



# Actas Urológicas Españolas

www.elsevier.es/acuro



## Original breve-Andrología/Infertilidad

### Alteración de la densidad del volumen de los componentes testiculares asociada con el cisplatino: ¿pueden los antioxidantes ofrecer protección?

M.A. Santana Castro<sup>a</sup>, U. Ferreira<sup>b</sup>, S. Glina<sup>c</sup>, A.C. Santana Castro<sup>d</sup>,  
W.E. Matheus<sup>b</sup> y L.O. Reis<sup>b,\*</sup>

<sup>a</sup>Universidade São Francisco, São Paulo, Brasil

<sup>b</sup>Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), São Paulo, Brasil

<sup>c</sup>Hospital Brigadeiro, São Paulo, Brasil

<sup>d</sup>Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, Brasil

#### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 28 de julio de 2009

Aceptado el 11 de enero de 2010

On-line el 10 de marzo de 2010

Palabras clave:

Cisplatino

Antioxidantes

Protección

Espermatogénesis

Testicular

Daño oxidativo

Oncología

Cáncer

Fármacos antineoplásicos

Fertilidad

#### R E S U M E N

**Objetivos:** Los agentes quimioterapéuticos basados en el cisplatino se utilizan ampliamente en el tratamiento del cáncer testicular, y sus efectos perjudiciales sobre la espermatogénesis se conocen bien. En consecuencia, se emprendió un amplio estudio para evaluar los efectos de los antioxidantes en combinación con el cisplatino en un intento de reducir sus efectos sobre la función espermática de ratas adultas.

**Métodos:** Se realizó un estudio prospectivo a corto plazo (13 días) sobre 24 ratas Wistar macho adultas. Se asignó a los animales a uno de 3 grupos (8 por grupo): GI-control, GII-tratado con cisplatino y GIII-cisplatino más superóxido dismutasa y catalasa. Los análisis histológicos incluyeron recuentos de células germinales, relaciones entre células germinales y de Sertoli y estimación de la densidad de volumen de los componentes, así como determinación de las reservas de espermatozoides. Los datos se examinaron mediante análisis de la varianza de una vía al nivel de significación del 5%.

**Resultados:** No se hallaron diferencias entre los grupos en el número de células germinales, las relaciones entre células germinales y de Sertoli, el peso de los órganos (excepto el peso corporal) y las reservas de espermatozoides. Sin embargo, el tratamiento afectó ( $p < 0,05$ ) a la proporción volumétrica de algunos componentes (epitelio tubular, túnica propia, núcleos y estroma de células de Leydig). El componente testicular más prominente, el epitelio seminífero, se redujo ( $p < 0,05$ ) en los animales tratados con cisplatino (GII).

**Conclusión:** El uso de antioxidante en asociación con cisplatino no afectó a la producción de espermatozoides (número de células germinales, relaciones entre células germinales y de Sertoli y reservas de espermatozoides) de ratas adultas. Sin embargo, los antioxidantes limitaron el efecto perjudicial del cisplatino sobre el epitelio de los túbulos seminíferos.

© 2009 AEU. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

\*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: reisleo@unicamp.br (L.O. Reis).

## Testicular components volume density alteration associated to cis-platinum: can antioxidants offer protection?

### A B S T R A C T

#### Keywords:

Cis-platinum  
Antioxidants  
Protection  
Spermatogenesis  
Testicular  
Oxidative damage  
Oncology  
Cancer  
Antineoplastic drugs  
Fertility

**Objectives:** Cis-platinum based chemotherapy agents are widely used in treatment of testicular cancer and its deleterious effects on spermatogenesis are well known. Therefore an extensive survey was undertaken to evaluate the effects of antioxidants in combination with Cis-platinum in an attempt to minimize its effects upon spermatogenic function of adult rats.

**Methods:** A short-term prospective study (thirteen days) including twenty-four adult male Wistar rats was performed. Animals were assigned into one of three groups (eight per group): GI-control, GII-Cis-platinum treated and GIII-Cis-platinum plus superoxide dismutase and catalase. Histological analyses included germ cell counts, germ to Sertoli cell ratios and estimation of volume density components as well as the determination of the sperm reserves. Data was examined through one-way analysis of variance at 5% level of significance.

