

**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN Y ESTUDIOS AVANZADOS
DEPARTAMENTO DE ESTUDIOS AVANZADOS
COORDINACIÓN DE LA ESPECIALIDAD EN GINECOLOGÍA Y
OBSTETRICIA
DEPARTAMENTO DE EVALUACIÓN PROFESIONAL**



**“EVALUACIÓN DE LOS PARÁMETROS SEMINALES EN PAREJAS CON
INFERTILIDAD SOMETIDAS A FERTILIZACIÓN IN VITRO EN EL PERIODO
DE ENERO – DICIEMBRE 2019.”**

HOSPITAL MATERNO PERINATAL “MÓNICA PRETELINI SÁENZ”

TESIS
PARA OBTENER EL DIPLOMA DE POSGRADO DE LA ESPECIALIDAD DE
GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA

PRESENTA:
M.C. LUIS EDUARDO SORIA SORIANO

DIRECTOR DE TESIS
E. EN B.R.H. JUAN PABLO MANZO MAGAÑA

REVISORES:

DRA. ALICIA BENITES JAIMES E. EN G.YO.
DR. HILARIO MOLINA SORIANO E. EN G.Y.O.
DR. ANGEL MORENO COLIN E. EN G.YO.
DR. JOSE GUADALUPE SORIANO CRUZ E. EN B.R.H.

TOLUCA ESTADO DE MÉXICO 2021

INDICE

MARCO TEÓRICO.....	1
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	32
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....	33
JUSTIFICACIÓN.....	34
OBJETIVO GENERAL.....	35
OBJETIVOS SECUNDARIOS.....	35
MATERIAL Y MÉTODOS.....	36
CRITERIOS DE INCLUSIÓN, EXCLUSIÓN Y ELIMINACIÓN.....	36
RECOPIACIÓN DE DATOS.....	37
ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	37
OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES.....	38
IMPLICACIONES ÉTICAS.....	40
CRONOGRAMA.....	41
RESULTADOS.....	42
DISCUSIÓN.....	48
CONCLUSIÓN.....	49
RECOMENDACIONES.....	50
BIBLIOGRAFÍA.....	51

MARCO TEÓRICO

INFERTILIDAD

1. Definición

La infertilidad es una enfermedad caracterizada por la imposibilidad de establecer un embarazo clínico después de 12 meses de relaciones sexuales regulares y sin protección anticonceptiva. ¹ Se consideran relaciones sexuales regulares, a la actividad sexual realizada cada 2-3 días. ²

La Sociedad Estadounidense de Medicina Reproductiva se suma a esta definición con los parámetros de inclusión de parejas que no pueden concebir en menos de 6 meses para mujeres mayores de 35 años. Además, la infertilidad se subclasifica en infertilidad primaria y secundaria, en la que la primera se refiere a una pareja que nunca ha sido capaz de concebir; mientras que este último clasifica a una pareja que ha tenido al menos una concepción exitosa previa. ³

Por cada 100 parejas que intentan concebir de forma natural, 84 lo harán dentro de un año después de comenzar a tratar de lograr la concepción, 92 lo harán dentro de 2 años y 93 dentro de 3 años. Si las parejas no han tenido éxito después de 3 años, la probabilidad de que ocurra un embarazo dentro del próximo año es del 25% o menos. ² La principal razón de éste, es la reducción de la reserva ovárica. ⁴

La infertilidad inexplicada generalmente se refiere a un diagnóstico realizado en parejas en las que todas las investigaciones estándar como pruebas de ovulación, permeabilidad tubárica y análisis de semen, son normales. ⁴

2. Epidemiología de la infertilidad en todo el mundo

En todo el mundo, más de 186 millones de personas sufren de infertilidad, la mayoría son residentes de países en desarrollo. La prevalencia de infertilidad en mujeres en edad reproductiva, se estima en uno de cada siete parejas en el

mundo occidental y una de cada cuatro parejas en países en vías de desarrollo. En algunas regiones del mundo, incluido el sur de Asia, algunos países del África subsahariana, Oriente Medio y Las tasas de infertilidad en el norte de África, Europa central y oriental y Asia central pueden alcanzar el 30%.¹

Las tasas de infertilidad en sí mismas no parecen haber aumentado significativamente en las últimas dos décadas. Esto se debe en parte a que las tasas de fecundidad mundial se han reducido significativamente, es decir, menos personas están tratando de tener hijos a medida que el crecimiento de la población se ha desacelerado.⁵

Tanto en hombres como en mujeres en edad reproductiva, la infertilidad aumenta en incidencia con la edad. En estudios enfocados solo en mujeres de 15 a 44 años, se observó infertilidad en 15.5%, siendo las mujeres mayores, aquellas con educación inferior y aquellas con antecedentes de trastornos ginecológicos, las más afectadas. Sin embargo, estos estudios no comentan sobre las causas comunes de infertilidad. Aunque hasta el 50% de los casos de infertilidad involucran a las parejas masculinas y femeninas, en un estudio de 8,500 parejas infértiles, se identificó infertilidad por factor femenino en el 37% de las parejas.⁶

3. Impacto de la infertilidad en la demografía

La fertilidad, infertilidad y, más precisamente la tasa de fertilidad, consiste en el número de nacimientos vivos por mujer y tienen un impacto en el crecimiento o disminución de la población. Las regiones del mundo difieren ampliamente en sus tendencias demográficas, con un rápido crecimiento de la población y altas tasas de fertilidad en los países más pobres, particularmente en algunos países de África, mientras que la disminución de la población, el envejecimiento y las bajas tasas de fertilidad son motivo de preocupación en muchos países desarrollados. ¹⁷⁵

4. Factores que influyen en la fertilidad espontánea de las parejas

Los factores principales que afectan la probabilidad espontánea de la concepción son (a) el tiempo de la no concepción deseada (b) la edad de la pareja femenina y (c) la infertilidad relacionada con la enfermedad. ¹

El factor principal que afecta la posibilidad de tener un embarazo espontáneo es el tiempo de no concepción. El ochenta por ciento de los embarazos ocurren en los primeros seis ciclos con relaciones sexuales regulares en el período fértil. Una de cada dos parejas del veinte por ciento residual sin concepción, podrá concebir espontáneamente en los próximos seis ciclos. Después de 12 ciclos fallidos, el diez por ciento de las parejas se definen como infértiles, pero las tasas de nacimientos vivos espontáneos alcanzarán casi el 55% en los próximos 36 meses. Después de 48 meses, el 5% de las parejas están definitivamente infértiles con casi cero posibilidades de quedar embarazada espontáneamente.¹

Otro factor importante a tener en cuenta es la edad femenina. Actualmente, la edad materna media en el primer nacimiento se acerca a los 30 años en varios países europeos y muchas mujeres dan a luz a su primer hijo a los 35 años o más. ⁷ La principal causa de la disminución de la fertilidad relacionada con la edad es el aumento de las anomalías genéticas en el envejecimiento de los huevos. Esto aumenta la tasa de aborto espontáneo y aumenta el riesgo de defectos de nacimiento en la descendencia.⁸

Aunque los hombres pueden mantener la fertilidad en la vejez, la evidencia respalda el envejecimiento del sistema reproductor masculino y la disminución de la fertilidad relacionada con la edad. ⁶ Además con la edad se incrementa el riesgo de las anomalías genéticas. Esto aumenta la tasa de aborto espontáneo y aumenta el riesgo de defectos de nacimiento en la descendencia.⁸ Finalmente la infertilidad relacionada con la enfermedad puede afectar a uno o ambos padres.¹

Las causas de la infertilidad pueden depender tanto de una mujer como de un hombre, y en muchos casos ambos factores coexisten.⁸

5. Etiología

5.1. Factor femenino

Las causas anatómicas de infertilidad femenina incluyen anomalías tuboperineales, endometriosis, miomas que distorsionan la cavidad uterina, anomalías congénitas y otras anomalías que son menos frecuentes del tracto reproductivo. Entre el 25% y el 35% de las mujeres que se presentan para una evaluación de infertilidad tienen compromiso tuboperitoneal, y la causa más frecuente de daño tubárico es la enfermedad pélvica inflamatoria, entre las causas se encuentra la Infección por *Chlamydia Trachomatis*.⁹

La endometriosis es una enfermedad inflamatoria crónica en mujeres en edad reproductiva y puede causar dolor e infertilidad.¹⁰

Las afecciones que distorsionan la cavidad uterina pueden ser congénitas (útero septado) o adquiridas (Miomas y sinequias), pero todas pueden provocar alteraciones endometriales y el fracaso de la implantación, que se manifiesta por pérdida recurrente del embarazo o infertilidad.⁹

El síndrome de ovario poliquístico (PCOS) es un trastorno con un amplio espectro de características clínicas y representa una importante causa de infertilidad secundaria a anovulación crónica¹¹

La obesidad se asocia con muchos efectos adversos maternos y fetales prenatales, pero también ejerce un efecto negativo sobre la fertilidad femenina. Las mujeres obesas tienen más probabilidades de tener disfunción ovulatoria debido a la desregulación del eje hipotalámico-pituitario-ovárico.¹²

La insuficiencia ovárica prematura (IOP) es una afectación de la función ovárica en mujeres menores de 40 años, la cual presenta una cantidad muy baja de folículos ováricos. El diagnóstico se realiza con determinaciones de hormona folículo estimulante (FSH), estradiol y hormona antimulleriana (AMH).¹³

La hiperprolactinemia es una condición que presenta elevación en las concentraciones séricas de prolactina, pudiendo ser de causa tanto fisiológica

(estrés, embarazo, lactancia) como patológica (adenoma secretor de prolactina, secundario a fármacos). Esta alteración provoca anormalidades menstruales, galactorrea, o ciclos regulares con infertilidad (por anormalidades de fase lútea).¹¹

Dentro de los trastornos tiroideos relacionados con la infertilidad están el hipertiroidismo y el hipotiroidismo. ¹¹

Las mujeres con enfermedades autoinmunes, presentan un riesgo incrementado con respecto a la población general de subinfertilidad e infertilidad. La reserva ovárica disminuida y las tasas de paridad más bajas se han observado tanto en afecciones reumáticas como en enfermedades crónicas en general, y el uso de alquilantes para tratamiento de manifestaciones graves de la enfermedad a menudo causan daño ovárico.¹³

5.1.1. Abordaje diagnóstico

El estudio inicial de infertilidad incluye una historia clínica cuidadosa y un examen físico, seguido de una evaluación de laboratorio de la función ovulatoria y tiroidea, y evaluación de permeabilidad tubárica. ¹⁵

El ultrasonido es la modalidad de imagen inicial para evaluar las posibles causas de infertilidad femenina debido a su bajo costo y conveniencia, proporcionando una evaluación básica de la morfología ovárica, la estructura uterina y la detección de patologías tales como fibromas uterinos y anomalías de Müller. ¹⁵

La laparoscopia, considerada el estándar de oro para la evaluación de la permeabilidad tubárica, a menudo no se realiza debido a su naturaleza invasiva y la necesidad de anestesia general. La histerosalpingografía es una alternativa radiográfica menos invasiva que utiliza la inyección transcervical de contraste yodado con fluoroscopia concurrente. Ofrece ventajas, incluida la capacidad de tratar la obstrucción proximal mediante cateterismo, así como cierto grado de beneficio terapéutico. Sin embargo, es importante tener en cuenta que la ausencia de llenado de una o ambas trompas de Falopio tiene un valor predictivo positivo relativamente bajo para la oclusión tubárica. La sonrohisterografía proporciona información sobre la permeabilidad tubárica pero no la lateralidad: la

presencia de líquido libre después del procedimiento es suficiente para confirmar al menos la permeabilidad tubárica unilateral. ¹⁵

La resonancia magnética es la modalidad más precisa disponible para evaluar los fibromas uterinos, la adenomiosis y las anomalías congénitas del tracto reproductivo. Es particularmente útil en el diagnóstico de endometriosis, identificada en aproximadamente 30-50% de las mujeres diagnosticadas con infertilidad. El hallazgo típico de la resonancia magnética es el del sombreado T2 dentro de un endometrioma y tiene una especificidad de más del 90%. ¹⁵

5.1.2. Suplementación metabólica en infertilidad femenina.

Actualmente la biología reproductiva moderna promete una descripción más detallada de los efectos de la suplementación metabólica en la infertilidad. Tanto la L- carnitina como la acetil L- carnitina tienen sus aplicaciones para mejorar la fertilidad femenina, se prefiere Acetil L-Carnitina por sus mejores propiedades antioxidantes y para mejorar el suministro de energía a las células. Estos efectos beneficiosos son muy prometedores en su aplicación como una opción de tratamiento para las mujeres que enfrentan trastornos de infertilidad. ¹⁶

El papel de la vitamina D en la reproducción femenina se ha examinado intensamente en las últimas décadas. Una gran cantidad de evidencia sugiere que la vitamina D podría tener efectos beneficiosos sobre los parámetros metabólicos / hormonales del Síndrome de ovario poliquístico y la endometriosis, mientras que parece estar asociada con los resultados de la FIV. ¹⁷

5.2. Factor masculino

Se sabe que hasta el 30% de los problemas de fertilidad pueden deberse al hombre solo y hasta el 90% de estos se deben a un bajo recuento de espermatozoides o una baja calidad de los espermatozoides, o ambos. ²

Tanto la Asociación Americana de Urología como la Sociedad Estadounidense de Medicina Reproductiva recomiendan la evaluación rutinaria y concurrente del

hombre en una relación infértil, porque a muchas de estas parejas se les ofrecen tecnologías de reproducción asistida sin ninguna evaluación de la pareja masculina. ¹⁸

