir una fase aguda, que se presenta en respuesta al daño tisular o agente infeccioso. Este evento desencadena una activación celular y la liberación de mediadores químicos, provenientes del propio plasma (García-Casal y Pons-García 2014). Asimismo, entre los signos que pueden manifestarse en el organismo durante la etapa aguda del proceso inflamatorio se encuentran la secreción de líquido y de proteínas plasmáticas en el lugar de lesión o infección, causando edema e hinchazón, calor, enrojecimiento y dolor (Regal *et al.*, 2015).

Una vez que el agente externo es suprimido y el daño tisular es reparado, se inicia el proceso de finalización de la respuesta inflamatoria, el cual es necesario para que el daño no se expanda al resto de tejidos no afectados. Este proceso, conocido como “resolución de la inflamación”, es característico de procesos inflamatorios con evolución relativamente breve (García-Casal y Pons-García, 2014). Sin embargo, cuando la infección o el daño persisten durante períodos prolongados, el proceso inflamatorio se cronifica, originando destrucción en algunos tejidos y órganos incluido el sistema reproductivo (Zavatta *et al.*, 2022), favoreciendo la proliferación de los vasos sanguíneos, la fibrosis y la necrosis tisular (Wendie, 2004). Cada vez se reconoce más ampliamente que muchos procesos reproductivos normales exhiben indicadores típicos de inflamación. Estos procesos abarcan la ovulación, la menstruación, la

implantación del embrión y el parto en las mujeres, así como la generación y eyaculación de espermatozoides por parte del hombre (Jabbour *et al.*, 2009; Ojo *et al.*, 2023).

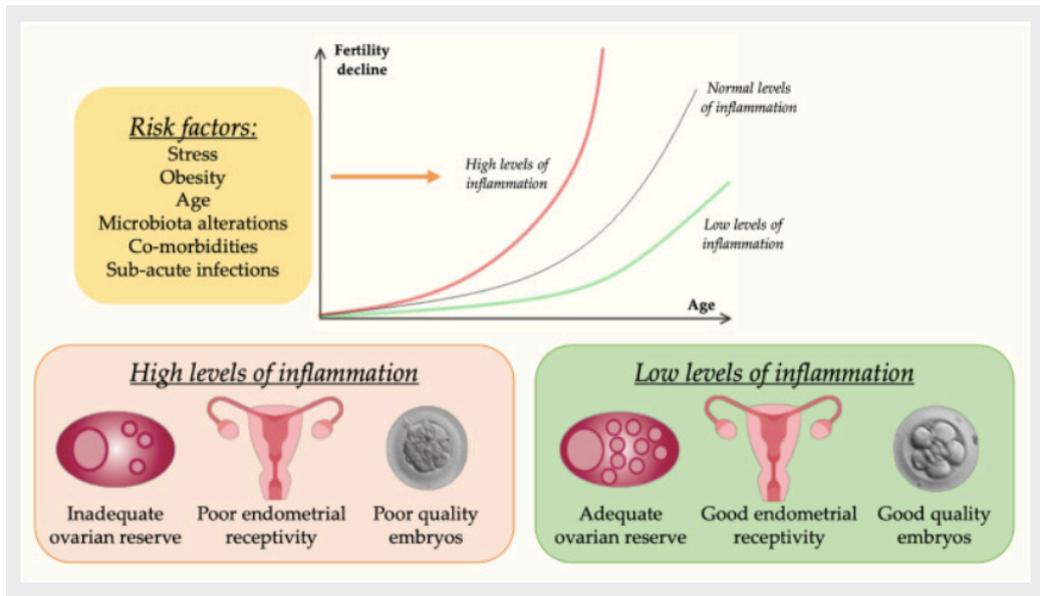
## **1.6. Efectos de la inflamación en la fertilidad**

Durante la vida de la mujer, la inflamación desempeña un papel importante en múltiples procesos biológicos, incluyendo la ovulación, el ciclo menstrual, la fertilidad, el embarazo y, por último, la transición a la menopausia. Factores como el estilo de vida, la dieta, la microbiota, los factores medioambientales, así como la presencia de enfermedades cardiovasculares, metabólicas o autoinmunes, pueden derivar en el desarrollo de una respuesta inflamatoria excesiva y prolongada en el tiempo con importantes consecuencias en la salud reproductiva (**Figura 3**) (Zabatta *et al.*, 2022).

Según diversos estudios, el estrés oxidativo que implica un desequilibrio entre prooxidantes como las especies reactivas de oxígeno (ROS del inglés: reactive oxygen species), las especies reactivas de nitrógeno (RNS del inglés: reactive nitrogen species) y los antioxidantes, emerge como uno de los factores primordiales que se manifiestan durante una lesión inflamatoria en el tracto reproductivo. En los hombres, este fenómeno ha sido asociado a daños y defectos a los espermatozoides, fragmentación del ADN espermático y posibles casos de varicocele y torsión testicular, mientras que en las mujeres el estrés oxidativo es un factor desencadenante en el desarrollo del síndrome ovario poliquístico (SOP), la insuficiencia ovárica prematura y la endometriosis (Ojo *et al.*, 2023). Por otro lado, el proceso de envejecimiento es un fenómeno biológico complejo que resulta de la interacción de múltiples factores tanto internos como externos. Este proceso conduce naturalmente a la degeneración de las estructuras corporales, al deterioro funcional y a una pérdida gradual de la capacidad de adaptación y resistencia. El envejecimiento también se relaciona con cambios progresivos en la respuesta del sistema inmunitario, conocidos como inmunosenescencia, caracterizados por una disminución en la actividad de ciertas células como los macrófagos y neutrófilos, acompañada por un aumento en la producción de citoquinas proinflamatorias (Zabatta *et al.*, 2022).

Independientemente de la causa, los niveles elevados de inflamación tienen consecuencias importantes en la salud reproductiva, pudiendo acelerar la aparición de una insuficiencia ovárica prematura (IOP), así como generar embriones de mala calidad y una

mala receptividad endometrial, lo que puede afectar negativamente los resultados de tratamientos como la fertilización in vitro (FIV) (Zabatta *et al.*,2022) (**Figura 3**).



**Figura 3:** Efectos de los niveles de inflamación sobre la salud reproductiva femenina (extraído de Zabatta *et al.*, 2022).

## 1.7. Nutrición, microbiota y salud reproductiva

Durante la última década, varios especialistas resaltan que el modo de vida y el entorno tienen un efecto significativo en la salud reproductiva. Factores como el consumo de alcohol y caféina, el tabaquismo, los patrones alimenticios, la exposición a pesticidas y sustancias disruptoras endocrinas parecen influir considerablemente en nuestra capacidad reproductiva. Además, la alimentación ha sido vinculada al desarrollo de diversas condiciones, y cada vez hay más evidencia que sugiere una conexión recíproca entre la alimentación y la fertilidad femenina. La ingesta inadecuada de alimentos, que resulta en un desequilibrio calórico, contribuye al peso corporal anormal. Varios estudios han revelado cómo el índice de masa corporal (IMC) muestra relación con padecer infertilidad: tanto las mujeres con bajo peso como las que tienen sobrepeso presentan un riesgo similar de infertilidad. Esto se debe a que un consumo insuficiente o excesivo de micro y macronutrientes, tales como carbohidratos, proteínas, vitaminas y minerales altera el equilibrio energético, el cual está directamente relacionado con el potencial reproductivo (Fabozzi *et al.*, 2021).

