

20/2



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO**

**FACULTAD DE QUIMICA**

**BACTERIAS ASOCIADAS A LA INFERTILIDAD  
MASCULINA**



**EXAMENES PROFESIONALES  
FAC. DE QUIMICA**

**TRABAJO MONOGRAFICO DE ACTUALIZACION**

**PRESENTADO PARA OBTENER EL TITULO DE:  
QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO**

**POR:**

**MARIA DE LOURDES AGUIRRE GONZALEZ**

**1987**



## **UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso**

### **DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

## INDICE

INTRODUCCION	7
OBJETIVOS	8
CAPITULO 1 GENERALIDADES	9
1.1 ANATOMIA Y FISIOLOGIA DEL APARATO REPRODUCTOR MASCULINO	11
1.1.1 TESTICULO	11
1.1.2 EPIDIDIMO	17
1.1.3 VESICULAS SEMINALES	19
1.1.4 PROSTATA	19
1.1.5 GLANDULAS DE COWPER Y DE LITRE	20
1.1.6 PENE	20
1.1.7 SEMEN	21
CAPITULO 2 ALGUNAS CAUSAS DE INFERTILIDAD MASCULINA	27
2.1 FACTORES ENDOCRINOS	28
2.2 FACTORES PATOFISIOLOGICOS	31
2.2.1 VARICOCELE	32
2.2.2 CRIPTORQUIDIA	33
2.2.3 OBSTRUCCION	35
2.2.4 ORQUITIS	36
2.2.5 DISFUNCIONES SEXUALES	38
2.3 FACTORES FISICOQUIMICOS	39
2.3.1 TEMPERATURA	39
2.3.2 RADIACIONES	41
2.3.3 SUSTANCIAS TOXICAS	42
2.4 FACTORES MICROBIOLOGICOS	44
CAPITULO 3 CAUSAS MICROBIOLOGICAS	45
3.1 FLORA HABITUAL DEL SEMEN	45
3.2 MICROORGANISMOS QUE PRODUCEN TRASTORNOS EN EL TRACTO UROGENITAL MASCULINO	50
3.3 MICROORGANISMOS QUE CURSAN ASINTOMATICAMENTE	60
CAPITULO 4 ALGUNOS MICROORGANISMOS RELACIONADOS CON LA INFERTILIDAD MASCULINA	66

4.1	<u>Chlamydia trachomatis</u>	66
4.1.1	CARACTERISTICAS GENERALES	66
4.1.2	MECANISMOS POTENCIALES QUE INDUCEN LA INFERTILIDAD MASCULINA	69
4.1.3	DIAGNOSTICO Y TRATAMIENTO	71
4.2	<u>Mycoplasma hominis</u>	74
4.2.1	CARACTERISTICAS GENERALES	74
4.2.2	MECANISMOS POTENCIALES QUE INDUCEN LA INFERTILIDAD MASCULINA	77
4.2.3	DIAGNOSTICO Y TRATAMIENTO	78
4.3	<u>Ureaplasma urealyticum</u>	79
4.3.1	CARACTERISTICAS GENERALES	79
4.3.2	MECANISMOS POTENCIALES QUE INDUCEN LA INFERTILIDAD MASCULINA	82
4.3.3	DIAGNOSTICO Y TRATAMIENTO	85
	DISCUSION	88
	CONCLUSIONES	93
	RESUMEN	94
	BIBLIOGRAFIA	95

## INTRODUCCION

La infertilidad es un término empleado generalmente para definir una serie de problemas que dan como resultado la incapacidad de concebir. Existe en ambos y se conocen más causas de infertilidad en la mujer, y en los últimos años se han incrementado las causas en el varón.

De acuerdo a diferentes grupos de investigadores, el porcentaje correspondiente al factor masculino en la infertilidad de la pareja varía del 5.3 al 49 %, predominando las causas primarias sobre las secundarias.

Dentro de las causas que en el hombre producen infertilidad y que abarcan un margen muy amplio, se encuentra la etiología bacteriana. Debido a lo anterior se ha estudiado la calidad microbiológica del líquido seminal humano, así como el establecimiento de la flora habitual existente en el semen.

Los microorganismos que con mayor frecuencia se han relacionado con problemas inflamatorios genitourinarios y reproductivos son Chlamydia trachomatis, Mycoplasma hominis y Ureaplasma urealyticum.

Por tal motivo, el presente trabajo ofrece un panorama general de algunos problemas relacionados con la infertilidad varonil y del papel que juegan dichos microorganismos.

## OBJETIVOS

- Describir el papel de Chlamydia tra-  
chomatis, Mycoplasma hominis y Urea-  
plasma urealyticum en algunas situa-  
ciones de infertilidad varonil.
- Conocer la importancia de estos mi-  
croorganismos en la infertilidad ma-  
culina, así como otras causas que a  
menudo provocan este problema.