La infertilidad masculina es una condición patológica multifactorial compleja con presentaciones fenotípicas muy heterogéneas, desde la ausencia total de espermatozoides en los testículos hasta las alteraciones distintas de la calidad de los espermatozoides. Los factores genéticos representan al menos el 15% de la infertilidad masculina y contribuyen a las cuatro categorías etiológicas principales de infertilidad masculina: defectos cuantitativos espermatogénicos; obstrucción ductal o disfunción; trastornos del eje hipotalámico-hipofisario; y defectos cualitativos espermatogénicos. ¹⁹

5.2.1. Causas de infertilidad masculina.

La infertilidad masculina puede deberse a etiologías hormonales o anatómicas identificables que pueden ser reversibles o irreversibles. Sin embargo, una causa identificable no siempre se puede dilucidar como es el caso con el 40% -50% de los varones infértiles evaluados. ²⁰

La mayoría de los casos de infertilidad masculina se deben a alteraciones seminales. Otras causas incluyen problemas anatómicos, desequilibrios hormonales y defectos genéticos. ²

Más del 90% de los casos de infertilidad masculina se deben a recuentos bajos de espermatozoides, mala calidad de los espermatozoides o ambos. Los casos restantes de infertilidad masculina pueden estar relacionados con una serie de factores, como la disfunción de la eyaculación, el factor inmunológico, los desequilibrios hormonales y los defectos genéticos. ²¹

El deterioro cuantitativo de la espermatogénesis causada por la insuficiencia testicular primaria representa aproximadamente el 75% de los casos de infertilidad por factor masculino y es la etiología más común. La segunda etiología más común es el resultado de la obstrucción o disfunción ductal, seguida de las otras dos categorías etiológicas: alteración del eje hipotalámico-hipofisario

(también conocido como insuficiencia testicular secundaria) y trastornos cualitativos espermatogénicos, que son los menos comunes. Algunos factores genéticos tienen una relación clara de causa y efecto con la función reproductiva deteriorada y son parte del trabajo de diagnóstico de rutina de los hombres infértiles. La prueba de estos factores puede proporcionar un diagnóstico genético en más del 20% de los casos de infertilidad masculina. ¹⁹

Los defectos cuantitativos de la espermatogénesis debido a alteraciones testiculares primarias pueden manifestarse como un rango de fenotipos seminales, desde azoospermia (sin espermatozoides en la eyaculación) hasta oligozoospermia (<39 millones de espermatozoides por eyaculación). El panorama genético de la infertilidad masculina es muy complejo ya que los fenotipos histológicos del semen y los testículos son extremadamente heterogéneos, y al menos 2,000 genes están involucrados en la espermatogénesis. Algunas de las alteraciones genéticas son:

- Síndrome de Klinefelter. El síndrome de Klinefelter tiene una frecuencia estimada de 1 en 600 en la población general. Las personas afectadas generalmente tienen testículos pequeños y firmes con hialinización de túbulos seminíferos y consecuente falla espermatogénica (> 90% de los hombres tienen azoospermia y los hombres restantes tienen criptoospermia u oligozoospermia severa). La mayoría de ellos presentan signos de deficiencia de andrógenos, que van desde hipogonadismo con ginecomastia y proporciones eunucoides hasta niveles variables de subvirilización. La etiopatogenia de estas manifestaciones complejas es solo parcialmente causada por la deficiencia de andrógenos, y las investigaciones sugieren que es probable que estén involucradas dosis adicionales de genes ligados al cromosoma X y alteraciones epigenéticas. ¹⁹
- Síndrome de la Chapelle, 46, XX síndrome masculino. El fenotipo es notablemente diferente del síndrome de Klinefelter, ya que los hombres con síndrome masculino 46, XX tienen una estatura más pequeña y una

mayor incidencia de testículos y ginecomastia mal descendidos, y son azoospermicos, sin excepciones. Es debido a la translocación del gen SRY en el cromosoma X. ¹⁹

- Síndrome de Morris: El espectro fenotípico varía desde una mujer fenotípica en síndrome de insensibilidad a andrógenos completos a un fenotipo genital masculino normal, pero producción de esperma deteriorada en el síndrome de insensibilidad a los andrógenos leve. Se debe a mutaciones del gen AR situado en el cromosoma X (Xq11-12). ¹⁹

El cromosoma Y alberga genes esenciales para el desarrollo y la función de los testículos, como el gen maestro para la determinación de los testículos (SRY) y los genes que residen en las regiones del factor de azoospermia. Desde el descubrimiento de la región AZF en 1976 y después de la definición de tres regiones AZF distintas en 1996, este cromosoma se convirtió en el objetivo genético molecular más importante en la infertilidad masculina. ²²

El varicocele se define como una dilatación atípica y tortuosidad del plexo venoso pampiniforme dentro del cordón espermático. Los varicoceles pueden palparse como vasos prominentes esponjosos en el cordón espermático y deben examinarse en posición supina y de pie. A nivel mundial, del 15% al 20% de los hombres con problemas de fertilidad son diagnosticados con varicocele. El varicocele promueve la isquemia en las venas espermáticas y produce niveles crecientes de citocinas inflamatorias y óxido nítrico. Las concentraciones moderadas de citocinas específicas juegan un papel crítico en el mantenimiento de las funciones fisiológicas de las células dentro de los testículos. Estas elevaciones conducen a la activación de la respuesta inflamatoria, el reclutamiento de leucocitos y la producción de especies reactivas de oxígeno, que son perjudiciales para las funciones testiculares normales. ²³

El hipogonadismo es otra condición que puede afectar la espermatogénesis. Esto se debe a que hay un bajo nivel de testosterona disponible, ya sea por insuficiencia testicular (hipergonadotrófica), que es hipogonadismo primario o

secundario (hipogonadotrófico), que es el resultado de una hormona liberadora de gonadotropina insuficiente y/o secreción de gonadotropina. ² El hipogonadismo es un posible factor de riesgo que contribuye tanto a la disfunción eréctil como a la disminución del deseo sexual a medida que los hombres envejecen. Es bien sabido que los niveles de testosterona total y libre disminuyen con la edad. La terapia de reemplazo de testosterona mejora tanto la libido como la función eréctil en hombres hipogonadales de mediana edad y mayores. Si bien la terapia con testosterona puede ser beneficiosa para la disfunción eréctil y la libido en el hombre hipogonadal, el uso de testosterona exógena tiene efectos secundarios perjudiciales bien conocidos en la producción de espermatozoides a través de la supresión del eje hipotalámico-hipofisario. Se ha demostrado que el uso de gonadotropina coriónica humana (HCG) preserva la espermatogénesis durante el tratamiento con testosterona y ha demostrado ser útil para el "reinicio" de la espermatogénesis después de la terapia con testosterona. ²⁴

El cuerpo tiene tres mecanismos principales de defensa que protegen contra las invasiones bacterianas: uniones estrechas entre el epitelio de la piel, la respuesta inmune innata y la respuesta inmune adaptativa. Los posibles patógenos infectan a las personas a través de los fluidos durante las relaciones sexuales. ²³

Con una prevalencia del 6% al 10%, las infecciones y las reacciones inflamatorias resultantes dentro del tracto genital masculino se encuentran entre las principales causas de infertilidad masculina. Sin embargo, la mayoría de los pacientes con infertilidad con signos de infecciones / inflamaciones del tracto urogenital son asintomáticos, lo que sugiere una alta tasa de enfermedad crónica. ²⁵ El agente causante de la gonorrea, *Neisseria Gonorrhoeae*, coloniza la mucosa genital, rectal y nasofaríngea durante la infección. Tras la infección, el tracto urogenital masculino refleja dos tipos de cambios: un aumento en el diámetro y una reducción en la velocidad del flujo seminal y como resultado, habrá niveles elevados de especies reactivas del oxígeno. *Chlamydia Trachomatis* tiene la tasa de prevalencia más alta a nivel mundial con 4.2% para mujeres y 2.7% para hombres infectados, su mecanismo de acción más aceptado es la llegada del

agente causal a la célula epitelial, la infección a menudo resulta en daño tisular y por lo tanto estimulación de la IL-1 con la migración de polimorfonucleares y elevación de radicales libres. Existen otras infecciones importantes como sífilis, micoplasma, ureaplasma y *Escherichia Coli* que, a pesar de ser menos frecuentes, son necesario conocer para dar un tratamiento adecuado. ²³⁻²⁵

Las infecciones urogenitales pueden afectar la fertilidad masculina en varios niveles:

- Daño directo y / o indirecto a la calidad y función de los espermatozoides por agentes patógenos o componentes de agentes patógenos y / o moléculas asociadas a la inflamación, como las citosinas proinflamatorias o las especies reactivas del oxígeno (ROS)
- Disfunción de glándulas accesorias
- Obstrucción relacionada con la inflamación del tracto reproductor masculino
- Daño a la espermatogénesis por efectos directos de agentes patógenos o componentes de agentes patógenos y / o por inducción de respuestas inmunes celulares y humorales con interrupción (irreversible) de la regulación inmune local específica en los testículos
- Inducción de la respuesta inmune humoral a los espermatozoides, es decir, producción de autoanticuerpos antiespermáticos unidos a la membrana
- Cambios epigenéticos inducidos por patógenos ²⁵

La disfunción y la eyaculación precoz en hombres en edad reproductiva varían del 12% al 19% y del 8% al 31% respectivamente. Un posible vínculo entre la infertilidad masculina y la disfunción sexual está representado por los trastornos psicopatológicos asociados con ambas afecciones, como la ansiedad y la depresión. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), que realizó el primer gran estudio sobre la etiología de la infertilidad masculina, la disfunción sexual representa el 2.3% de los casos de paternidad fracasada. En particular, la

anorgasmia, la aneyaculación, la eyaculación retrógrada total y la eyaculación retrógrada parcial representaron el 0.5%, 1.2%, 0.5% y 2.2% de las causas de infertilidad, respectivamente. ²⁶

La deficiencia de un andrógeno puede ser una causa de trastornos eréctiles y debe sospecharse en presencia de una distribución disminuida del vello corporal, ginecomastia o proporciones eunucoideas. La eyaculación ocurre en respuesta a una serie de reacciones neuromusculares, eventos que conducen a la emisión y luego a la expulsión de semen de la uretra. Cualquier alteración en estos eventos puede modificar la función eyaculatoria y puede ser una causa de trastornos de la eyaculación (eyaculación retrógrada total o parcial en la vejiga, aneyaculación, eyaculación retardada, etc.). ²⁷

El tratamiento de la disfunción eréctil y eyaculatoria se basa inicialmente en terapia psicosexual para la pareja, sin embargo, en muchas ocasiones es necesario de un tratamiento farmacológico. Los Inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 5 (sildenafil, tadalafil y vardenafil) facilitan la relajación muscular en el cuerpo cavernoso que provoca una erección, el mediador principal de los cuales es óxido nítrico. La inyección de PGE1 (Alprostadil) en el cuerpo cavernoso es un tratamiento de segunda línea para la disfunción eréctil.²⁸ Estudios han demostrado que el sildenafil se puede usar con éxito para mejorar la movilidad y viabilidad del esperma y la unión al ovocito, especialmente durante los tratamientos de fertilidad. Además, hay informes de que este medicamento se puede utilizar para mejorar el grosor endometrial y la receptividad durante los ciclos de reproducción asistida. ²⁹

Algunos medicamentos que afecta la calidad espermática es el sirolimus, la sulfasalazina, al ácido acetilsalicílico, los opiáceos, antiandrogénicos y los alfa bloqueadores, entre otros. ²⁸

El aumento en las tasas de obesidad ha sido paralelo a los informes de tasas crecientes de mala calidad del esperma e infertilidad masculina. Los mecanismos por los cuales la obesidad puede afectar la espermatogénesis incluyen efectos térmicos, hiperestrogenismo, hipogonadismo hipogonadotrópico, diabetes

mellitus, disfunción sexual y perturbaciones epigenéticas de esperma. Un metaanálisis demostró que a medida que aumentaba el índice de masa corporal (IMC), también aumentaban las probabilidades de oligospermia y azoospermia. La obesidad se asoció con un menor volumen de semen, baja motilidad de los espermatozoides y disfunción eréctil en parejas infértiles. ³⁰

Se sabe que fumar, incluido el fumador activo y pasivo, tiene efectos negativos en múltiples órganos y sistemas que culminan en enfermedades cardiovasculares y pulmonares, trastornos esqueléticos, diversos tipos de cáncer, problemas de desarrollo temprano, así como problemas de fertilidad y reproducción. El tabaquismo y la infertilidad masculina se han evaluado desde diversos aspectos, incluidos los parámetros del semen, estrés oxidativo y efectos genéticos y epigenéticos. ³¹ El contenido gaseoso y particulado del humo del cigarrillo, que incluye varios carcinógenos notables, como el cadmio, el polonio radiactivo, los benzopirenos, el dimetilbenzantraceno, el naftaleno, el metil naftaleno y, entre otros, los hidrocarburos aromáticos policíclicos, tiene un profundo efecto negativo sobre los parámetros seminales (incluida la motilidad, la morfología y el conteo de espermatozoides), causa estrés oxidativo y, por lo tanto, tiene efectos negativos sobre los resultados reproductivos. Además, los componentes del humo del cigarrillo también disminuyen el nivel de actividad mitocondrial de los espermatozoides y dañan la estructura de la cromatina del ADN del esperma nuclear y mitocondrial, lo que resulta en una disminución de la capacidad de fertilización a través de los dos métodos tradicionales de concepción, y cuando se usa terapia de reproducción asistida. Fumar también causa inflamación testicular y se asocia con un aumento del 48% en los niveles de leucocitos seminales, con un aumento del 107% en los niveles de especies reactivas del oxígeno seminal y también se asocia con longitudes de telómeros más cortas. Fumar también puede tener efectos directos e indirectos en varios órganos urogenitales masculinos al causar afecciones como epididimitis, varicocele, disfunción eréctil, función reducida de la glándula accesoria y alternancias del eje hipotalámico-pituitario-gonadal. ^{23' 31}