**Results:** Germ cell numbers, germ cell to Sertoli cell ratios, organ weights (except body weight) and sperm reserves presented no differences among groups. However, the volumetric proportion of some components (tubular epithelium, tunica propria, Leydig cell nuclei and stroma) were affected ( $p < 0.05$ ) by treatment. The most prominent testicular component, the seminiferous epithelium was reduced ( $p < 0.05$ ) in Cis-platinum treated animals (GII).

**Conclusion:** The use of antioxidant in association with Cis-platinum did not affect sperm production (germ cell numbers, germ to Sertoli cell ratios and sperm reserves) of adult rats. However, the deleterious effect of Cis-platinum on the seminiferous tubule epithelium was minimized by antioxidants.

© 2009 AEU. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

## Introducción

El cisplatino (cis-diaminodicloroplatino II) es un compuesto de metal pesado con efectos antineoplásicos y se ha convertido en uno de los fármacos más utilizados en oncología clínica<sup>1</sup>. La investigación experimental en ratas ha demostrado que el cisplatino altera los procesos espermatogénicos<sup>2,3</sup> y reduce las concentraciones séricas de antioxidantes (AO), lo que podría reflejar un fracaso de los mecanismos de defensa frente al daño oxidativo inducido por los fármacos antineoplásicos<sup>4</sup>.

Un estudio previo reveló que casi la mitad de los pacientes con cáncer testicular tratados con quimioterapia basada en el cisplatino desarrollaban insuficiencia de células de Leydig, compensada o no<sup>5</sup>. Se ha demostrado que otros fármacos quimioterapéuticos, como BEP, también reducen el peso del testículo y el epidídimo, así como el número y la movilidad de los espermatozoides<sup>6</sup>. Se ha demostrado que los AO son eficaces para restablecer la función testicular después de una torsión experimental aguda<sup>7</sup>.

El objetivo de este estudio es evaluar los efectos a corto plazo del cisplatino asociado con AO sobre la función testicular de ratas Wistar adultas.

## Materiales y métodos

El experimento se realizó de acuerdo con las directrices generales del comité ético de investigación en animales.

**Animales:** se asignó aleatoriamente a 24 ratas albinas Wistar macho adultas de 375 g ( $\pm 55$ ) de peso a uno de 3 grupos (8 ratas a cada uno).

**Tratamientos:** grupo I (control): las ratas recibieron solución salina al 0,9% (3 ml) por vía intraperitoneal (IP). Grupo II (tratado con cisplatino): las ratas recibieron una sola dosis IP de cisplatino (4 mg/kg de peso) disuelta en solución salina al 0,9% (3 ml). Grupo III (cisplatino+AO): las ratas recibieron cisplatino del modo descrito para el grupo II más 2,5 mg de superóxido dismutasa (SOD) (2,5 mg/ml; Sigma Chemical Company, St. Louis, Missouri) y 2,5 mg de catalasa (2,5 mg/ml; Sigma Chemical Company, St. Louis, Missouri) en solución salina al 0,9% IV.

Todos los animales recibieron 20 ml de una solución salina al 0,9% IP antes del tratamiento y la duración del estudio se estableció en 13 días después del tratamiento inicial basándose en observaciones de estudios previos<sup>3</sup>. Al final del experimento, se anestesió a todos los animales con tiopental sódico (4 mg/kg de peso IP), se les pesó y se les extirparon el testículo y el epidídimo de los lados derecho o izquierdo para determinar las reservas de espermatozoides. El testículo restante se perfundió y fijó y se extirpó para análisis histológico. Dicho en forma resumida, se perfundió inicialmente solución salina para eliminar la sangre del testículo, y luego con glutaraldehído al 4% en tampón fosfato 0,05 M (pH 7,4) durante alrededor de 20 min. Se registraron los pesos corporal y de testículo, epidídimo, próstata ventral y glándulas vesiculares.