La obesidad representa un serio desafío para la salud pública a nivel global (Szczuko *et al.*, 2021), esta enfermedad no solo es capaz de causar desórdenes metabólicos, como la

diabetes tipo II y enfermedades cardiovasculares, sino que también se asocia con inflamación crónica tanto sistémica como específica en los tejidos, lo que afecta negativamente la capacidad reproductiva de las mujeres (Snider y Wood, 2019). La obesidad aumenta entre un 25% y un 37% el riesgo de aborto espontáneo en mujeres embarazadas en comparación con aquellas de peso normal. Además, las mujeres obesas muestran una menor respuesta a los tratamientos de fertilidad y presentan un mayor riesgo de aborto espontáneo prematuro después de la FIV, con una reducción del 20% en la tasa de nacidos vivos (Szczyko *et al.*, 2021). Asimismo, este desorden conduce a irregularidades en la forma de las mitocondrias, la disposición de estas estructuras en los ovocitos y el funcionamiento metabólico de los mismos, lo que finalmente repercute negativamente en su maduración (Szczyko *et al.*, 2021).

En el intestino se establece una relación simbiótica entre el microbioma, el revestimiento intestinal y el sistema inmunitario. Sin embargo, esta relación puede verse afectada en un estado de disbiosis intestinal provocado por influencias externas como la dieta y el uso de antibióticos. Este estado de disbiosis puede llegar a alterar la diversidad y cantidad de bacterias colonizadoras debido a cambios en las condiciones de crecimiento, estabilidad o muerte bacteriana (Snider y Wood, 2019). Una microbiota alterada ejerce una función significativa en las enfermedades crónicas humanas al intervenir como un actor y supervisor clave en el metabolismo y la respuesta inmune del organismo. Evidencias recientes apuntan a la contribución de una microbiota alterada en el surgimiento y avance de enfermedades reproductivas en la mujer, tales como la endometriosis (Guo y Zhang, 2024). De igual forma, una microbiota menos diversa ha sido relacionada con la presencia de ovarios poliquísticos en mujeres obesas. Estudios recientes sugieren además una relación entre la ausencia de microbios intestinales y el proceso de ovogénesis en *Drosophila melanogaster* (Snider y Wood, 2019).

En el transcurso de la vida de las personas, la inflamación y los malos hábitos como pueden ser el tabaquismo, el alcohol o incluso una mala dieta juegan un papel importante en varios procesos fisiológicos asociados con la fertilidad. En este estudio, se buscará profundizar en la relación existente entre inflamación y fertilidad, así como explorar las estrategias dirigidas a reducir esta inflamación y con ello a mejorar la salud reproductiva tanto en hombres como en mujeres.

## 2. Objetivos

Este trabajo de fin de grado es un estudio de investigación documental cuyo objetivo principal es el de recopilar y evaluar críticamente la información más actual en torno a la relación existente entre la inflamación y la fertilidad humana, explorando específicamente las implicaciones de la inflamación en la salud reproductiva tanto masculina como femenina. Se abordarán las principales enfermedades inflamatorias que afectan a la fertilidad, tales como la endometriosis, anomalías ovulatorias, síndrome de ovario poliquístico, varicocele y leucocitospermia. Finalmente, se propondrá una visión perspectiva incluyendo diversas estrategias antiinflamatorias dirigidas a la prevención y tratamiento de la infertilidad, con el objetivo de explorar nuevas posibilidades y recomendaciones para el abordaje clínico de estas condiciones.

## 3. Material y Métodos

Para cumplir con los objetivos del presente trabajo, se realizó una revisión bibliográfica exhaustiva de diversas publicaciones científicas que abordan la relación entre inflamación e infertilidad y el uso de estrategias antiinflamatorias dirigidas a la prevención y tratamiento de las principales patologías que afectan a la salud reproductiva femenina y masculina. La selección de las patologías que se tratarán en este trabajo (endometriosis, anomalías ovulatorias, síndrome de ovario poliquístico, varicocele y leucocitospermia) ha estado basada en su alta incidencia en la población y en la disponibilidad de numerosos tratamientos para su manejo, así como en su relevancia en la literatura científica.

Las publicaciones científicas consultadas fueron seleccionadas utilizando diferentes bases de datos tales como PubMed, Elsevier, Scopus, WOS (Web of Science), Punto Q y Google Scholar. Las estrategias de búsqueda de los artículos revisados se basó en el uso de palabras claves: “inflammation”, “female fertility”, “male fertility” , “endometriosis”, “PCOS”, “obesity”, “nutrition”, “antiinflammatory treatment”, “ovulatory anomalies”, “oxidative stress”. Además, teniendo en cuenta nuestros criterios de inclusión, se seleccionaron aquellos artículos publicados entre 2000 y 2024, escritos en inglés o español, y centrados en la salud reproductiva tanto femenina como masculina y en su relación con la inflamación. Sin embargo, aquellos artículos que carecían de acceso gratuito al texto

completo, o cuyo contenido no guardaba relevancia para el propósito de este estudio, fueron excluidos.

## **4. Resultados y discusión**

### **4.1. Asociación entre la inflamación y las principales enfermedades que influyen en la salud reproductiva**

#### **4.1.1. Infertilidad femenina**

##### ***4.1.1.1. Endometriosis***

La endometriosis es una condición inflamatoria crónica que suele empeorar con el tiempo (Schwartz *et al.*, 2017). Se caracteriza por la aparición de tejido endometrial, incluyendo estroma y glándulas, en lugares fuera del útero o endometrio (Dai *et al.*, 2024; Frincu *et al.*, 2021). Esta afección puede alterar la estructura pélvica debido a la inflamación, la formación de adherencias y la cicatrización del tejido (Frincu *et al.*, 2021; Vaisi-Raygani y Asgari, 2021). Alrededor del 10% de las mujeres en edad reproductiva reciben el diagnóstico de endometriosis en todo el mundo, lo que equivale a aproximadamente 190 millones de mujeres afectadas, según datos de 2017 del Banco Mundial (Dai *et al.*, 2024). Se ha observado que entre el 30% y el 50% de las mujeres con endometriosis experimentan infertilidad. Por lo tanto, la endometriosis puede tener consecuencias negativas en la capacidad reproductiva de la mujer, afectando diferentes etapas del proceso de reproducción, tales como la formación de folículos, la ovulación, la fertilización, la implantación y el desarrollo embrionario. Además, la inflamación causada por la endometriosis puede reducir los niveles de progesterona y alterar la función del revestimiento uterino (Vaisi-Raygani y Asgari, 2021).