Tanto la inflamación como la obesidad se han asociado durante mucho tiempo con la infertilidad. Por un lado, la inflamación, como la orquitis y las infecciones de las glándulas accesorias masculinas, están reguladas por las citocinas inflamatorias. Estas últimas también son producidas en el testículo por las células de Leydig y Sertoli, y se asocian con la comunicación de la brecha en la barrera sangre-testículo. Además, regulan la espermatogénesis a través de la interacción celular, los receptores *Toll-like* y la producción de especies reactivas de oxígeno. Además, afectan la producción de testosterona, actuando en muchos niveles del eje pituitario-gonadal. ³²

En 1979, Thaddeus Mann publicó un artículo histórico con Roy Jones y Dick Sherins destacando la vulnerabilidad de los espermatozoides humanos al estrés oxidativo. Se descubrió que la generación excesiva de ROS por estas células induce daño peroxidativo en la membrana plasmática de espermatozoides como consecuencia de lo cual perdieron su capacidad de fertilizar ovocitos. ³³

El daño del ADN, en gran parte debido al estrés oxidativo, es una causa principal de la función defectuosa de los espermatozoides. Los altos niveles de estrés oxidativo provocan daños en el ADN de los espermatozoides, las transcripciones de ARN y los telómeros y, por lo tanto, pueden proporcionar una etiología subyacente común de infertilidad masculina y pérdida recurrente del embarazo, además de malformaciones congénitas, trastornos neuropsiquiátricos complejos y cánceres infantiles en niños en edad reproductiva por hombres con espermatozoides defectuosos. ³⁴

La ingesta excesiva de alcohol se asocia con alteraciones en la secreción de testosterona, reducciones en la espermatogénesis, una disminución en el volumen de líquido seminal, hipotestosteronemia, niveles de gonadotropina circulante alterados y mayores concentraciones de leucocitos en el líquido seminal, además de disminuir, significativamente los niveles de antioxidantes y un aumento significativo en el peróxido de lípidos en suero. Algunos estudios describen la presencia de resveratrol en el vino tinto, que tiene efectos quimiopreventivos probados, aunque el resveratrol también está presente en

muchas otras frutas y verduras. Por ejemplo, el jugo de uva roja es una fuente más rica de resveratrol que el vino tinto. ^{23'34'35}

La edad paterna avanzada (APA) se asocia con mayores riesgos reproductivos, pero el alcance y la magnitud de estos riesgos no se han definido de manera consistente. El Colegio Americano de Genética Médica (ACMG) ha definido APA como 40 años o más en el momento de la concepción. La Sociedad Estadounidense de Medicina Reproductiva ha establecido la edad de 40 años como el límite superior de edad para los donantes de esperma. Los estudios que analizan los resultados han utilizado diferentes definiciones, lo que ha complicado aún más la evaluación sistemática del riesgo reproductivo asociado con la edad paterna. Es probable que haya múltiples factores que contribuyen al aumento del riesgo de infertilidad y aborto espontáneo asociado con la edad paterna. Una explicación es que el aumento de la edad paterna afecta negativamente la calidad del esperma. En una revisión sistemática y un metaanálisis de 90 estudios, Johnson et al informaron que el aumento de la edad paterna se asoció con una disminución en el volumen de semen, el recuento total de espermatozoides y la motilidad, el porcentaje de espermatozoides morfológicamente normales y el aumento de las tasas de fragmentación del ADN. ³⁶

Múltiples investigadores han examinado el vínculo entre la dieta y el potencial de fertilidad masculina, sin embargo, pocas investigaciones se han basado en cohortes caracterizadas por subfertilidad, y aún menos profundizan en los resultados de fertilidad basados en parejas. Con la información obtenida actualmente se pueden hacer algunas recomendaciones a los pacientes masculino determinado. ³⁷

La ingesta de carne procesada disminuye la tasa de fertilización, en cambio, la ingesta de carne de aves de corral incrementa las tasas de fertilización. La ingesta de omega-3 mejora el conteo espermático, la motilidad y la morfología. De igual manera, el consumo de lácteos bajos en grasa se correlacionó con una alta concentración de esperma y una motilidad progresiva. Las personas que ingieren bebidas endulzantes presentan un conteo menor de espermatozoides

comparado con aquellos que no ingieren bebidas endulzantes. Los efectos de la cafeína sobre la espermatogénesis siguen sin estar claros y los estudios arrojan que el ejercicio excesivo es perjudicial para la fertilidad masculina.³⁷

Los insecticidas y pesticidas no solo inducen estrés oxidativo, sino que también interrumpen el eje hipo tálamo-pituitario-gonadal. Esta interrupción inhibe la liberación de la hormona liberadora de gonadotropina, que a su vez inhibe la liberación de la hormona luteinizante y la hormona folículo estimulante. Esto da como resultado la inhibición de la gametogénesis y la esteroidogénesis, por lo tanto, la exposición a los insecticidas puede tener efectos negativos sobre la función espermática.³⁴

Es probable que la infertilidad masculina se vea afectada por la exposición intensa al calor y la exposición extrema a radiaciones, radiactividad y otras sustancias peligrosas. La exposición a teléfonos celulares, hornos de microondas, computadoras portátiles o Wi-Fi produce efectos nocivos en los testículos, que pueden afectar el conteo de espermatozoides, la morfología, la motilidad, un mayor daño en el ADN, causando la formación de micronúcleos e inestabilidad genómica, así como interrupciones en proteínas quinasas, hormonas y enzimas antioxidantes. Este daño depende de parámetros físicos como la duración de la exposición, la distancia a la fuente de radiación, la densidad de potencia y la profundidad de la penetración.³⁸

Hasta el 50% de la infertilidad masculina es idiopática y de los mecanismos postulados para explicar a este grupo, hay evidencia emergente que podría implicar que el sueño alterado (deterioro en la duración y/o calidad del sueño) podría ser un importante factor independiente. La secreción de testosterona sigue un patrón diurno con niveles máximos durante el sueño. La prolactina en los hombres mejora la expresión de receptores de hormona luteinizante (LH) en células de Leydig en tejido testicular. Esto resulta en secreción de testosterona, promoviendo así la espermatogénesis. Como la testosterona, la concentración de prolactina exhibe un patrón dependiente del sueño. El inicio del sueño está asociado con un aumento en la secreción de prolactina y la vigilia coincide con la

inmediata atenuación de la secreción activa. La administración de prolactina (PRL) exógena o el aumento de los niveles de PRL endógenos, mediante tratamiento con metoclopramida, en 20 hombres infértiles con hipoprolactinemia, condujo a una mejora en la concentración y la morfología de los espermatozoides.³⁹

El último metaanálisis Cochrane examinó si los antioxidantes orales suplementarios mejoran los resultados de fertilidad para los hombres subfértiles. Al observar las tasas de nacimientos vivos, el metaanálisis encontró que los antioxidantes pueden ser efectivos. Un hombre subfértil con una tasa esperada de nacimientos vivos del 5% puede aumentar hasta un 10% –31%, siendo el antioxidante más asociado la vitamina E.⁵⁹ Los antioxidantes también se asociaron con el aumento de las tasas de embarazo clínico en varones subfértiles de una tasa del 6% al 11% -28%. Los antioxidantes más asociados con mayores tasas de embarazo clínico fueron la vitamina E y el zinc.²⁸

La carnitina (que el hombre es capaz de sintetizar, pero que es principalmente de origen exógeno) es una amina cuaternaria de naturaleza altamente polar y soluble en agua. Actúa como un cofactor esencial para el transporte de ácidos grasos de cadena larga dentro de la matriz mitocondrial para facilitar los procesos oxidativos y mejorar la producción de energía celular. Debido a que los espermatozoides en el epidídimo pueden usar ácidos grasos y fosfolípidos como fuente energética, probablemente, la carnitina también actúa como cofactor para el transporte mitocondrial y la posterior oxidación de los ácidos grasos. Además, las altas concentraciones de esta molécula parecen suprimir la actividad metabólica de los espermatozoides eyaculados (cuyo metabolismo es principalmente glucosa), pero no los del epidídimo cuya principal fuente de energía está representada por los ácidos grasos.⁴⁰

Por lo anterior comentado, la carnitina es eficaz para determinar una mejora en los parámetros espermáticos y, en particular, de la motilidad total y la motilidad progresiva, reduce los niveles de especies reactivas del oxígeno en el líquido seminal y podría mejorar la calidad del semen, también en caso de

crioconservación. La administración de estas moléculas en el tratamiento de la infertilidad masculina (solo o en combinación) es, por lo tanto, una estrategia terapéutica racional y efectiva. ⁴⁰

5.2.2. Tratamiento médico de la infertilidad masculina.

El tratamiento de la infertilidad masculina debe abordarse de manera multimodal. Las medidas conservadoras, como dejar de fumar y dejar de consumir alcohol, evitar el uso de computadoras portátiles y jacuzzis, y la mejora de la salud en general deben ser muy recomendadas. Deben evitarse los lubricantes comunes, como la saliva y los lubricantes comerciales de venta libre, ya que pueden afectar la motilidad de los espermatozoides. Por lo general, se recomienda tener relaciones sexuales cada 48 horas, comenzando 2 días antes de la ovulación esperada. Las anomalías de las hormonas sexuales deben abordarse si se descubren. La LH y la FSH deprimidas por hipogonadismo secundario se pueden tratar con citrato de clomifeno oral, que actúa para aumentar estas hormonas endógenas para estimular la producción de espermatozoides y testosterona. Puede ser necesario considerar la administración directa de gonadotropina coriónica humana (hCG) y FSH. La administración de testosterona exógena a menudo tiene efectos nocivos sobre la producción de espermatozoides y debe suspenderse siempre que sea posible. Se ha demostrado que la recuperación de la espermatogénesis suprimida de testosterona es posible con el uso de altas dosis de hCG y clomifeno. ¹⁸

6. Morfología espermática

Los espermatozoides son la culminación del complejo proceso hormonalmente controlado de espermatogénesis que tiene lugar en los túbulos seminíferos de los testículos. La transformación de las espermátidas durante la espermiogénesis es un evento posmeiótico clave que contribuye a las principales reorganizaciones morfológicas. La espermiogénesis se refiere a la reorganización del núcleo, el desarrollo y el posicionamiento del acrosoma del aparato de Golgi, el ensamblaje de las estructuras de la cola y la reorganización del citoplasma, y la fase terminal termina en la liberación de espermatozoides en la luz del tubo seminífero. Los

espermatozoides testiculares se almacenan en una estructura de tubo en espiral ubicada en la parte posterior de los testículos, el epidídimo, así como en la porción proximal del conducto deferente, cerca del epidídimo, hasta la eyaculación. El semen es un complejo fluido que comprende una fracción celular y una no celular. Los componentes celulares son principalmente los espermatozoides que representan aproximadamente el 5% del volumen del semen, mientras que la fracción acelular o seminal contiene secreciones de diferentes glándulas sexuales accesorias que representan el 95% del semen. Las glándulas sexuales accesorias no solo secretan fluido al semen, pero también liberan billones de vesículas extracelulares ricas en ADN, ácido ribonucleico (ARN), lípidos y proteínas, siendo la próstata el principal contribuyente. ^{41'44}

Durante años, la morfología de los espermatozoides ha sido un indicador debatido de la fertilidad masculina y el éxito con las tecnologías de reproducción asistida. El concepto de espermatozoide de apariencia anormal se exploró por primera vez en la década de 1950, cuando se describieron las anomalías morfológicas individuales, y los espermatozoides sin anomalías se consideraron normales. Esto se utilizó como base para la 1ª y 2ª edición de la OMS. ^{44'45}

El manual de la OMS del 2010 recomienda el uso de criterios estrictos para identificar un espermatozoide normal y ofrece la siguiente definición de un espermatozoide normal: La cabeza debe ser lisa, contorneada regularmente y generalmente de forma ovalada, la región acrosómica que comprende 40 - 70% del área de la cabeza sin grandes vacuolas, y no más de dos pequeñas vacuolas; la región post-acrosomal no debe contener vacuolas; la pieza intermedia debe ser delgada, regular y aproximadamente del mismo largo que la cabeza del espermatozoide. El citoplasma residual se considera una anomalía solo cuando está en exceso, es decir, cuando excede un tercio del tamaño de la cabeza del espermatozoide, la pieza principal con calibre uniforme a lo largo de su longitud, debe ser más delgada que la pieza central y aproximadamente 10 veces la longitud de la cabeza. ^{44'45}

La evaluación de la morfología bajo microscopía óptica muestra que las modificaciones morfológicas durante la espermiogénesis no son muy homogéneas en humanos, generando espermatozoides con diversas morfologías.⁴⁴

Durante 20 años, la evaluación de la morfología espermática ha sido descrita por algunos autores como un buen indicador de la fertilidad masculina y en algunas situaciones del éxito de la inseminación intrauterina (IUI) o la FIV convencional.⁴⁶