Recogida de tejido: se recogieron fragmentos de varias regiones del testículo, se fijaron por inmersión en glutaraldehído al 3% y se aclararon en solución tampón fosfato 0,05 M (pH 7,4). Los fragmentos se deshidrataron después mediante una serie de concentraciones crecientes de etanol, se infiltraron y se incluyeron en glicol metacrilato (JB-4 Plus, Polysciences Inc., Warrington, PA, EE UU). Se prepararon bloques de tejido y se obtuvieron cortes de 3 µm de grosor que se tiñeron con ácido peryódico-reactivo de Schiff y se contratiñeron con hematoxilina.

Histología cuantitativa del testículo: Se examinaron al microscopio óptico cortes transversales tubulares redondos de los túbulos seminíferos, que se clasificaron por etapas del ciclo del epitelio seminífero mediante el método del sistema acrosómico.

Dado que en las ratas el estadio VII es androgenodependiente, los espermatoцитos paquitenos y las espermátides redondas del estadio VII son las células germinales más sensibles a la privación de andrógenos. Por lo tanto, elegimos el estadio VII para la cuantificación de las células germinales. Se registraron tanto los núcleos de las células de Sertoli con nucleolos evidentes como el número de núcleos de células germinales en 10 cortes transversales tubulares redondos en el estadio VII del ciclo del epitelio seminífero por animal. Los recuentos brutos resultantes, que incluían núcleos tanto completos como seccionados, se ajustaron a recuentos verdaderos mediante la fórmula de Abercrombie modificada.

Se estimó la eficiencia espermatogénica a partir de las relaciones entre las células germinales y las de Sertoli. Este método es útil para cuantificar tanto la reducción de células germinales específicas como la eficiencia de la espermatogénesis. Se obtuvo además el diámetro medio promedio del túbulo seminífero midiendo aleatoriamente 100 cortes transversales tubulares redondos por animal, con independencia del estadio, mediante un ocular de micrómetro acoplado a un objetivo de 10 aumentos.

Densidad de volumen de los componentes testiculares: se utilizó el método de densidad de volumen para calcular las relaciones entre diversos componentes del testículo, como el túbulo seminífero (epitelio, luz, túnica propia) y el tejido intersticial (células y estroma de Leydig). Para este procedimiento, partimos del supuesto de que si la densidad aproximada del testículo es 1,0, el volumen del testículo es casi igual a su peso restado del volumen combinado de la túnica albugínea y el mediastino. El porcentaje del volumen ocupado por los componentes se calculó empleando una retícula de 441 puntos acoplada a un objetivo de 40 aumentos. Se registraron un total de 6.615 puntos por testículo en cada rata.

Reservas de espermatozoides: El parénquima testicular y epididimario se descongeló, se desmenuzó con tijeras en 5 ml de líquido de homogenización de Triton X-100 al 0,05%/solución salina al 0,9% y se homogenizó en 15 ml de líquido de homogenización durante 2,5 min en un mezclador comercial. Las muestras diluidas se guardaron a 4 °C y se contaron en las 5 h siguientes a la preparación. Cada uno de 2 observadores hizo de forma independiente valoraciones por duplicado dentro del 10% del otro con un hemocitómetro. Los resultados se expresaron en número de células (espermátides alargadas/espermatozoides) por gramo de parénquima.

Métodos estadísticos: Los datos se examinaron mediante análisis de la varianza de una vía al nivel de significación del 5% mediante el paquete estadístico SigmaStat for Windows (Systat Software Inc.). Cuando se encontraba un resultado significativo, se valoraban las diferencias entre las medias de los grupos individuales mediante una prueba de Holm-Sidak o de Dunn. Los resultados se expresaron en forma de medias ± desviación estándar.

## Resultados

En la [tabla 1](#) se resumen los valores medios del peso corporal, testicular y epididimario, el diámetro de los túbulos seminíferos, el número de células germinales y de Sertoli y la relación entre las células germinales y de Sertoli.