Investigaciones recientes sugieren que la endometriosis puede comenzar temprano en la vida de una mujer, y los dolores asociados pueden manifestarse por primera vez durante la adolescencia (Dai *et al.*, 2024). Los síntomas principales de la endometriosis incluyen dolor asociado con la menstruación, dolor durante las relaciones sexuales o dolor pélvico crónico. Además, pueden presentarse dismenorrea (dolor menstrual intenso) e infertilidad en los pacientes afectados (Schwartz *et al.*, 2017).

La endometriosis provoca cambios en la producción de citoquinas tales como el TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6 e IL-8 tanto a nivel local como en todo el cuerpo, así como una mayor concentración de macrófagos activados los cuales afectan la función principal del tejido endometrial, por lo que esta afección es conocida también como "peritonitis sin gérmenes" (Terzić *et al.*, 2021). Estos cambios en la producción de citoquinas están vinculados a una alteración genética que resulta en un aumento de sus niveles en el organismo. De esta forma, se ha demostrado que mujeres que presentan una variante genética específica, conocida como alelo IL-6-174 G, tienen una mayor incidencia de formación de endometriomas (Vaisi-Raygani y Asgari, 2021). Por otro lado, en el endometrio de las mujeres afectadas por endometriosis, se observa un aumento en la producción de una enzima llamada aromatasa p450, lo que modifica el equilibrio entre la progesterona y los estrógenos, fomentando así el crecimiento del tejido endometrial y desarrollo de la enfermedad (Frincu *et al.*, 2021).

Según el estudio propuesto por Schwartz *et al.* (2017), se ha establecido que la endometriosis disminuye la capacidad de gestación en las mujeres. Se descubrió que aquellas afectadas por endometriosis tienen una tasa de abortos espontáneos más alta, que alcanza el 29,1%, en comparación con aquellas que no padecen esta enfermedad. Entre las anormalidades asociadas a la capacidad de gestación en las mujeres con endometriosis se incluyen cambios en la producción local de hormonas esteroides, en el crecimiento celular, en la muerte celular programada, en la producción de proteínas señalizadoras (citocinas) y en la formación de nuevos vasos sanguíneos. Todas estas alteraciones podrían disminuir las probabilidades de que se logre un embarazo exitoso.

Hasta hace poco, se consideraba que la endometriosis era una enfermedad limitada al área pélvica, pero ahora se reconoce que es una condición que afecta a varios órganos del cuerpo, incluido el sistema cardiovascular. La endometriosis se asocia a un aumento del riesgo de enfermedades cardiovasculares debido principalmente a la inflamación generalizada asociada a esta condición (Martins *et al.*, 2022). Las mujeres con endometriosis suelen tener un estado de coagulación sanguínea aumentando, lo que puede ayudar a sanar las lesiones causadas por la endometriosis, pero también puede contribuir a la formación de coágulos sanguíneos y la acumulación de tejido cicatricial. La disfunción de los vasos sanguíneos está relacionada con una mayor producción de una sustancia llamada endotelina-1 (ET-1), que afecta la manera en que el cuerpo responde al dolor provocado por la endometriosis. Asimismo, la activación de NF-kB (mediador de enfermedades de afectadas al miocardio) no

solo está vinculada al desarrollo de enfermedades cardiovasculares, como la aterosclerosis, sino que también contribuye a la inflamación asociada a la endometriosis (Martins *et al.*, 2022). Cabe destacar que las mujeres jóvenes que sufren de trastornos inflamatorios a largo plazo como la endometriosis tienen un riesgo más alto de desarrollar enfermedad cardiovascular aterosclerótica (Taskin *et al.*, 2019).

Además de desencadenar problemas de ritmo cardíaco irregular, la inflamación crónica asociada a la endometriosis, puede derivar también en estrés oxidativo, lo que aumenta la generación de compuestos reactivos de oxígeno. A diferencia de otros quistes benignos, el líquido del quiste endometriósico es capaz de inducir estrés oxidativo en células viables y potencialmente causar daño al tejido sano. Este daño se ve reflejado en el análisis molecular comparativo de Bonavina y Taylor (2022), donde se observó un aumento en la concentración de hierro en el líquido folicular de los folículos en contacto con el endometrioma en comparación con el ovario sano contralateral. Por lo tanto, la liberación de este contenido tóxico en el parénquima ovárico adyacente puede conducir a estrés oxidativo, fibrosis, metaplasia de células musculares lisas, así como de una reducción de la maduración folicular. De igual forma, esto puede contribuir a la lesión del revestimiento abdominal al promover la adhesión entre las células endometriales que se encuentran fuera de lugar. En el caso de mujeres con endometriosis, las células de la granulosa, que forman parte del tejido ovárico, muestra daño en su ADN debido al estrés oxidativo, lo que se traduce a un mayor número de cuerpos apoptóticos, un signo de muerte celular programada (Ojo *et al.*, 2023; Okoth *et al.*, 2021).

El estudio realizado por Pantelis y colaboradores en 2021 sugiere que, aunque se ha observado que las mujeres con endometriosis tienden a tener un IMC bajo, la obesidad no previene la manifestación de esta enfermedad. De la misma forma, investigaciones recientes sugieren que un IMC elevado podría asociarse con un riesgo relativamente menor de desarrollar endometriosis (Yong y Weiyuan, 2017). Sin embargo, la obesidad conlleva una mayor exposición a ácidos grasos libres en exceso, los cuales afectan negativamente al proceso reproductivo al causar daño celular y una inflamación crónica de baja intensidad (Westerman y Kuhnt, 2022). Por otro lado, algunos expertos argumentan que el IMC no es una medida completa, ya que no tiene en cuenta muchos factores como la predisposición genética, la influencia familiar y de género en el sobrepeso (Pantelis *et al.*, 2021). A pesar de esto, otros proponen utilizar el IMC para clasificar diferentes subtipos de endometriosis

(Westerman y Kuhnt, 2022). Por otra parte, según descubrimientos recientes, en lo que respecta al riesgo de desarrollar diabetes tipo 2, se encontró que, en líneas generales, las mujeres con endometriosis no muestran una mayor propensión a padecer esta enfermedad. Sin embargo, dentro de subgrupos específicos identificados en el mismo estudio, en aquellos con un bajo riesgo de diabetes tipo 2 (mujeres sin historial de infertilidad o diabetes gestacional, y mujeres no obesas) se observó una asociación moderadamente elevada entre la endometriosis y el riesgo incrementado de diabetes tipo 2 (Farland *et al.*, 2021).