En 2010, la OMS estableció nuevos criterios para el laboratorio examen de semen humano. Los cambios específicamente incluidos son (a) volumen en peso en lugar de que graduado pipeta; (b) motilidad por dos categorías, a saber, progresivo y no progresivo, en contraste con cuatro categorías de los criterios anteriores y (c) morfología por estricto criterio.⁴⁶

Aproximadamente del 40 al 60% de los varones infértiles presentan alguna alteración en al menos uno de los parámetros seminales. Las anomalías comunes del semen incluyen bajo volumen de semen (hipospermia, % - 1.5 ml), baja concentración de esperma (oligozoospermia ≤ 15 millones de espermatozoides/ml), motilidad espermática disminuida (astenozoospermia - total motilidad 40% o $< 32\%$ motilidad espermática progresiva) y morfología anormal de los espermatozoides (teratozoospermia, $< 4\%$ formas normales). El grado de infertilidad masculina es típicamente clasificado como severo cuando hay una concentración de esperma inferior a 5 millones por mililitro (oligozoospermia severa) o sin esperma en la eyaculación (azoospermia). Esta condición generalmente se clasifica como azoospermia obstructiva (OA) o azoospermia no obstructiva (NOA). Después de la confirmación de NOA con un segundo análisis de semen, el estudio de la azoospermia implica un historial detallado y un examen físico junto con pruebas hormonales y genéticas. La biopsia testicular permite un diagnóstico histológico, aunque la causa subyacente de la azoospermia nunca se puede determinar. La OA se caracteriza por un flujo obstruido de espermatozoides en cualquier punto a lo largo del tracto genital

masculino. La espermatogénesis en los testículos suele ser normal en estos pacientes.^{26'35'47'48}

Desafortunadamente, el análisis seminal proporciona información limitada y no puede discriminar a los hombres fértiles de los infértiles de manera individual.⁵⁰

La azoospermia afecta al 1% de la población masculina en el mundo y es responsable de 10 - 15% de los casos de infertilidad. La astenozoospermia representa el 20% de los casos de infertilidad masculina, y en el 60% de los casos se acompaña de oligastenoteratozoospermia o teratozoospermia. La oligospermia, en cuanto a la oligospermia es difícil conocer la incidencia real, sobre todo porque existen varones que logran tener una concepción natural.⁶¹

7. Análisis del semen

La mayoría de las pautas sugieren dos análisis seminales iniciales, con separación de 1 mes entre ellas, mientras que otras han recomendado tres pruebas para proporcionar una mejor visión general de la fecundidad debido a la variabilidad intrínseca. Se debe aconsejar a los hombres sobre las pautas ideales de recolección, incluido el período de abstinencia (que incluye de 2 a 5 días) y la temperatura de transporte adecuada para producir resultados consistentes y precisos. Idealmente, se deben usar los mismos laboratorios para múltiples pruebas, ya que puede existir una variabilidad significativa entre laboratorios. Después de la incubación, se realizan observaciones cualitativas de color y viscosidad, y mediciones cuantitativas del volumen total de eyaculación y el pH. El primer paso para interpretar los parámetros de semen comienza con el volumen de semen. Los volúmenes bajos de semen pueden ser causados por una recolección inadecuada, abstinencia corta, obstrucción del conducto eyaculador, hipogonadismo o ausencia bilateral congénita de los conductos deferentes. Las pruebas adicionales de semen incluyen la evaluación de la morfología y función de los espermatozoides, observando la cabeza, el cuerpo y la cola en busca de defectos o anomalías. Otras pruebas incluyen la evaluación de la piospermia porque los glóbulos blancos son fuentes importantes de

especies reactivas de oxígeno (oxidantes), que pueden causar daño directo a los espermatozoides por la peroxidación lipídica y el daño del ADN. ¹⁸

Se utiliza una preparación de semen para la cuantificación manual del recuento de espermatozoides y la motilidad con un cálculo adicional del recuento total de móviles. Algunos laboratorios realizarán pruebas de viabilidad de espermatozoides con exclusión de colorantes o pruebas de hinchazón hipotónica para caracterizar mejor los espermatozoides inmóviles. Además, se pueden realizar pruebas químicas de semen para micronutrientes como zinc, selenio y carnitina. Finalmente, la presencia de anticuerpos antiespermáticos puede reducir las tasas de embarazo y puede observarse después de la obstrucción ductal, infección genital previa, trauma o después de una vasectomía. ^{18'44'50}

Aunque existen modalidades complejas de imágenes para delinear con precisión la anatomía del tracto eyaculador, la base de las imágenes para la evaluación de la infertilidad es el uso de la ecografía. La ecografía escrotal proporciona mediciones objetivas para cada testículo y puede mostrar anomalías en el tamaño, la consistencia y la ubicación de los testículos. Cualquier masa sólida dentro del testículo debería aumentar la preocupación por una posible neoplasia maligna, que requiere intervención quirúrgica. Una ecografía transrectal es importante para evaluar la próstata y las vesículas seminales, especialmente si existe preocupación por la obstrucción del conducto eyaculador. ^{18'49}

7.1. Índices de múltiples defectos espermáticos

Se han propuesto y definido tres índices diferentes:

- El índice de anomalías múltiples (MAI), utilizado en la clasificación de David, es el número promedio de anomalías por espermatozoide anormal.
- El índice de teratozoospermia (TZI) es similar al MAI, pero se cuenta un máximo de cuatro anormalidades por espermatozoide anormal: una para la cabeza, la pieza media, la pieza de la cola principal y el citoplasma residual, independientemente del número real de anormalidades. por espermatozoide anormal.

- El índice de deformidad espermática (SDI) es el número de anomalías dividido por el número total de espermatozoides (normales y anormales).

7.2. Técnica de tinción: un aspecto técnico importante.

Antes de observar bajo el microscopio, la fijación y la tinción son obligatorias. Todavía hay una considerable heterogeneidad en la realización de técnicas de preparación, tinción y lectura de frotis. Es primordial utilizar técnicas de tinción recomendadas por la OMS (Papanicolaou, Diff-Quik y Shorr). Dado que la osmolaridad varía de una mancha a otra, el tamaño de la célula también varía en función de la técnica utilizada. Las últimas técnicas tienen la ventaja de ser rápidas, pero proporcionan menos detalles de la apariencia de los espermatozoides que la tinción de Papanicolaou. ⁴⁴

7.3. Fisiopatología de las anomalías morfológicas.

El origen y el impacto de algunas anomalías morfológicas siguen siendo desconocidos, posiblemente porque existe un elemento fisiológico en el desarrollo de la mayoría de estas anomalías. Sin embargo, algunos defectos de la morfología de los espermatozoides pueden estar asociados con anomalías funcionales tales como cambios en la condensación de cromatina, defectos en la reacción del acrosoma, problemas con la motilidad de la cola o incluso un aumento en los fenómenos de apoptosis o necrosis. También hay algunos defectos específicos (que afectan al 99 o 100% de los espermatozoides) asociados con anomalías genéticas como globozoospermia, síndrome de macrocefalia espermática, anomalías múltiples de la cola o espermatozoides sin cabeza. ⁴⁴

7.3.1. Anormalidades de la cabeza

Cabezas microcefálicas: Estos se definen como una cabeza <3.5 µm de longitud y 2.5 µm de ancho y a menudo se asocian con anomalías del acrosoma. En la fertilización in vitro e incluso en la inyección intracitoplasmática de espermatozoides, las tasas de fertilización son bajas, pero pueden mejorarse

mediante una selección más estricta de espermatozoides antes de la microinyección. ⁴⁴

Síndrome de globozoospermia total: La globozoospermia (espermatozoides con cabeza redonda y sin acrosoma) es un síndrome raro (incidencia <0.1% de hombres infértiles) responsable de la infertilidad masculina. La presencia de globozoospermatozoides al 100% en la eyaculación define el síndrome total. Una combinación de varios mecanismos defectuosos puede estar involucrada en la formación del espermatozoide durante la espermiogénesis y puede conducir a la falta de formación de acrosomas, que a veces se asocia con anomalías del citoesqueleto. ⁴⁴

Macrocefalia: Los pacientes con síndrome de esperma macrocefálico tienen un 100% de espermatozoides macrocefálicos, con grandes cabezas irregulares, a veces un acrosoma anormal, y múltiples colas. Presentan infertilidad primaria. La teratozoospermia generalmente se asocia con astenozoospermia. Se ha informado una alta tasa de aneuploidía y poliploidía en pacientes con este síndrome. ⁴⁴

Espermatozoides sin cabeza y defectos de cola no insertados: Estas anormalidades también se llaman síndrome de esperma decapitado o 'cabezas de alfiler', y no se han estudiado ampliamente. Surgen de un defecto en la migración del centríolo distal durante la espermiogénesis. El fenotipo resultante no tiene cabeza, un defecto de fijación de la pieza central de la cabeza, o ambos. Hasta la fecha, no se ha identificado ninguna anomalía genética. ⁴⁴

7.3.2. Anomalías de la cola

Estas anormalidades conducen sistemáticamente a astenozoospermia. Hay varias anormalidades (colas ausentes, cortas, angulares o irregulares) y algunas veces se combinan con anormalidades en la cabeza de los espermatozoides. un defecto congénito de los cilios combinado con un defecto de dineína en la cola es la causa de infecciones respiratorias crónicas y esterilidad masculina. Tres de los seis pacientes estudiados tenían situs inversus, correspondiente al síndrome

de Cartagena. Las colas gruesas o colas irregulares a veces se asocian con anomalías periaxoneales. Los diversos fenotipos de anomalía flagelar asociados con mutaciones genéticas ya se han descrito como 'colas cortas', 'colas de muñón' o 'displasia de la vaina fibrosa'. ⁴⁴

7.4. Anormalidades morfológicas y exposición a factores ambientales específicos.

7.4.1. Tabaco y cannabis

La mayoría de los estudios sobre este tema mostraron que el consumo de tabaco tiene poco impacto en la morfología de los espermatozoides. Los hombres de edad ≤ 30 años que consumieron cannabis en los 3 meses previos a la recolección de la muestra tenían más probabilidades de tener una morfología espermática $<4\%$ de las formas normales. ⁴⁴

8. Fertilización in vitro

La tecnología de reproducción asistida (ART) es ampliamente utilizada, especialmente en casos de edad materna avanzada, infertilidad por factor masculino, trastornos de la ovulación e inexplicable esterilidad. En el caso de la fertilización clásica in vitro (FIV) y esperma intracitoplasmático inyección (ICSI), se han desarrollado protocolos de estimulación ovárica. ⁵³ El primer bebé nacido de la fertilización in vitro estuvo en Inglaterra en 1978 después de un ciclo natural sin estimulación ovárica. El tratamiento de FIV se ha asociado con un aumento del riesgo de gestaciones múltiples, principalmente debido a la transferencia de más de un embrión. El efecto de múltiples gestaciones para la madre, los fetos y la sociedad ha sido bien documentado. Las complicaciones maternas más frecuentes incluyen preeclampsia, diabetes gestacional, placenta previa, desprendimiento de placenta, hemorragia posparto y parto y parto prematuros. Los riesgos de muerte fetal durante el tercer trimestre, la mortalidad perinatal, el parto prematuro y el bajo peso al nacer aumentan con el número de fetos en el embarazo. ⁵¹⁻⁵³

a) Regulación descendente

El ciclo de fertilización in vitro comienza con la disminución de la pituitaria utilizando análogos de la hormona liberadora de gonadotropina. Estos inhiben la función pituitaria, evitan un aumento prematuro de la hormona luteinizante endógena y mejoran las tasas de éxito de la fertilización in vitro. Sin regulación negativa, la ovulación prematura ocurre en el 35% de ciclos. ^{52:54}

a. Agonista de la hormona liberadora de gonadotropina

Tradicionalmente, los agonistas de la hormona liberadora de gonadotropina se han utilizado en un protocolo largo y este sigue siendo el régimen más común utilizado en todo el mundo. Después de un efecto estimulante inicial, suprimen los receptores de hormonas liberadoras de gonadotropina e inhiben los eventos posteriores al receptor (Siristatidis et al, 2015). La estimulación continua desensibiliza la glándula pituitaria, reduciendo la liberación de gonadotropinas ⁵²⁻⁵⁴

b) Antagonistas de la hormona liberadora de gonadotropina

Bloquean directamente los receptores, lo que resulta en una inhibición inmediata de la función. Esta acción rápida significa que pueden iniciarse en cualquier momento en la fase folicular para prevenir el aumento prematuro de la hormona luteinizante. Debido al tiempo reducido de supresión de la hipófisis, los pacientes evitan los efectos secundarios hipoestrogénicos asociados con los protocolos agonistas largos. Los antagonistas se pueden administrar en una dosis baja desde el día 6 de estimulación o como una dosis tardía en la fase de estimulación. ^{52:54}. La fertilización in vitro se lleva a cabo a través de los siguientes pasos:

- Estimulación ovárica.