El tratamiento con cisplatino, solo (GII) o asociado con AO (SOD+catalasa) (GIII), no tuvo efecto alguno ( $p > 0,05$ ) sobre el peso testicular y epididimario, el diámetro de los túbulos seminíferos, el número de células germinales y de Sertoli y la relación entre células germinales y de Sertoli, aunque se observó una reducción del 10–12% en los grupos II (cisplatino) y III (cisplatino+AO) en comparación con el GI.

De modo análogo, el tratamiento con cisplatino solo (GII) o asociado con AO (GIII) no tuvo efecto alguno ( $p > 0,05$ ) sobre las reservas de espermatozoides en testículo o epidídimo. No obstante, la reducción del peso corporal medio fue significativa ( $p < 0,05$ ) en los grupos II y III.

En la [tabla 2](#) se presentan los valores de la densidad de volumen de diversos componentes testiculares. El tratamiento con cisplatino solo (GII) causó una reducción del porcentaje ocupado por el epitelio del túbulo seminífero en comparación con el grupo de control (GI) ( $p < 0,05$ ) que no se observó en el grupo de cisplatino+AO (GIII).

Otro componente del túbulo seminífero, la túnica propia, se encontró en mayor cantidad ( $p < 0,05$ ) en el grupo tratado con cisplatino+AO (GIII) que en el tratado con cisplatino solo (GII).

El porcentaje de núcleos de células de Leydig presentes en el espacio intertubular fue menor en los grupos tratados con cisplatino (GII) y con cisplatino+AO (GIII) que en los controles (GI) ( $p < 0,05$ ).

La densidad de volumen del estroma en el espacio intertubular fue mayor en el grupo tratado con cisplatino (GII) que en los grupos de control (GI) y con cisplatino+AO (GIII) ( $p < 0,05$ ).

## Comentario

La tasa de curación del cáncer testicular en varones ha mejorado notablemente con la quimioterapia basada en el cisplatino. En consecuencia, las complicaciones secundarias a este tratamiento causan gran preocupación. Todavía no se conocen los efectos globales de la quimioterapia en la fertilidad masculina<sup>8,9</sup>. Estudios en ratones y ratas han mostrado que el cisplatino altera ciertos procesos espermatogénicos en grado proporcional a la dosis<sup>3</sup>.

En nuestro estudio, elegimos una sola dosis intraperitoneal de cisplatino (4 mg/kg de peso) basada en los hallazgos de un estudio previo<sup>2</sup> en el que se encontraron alteraciones de

**Tabla 1 – Pesos corporal, testicular, epididimario, de la próstata ventral y de las vesículas seminales, y número y eficiencia de células espermatógenas de ratas Wistar adultas en los grupos de control (GI), tratado con cisplatino (GII) y tratados con cisplatino más antioxidantes (GIII)**

Parámetro	Grupo I	Grupo II	Grupo III
Peso corporal (g)	392,8 ( $\pm$ 36,2) <sup>a</sup>	351,8 ( $\pm$ 32,8) <sup>b</sup>	346,1( $\pm$ 25,2) <sup>b</sup>
Peso testicular (g)	1,58 ( $\pm$ 0,11)	1,49 ( $\pm$ 0,15)	1,39 ( $\pm$ 0,18)
Epidídimo (g)	1,08 ( $\pm$ 0,21)	1,24 ( $\pm$ 0,18)	1,18 ( $\pm$ 0,21)
Próstata ventral (g)	0,41 ( $\pm$ 0,11)	0,39 ( $\pm$ 0,08)	0,41 ( $\pm$ 0,12)
Vesícula seminal (g)	1,03 ( $\pm$ 0,21)	1,31 ( $\pm$ 0,31)	1,14 ( $\pm$ 0,31)
Diámetro del túbulo seminífero ( $\mu$ m)	389,2 ( $\pm$ 11,2)	379,7 ( $\pm$ 8,0)	379,8 ( $\pm$ 8,7)
<i>Número de células germinales y de Sertoli*</i>			
Espermatogonias	0,90 ( $\pm$ 0,15)	0,80 ( $\pm$ 0,10)	0,88 ( $\pm$ 0,07)
Espermatocitos paquitenos	26,80 ( $\pm$ 2,64)	27,30 ( $\pm$ 3,58)	27,15 ( $\pm$ 1,93)
Espermátides redondas	82,20 ( $\pm$ 7,12)	83,30 ( $\pm$ 10,68)	81,12 ( $\pm$ 4,23)
Células de Sertoli	8,14 ( $\pm$ 0,38)	8,54 ( $\pm$ 0,99)	8,57 ( $\pm$ 0,63)
<i>Relación células germinales/de Sertoli</i>			
Espermatogonias	0,11 ( $\pm$ 0,02)	0,09 ( $\pm$ 0,01)	0,10 ( $\pm$ 0,01)
Espermatocitos paquitenos	3,30 ( $\pm$ 0,26)	3,33 ( $\pm$ 0,43)	3,18 ( $\pm$ 0,28)
Espermátides redondas	10,09 ( $\pm$ 0,69)	10,36 ( $\pm$ 0,74)	10,67 ( $\pm$ 0,78)