Asimismo, los resultados del estudio de Xholli *et al.*, (2023), indican que existe una relación dinámica entre la microbiota y la endometriosis. En este sentido, se postula que las alteraciones en la microbiota podrían incidir en el desarrollo y avance de la enfermedad, mientras que la presencia de endometriosis podría, a su vez, afectar la composición y función de la microbiota. De manera notable, las investigaciones han documentado un incremento significativo en los niveles de *Escherichia coli* en las muestras fecales de pacientes diagnosticadas con endometriosis. Estos hallazgos plantean la posibilidad de que la microbiota intestinal contribuye a la elevación de estrógenos, creando un entorno que favorezca la progresión de la endometriosis.

#### **4.1.1.2. Síndrome de ovario poliquístico (SOP)**

El síndrome de ovario poliquístico (SOP) se configura como un trastorno endocrino y metabólico de considerable prevalencia, afectando a una proporción significativa, aproximadamente del 6 al 20%, de las mujeres en edad reproductiva (Siddiqui *et al.*, 2022). Aunque diversos criterios de diagnóstico han sido propuestos, destacan los criterios de Rotterdam como los más integrales y ampliamente adoptados. Estos criterios establecen que, ante la presencia de disfunciones en dos de las tres características primordiales, tales como hiperandrogenismo, oligo/anovulación y morfología ovárica poliquística, se presume con alta probabilidad la presencia de SOP en la paciente evaluada (Hsieh *et al.*, 2021). La mayoría de los síntomas asociados al SOP suelen hacer su aparición en las etapas tempranas de la pubertad (Siddiqui *et al.*, 2022).

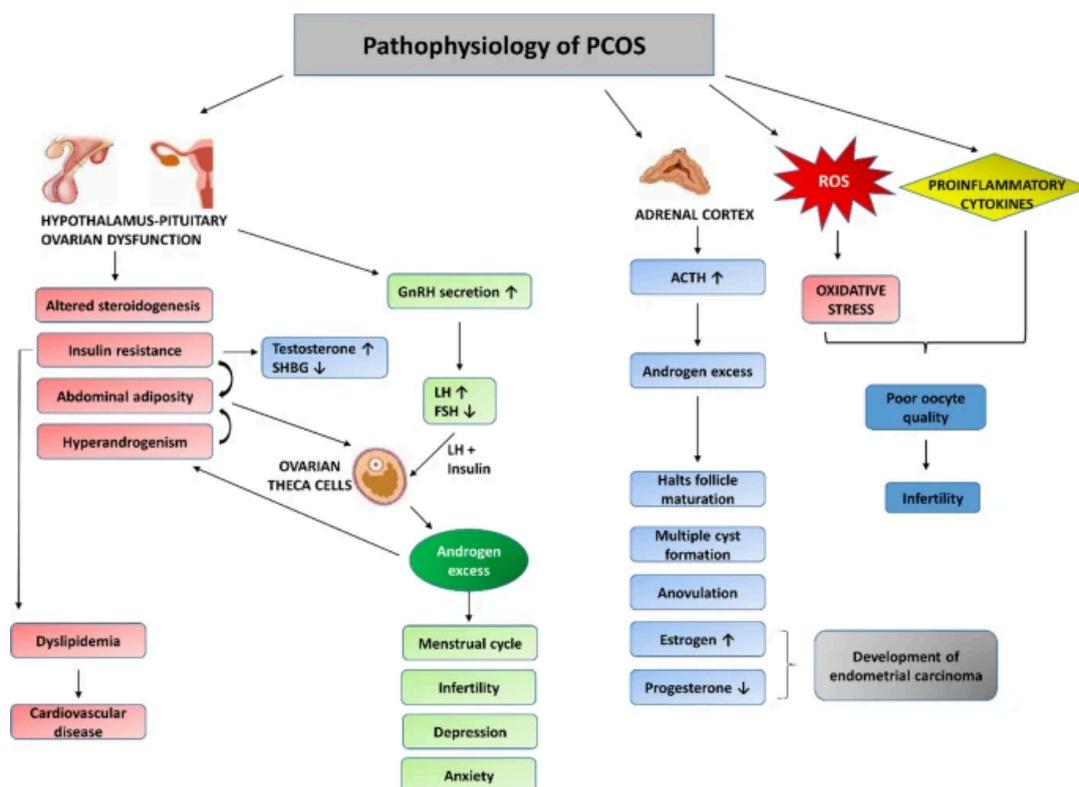
Los recién nacidos de mujeres con SOP tienen un mayor riesgo de complicaciones neonatales, incluida la mortalidad perinatal, la prematuridad y un mayor ingreso en la unidad de cuidados intensivos neonatales. Este aumento en la incidencia de complicaciones puede estar relacionado con las características alteradas de la placenta en pacientes con SOP, como

su peso, grosor, densidad y volumen reducidos, así como una forma más irregular (Vannuccini *et al.*, 2016).

En cuanto a los mecanismos fisiopatológicos que contribuyen al desarrollo del SOP, la persistente desregulación hormonal generada desde el hipotálamo, desencadena una sobreproducción de la hormona luteinizante (LH del inglés: luteinizing hormone), disminuyendo los niveles de la hormona folículo estimulante (FSH del inglés: follicle-stimulating hormone), ocasionando una alteración en el ciclo menstrual y en el desarrollo de los folículos ováricos y disminuyendo por tanto la ovulación. Además, este aumento de la LH junto a un aumento de insulina en sangre causa la síntesis defectuosa de andrógenos desde las células de la teca que rodea al folículo ovárico como la testosterona acompañada de niveles elevados de estrógenos y una deficiencia de progesterona. (Siddiqui *et al.*, 2022), que resultan en alteraciones del ciclo menstrual e infertilidad.

La adiposidad abdominal contribuye adicionalmente a la secreción de andrógenos, la hipoadiponectinemia, la liberación de citoquinas, el estrés oxidativo y la hiperinsulinemia. Estos factores están interrelacionados, formando un círculo vicioso que complica el tratamiento de SOP (Siddiqui *et al.*, 2022).

Por otra parte, debido al desequilibrio en la producción de cortisol que experimentan las mujeres con SOP, la hormona adrenocorticotrópica (ACTH del inglés: adrenocorticotropic hormone) se secreta en exceso, lo que resulta en una sobreproducción de andrógenos por parte de las glándulas suprarrenales (**Figura 4**) (Siddiqui *et al.*, 2022), afectando a la maduración de los folículos ováricos, generando anovulación e infertilidad.



**Figura 4:** Mecanismos fisiopatológicos del SOP (extraído de Siddiqui *et al.*, 2022).

Asimismo, cerca del 90% de las mujeres con SOP tiene un mayor IMC, lo que agrava la resistencia a la insulina y aumenta el riesgo de desarrollar diabetes (Siddiqui *et al.*, 2022). Del mismo modo, algunos informes indican que las mujeres con SOP tienen niveles circulantes de leptina más altos en comparación con los controles con un IMC similar. Sin embargo, otros estudios muestran que los niveles de leptina no difieren significativamente entre pacientes con SOP y controles cuando se considera el IMC como una variable de control (Garruti *et al.*, 2009).