Se han descrito varios protocolos para la estimulación ovárica en la FIV, pero el estándar de atención actual todavía implica la estimulación con gonadotropinas. Inicialmente se usaron gonadotropinas menopáusicas humanas de orina, pero contenían contaminantes y concentraciones variables de hormona luteinizante y hormona folículo estimulante. Posteriormente se utilizó hormona FSH y LH. Se

suele utilizar una dosis inicial de 150 unidades internacionales (UI) diaria, sugerida como la dosis óptima para las mujeres con una respuesta normal esperada. En los últimos años, ha habido un creciente interés en los agentes orales de citrato de clomifeno (CC) y letrozol para su uso durante la hiperestimulación ovárica con gonadotropina: en los respondedores pobres para reducir el costo, y en los respondedores normales para reducir la incidencia del síndrome de hiperestimulación ovárica (SHO). La introducción de antagonistas de GnRH ha dado la oportunidad de reducir la duración y la carga de los protocolos de estimulación ovárica y hacerlos más amigables para las mujeres.⁵²⁻⁵⁴

- Desencadenamiento

La ecografía en serie, con o sin medición de los niveles de estradiol en suero, se utiliza para controlar la estimulación e identificar el momento óptimo para la recuperación. Se requiere una inyección de gatillo para la maduración final de los ovocitos antes de la recuperación 36 horas después. En un ciclo natural, el aumento de la hormona luteinizante reanuda la meiosis a metafase II, provoca la ruptura del folículo dominante y la formación del cuerpo lúteo. En la fertilización in vitro, esto generalmente es inducido por una inyección de gonadotropina coriónica humana, ya que es estructuralmente similar a la hormona luteinizante.⁵²

- Captura ovular y transferencia embrionaria

La recuperación de ovocitos se lleva a cabo 35 a 37 horas después de la inyección desencadenante de la ovulación. El procedimiento generalmente se lleva a cabo en una sala de quirófano en condiciones asépticas. La sedación consciente generalmente se administra en forma de una combinación de propofol, fentanilo y midazolam. Se fija una guía de aguja a la sonda transvaginal y, después de la identificación de folículos, se inserta una aguja a través de la vagina en cada fornix lateral, y se realiza aspiración de ovocitos de ambos ovarios con succión de baja presión.⁵⁵

Las transferencias de embriones después de la FIV generalmente se realizan en la etapa de división en el día 2-3, o en la etapa de blastocisto en los días 5-6.

Esto, a su vez, permite la identificación de aquellos embriones capaces de formar blastocistos in vitro y así, teóricamente, debería permitir la selección de aquellos con mayor potencial de implantación. Sin embargo, a pesar de lo comentado anteriormente existen algunas desventajas. Primero, es probable que el ambiente in vitro sea inferior al proporcionado in vivo, lo que puede conducir a algunos embriones que no lograron blastular en cultivo que se habrían implantado con éxito si se hubieran transferido en la etapa de división. En segundo lugar, el cultivo in vitro más allá de la activación genómica embrionaria podría dañar embriones. De hecho, varios estudios han demostrado una mayor incidencia en la cancelación de transferencias y un menor número de embriones criopreservados, esto se asocia con la transferencia del estadio de blastocisto. A pesar de las mejoras en la tecnología de FIV a lo largo del tiempo, las tasas de embarazo generalmente se han estancado y los embriones euploides de alta calidad a menudo no se implantan. Muchos pacientes de FIV se enfrentan a un diagnóstico de falla recurrente de implantación lo que han llevado a un mayor enfoque en el papel del endometrio en la implantación. ⁵⁶

La monitorización del endometrio por ultrasonido en un ciclo de transferencia natural o estimulada, generalmente implica medir el grosor endometrial. Éste se mide en el plano sagital del útero como la distancia máxima entre las 2 interfaces de la unión endometrial y miometrial. La morfología del endometrio se visualiza como un patrón tricapa, caracterizada por una línea central. La vascularización endometrial generalmente se evalúa visualizando las imágenes Doppler antes de la inyección de desencadenamiento ovular. ⁵⁷

- Apoyo lúteo

La fertilización in vitro se asocia con una fase lútea deficiente, pero la fisiología detrás de esto sigue sin estar clara. Múltiples folículos causan niveles de esteroides suprafisiológicos que resultan en retroalimentación negativa sobre la liberación hipofisaria de la hormona luteinizante. Se requiere un soporte lúteo adecuado para apoyar la implantación y el embarazo. Una revisión de los agentes disponibles concluyó que la progesterona y la gonadotropina coriónica humana

pueden aumentar la tasa de nacimientos vivos, pero la gonadotropina coriónica humana aumentó las tasas de síndrome de hiperestimulación ovárica. ⁵²

El citrato de clomifeno (CC) es un modulador selectivo del receptor de estrógenos que tiene efectos estrogénicos y antiestrogénicos. Actúa principalmente al ocupar los receptores de estrógeno hipotalámico durante un período más prolongado que los estrógenos y, en consecuencia, aumenta la liberación de GnRH al bloquear los mecanismos de retroalimentación negativa del estrógeno, con un aumento de FSH y LH. Este aumento en los niveles endógenos de gonadotropina estimula los ovarios y aumenta el número de folículos reclutados. ⁵⁴

El término " FIV de estimulación leve " hace mención a cuando la hormona FSH o la gonadotropina menopáusica humana (hMG) se administran a una dosis más baja o durante un período más corto en un ciclo tratado conjuntamente con el antagonista de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH). ^{52'54}

Se ha demostrado que la hormona antimulleriana, es un marcador de un buen ambiente intrafolicular, y es significativa en ciclos naturales en comparación con la estimulación ovárica. La guía del Instituto Nacional para la Excelencia en Salud y Atención recomienda el uso de niveles de hormona antimulleriana, niveles de hormona folículo estimulante o recuento de folículos antrales para predecir la respuesta ovárica a la estimulación con gonadotropina. ^{52'55}

El protocolo de estimulación ovárica leve combina el tratamiento con CC al comienzo del ciclo con dosis bajas de gonadotropinas (150 UI / d). El objetivo del protocolo de estimulación leve es limitar la cantidad de ovocitos obtenidos, generalmente a menos de ocho y para disminuir la incidencia de SHO. Además, se ha demostrado que la estimulación leve está asociado a menor costo, mayor tolerancia de las pacientes (niveles más bajos de estrógenos) y menores síntomas de ansiedad. El objetivo de la administración conjunta de letrozol es reducir las concentraciones séricas de estrógenos durante la estimulación ovárica, útil entre otros casos, en pacientes con cáncer de mama. ^{53'54'58}

El letrozol con gonadotropinas se ha utilizado para pacientes con poca respuesta durante la última década. La justificación del co-tratamiento con letrozol es aumentar las concentraciones de andrógenos intrafoliculares, que se ha demostrado que sirven como precursores para la síntesis de estrógenos ováricos, además de tener un papel fundamental en el desarrollo folicular ovárico al aumentar la expresión del receptor de FSH en las células de la granulosa.⁵⁴⁻⁵⁸

La respuesta ovárica a la estimulación está asociada con la tasa de nacimientos vivos y la incidencia del síndrome de hiperestimulación ovárica. Se ha sugerido que el rendimiento objetivo de 8 a 14 ovocitos es óptimo. Más de 15 ovocitos aumentan significativamente el riesgo de síndrome de hiperestimulación ovárica sin una mayor tasa de nacimientos vivos.⁵²

Existe una creencia común de que el sistema inmune materno es perjudicial al comienzo del embarazo y es necesario de inmunosupresión. Sin embargo, no hay evidencia de alta calidad que apoye esta noción. Las células inmunitarias supuestamente responsables del fracaso de la implantación, son las células Natural Killer uterinas (uNK), lo que originó la idea de que estas células atacan al feto causando falla de la implantación y pérdida del embarazo.⁵⁹

A pesar de las mejoras en la tecnología de la FIV a lo largo del tiempo, las tasas de embarazo generalmente se han estancado y los embriones euploides de alta calidad a menudo no logran implantarse.⁵⁹

La introducción de la inyección intracitoplasmática de espermatozoides (ICSI) en la ART en 1992 anunció un gran avance en el tratamiento de la infertilidad severa por factor masculino.⁴⁵

Antes de eso, las parejas con este tipo de infertilidad a menudo se enfrentaban a un mal pronóstico con la FIV convencional, que depende del número óptimo y el funcionamiento de los espermatozoides para fertilización. En contraste, la ICSI implica la inyección directa de un solo espermatozoide en las técnicas de microanulación de ovocitos, usando cualquiera espermatozoide eyaculado o, en el caso de azoospermia, espermatozoide extraído microquirúrgicamente del epidídimo o

testículo. El uso de ICSI ha permitido que muchas parejas en todo el mundo logren su deseo de tener un hijo biológico. ⁴⁵

Existen estudios de fertilización in vitro en donde utilizaron ICSI con aumento de efectividad del 76,3% al 93,3% en pacientes con infertilidad por factor masculino. Entre esos ciclos, el uso de ICSI se asoció con una menor tasa de partos múltiples en comparación con la FIV convencional 30,9% frente a 34,2%. Entre los ciclos sin esterilidad por factor masculino, el uso de ICSI se asoció con tasas más bajas de implantación (23,0% frente a 25,2%), nacidos vivos (36,5% frente a 39,2%) y múltiples nacidos vivos (30,1% frente al 31%) frente a la FIV convencional. ⁶²

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La infertilidad es una enfermedad cada vez más frecuente en el mundo actual. A pesar de los avances en la ciencia y tecnología, supone un reto para el médico biólogo de la reproducción, ya que en muchos casos no es posible determinar la etiología que explique los malos resultados reproductivos y por tanto la solución en estos pacientes, siendo así, en muchos casos, un problema que no tiene tratamiento alguno. En un porcentaje significativo de pacientes, la donación espermática, la donación de óvulos o la adopción, representan la única alternativa en estas parejas.

Las alteraciones en el espermatozoides del varón, en cuanto a la morfología, cinética y cantidad se refiere, representa en el campo de la biología de la reproducción, un parámetro basal importante para determinar el tipo de tratamiento que mejor convenga en estas parejas, así pues, la fertilización in vitro representa una opción de tratamiento en estos pacientes, sin embargo, es necesario contar con una metodología para poder completar el estudio en estos casos de infertilidad. Por tal motivo se plantea la necesidad de conocer los resultados reproductivos de la fertilización in vitro, de aquellos pacientes que cuentan con anomalías espermáticas y que son causa, de infertilidad de la pareja.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es la evaluación de los parámetros seminales en los pacientes en las parejas sometidas a fertilización in vitro en el Hospital Materno Perinatal “Mónica Pretelini Sáenz” de Enero – Diciembre 2019?

JUSTIFICACIÓN

Científico: Obtener resultados de la evaluación seminal, en pacientes con parejas que fueron sometidos a tratamientos de alta complejidad en la Clínica Biología de la Reproducción Humana en el Hospital Materno Perinatal Mónica Pretelini Sáenz, con el fin de detectar la incidencia de las alteraciones seminales presentadas por el hombre, y de éstas, cuáles serán las que presentarán los mejores resultados reproductivos, independientemente de las condiciones socioeconómicas y fisiopatológicas maternas, lo que nos permitirá obtener una población varonil en específico, y así poder brindar un mejor manejo terapéutico y reproductivo en las parejas con infertilidad.

Académico: Conocer los resultados de los pacientes con alteraciones seminales que fueron tratadas mediante fertilización in vitro de nuestra clínica para poder brindar un pronóstico reproductivo a las parejas con infertilidad de causa paterna, que sean tratadas en la Clínica de Biología de la Reproducción Humana del Hospital Materno Perinatal Mónica Pretelini Sáenz.

Político y social: Conocer la incidencia, así como los resultados reproductivos en pacientes varoniles con anormalidades en el semen, de la Clínica de Biología de la Reproducción Humana, en los que se les brindó tratamiento de alta complejidad de fertilización in vitro, y que permitan establecer mejores opciones terapéuticas, todo esto con el fin de mejorar el pronóstico reproductivo a la pareja infértil.

Epidemiológico: Conocer la incidencia de las alteraciones seminales obtenidas en la Clínica de Biología de la Reproducción Humana, así como los resultados reproductivos en tratamientos de alta complejidad.

OBJETIVO GENERAL

Evaluar los parámetros seminales que presentan las parejas con infertilidad sometidas a fertilización in vitro.

OBJETIVOS SECUNDARIOS

- Conocer los resultados reproductivos obtenidos de la fertilización in vitro en hombres con alteraciones seminales.
- Determinar la tasa de fertilización
- Determinar tasa de desarrollo embrionario día 3
- Determinar tasa de blastulación día 5
- Determinar la tasa de embarazo (PIE +)
- Determinar la tasa de implantación
- Determinar la tasa de embarazo en curso
- Determinar la tasa de recién nacido vivo.

MATERIAL Y MÉTODOS

El estudio se realizó en el Hospital Materno Perinatal “Mónica Pretelini Sáenz”, hospital de tercer nivel de atención del Instituto de Salud del Estado de México, ubicado en la Ciudad de Toluca de Lerdo, en el Estado de México, el diseño del estudio fue descriptivo, observacional, transversal y ambispectivo (porque se llevó el seguimiento de las pacientes embarazadas hasta el término en cada consulta) teniendo como límite de espacio el archivo clínico del Hospital Materno Perinatal “Mónica Pretelini Sáenz”.