<sup>a,b</sup> En la misma línea indican diferencia ( $p < 0,05$ ) entre los grupos.

\* Números corregidos de acuerdo con la fórmula modificada de Abercrombie (Amann 1962).

**Tabla 2 – Densidad de volumen (%) de los componentes testiculares de ratas Wistar adultas de los grupos de control (GI), tratado con cisplatino (GII) y tratado con cisplatino más antioxidantes (GIII)**

Parámetro testicular	GI	GII	GIII
<i>Túbulo seminífero</i>			
Epitelio	72,17 ( $\pm$ 1,20) <sup>a</sup>	68,86 ( $\pm$ 1,85) <sup>a</sup>	70,80 ( $\pm$ 2,37)
Tunica propia	4,46 ( $\pm$ 0,38)	4,16 ( $\pm$ 0,67) <sup>b</sup>	4,92 ( $\pm$ 0,39) <sup>b</sup>
Luz	9,27 ( $\pm$ 2,15)	10,70 ( $\pm$ 1,55)	10,75 ( $\pm$ 1,77)
<i>Espacio intertubular</i>			
Núcleos de células de Leydig	0,55 ( $\pm$ 0,13) <sup>a,c</sup>	0,38 ( $\pm$ 0,08) <sup>a</sup>	0,32 ( $\pm$ 0,08) <sup>c</sup>
Estroma	13,55 ( $\pm$ 1,77) <sup>a</sup>	15,90 ( $\pm$ 2,05) <sup>b,a</sup>	13,21 ( $\pm$ 2,66) <sup>b</sup>

<sup>a</sup> En la misma línea indica diferencia entre los grupos I y II;  $p < 0,05$ .

<sup>b</sup> En la misma línea indica diferencia entre los grupos II y III;  $p < 0,05$ .

<sup>c</sup> En la misma línea indica diferencia entre los grupos I y III;  $p < 0,05$ .

parámetros como el peso de los órganos y el número de células germinales. También se evaluaron 2 parámetros diferentes: la densidad de volumen y las reservas de espermatozoides.

Los resultados observados en este estudio mostraron una reducción importante del peso corporal (tabla 1) de los animales tratados con cisplatino, solo (GII) o combinado con AO (GIII), en comparación con los controles (GI). Tal reducción también fue comunicada por otros autores<sup>6</sup>. El uso de acetato o sulfato de cobre no lograba evitar esta reducción.

No hallamos cambios importantes del peso de testículos, epidídimos, próstata ventral ni vesículas seminales. Aunque existe una relación positiva entre el peso testicular y la producción de espermatozoides, también hay pruebas de que los agentes tóxicos pueden alterar la espermiogénesis antes de afectar al peso testicular. Se notificaron hallazgos similares<sup>2</sup> en el peso testicular de los animales tratados con un

régimen de cisplatino análogo. Estas diferencias podrían atribuirse a la edad y la raza de las ratas usadas en estos estudios (Wistar frente a Sprague-Dawley). Cantidades superiores a 4 mg/kg de peso han originado un descenso del peso tanto testicular como de la próstata ventral y de las vesículas seminales<sup>3,6</sup>.