Por otra parte, el SOP puede ser caracterizado como una condición de inflamación crónica de baja intensidad. Se ha observado que existen diversas citocinas inflamatorias, tales como TNF-  $\alpha$ , IL-6 y la proteína C reactiva (PCR), los cuales se encuentran en mayor proporción en mujeres con SOP (Hsieh *et al.*, 2021). En la sangre periférica de las pacientes con SOP, se han encontrado niveles significativamente más altos de células inflamatorias, con un aumento completo de la línea leucocitaria y un desequilibrio entre las células T reguladoras y las células T (Lonardo *et al.*, 2024). De la misma manera, el estrés oxidativo podría ser un elemento central en la producción de citoquinas proinflamatorias, las cuales inducen resistencia a la insulina y el hiperandrogenismo (**Figura 4**) (Siddiqui *et al.*, 2022).

Además, la exposición prolongada a los andrógenos incrementa el estrés oxidativo en las células de los islotes pancreáticos. lo que provoca disfunción mitocondrial y alteraciones en los niveles de insulina (Szcuko *et al.*, 2021).

#### **4.1.1.3. Anomalías ovulatorias**

La disminución temprana de la función ovárica y anovulación son algunas de las condiciones relacionadas con la incapacidad para concebir en las mujeres, debido a su asociación con procesos inflamatorios (Ojo *et al.*, 2023). Se ha observado una asociación entre los marcadores de inflamación tales como los leucotrienos, prostaglandinas, histamina y diversas citoquinas y la actividad ovárica. Si bien, durante la ovulación ocurre una disminución de la inflamación, aproximadamente hacia la mitad del ciclo menstrual, la anovulación se relaciona con niveles elevados de inflamación al inicio del ciclo ovárico (Vaisi-Raygani y Asgari, 2021).

Las mujeres con una respuesta ovárica deficiente (ROD) representan un importante desafío en los tratamientos de FIV, ya que es poco probable que produzcan un número óptimo de óvulos durante la estimulación ovárica controlada, lo que reduce las posibilidades de concebir y mayor riesgo de abortos en comparación con aquellas sin esta condición (Abu-Musa *et al.*, 2020, Gong *et al.*, 2020). La edad avanzada de la mujer representa un factor primordial asociado con la baja respuesta ovárica. En mujeres menores de 40 años, la prevalencia de ROD es del 1% (Vaisi-Raygani y Asgari, 2021). Diversos factores contribuyen a la ROD, como anomalías cromosómicas, tratamientos médicos como la quimioterapia, la cirugía ovárica, el tabaquismo, la radiación y la exposición a toxinas (Vaisi-Raygani y Asgari, 2021). Por otro lado, la fisiopatología de la baja respuesta ovárica es compleja e incluye la pérdida de folículos debido a procesos de atresia o apoptosis, disminución en la expresión del receptor de la hormona FSH, anomalías cromosómicas en los óvulos y disfunción mitocondrial (Gong *et al.*, 2020).

En 2016, un grupo de especialistas en fertilidad introdujo una nueva clasificación llamada POSEIDON (Estrategias Orientadas al Paciente que Abordan el Número de Óvulos Individualizados), que busca ofrecer una estratificación más precisa para mujeres con ROD. Esta clasificación POSEIDON categoriza a las pacientes en función de una combinación de factores que incluyen la edad, los marcadores de reserva ovárica y la respuesta ovárica, que se

evalúa según el número de óvulos obtenidos durante la estimulación ovárica controlada (Abu-Musa *et al.*, 2020).

El estudio realizado por Gong y colaboradores en 2020 destaca que el estrés oxidativo asociado al envejecimiento de los ovarios es una causa importante de la baja respuesta ovárica. Se ha observado que niveles moderados a bajos de ROS y/o RNS desempeñan roles importantes en procesos fisiológicos como la respuesta inmune ante infecciones, la señalización celular y la regulación del crecimiento y diferenciación celular. Este estudio encontró niveles elevados de estrés oxidativo en pacientes con baja respuesta ovárica que se sometieron a FIV. Se observó que el tratamiento previo con hormona de crecimiento redujo el estrés oxidativo, mejoró la calidad de los óvulos y los resultados de la FIV en estas pacientes. Además, se ha demostrado que la vitamina A y los carotenoides pueden proteger las células contra los radicales superóxido, y una disminución en sus niveles séricos se ha asociado con la anovulación. La suplementación parece ser efectiva no sólo para reducir el estrés oxidativo, sino también para mejorar la calidad de los óvulos (Luddi *et al.*, 2016).

Diversas investigaciones han examinado cómo la obesidad afecta la calidad de los óvulos (Purcell y Moley, 2011). En un estudio realizado por Vural y colaboradores en 2015, se encontró que las mujeres obesas tenían niveles reducidos de LH. Se determinó que niveles bajos de esta hormona (menos de 3 mUI/mL) el tercer día del ciclo menstrual pueden llevar a una actividad reducida de estos reguladores ováricos y, por lo tanto, a una menor cantidad de folículos preovulatorios.

## **4.1.2. Infertilidad masculina**

### **4.1.2.1. Varicocele y leucocitospermia**

Según la investigación llevada a cabo por Dutta y colaboradores en 2021, en muchos casos de infertilidad masculina, los pacientes experimentan una inflamación aguda o crónica del sistema genitourinario que generalmente se presenta sin signos visibles. Las respuestas inflamatorias en el sistema reproductivo masculino están estrechamente vinculadas al estrés oxidativo. Este último resulta nocivo para los índices de fertilidad masculina, dado que provoca daño oxidativo en las células reproductivas y en sus componentes internos. A niveles fisiológicos normales, las ROS desempeñan un papel importante en las funciones reproductivas masculinas, incluida la espermatogénesis y el mantenimiento de la viabilidad y

motilidad de espermatozoides. Sin embargo, un exceso de ROS puede afectar negativamente a características clave de los espermatozoides como su motilidad, capacidad de fertilización y penetración en los óvulos.

El varicocele es una condición caracterizada por la dilatación anormal de una vena en el escroto, lo cual ocurre cuando la sangre se acumula en lugar de fluir correctamente hacia todas las partes del escroto (Ojo *et al.*, 2023). Esta condición se encuentra en aproximadamente el 15% al 20% de los hombres con problemas de fertilidad en todo el mundo (Dutta *et al.*, 2021). El varicocele generalmente se asocia con recuentos bajos de espermatozoides, morfología anormal de los espermatozoides y movilidad reducida de los mismos. La restricción del flujo sanguíneo hacia los testículos debido al varicocele resulta en un aumento de ciertas citocinas inflamatorias y el óxido nítrico (NO). Las citocinas son esenciales para mantener la función adecuada de los espermatozoides en los testículos. Además, mediadores químicos como la interleucina-1 (IL-1) influyen en la función de las células de Leydig y de Sertoli en los testículos. Sin embargo, se ha observado que un aumento de IL-37 e IL-18 en el líquido prostático de pacientes con varicocele, afecta negativamente la función espermática en los testículos (Ojo *et al.*, 2023, Dutta *et al.*, 2021).