En el servicio de archivo clínico, se realizó una búsqueda de los expedientes de todas las pacientes atendidas en la Clínica de la Reproducción Humana en el Hospital Materno Perinatal Mónica Pretelini Sáenz, por problemas de infertilidad en el periodo del 1 de enero de 2019 al 31 de diciembre de 2019. Se tomaron como muestra a todas las parejas infértiles que fueron sometidos a fertilización in vitro, que contarán previamente con protocolo de estimulación ovárica de forma adecuada, y que se presentaran alteraciones seminales por parte del varón. Se excluyeron pacientes que no presentaran alteraciones seminales, pacientes que presentaran hipospermia o pacientes de las que se tuvieran óvulos inmaduros. Se recabaron datos personales y variables sociodemográficas (edad, municipio de procedencia), alteraciones seminales por parte del cónyuge (azoospermia, teratozoospermia, astenozoospermia, necrozoospermia, oligozoospermia), características de la calidad del desarrollo embrionario (en día 3, en día 5) tasa de implantación, y el seguimiento del embarazo, embarazo en curso y natalidad, si fuese el caso, en cada una de sus consultas prenatales.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN, EXCLUSIÓN Y ELIMINACIÓN

- **CRITERIOS DE INCLUSIÓN**
 - Pacientes que cumplieron los requisitos de la clínica de biología de la reproducción humana de cualquier edad que fueron sometidos a fertilización in vitro
 - Pacientes con alteraciones seminales por espermatobioscopía

- Pacientes que llevaron a cabo protocolo de estimulación ovárica de forma adecuada

- **CRITERIOS DE EXCLUSIÓN**

- Pacientes con hipospermia
- Pacientes con normospermia

- **CRITERIOS DE ELIMINACIÓN.**

- Pacientes con expediente médico que no contara con la información requerida para el presente estudio
- Pacientes embarazadas que abandonaron el seguimiento subsecuente de las consultas.
- Pacientes de las que se obtuvieron óvulos inmaduros.

RECOPIACIÓN DE DATOS

Libro XLSX Recolección de datos

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se recabarán los datos de los pacientes proveniente del expediente clínico, posteriormente se introducirán en una base de datos.

Se utilizarán los siguientes programas:

- Windows Microsoft Word 2017
- Windows Microsoft Excell 2017 Base de datos

Uso de:

- Gráficas
- Tablas comparativas

Las variables cuantitativas se representarán con unidades de medida de tendencia central, y las variables cualitativas se representarán en porcentajes.

OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Unidad de medida
EDAD	Tiempo que ha vivido un ser vivo.	Tiempo transcurrido desde el nacimiento de un ser humano medido en años	Cuantitativa Discreta	Años
FERTILIZACIÓN	Número de óvulos que presentan los 2 pronúcleos a las 18 horas después de la fertilización.	Unión del óvulo de una mujer y el espermatozoide de un hombre fuera del cuerpo.	Cualitativa Binaria	Porcentaje
DESARROLLO EMBRIONARIO DIA 3	Número de óvulos fertilizados que llegan al 3er día de buena calidad	Embrión que consiste en 8 células con fragmentación menor al 20%	Cuantitativa discreta	Porcentaje
BLASTULACIÓN DIA 5	Número de óvulos fertilizados que llegan al 5to día de buena calidad	Embrión que consiste en 64-128 células y ya ha alcanzado una etapa más avanzada llamada blastocisto	Cuantitativa discreta	Porcentaje
IMPLANTACION	Porcentaje de saco gestacional visible por ultrasonido 2 semanas después de la Prueba inmunológica de embarazo	Proceso por el que el cigoto en fase de blastocisto se ancla al endometrio	Cuantitativa discreta	Porcentaje
EMBARAZO	Presencia de HCG-B sanguínea >5m ui a los 15 días de ocurrida la fertilización	Estado de la mujer gestante	Cualitativa binaria	1. Si 2.No

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Unidad de medida
EMBARAZO EN CURSO	Embarazo con vitalidad fetal después de la semana 20 gestación	Embarazos que se mantienen viables después de las 20 semanas de gestación	Cualitativa	1. Si 2.No
RECIEN NACIDO	Ser humano con 28 días o menos de nacimiento	bebé que tiene 28 días o menos desde su nacimiento, bien sea por parto o por cesárea.	Cualitativa Dicotómica	1. Si 2. No
AZOOSPERMIA	Ausencia de espermatozoides en semen	Ausencia total de esperma en el semen	Cualitativa Dicotómica	1. Si 2. No
TERATOZOOSPERMIA	Alteración seminal de la morfología espermática	Presencia seminal de menos del 4% de espermatozoides con morfología normal	Cualitativa Dicotómica	1. Si 2. No
ASTENOZOOSPERMIA	Alteración seminal de la movilidad espermática	Presencia seminal de menos del 32% de espermatozoides con movilidad progresiva	Cualitativa Dicotómica	1. Si 2. No
NECROZOOSPERMIA	Alteración seminal de la vitalidad espermática	Presencia seminal mayor del 42% de espermatozoides muertos	Cualitativa Dicotómica	1. Si 2. No
OLIGOOSPERMIA	Alteración seminal de la movilidad espermática	Presencia seminal menor a 15 millones de espermatozoides	Cualitativa Dicotómica	1. Si 2. No

IMPLICACIONES ÉTICAS

Este estudio cumple con las siguientes leyes y Normas legales

Declaración de Helsinki

Ley general de Salud, Título Quinto Art. 96 100 fracción I-VII

Reglamento de la ley General de salud en materia de investigación para la salud, título segundo de los aspectos éticos, de la investigación en seres humanos Cap.I

Este artículo está considerado como una investigación sin riesgo acorde al RLGSMIS artículo 17 Fracción I.

Ley general de la protección de datos personales en posesión de los particulares.

Ley Federal de transparencia y acceso a la información Pública Gubernamental.

Norma Oficial Mexicana NOM-004-SSA-3 2012 Y NOM -012-SSA3-2012

Se somete a aprobación ante los comités de investigación y ética en e investigación del Hospital Materno Perinatal “Mónica Pretelini Sáenz”

CRONOGRAMA

ACTIVIDADES	2017 2020						
	MARZO	ABRIL	MAYO	JUNIO	JULIO	AGOSTO	SEP
INGRESO AL PROGRAMA ACADEMICO PARA LA ESPECIALIZACION EN GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA	X						
REDACTAR PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN		X	X				
APROBACIÓN DE PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN				X	X		
RECOLECCIÓN DE DATOS DE LOS EXPEDIENTES					X		
ANÁLISIS DE DATOS DE LOS EXPEDIENTES					X		
PRESENTACIÓN DE RESULTADOS ANTE EL COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN						X	
APROBACIÓN DEL COMITÉ DE INVESTIGACIÓN Y ÉTICA EN INVESTIGACIÓN						X	
REGISTRO ANTE LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MÉXICO							X
PRESENTACIÓN DE RESULTADOS ANTE COMITÉ DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN INSTITUCIONAL							X

RESULTADOS

Durante el periodo comprendido entre el 1ero de enero al 31 de diciembre del 2019 se registraron un total de 109 pacientes sometidas a fertilización in vitro por contar con problemas de infertilidad en la Clínica de la Reproducción Humana del Hospital Materno Perinatal Mónica Pretelini Sáenz. Del total de pacientes, se eliminaron 7 pacientes las cuales abandonaron el tratamiento, representando el 6.4% del total. Por lo anterior descrito, se obtuvieron 87 pacientes que cumplieron los criterios de inclusión. El rango de edad de las pacientes incluidas en el estudio fue de 23 a 40 años con una media general de 32 años. El rango de edad de los pacientes incluidos en el estudio fue de 23 a 48 años con una media general de 35 años. (Tabla 1)

De las 87 pacientes que cumplieron con todos criterios de estudio, la incidencia de las alteraciones seminales fue la siguiente: 47 pacientes tuvieron Teratozoospermia representando el 54.3%; 17 pacientes tuvieron oligoastenoteratozoospermia que representó el 19.5 %; 12 pacientes tuvieron astenoteratozoospermia lo que representó el 13.7 %; 9 pacientes contaron con el diagnóstico de azoospermia que fue el 10.3%; 1 paciente tuvo necroastenoteratozoospermia 1.1% y 1 paciente contó con necrooligoastenoteratozoospermia 1.1%. (Tabla 2)

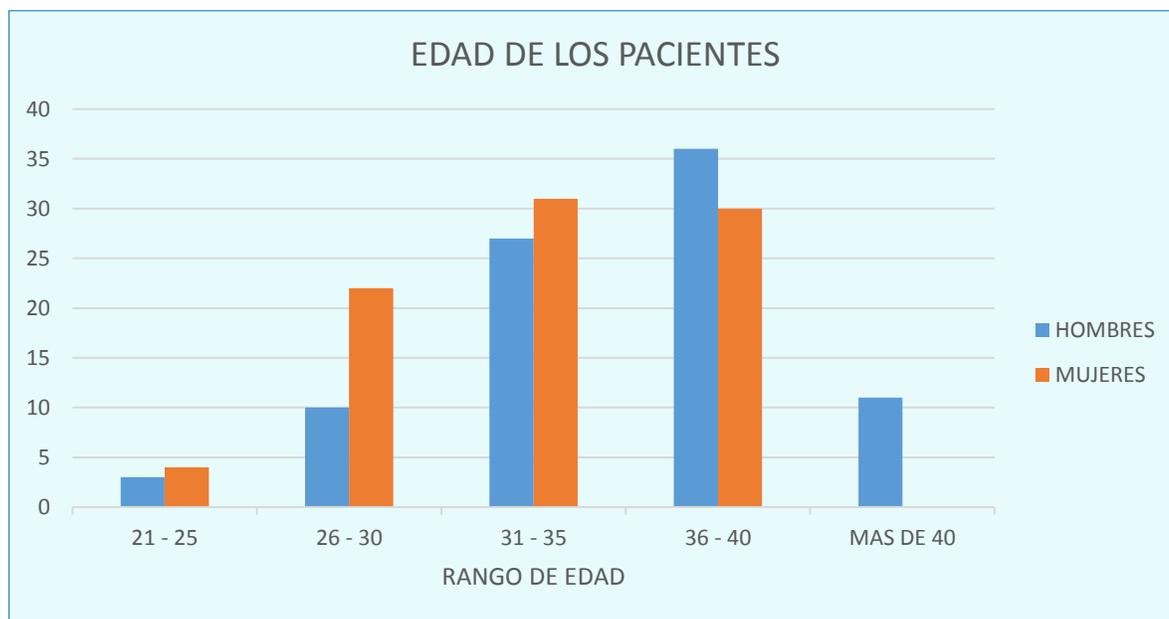


Tabla 1. Edad de las pacientes.

Fuente: base de datos del archivo clínico del Hospital Materno Perinatal "Mónica Pretelini Sáenz"



Tabla 2. Incidencia de las principales alteraciones seminales en pacientes con infertilidad sometidas a FIV. **Fuente:** base de datos del archivo clínico del Hospital Materno Perinatal “Mónica Pretelini Saénz”

De acuerdo a las alteraciones seminales que presentaron los pacientes de la clínica de biológica de la reproducción humana, se obtuvo que en los pacientes con teratozoospermia de un total de 359 óvulos capturados, 272 fueron fertilizados, lo que representó una tasa de fertilización del 76%. De los pacientes con oligoastenoteratozoospermia, de un total de 117 óvulos capturados, fueron fertilizados 62, lo que representa una tasa del 53% de fertilización. De los pacientes con astenoteratozoospermia 101 óvulos fueron capturados, y 68 fueron fertilizados, lo que representa una tasa de fertilización del 67%. De los pacientes con alteración seminal tipo azoospermia (tratados con biopsia testicular) del total de 91 óvulos capturados, 61 fueron fertilizados, representando una tasa de fertilización del 67%. De los pacientes con necrooligoastenoteratozoospermia fueron capturados 27, únicamente 7 óvulos fueron fertilizados, lo que representa una tasa de fertilización del 26%. Por último, del paciente con necroastenoteratozoospermia, fueron capturados 3 óvulos y los mismos fueron fertilizados, representando una tasa de fertilización del 100%. (Tabla 3)

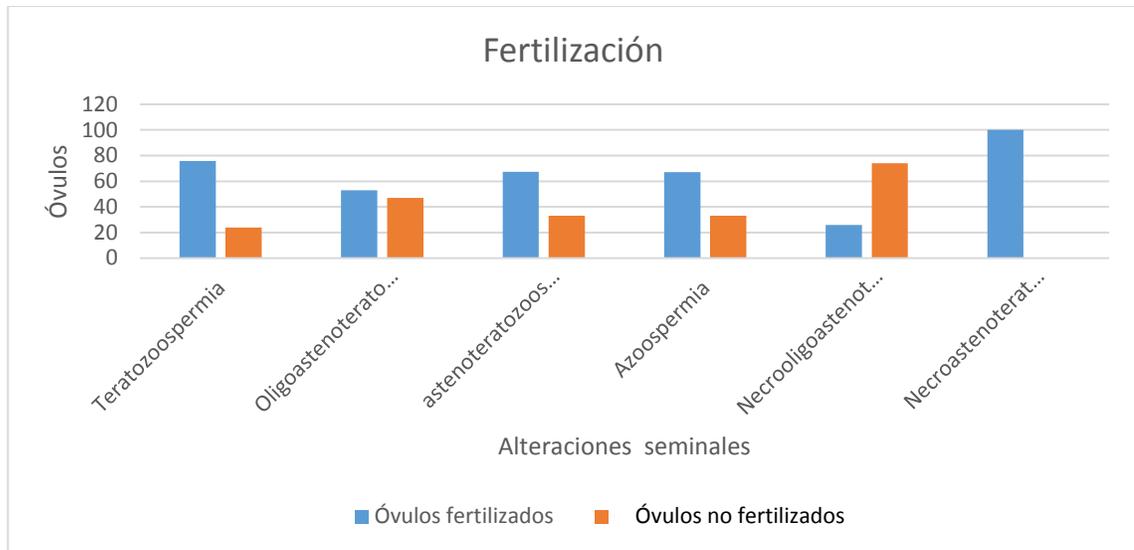


Tabla 3. Tasa de fertilización según la alteración seminal.