El diámetro de los túbulos seminíferos fue similar ( $p > 0,05$ ) entre los grupos. Este parámetro suele evaluarse en los estudios de los efectos de agentes tóxicos sobre la espermatogénesis<sup>10</sup>. No obstante, no existe información en la bibliografía sobre su relación con el cisplatino. En lo que respecta a los recuentos celulares, no se detectaron diferencias ( $p > 0,05$ ) en el número de espermátides redondas en el paso VII del ciclo del epitelio seminífero, de espermatocitos primarios paquitenos, de espermatogonias y de células de Sertoli entre el grupo de control (GI) y los tratados (GII y GIII).

Nuestros hallazgos de espermátides redondas y espermatocitos paquitenos son similares a los comunicados en ratones<sup>2</sup>, pero distintos de los notificados en ratas Sprague-Dawley<sup>7</sup>. En este último estudio se observó una reducción importante del número de estas células con el tratamiento de cisplatino. Las espermátides redondas suelen ser el primer tipo de célula del interior del túbulo seminífero que se ve afectado por la acción de un fármaco o agente tóxico determinado, sobre todo porque son las más diferenciadas del túbulo. Además, no se observó en nuestro estudio una diferencia ( $p > 0,05$ ) en el número de espermatogonias similar a la descrita en ratas Sprague-Dawley<sup>7</sup>.

No obstante, el número de espermatogonias presentes en los cortes transversales tubulares es muy bajo, lo que origina un gran coeficiente de variabilidad para este parámetro y hace, en consecuencia, poco factible la detección de diferencias pequeñas entre los grupos en la mayoría de los experimentos. De modo análogo, no se encontraron diferencias ( $p > 0,05$ ) en el número de células de Sertoli entre los grupos.

Es importante señalar que las células de Sertoli son sumamente resistentes a lesiones drásticas que sí afectarían a otros tipos de células germinales del testículo. Por consiguiente, las células de Sertoli, y más concretamente la relaciones entre las células germinales y las de Sertoli, sirven de referencia para los cambios del número de células germinales<sup>8</sup>. Así pues, estas relaciones no solo explican la variación del número de células germinales, sino que también ajustan por los cambios en el procesado histológico, como la contracción del tejido.

Dado que no existen, que sepamos, datos relativos a estas relaciones en estudios sobre el cisplatino y el testículo, se evaluaron estas relaciones (espermatogonias/célula de Sertoli, espermatocitos paquitenos/célula de Sertoli y espermátides redondas/célula de Sertoli), pero no se encontraron diferencias ( $p < 0,05$ ) entre los grupos. En consecuencia, los hallazgos de estas relaciones son una buena indicación de que nuestros recuentos celulares eran bastante fiables.

Además de valorar los efectos del cisplatino solo o asociado con AO en la cuantificación de la producción de espermatozoides mediante recuentos de las células germinales y de Sertoli, utilizamos también otro método complementario de cuantificación, la reserva de espermatozoides.

Como en los recuentos celulares, no se observaron diferencias entre los grupos ( $p > 0,05$ ) en las reservas de espermatozoides testicular ni epididimaria. El coeficiente de variabilidad suele ser alto para este parámetro, lo que es a menudo una de las limitaciones de esta técnica.

Un procedimiento distinto utilizado en este estudio y no explorado previamente por otros autores fue la evaluación de la densidad de volumen de varios componentes del testículo. Este método permite detectar los cambios tanto relativos como absolutos durante tratamientos que exijan estudios toxicológicos testiculares.

Por este procedimiento (tabla 2) observamos una reducción ( $p < 0,05$ ) de la proporción del componente más predominante del parénquima testicular, el epitelio tubular seminífero, en los animales tratados con cisplatino solo (GII), pero no en los que recibieron cisplatino+AO (GIII), en comparación con los controles (GI). Este resultado es indicativo de que, al menos para este componente, el uso de AO de forma concomitante

con la administración de cisplatino era eficaz para prevenir un daño cualitativo al epitelio seminífero.