La leucocitospermia, también conocida como piospermia, se refiere a la presencia de más de 1 millón de glóbulos blancos por mililitro de eyaculado, lo cual ocurre debido a una infección en el sistema urogenital. Esta condición puede tener un impacto significativo en la salud de los espermatozoides y su material genético (Ojo *et al.*, 2023). Los glóbulos blancos son la principal fuente de ROS en el semen, produciendo hasta 1000 veces más ROS que los espermatozoides normales. A nivel global, entre el 10% y el 20% de los hombres infértiles presentan altas concentraciones de glóbulos blancos en el semen, generalmente debido a infecciones o respuestas inflamatorias (Dutta *et al.*, 2021). En la leucocitospermia, los glóbulos blancos generan grandes cantidades de ROS para combatir las infecciones. Los agentes infecciosos activan la G6PDH (Glucosa-6-fosfato deshidrogenasa), lo que produce NADPH en cantidades excesivas. La enzima NADPH oxidasa utiliza este NADPH para convertir el oxígeno en aniones superóxido. La producción excesiva de aniones superóxido puede conducir a un estrés oxidativo considerable que activa citoquinas quimiotácticas como CXCL5, CXCL8, IL6 e IL8, que traen gran número de leucocitos. En el contexto de la piospermia, el exceso de glóbulos blancos produce el agrupamiento de los mismos, lo que afecta negativamente la motilidad de los espermatozoides y dificulta considerablemente el

proceso de fertilización, haciendo que la concepción sea difícil y casi imposible (Ojo *et al.*, 2023).

## 4.2. Tratamientos antiinflamatorios

La alimentación que precede al embarazo ha sido objeto de numerosos estudios debido a los efectos importantes que puede ejercer en el proceso de concepción. Una dieta equilibrada promueve el óptimo funcionamiento del sistema inmunológico y es teóricamente factible prevenir y tratar enfermedades mediante la modulación de la respuesta inmune a través de la alimentación (García-Casal y Pons-García 2014). Por esta razón, se está fomentando el consumo de dietas antiinflamatorias, las cuales podrían mejorar los resultados de fertilidad tanto en hombres como en mujeres durante el periodo previo a la concepción. Por ejemplo, consumir más frutas, verduras, cereales integrales, legumbres, nueces y pescado se relaciona de manera inversa con la inflamación. En cambio, un mayor consumo de carnes rojas y procesadas, azúcar, alimentos ultraprocesados, así como excesos de carbohidratos refinados y grasas saturadas y trans, están asociados positivamente con un estado proinflamatorio. Asimismo, los flavonoides como la quercetina, genisteína y apigenina son compuestos polifenólicos activos biológicamente presentes en alimentos vegetales, con propiedades antioxidantes y antiinflamatorias. Se cree que estos compuestos reducen los mediadores inflamatorios al disminuir los niveles de especies reactivas de oxígeno (ROS) e inhibir vías de señalización clave como el factor nuclear kappa B (NF-κB) y la proteína quinasa activada por mitógenos. También se ha observado en estudios transversales que las vitaminas C y E tienen potentes propiedades antioxidantes y son eficaces en la eliminación de radicales libres, mostrando una asociación inversa con la inflamación (Alesi *et al.*, 2022). Igualmente, los ácidos grasos poliinsaturados omega-6 (ácido linoleico) y omega-3 (ácido alfa-linolénico) son grasas esenciales que el cuerpo no puede producir y deben obtenerse a través de la dieta. Los eicosanoides derivados de los ácidos grasos omega-6, como la prostaglandina E2 y el leucotrieno B4, que se sintetizan a partir del ácido araquidónico, son potentes mediadores que influyen en la inflamación (Lonardo *et al.*, 2024).

El estudio realizado por Ojo *et al.*, (2023), ha demostrado que muchas sustancias puras y extractos herbales de origen vegetal ofrecen cierta protección contra diversas enfermedades, incluidas aquellas relacionadas con el sistema reproductivo. Asimismo, han indicado que el uso de extractos de plantas puede beneficiar la calidad y parámetros del espermatozoides, así como el

estado de andrógenos y la fertilidad en el hombre. En el caso de las pacientes femeninas, los remedios herbales han mostrado mejoras en la disfunción ovárica y en el desarrollo de los folículos ováricos.

Además, para ciertas condiciones como el síndrome de ovario poliquístico, se sugiere que todas las mujeres afectadas implementen modificaciones en su estilo de vida. Esto incluye la práctica regular de ejercicio físico y una alimentación saludable, combinados con estrategias de comportamiento, con el objetivo de mejorar la composición corporal, controlar el peso, reducir la acumulación de grasa en el abdomen, mejorar el perfil lipídico y restablecer una buena microbiota, contribuyendo así a optimizar la salud en general y la calidad de vida (Lonardo *et al.*, 2024).

En relación al uso de microorganismos, en los últimos años, ha habido un creciente interés en los productos de fermentación de bacterias lácticas debido a su alto valor nutricional y sus diversos efectos probióticos, que incluyen propiedades antioxidantes, antivirales, antiinflamatorias e inmunomoduladoras. Estudios han demostrado que la fermentación de ciertas frutas y verduras por bacterias lácticas puede reducir la disfunción inmunitaria, los trastornos de la microbiota intestinal y el daño en la barrera mucosa en modelos animales. Un ejemplo de esto es la fermentación láctica de *Luffa cylindrica*, perteneciente a la familia de las cucurbitáceas. Esta es una hortaliza ampliamente cultivada en todo el mundo notoria por su contenido de vitaminas, polifenoles, flavonoides, saponinas, triterpenoides y otros nutrientes, así como por sus propiedades antiinflamatorias, antioxidantes, inmunomoduladoras y anticancerígenas (Feng *et al.*, 2024).

Podemos confirmar que, para mantener una buena salud y alcanzar objetivos de embarazo, una dieta equilibrada y antiinflamatoria es esencial. Los antioxidantes y antiinflamatorios presentes en alimentos vegetales, como los flavonoides y vitaminas C y E, junto con ácidos grasos omega-3 y omega-6, son eficaces en la reducción del estrés oxidativo. Además, los extractos herbales y los productos fermentados con bacterias lácticas han demostrado beneficios para la función reproductiva y la salud intestinal. Dado que no existen terapias efectivas para el tratamiento de muchas enfermedades reproductivas, la adopción de un estilo de vida saludable que incluya una dieta adecuada y ejercicio, puede representar una alternativa eficaz en el manejo de estas enfermedades, contribuyendo de esta forma a la mejora de la vitalidad y la fertilidad.