Fuente: base de datos del archivo clínico del Hospital Materno Perinatal “Mónica Pretelini Saénz”

En cuanto a si el embrión llegó al día 3 o día 5, se encontraron los siguientes resultados: Se obtuvieron que, en 57 parejas, se llevaron sus embriones al día 3 (65%) y en 30 parejas que llevaron sus embriones al día 5 (35%).

Dentro del grupo de parejas en que sus embriones llegaron al día 3, 26 correspondieron al grupo de teratozoospermia (45%); en segundo lugar, lo ocupó el grupo de oligoastenoteratozoospermia con 13 (22%); el grupo de astenoteratozoospermia tuvo 9 (15%); el grupo de azoospermia fue de 7 (12%); finalmente necrooligoastenoteratozoospermia y necroastenoteratozoospermia con 1 cada uno (1.7%). Dentro del grupo de pacientes, en que sus embriones llegaron al día 5, 21 correspondieron al grupo de teratozoospermia (70%); 4 parejas del grupo de oligoastenoteratozoospermia (13.4%), 3 de astenoteratozoospermia (10%); 2 parejas de azoospermia (6.6%). (Tabla 4.)

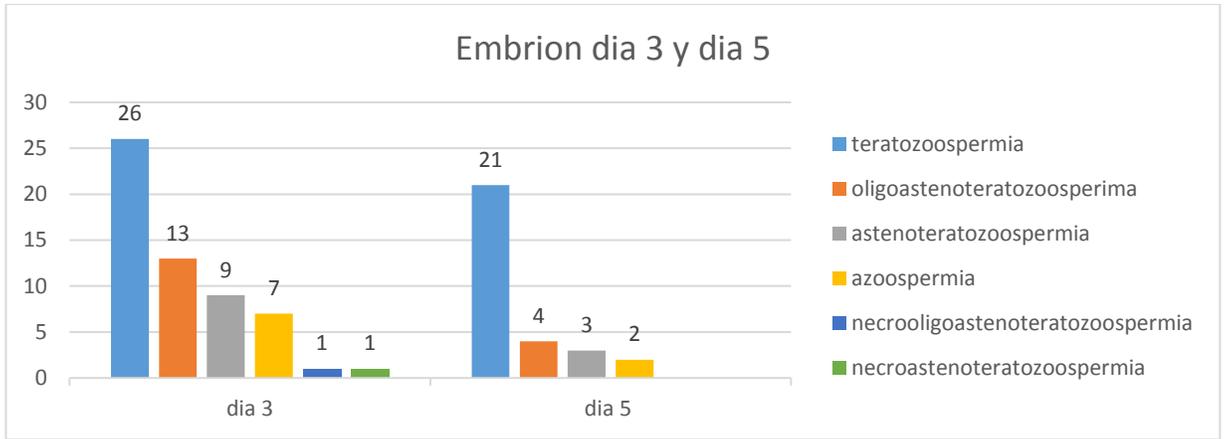


Tabla 4. Tasa de desarrollo embrionario día 3 y día 5.

Fuente: base de datos del archivo clínico del Hospital Materno Perinatal “Mónica Pretelini Sáenz”

De las 87 pacientes que fueron sometidas a fertilización in vitro, únicamente 31 presentaron un embarazo bioquímicamente positivo, lo que representa el 35.6% del total de las pacientes. (Tabla 5). De las pacientes con embarazo, 22 fueron del grupo de los pacientes con teratozoospermia, representando el 70.9 %, en segundo lugar 4 pacientes con astenoteratozoospermia siendo el 12.9% del total, 3 con oligoastenoteratozoospermia siendo el 9.6%, y 2 con azoospermia, es decir el 6.6% del total. (Tabla 6)

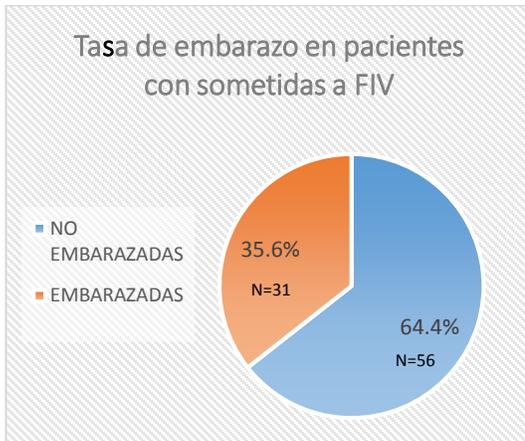


Tabla 5. Tasa de embarazo pacientes con alteraciones seminales sometidas a FIV.

Fuente: base de datos del archivo clínico del Hospital Materno Perinatal “Mónica Pretelini Sáenz”

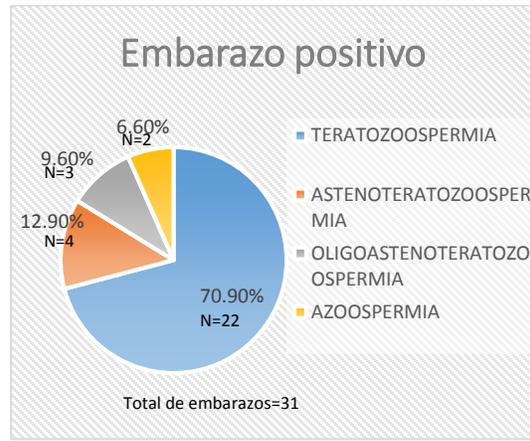


Tabla 6. Embarazo bioquímicamente positivo en pacientes con alteraciones seminales.

Fuente: base de datos del archivo clínico del Hospital Materno Perinatal “Mónica Pretelini Sáenz”

De los 57 embriones transferidos a las pacientes que tuvieron un embarazo positivo (31 pacientes), se observaron 30 sacos gestacionales mediante

ultrasonido convencional posterior a la medición y positividad de gonadotropina coriónica humana, lo que representa una tasa de implantación del 52 %. (Tabla 7)

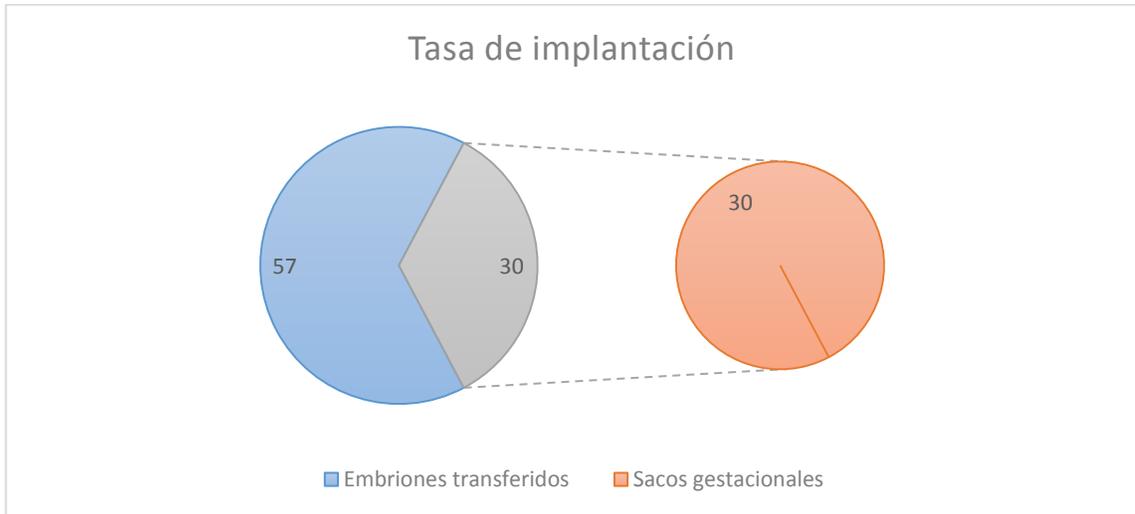


Tabla 7. Tasa de implantación

Fuente: base de datos del archivo clínico del Hospital Materno Perinatal “Mónica Pretelini Saénz”

Los embarazos en curso (que llegaron a la semana 20), fueron 23, traducido en un 74% la tasa de embarazo en curso, lo que representó una pérdida del embarazo a causa de abortos en 8 pacientes. (Tabla 8)



Tabla 8 Tasa del 74% de embarazo en curso.

Fuente: base de datos del archivo clínico del Hospital Materno Perinatal “Mónica Pretelini Saénz”

Del total de las 23 pacientes las pacientes que presentaron un embarazo viable a las 20 semanas, 18 correspondieron al grupo de teratozoospermia, 3 al

grupo de astenoteratozoospermia, 1 al grupo de oligoasternoteratozoospermia y 1 de azoospermia. (Tabla 9.)

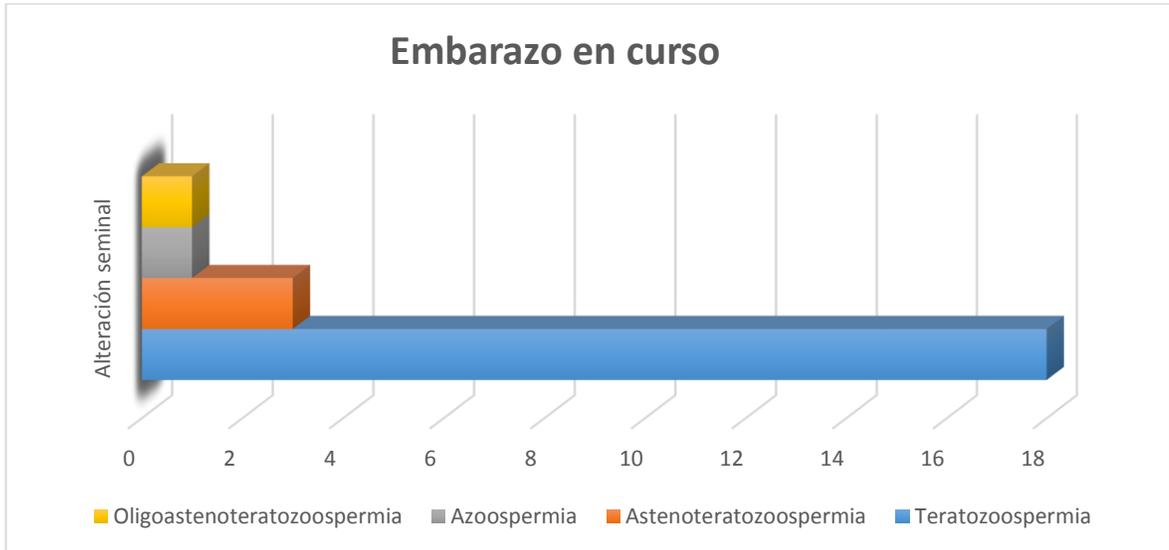


Tabla 8 Embarazo en curso por grupo de alteración seminal
Fuente: base de datos UIPE Hospital Materno Perinatal "Mónica Pretelini Sáenz"

Del total de las 87 pacientes que fueron sometidas a fertilización in vitro, únicamente 19 obtuvieron un recién nacido a término, de las cuales, 15 correspondieron al grupo de teratozoospermia, 2 al grupo de astenozoospermia, 1 al grupo de oligoasternoteratozoospermia y 1 de azoospermia. (tabla 9)



Tabla 9. Recién nacidos vivos en pacientes con alteraciones seminales.
Fuente: base de datos del archivo clínico del Hospital Materno Perinatal "Mónica Pretelini Saézn"

DISCUSIÓN

De nuestro estudio realizado en el Hospital Mónica Pretelini Sáenz, en el periodo de enero – diciembre 2019, con un total de 87 pacientes, pudimos encontrar que la alteración seminal con mayor incidencia fue la teratozoospermia, con un 54.3% del total, lo que difiere de otros estudios como el de Héctor Salvador Godoy Morales y colaboradores en 2013 ⁵⁸, quienes reportan en su estudio que el principal parámetro seminal alterado fue la oligozoospermia con un 17.8%, seguido de la hipospermia con un 15.7%, ésta última la cual no fue incluida en nuestro estudio, ya que mediante la capacitancia espermática realizada en nuestro hospital, la cantidad seminal de esos pacientes resulta suficiente para la realización de la fertilización in vitro y no muestra en realidad un factor seminal alterado, por lo que fue considerado como un criterio de exclusión. Existen otros trabajos como el reportado por Efraín Mejuyael Sánchez Sierra y colaboradores en 2014⁵⁹ que asemejan la incidencia de teratozoospermia con 73% de las alteraciones seminales, es decir 38 pacientes. Los hallazgos encontrados por Tapia Serrano y colaboradores en 2003 ⁵⁸, difieren respecto a la oligoastenoteratozoospermia, que reportan en su estudio una incidencia de 48.4% en la población, mientras que en nuestro trabajo fue de 19.5%. Los resultados reproductivos obtenidos muestran un porcentaje reproductivo bajo en comparación a otros estudios como en el estudio realizado por Samplanski ⁴³ ya que se emplean técnicas modernas de reproducción asistida que afectan favorablemente el resultado, como la inyección intracitoplasmática de espermatozoides. Nuestro estudio arrojó que del total de la población (109 pacientes), la muestra de estudio (87 pacientes) presentó al menos una alteración seminal lo que representó 89.9%, mientras que el 10.1% restante resultaron ser azoospermicos, lo que asemeja la estadística reportada por Calull-Bagó y colaboradores⁶⁰, que encontraron que el 20.9% resultaron ser normozoospermicos y 79.1% tuvieron, al menos, un parámetro seminal alterado.

CONCLUSIONES

La incidencia de una muestra seminal alterada según los criterios de la Organización Mundial de la Salud, no varía en estudios realizados, sin embargo, si hay diferencias en las alteraciones de parámetros específicos, aunque es necesario considerar las características geográficas y poblacionales.