La tunica propia del túbulo seminífero, sin una explicación plausible, mostró una proporción más alta ( $p < 0,05$ ) en el grupo III (cisplatino+AO) que en el grupo II (cisplatino). Al igual que en el espacio intertubular, el volumen de los núcleos de las células de Leydig era más alto ( $p < 0,05$ ) en los animales de control (GI) que en los grupos tratados con cisplatino (GII) y con cisplatino+AO (GIII). Se desconoce si esta reducción sería un reflejo del descenso de las concentraciones de testosterona en los animales tratados con cisplatino. Se calcula que las concentraciones intratesticulares de testosterona necesarias para mantener la espermatogénesis son alrededor del 25-45% de los valores normales.

Por último, el estroma del espacio intertubular, formado principalmente por capilares sanguíneos y vasos linfáticos, mostraba una proporción más alta ( $p < 0,05$ ) en los animales tratados con cisplatino (GII) que en los controles (GI) y en los tratados con cisplatino+AO (GIII). Dado que los volúmenes de todos estos componentes testiculares tienen que sumarse hasta obtener alrededor del 100%, si uno de ellos se reduce, cabría esperar un aumento de algún otro componente, lo que no tiene necesariamente consecuencias fisiológicas.

---

## Conclusiones

El uso de cisplatino solo o combinado con AO (SOD+catalasa) en el testículo de ratas Wistar adultas no alteró la producción de espermatozoides, como indicaban la cuantificación del número de células germinales y de Sertoli y las relaciones entre las células germinales y las de Sertoli, así como la estimación de la reserva de espermatozoides en este estudio a corto plazo. Con la excepción de una reducción del peso corporal de los animales tratados, los tratamientos no afectaron al peso de los órganos (testículo, epidídimo, próstata ventral y vesículas seminales). Sin embargo, estos tratamientos afectaron a la densidad de volumen de algunos componentes testiculares. El uso de AO parece reducir los efectos perjudiciales del cisplatino en el epitelio tubular seminífero.

---

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

---

## BIBLIOGRAFÍA

1. Roberts JJ. Cisplatin. In: (Pinedo HM, Ed.) Cancer Chemotherapy. Excerpta medica, Amsterdam. 1982. pp. 95-117.
2. Vawda AI, Davies AG. Effects of cisplatin on the mouse testis. Acta Endocrinol (Copenh). 1986;112:436-41.
3. Huang HFS, Pogach LM, Nathan E, Giglio W. Acute and chronic effects of cisplatin upon testicular function in the rat. J Androl. 1990;11:436-45.
4. Weijl NI, Hopman GD, Wipkink-Bakker A, Lentjes EG, Berger HM, Cleton FJ, et al. Cisplatin combination chemotherapy induces a fall in plasma AO of cancer patients. Ann Oncol. 1998;9:1331-7.

5. Strumberg D, Brugge S, Korn MW, Koeppen S, Ranft J, Scheiber G, et al. Evaluation of long-term toxicity in patients after cisplatin-based chemotherapy for non-seminomatous testicular cancer. *Ann Oncol.* 2002;13:229-36.
6. Bieber AM, Marcon L, Hales BF, Robaire B. Effects of chemotherapeutic agents for testicular cancer on the male rat reproductive system, spermatozoa, and fertility. *J Androl.* 2006;27:189-200.
7. Prillaman HM, Turner TT. Rescue of testicular function after acute experimental torsion. *J Urol.* 1997;157:340-5.
8. Pogach LM, Lee Y, Gould S, Giglio W, Meyenhoffer M, Huang HFS. Characterization of cis-platinum induced Sertoli cell dysfunction in rodents. *Toxicol Appl Pharmacol.* 1989;98:350-61.
9. Kinkead T, Flores C, Carboni AA, Menon M, Seethalakshmi L. Short term effects of cis-platinum on male reproduction, fertility and pregnancy outcome. *J Urol.* 1992;147:201-6.
10. Atessahin A, Karahan I, Türk G, Gür S, Yilmaz S, Çeribasi AO. Protective role of lycopene on cisplatin-induced changes in sperm characteristics, testicular damage and oxidative stress in rats. *Reprod Toxicol.* 2006;21:42-7.