## 5. Conclusiones

1. La elevada producción de citoquinas, tales como TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6 e IL-8, tanto a nivel local como sistémico, así como una mayor concentración de macrófagos activados, afectan la función principal del tejido endometrial.
2. Alteraciones en la microbiota podrían incidir en el desarrollo y progresión de la endometriosis.
3. Las mujeres con SOP presentan una mayor proporción de TNF- $\alpha$ , IL-6 y PCR.
4. Las citocinas liberadas durante el SOP aumenta la producción de andrógenos en las pacientes.
5. La obesidad y un IMC elevado están relacionados con la endometriosis, el SOP y la ROD.
6. Mujeres con ROD presentan un aumento de leucotrienos, prostaglandinas, histamina y diversas citoquinas.
7. Un incremento de ROS podría provocar complicaciones en pacientes con endometriosis, así como en mujeres con SOP y ROD. Asimismo, el estrés oxidativo podría afectar negativamente a características clave de los espermatozoides.
8. Mediadores químicos como la interleucina-1 influyen en la función de las células de Leydig y de Sertoli en los testículos.
9. Una dieta adecuada, rica en omega-3, omega-6, y vitaminas E y C, así como en alimentos antioxidantes, combinada con actividad física, podría beneficiar la salud reproductiva.

## 6. Conclusions

1. Elevated production of cytokines, such as TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6 and IL-8, both locally and systemically, as well as an increased concentration of activated macrophages, affect the primary function of endometrial tissue.
2. Alterations in the microbiota may play a role in the development and progression of endometriosis.
3. Women with PCOS have higher levels of TNF- $\alpha$ , IL-6 and CRP.
4. Cytokines released during PCOS increase androgen production in patients.
5. Obesity and high BMI are associated with endometriosis, PCOS and ROS.

6. Women with POR have increased leukotrienes, prostaglandins, histamine and various cytokines.
7. Increased ROS may lead to complications in patients with endometriosis, as well as in women with PCOS and POR. Oxidative stress may also negatively affect key sperm characteristics.
8. Chemical mediators such as interleukin-1 (IL-1) influence the function of Leydig and Sertoli cells in the testis.
9. A proper diet, rich in omega-3, omega-6, and vitamins E and C, as well as antioxidant foods, combined with physical activity, may benefit reproductive health.

## 7. Bibliografía

- Abu-Musa, A., Haahr, T., y Humaidan, P. (2020). Novel physiology and definition of poor ovarian response; clinical recommendations. *International journal of molecular sciences*, 21(6), 2110.
- Alesi, S., Villani, A., Mantzioris, E., Takele, W. W., Cowan, S., Moran, L. J., y Mousa, A. (2022). Anti-inflammatory diets in fertility: an evidence review. *Nutrients*, 14(19), 3914.
- Álvarez-Díaz, J. A. (2007). Sexualidad en parejas con problemas de fertilidad. *Gaceta médica de México*, 143(1), 65-71.
- Bonavina, G., y Taylor, H. S. (2022). Endometriosis-associated infertility: From pathophysiology to tailored treatment. *Frontiers in endocrinology*, 13, 1020827.
- Boots, C. E., y Jungheim, E. S. (2015). Inflammation and Human Ovarian Follicular Dynamics. *Seminars In Reproductive Medicine*, 33(04), 270-275.
- Brugo-Olmedo, S., Chillik, C., y Kopelman, S. (2003). Definición y causas de la infertilidad. *Revista colombiana de Obstetricia y Ginecología*, 54(4), 227-248.
- Chen, L., Deng, H., Cui, H., Fang, J., Zuo, Z., Deng, J., Li, Y., Wang, X., y Zhao, L. (2018). Inflammatory responses and inflammation-associated diseases in organs. *Oncotarget*, 9(6), 7204.
- Dai, Y., Luo, H., Zhu, L., Yang, W., Xiang, H., Shi, Q., y Jin, P. (2024). Dysmenorrhea pattern in adolescences informing adult endometriosis. *BMC Public Health*, 24(1), 373.
- Dutta, S., Sengupta, P., Slama, P., y Roychoudhury, S. (2021). Oxidative stress, testicular inflammatory pathways, and male reproduction. *International journal of molecular sciences*, 22(18), 10043.
- Fabozzi, G., Verdone, G., Allori, M., Cimadomo, D., Tatone, C., Stuppia, L., Frangazo, M., Ubaldi, N., Vaiarelli, A., Ubaldi, M. F., Rienzi, L., y Gennarelli, G. (2022). Personalized nutrition in the management of female infertility: new insights on chronic low-grade inflammation. *Nutrients*, 14(9), 1918.
- Farland, L. V., Degnan, W. J., Harris, H. R., Tobias, D. K., y Missmer, S. A. (2021). A prospective study of endometriosis and risk of type 2 diabetes. *Diabetologia*, 64, 552-560.
- Feng, Y., Zhang, W., Xu, X., Wang, W., Xu, Y., Wang, M., Zhang, J., Xu, H., y Fu, F. (2024). Protective effect of *Luffa cylindrica* fermentation liquid on cyclophosphamide-induced premature ovarian failure in female mice by attenuating oxidative stress, inflammation and apoptosis. *Journal of Ovarian Research*, 17(1), 24.
- Ferrazzi, E., y Sears, B. (2015). *Metabolic Syndrome and Complications of Pregnancy*. New York: Springer.
- Frincu, F., Carp-Veliscu, A., Petca, A., Badiu, D. C., Bratila, E., Cirstoiu, M., y Mehedintu, C. (2021). Maternal–fetal outcomes in women with endometriosis and shared pathogenic mechanisms. *Medicina*, 57(11), 1258.
- Fuentes, G. A. (2010). Fecundidad y fertilidad: aspectos generales. *Revista Médica Clínica Las Condes*, 21(3), 337-346.
- García-Casal, M. N., y Pons-Garcia, H. E. (2014). Dieta e inflamación. *Anales Venezolanos de Nutrición* 27(1), 47-56.
- Garruti, G., Depalo, R., Vita, M. G., Lorusso, F., Giampetruzzi, F., Damato, A. B., y Giorgino, F. (2009). Adipose tissue, metabolic syndrome and polycystic ovary syndrome: from pathophysiology to treatment. *Reproductive biomedicine online*, 19(4), 552-563.
- Gong, Y., Zhang, K., Xiong, D., Wei, J., Tan, H., y Qin, S. (2020). Growth hormone alleviates oxidative stress and improves the IVF outcomes of poor ovarian responders: a randomized controlled trial. *Reproductive Biology and Endocrinology*, 18, 1-10.

Guo, C., y Zhang, C. (2024). Role of The Gut Microbiota in The Pathogenesis of Endometriosis: A Review. *Frontiers in Microbiology*, 15, 1363455.

Hsieh, Y., Yang, P., y Chen, M. (2021). Metabolic Syndrome in Polycystic Ovary Syndrome. *Fertility & Reproduction*, 03(04), 125-135.