La teratozoospermia representó el parámetro seminal más frecuente pero también el de mejor pronóstico reproductivo.

Las alteraciones seminales mixtas son las alteraciones con peor pronóstico reproductivo.

El empleo del ICSI en pacientes con azoospermia (tratadas con biopsia testicular) representa la mejor opción terapéutica en parejas con infertilidad de causa masculina.

Es necesario la realización de más estudios en nuestro hospital, que permitan conocer el éxito de técnicas modernas de reproducción asistida como la inyección intracitoplasmática de espermatozoides en pacientes con parámetros seminales alterados.

RECOMENDACIONES

Conocer las alteraciones espermáticas del varón, son necesarias para estimar un pronóstico en la fertilidad de la pareja, por lo que la espermatobioscopia representa un importante punto de partida, en toda pareja con problemas de infertilidad.

Mejorar la calidad espermática con los medicamentos disponibles en la actualidad tales como carnitina, ya que existe evidencia científica que respalda su uso.

Evitar la exposición intensa al calor y la exposición extrema a radiaciones, radiactividad y otras sustancias peligrosas.

Deben evitarse los lubricantes comunes, como la saliva y los lubricantes comerciales de venta libre, ya que pueden afectar la motilidad de los espermatozoides.

Las medidas conservadoras, como dejar de fumar y dejar de consumir alcohol, evitar el uso de computadoras portátiles y jacuzzis mejora la calidad espermática considerablemente.

Bibliografia

- 1 Vander Borcht M, Wyns C. Fertility and infertility: Definition and epidemiology. *Clin Biochem*. 2018;62:2-10.
- 2 Leaver RB. Male infertility: an overview of causes and treatment options. *Br J Nurs*. 2016;25(18):S35-S40.
- 3 Chu KY, Patel P, Ramasamy R. Consideration of gender differences in infertility evaluation. *Curr Opin Urol*. 2019;29(3):267-271.
- 4 Ray A, Shah A, Gudi A, Homburg R. Unexplained infertility: an update and review of practice. *Reprod Biomed Online*. 2012;24(6):591-602.
- 5 Inhorn MC, Patrizio P. Infertility around the globe: new thinking on gender, reproductive technologies and global movements in the 21st century. *Hum Reprod Update*. 2015;21(4):411-426.
- 6 Berger MH, Messore M, Pastuszak AW, Ramasamy R. Association Between Infertility and Sexual Dysfunction in Men and Women. *Sex Med Rev*. 2016;4(4):353-365.
- 7 Vollenhoven B, Hunt S. Ovarian ageing and the impact on female fertility. *F1000Res*. 2018;7:F1000 Faculty Rev-1835. Published 2018 Nov 22.
- 8 Wojsiat J, Korczyński J, Borowiecka M, Żbikowska HM. The role of oxidative stress in female infertility and in vitro fertilization. *Postepy Hig Med Dosw (Online)*. 2017;71(0):359-366. Published 2017 May 9.
- 9 Abrao MS, Muzii L, Marana R. Anatomical causes of female infertility and their management. *Int J Gynaecol Obstet*. 2013;123 Suppl 2:S18-S24.
- 10 Tanbo T, Fedorcsak P. Endometriosis-associated infertility: aspects of pathophysiological mechanisms and treatment options. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2017;96(6):659-667.
- 11 Unuane D, Tournaye H, Velkeniers B, Poppe K. Endocrine disorders & female infertility. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2011;25(6):861-873.
- 12 Broughton DE, Moley KH. Obesity and female infertility: potential mediators of obesity's impact. *Fertil Steril*. 2017;107(4):840-847.

- 13 Somers EC, Marder W. Infertility - Prevention and Management. *Rheum Dis Clin North Am*. 2017;43(2):275-285.
- 14 Hanson B, Johnstone E, Dorais J, Silver B, Peterson CM, Hotaling J. Female infertility, infertility-associated diagnoses, and comorbidities: a review. *J Assist Reprod Genet*. 2017;34(2):167-177.
- 15 Dishuck CF, Perchik JD, Porter KK, Gunn DD. Advanced Imaging in Female Infertility. *Curr Urol Rep*. 2019;20(11):77. Published 2019 Nov 16.
- 16 Agarwal A, Sengupta P, Durairajanayagam D. Role of L-carnitine in female infertility. *Reprod Biol Endocrinol*. 2018;16(1):5. Published 2018 Jan 26.
- 17 Voulgaris N, Papanastasiou L, Piaditis G, et al. Vitamin D and aspects of female fertility. *Hormones (Athens)*. 2017;16(1):5-21.
- 18 Pan MM, Hockenberry MS, Kirby EW, Lipshultz LI. Male Infertility Diagnosis and Treatment in the Era of In Vitro Fertilization and Intracytoplasmic Sperm Injection. *Med Clin North Am*. 2018;102(2):337-347.
- 19 Krausz C, Riera-Escamilla A. Genetics of male infertility. *Nat Rev Urol*. 2018;15(6):369-384.
- 20 Ring JD, Lwin AA, Köhler TS. Current medical management of endocrine-related male infertility. *Asian J Androl*. 2016;18(3):357-363.
- 21 Jiang D, Coscione A, Li L, Zeng BY. Effect of Chinese Herbal Medicine on Male Infertility. *Int Rev Neurobiol*. 2017;135:297-311.
- 22 Krausz C, Casamonti E. Spermatogenic failure and the Y chromosome. *Hum Genet*. 2017;136(5):637-655.
- 23 Agarwal A, Rana M, Qiu E, AlBunni H, Bui AD, Henkel R. Role of oxidative stress, infection and inflammation in male infertility. *Andrologia*. 2018;50(11):e13126.
- 24 Mazur DJ, Lipshultz LI. Infertility in the Aging Male. *Curr Urol Rep*. 2018;19(7):54. Published 2018 May 17.
- 25 Schuppe HC, Pilatz A, Hossain H, Diemer T, Wagenlehner F, Weidner W. Urogenital Infection as a Risk Factor for Male Infertility. *Dtsch Arztebl Int*. 2017;114(19):339-346

- 26 Lotti F, Maggi M. Sexual dysfunction and male infertility. *Nat Rev Urol*. 2018;15(5):287-307.
- 27 Cocuzza M, Alvarenga C, Pagani R. The epidemiology and etiology of azoospermia. *Clinics (Sao Paulo)*. 2013;68 Suppl 1(Suppl 1):15-26.
- 28 Semet M, Paci M, Saïas-Magnan J, et al. The impact of drugs on male fertility: a review. *Andrology*. 2017;5(4):640-663.
- 29 Scherzer ND, Le TV, Hellstrom WJG. Sildenafil's impact on male infertility: what has changed in 20 years?. *Int J Impot Res*. 2019;31(2):71-73.
- 30 Craig JR, Jenkins TG, Carrell DT, Hotaling JM. Obesity, male infertility, and the sperm epigenome. *Fertil Steril*. 2017;107(4):848-859.
- 31 Gunes S, Metin Mahmutoglu A, Arslan MA, Henkel R. Smoking-induced genetic and epigenetic alterations in infertile men. *Andrologia*. 2018;50(9):e13124.
- 32 Syriou V, Papanikolaou D, Kozyraki A, Goulis DG. Cytokines and male infertility. *Eur Cytokine Netw*. 2018;29(3):73-82.
- 33 Aitken RJ. Not every sperm is sacred; a perspective on male infertility. *Mol Hum Reprod*. 2018;24(6):287-298.
- 34 Bisht S, Faiq M, Tolahunase M, Dada R. Oxidative stress and male infertility. *Nat Rev Urol*. 2017;14(8):470-485.
- 35 Colpi GM, Francavilla S, Haidl G, et al. European Academy of Andrology guideline Management of oligo-astheno-teratozoospermia. *Andrology*. 2018;6(4):513-524.
- 36 Brandt JS, Cruz Ithier MA, Rosen T, Ashkinadze E. Advanced paternal age, infertility, and reproductive risks: A review of the literature. *Prenat Diagn*. 2019;39(2):81-87.
- 37 Hayden RP, Flannigan R, Schlegel PN. The Role of Lifestyle in Male Infertility: Diet, Physical Activity, and Body Habitus. *Curr Urol Rep*. 2018;19(7):56. Published 2018 May 17.
- 38 Kesari KK, Agarwal A, Henkel R. Radiations and male fertility. *Reprod Biol Endocrinol*. 2018;16(1):118. Published 2018 Dec 9.

- 39 Palnitkar G, Phillips CL, Hoyos CM, Marren AJ, Bowman MC, Yee BJ. Linking sleep disturbance to idiopathic male infertility. *Sleep Med Rev.* 2018;42:149-159.
- 40 Mongioi L, Calogero AE, Vicari E, et al. The role of carnitine in male infertility. *Andrology.* 2016;4(5):800-807.
- 41 Jodar M, Soler-Ventura A, Oliva R; Molecular Biology of Reproduction and Development Research Group. Semen proteomics and male infertility. *J Proteomics.* 2017;162:125-134.
- 42 Gatimel N, Moreau J, Parinaud J, Léandri RD. Sperm morphology: assessment, pathophysiology, clinical relevance, and state of the art in 2017. *Andrology.* 2017;5(5):845-862.
- 43 Danis RB, Samplaski MK. Sperm Morphology: History, Challenges, and Impact on Natural and Assisted Fertility. *Curr Urol Rep.* 2019;20(8):43. Published 2019 Jun 15.
- 44 Sharma R, Harlev A, Agarwal A, Esteves SC. Cigarette Smoking and Semen Quality: A New Meta-analysis Examining the Effect of the 2010 World Health Organization Laboratory Methods for the Examination of Human Semen. *Eur Urol.* 2016;70(4):635-645.
- 45 Rumbold AR, Sevoyan A, Oswald TK, Fernandez RC, Davies MJ, Moore VM. Impact of male factor infertility on offspring health and development. *Fertil Steril.* 2019;111(6):1047-1053.
- 46 Vij SC, Sabanegh E Jr, Agarwal A. Biological therapy for non-obstructive azoospermia. *Expert Opin Biol Ther.* 2018;18(1):19-23.
- 47 Bieniek JM, Drabovich AP, Lo KC. Seminal biomarkers for the evaluation of male infertility. *Asian J Androl.* 2016;18(3):426-433.
- 48 Jain T, Grainger DA, Ball GD, et al. 30 years of data: impact of the United States in vitro fertilization data registry on advancing fertility care. *Fertil Steril.* 2019;111(3):477-488.
- 49 Howie R, Kay V. Controlled ovarian stimulation for in-vitro fertilization. *Br J Hosp Med (Lond).* 2018;79(4):194-199.

- 50 Mintziori G, Goulis DG. In vitro fertilization/intracytoplasmic insemination and thyroid function: reviewing the evidence. *Metabolism*. 2018;86:44-48.
- 51 Haas J, Casper RF. In vitro fertilization treatments with the use of clomiphene citrate or letrozole. *Fertil Steril*. 2017;108(4):568-571.
- 52 Campbell S. Ultrasound Evaluation in Female Infertility: Part 1, the Ovary and the Follicle. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2019;46(4):683-696.
- 53 Lensen S, Shreeve N, Barnhart KT, Gibreel A, Ng EHY, Moffett A. In vitro fertilization add-ons for the endometrium: it doesn't add-up. *Fertil Steril*. 2019;112(6):987-993.
- 54 Campbell S. Ultrasound Evaluation in Female Infertility: Part 2, the Uterus and Implantation of the Embryo. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2019;46(4):697-713.
- 55 Nargund G, Datta AK, Fauser BCJM. Mild stimulation for in vitro fertilization. *Fertil Steril*. 2017;108(4):558-567.
- 56 Kamath MS, Mascarenhas M, Franik S, Liu E, Sunkara SK. Clinical adjuncts in in vitro fertilization: a growing list. *Fertil Steril*. 2019;112(6):978-986.
- 57 Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Electronic address: ASRM@asrm.org; Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. The role of immunotherapy in in vitro fertilization: a guideline. *Fertil Steril*. 2018;110(3):387-400.
- 58 Godoy MHS, Mamamani CAD, Ponce BP, et al. Evaluacion de los parámetros seminales en parejas con infertilidad. *Rev Mex Med Repro*. 2013;5.6(4):178-185.
- 59 Sánchez, E., Oláez, J.R., Ávila, A, López, L., Sánchez, S. H. (2014). Alteraciones en el semen de pacientes con problemas de infertilidad. Recuperado de IMedPub Journals.
- 60 Calull-Bagó A, González-Ortega C, Cancino-Villarreal P, Zúñiga-Sánchez P, Ruvalcaba-Ortega L, GutiérrezGutiérrez AM. Alteración de los parámetros seminales y su asociación con la fragmentación del ADN espermático. *Ginecol Obstet Mex*. 2017 julio;85(7):409-420.

- 61 Daneshmandpour Y, Bahmanpour Z, Hamzeiy H, Mazaheri Moghaddam M, Mazaheri Moghaddam M, Khademi B, Sakhinia E. MicroRNAs association with azoospermia, oligospermia, asthenozoospermia, and teratozoospermia: a systematic review. *J Assist Reprod Genet.* 2020 Apr;37(4):763-775.
- 62 Boulet SL, Mehta A, Kissin DM, Warner L, Kawwass JF, Jamieson DJ. Trends in use of and reproductive outcomes associated with intracytoplasmic sperm injection. *JAMA.* 2015 Jan 20;313(3):255-63.