Jabbour, H. N., Sales, K. J., Catalano, R. D., y Norman, J. E. (2009). Inflammatory pathways in female reproductive health and disease. *Reproduction*, 138(6), 903.

Lonardo, M. S., Cacciapuoti, N., Guida, B., Di Lorenzo, M., Chiurazzi, M., Damiano, S., y Menale, C. (2024). Hypothalamic-Ovarian axis and Adiposity Relationship in Polycystic Ovary Syndrome: Physiopathology and Therapeutic Options for the Management of Metabolic and Inflammatory Aspects. *Current Obesity Reports*, 13(1), 51-70.

Luddi, A., Capaldo, A., Focarelli, R., Gori, M., Morgante, G., Piomboni, P., y De Leo, V. (2016). Antioxidants reduce oxidative stress in follicular fluid of aged women undergoing IVF. *Reproductive Biology and Endocrinology*, 14, 1-7.

Martins, A. F., Neto, A. C., Rodrigues, A. R., Oliveira, S. M., Sousa-Mendes, C., Leite-Moreira, A., Gouveia, A. M., Almeida, H., y Neves, D. (2022). Metformin Prevents Endothelial Dysfunction in Endometriosis through Downregulation of ET-1 and Upregulation of eNOS. *Biomedicines*, 10(11), 2782.

Ojo, O. A., Nwafor-Ezeh, P. I., Rotimi, D. E., Iyobhebhe, M., Ogunlakin, A. D., y Ojo, A. B. (2023). Apoptosis, inflammation, and oxidative stress in infertility: A mini review. *Toxicology Reports*. 10, 448-462.

Okoth, K., Wang, J., Zemedikun, D., Thomas, G. N., Nirantharakumar, K., y Adderley, N. J. (2021). Risk of cardiovascular outcomes among women with endometriosis in the United Kingdom: a retrospective matched cohort study. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, 128(10), 1598-1609.

Pantelis, A., Machairiotis, N., y Lapatsanis, D. P. (2021). The formidable yet unresolved interplay between endometriosis and obesity. *The Scientific World Journal*, 2021(1), 6653677.

Purcell, S. H., y Moley, K. H. (2011). The impact of obesity on egg quality. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*, 28(6), 517-524.

Ramirez Moran, A. F., Cala Bayeux, Á., Fajardo Iglesia, D., y Scott Grave de Peralta, R. (2019). Factores causales de infertilidad. *Revista Información Científica*, 98(2), 283-293.

Regal, M. L. L., Borges, A. A., de Armas García, J. O., Alvarado, L. M., Cedeño, J. A. V., y del Sol, J. Á. C. (2015). Inflammatory acute response. Biochemical and cellular considerations. *Revista de Enfermedades no Transmisibles Finlay*, 5(1), 47-62.

Ruiz Salguero, M. (2001). *Aspectos demográficos de la infecundidad, la infertilidad y la esterilidad en España*. Centre d'Estudis Demogràfics, 4-5.

Schwartz, A. S. K., Wölfler, M. M., Mitter, V., Rauchfuss, M., Haeberlin, F., Eberhard, M., von Orelli, S., Imthurn, B., Imesch, P., Fink, D., y Leeners, B. (2017). Endometriosis, especially mild disease: a risk factor for miscarriages. *Fertility and sterility*, 108(5), 806-814.

Siddiqui, S., Mateen, S., Ahmad, R., y Moin, S. (2022). A brief insight into the etiology, genetics, and immunology of polycystic ovarian syndrome (PCOS). *Journal of assisted reproduction and genetics*, 39(11), 2439-2473.

Snider, A. P., y Wood, J. R. (2019). Obesity induces ovarian inflammation and reduces oocyte quality. *Reproduction*, 158(3), R79-R90.

Sociedad Española de Fertilidad - SEF. (2024). Recuperado el 23 de mayo de 2024, de <https://www.sefertilidad.net>

Statista. (2024). *Número de casos de infertilidad registrados en España de 2011 a 2022*. Recuperado el 23 de mayo de 2024, de <https://es.statista.com/estadisticas/1046501/numero-de-casos-de-infertilidad-en-espana/>

- Szczuko, M., Kikut, J., Szczuko, U., Szydłowska, I., Nawrocka-Rutkowska, J., Ziętek, M., Verbanac, D., y Saso, L. (2021). Nutrition strategy and life style in polycystic ovary syndrome—Narrative review. *Nutrients*, 13(7), 2452.
- Taskin, O., Rikhranj, K., Tan, J., Sedlak, T., Rowe, T. C., y Bedaiwy, M. A. (2019). Link between Endometriosis, Atherosclerotic Cardiovascular Disease, and the Health of Women Midlife. *Journal of Minimally Invasive Gynecology*, 26(5), 781-784.
- Terzic, M., Aimagambetova, G., Kunz, J., Bapayeva, G., Aitbayeva, B., Terzic, S., y Laganà, A. S. (2021). Molecular basis of endometriosis and endometrial cancer: Current knowledge and future perspectives. *International journal of molecular sciences*, 22(17), 9274.
- Vaisi-Raygani, A., y Asgari, R. (2021). Association of inflammation with female reproductive system disorders. *Central Asian Journal of Medical and Pharmaceutical Sciences Innovation*, 1(2), 67-73.
- Vannuccini, S., Clifton, V. L., Fraser, I. S., Taylor, H. S., Critchley, H., Giudice, L. C., y Petraglia, F. (2016). Infertility and reproductive disorders: impact of hormonal and inflammatory mechanisms on pregnancy outcome. *Human reproduction update*, 22(1), 104-115.
- Vural, F., Vural, B., y Çakıroğlu, Y. (2015). The role of overweight and obesity in in vitro fertilization outcomes of poor ovarian responders. *BioMed research international*, 2015(1), 781543.
- Walker, M. H., y Tobler, K. J. (2022). Female Infertility. In *StatPearls*. StatPearls Publishing.
- Wendie, V. H. E. (2004). Inflamación I. *Revista de actualización clínica*, 43(1), 2261-2264.
- Westerman, R., y Kuhnt, A. K. (2022). Metabolic risk factors and fertility disorders: A narrative review of the female perspective. *Reproductive Biomedicine & Society Online*, 14, 66-74.
- Xholli, A., Cremonini, F., Perugi, I., Londero, A. P., y Cagnacci, A. (2023). Gut microbiota and endometriosis: Exploring the relationship and therapeutic implications. *Pharmaceuticals*, 16(12), 1696.
- Yong, L., y Weiyuan, Z. (2017). Association between body mass index and endometriosis risk: a meta-analysis. *Oncotarget*, 8(29), 46928.
- Zavatta, A., Parisi, F., Mandò, C., Scaccabarozzi, C., Savasi, V. M., y Cetin, I. (2022). Role of inflammaging on the reproductive function and pregnancy. *Clinical Reviews in Allergy & Immunology*, 1-16.