## CAPITULO 1

### GENERALIDADES

Desde la antigüedad, la infertilidad ha sido un problema de la especie humana. En muchos casos ha sido posible restablecer la fecundidad casi normal de los pacientes mientras que en otros no, viéndose impedidas las parejas en su deseo de procreación.

Aunque la tendencia actual se encamina hacia el control de la fertilidad dada la explosión demográfica, problema que se agudiza en nuestro país, no se pueden pasar por alto las angustias y frustraciones que algunas parejas experimentan por no poder tener un hijo.

La infertilidad se define generalmente como la ausencia de embarazo después de un año de mantener relaciones sexuales sin ningún tipo de precaución anticonceptiva (44).

La infertilidad debe estudiarse en relación con la pareja y no como una función de uno de sus miembros.

Una pareja que se queja de infertilidad necesita un examen sistemático de todos los conductos reproductivos para descartar la patología. En la mayoría de los casos existen en la mujer más factores que ocasionan disminución de la fertilidad que en el hombre (26).

Los tabees tradicionales con respecto a la virilidad han influido en el retraso del estudio de los factores masculinos en la infertilidad de la pareja.

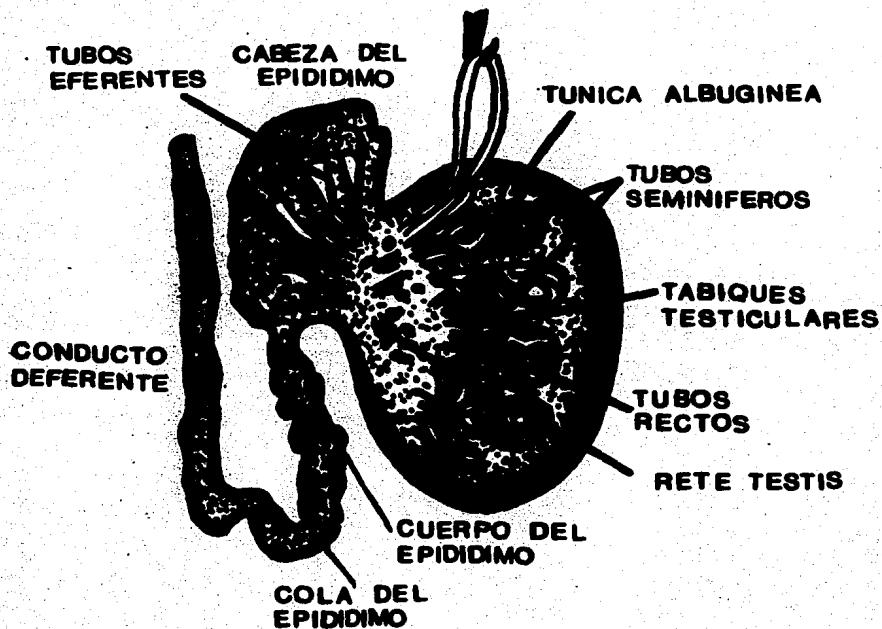
Los recientes avances sociales han favorecido el desarrollo de una nueva subespecialidad de la Medicina, que es la Andrología (16), misma que estudia la fisiología y patología de los órganos genitales masculinos desde la etapa fértil - hasta la senectud. A partir de 1960, las investigaciones en Andrología se enfocaron hacia la caracterización fisicoquímica del plasma seminal y hacia el estudio de la estructura, ultraestructura, fisicoquímica y fisiología del espermatozoide (12).

Esto ha dado lugar a nuevas perspectivas en la terapéutica de la pareja estéril, a partir de programas de inseminación artificial y fertilización in vitro (54).

Se han descubierto otras fuentes de infertilidad, aunque - no en todos los casos se aclaran los mecanismos y, por consecuencia, nuevas líneas de investigación deberán ser desarrolladas para establecer el tratamiento y recuperación de la fertilidad.

Para mejor comprensión de las causas de infertilidad masculina, se tratará brevemente la anatomía y fisiología del - aparato reproductor masculino.





**Figura 1.1 ARQUITECTURA DEL TESTICULO**

les secundarios masculinos; y b) de reproducción, por la producción de espermatozoides (125).

Rodeando a la luz central de los tubos seminíferos se encuentra una estructura epitelial que contiene las células de Sertoli y las células espermatogénicas. Alrededor del túbulo hay una delgada membrana basal, una capa fibrosa llamada túnica propia y células micoides. El tejido intersticial entre los túbulos contiene las células de Leydig, macrófagos, así como vasos sanguíneos y linfáticos.

En los túbulos seminíferos ocurre la espermatogénesis, un proceso ordenado y bien definido que produce el desarrollo a espermatozoides maduros de las células germinales. Las espermatogonias, que son las células más primitivas, se ubican directamente sobre la membrana basal, con las células más maduras ocupando las posiciones más cercanas a la luz.

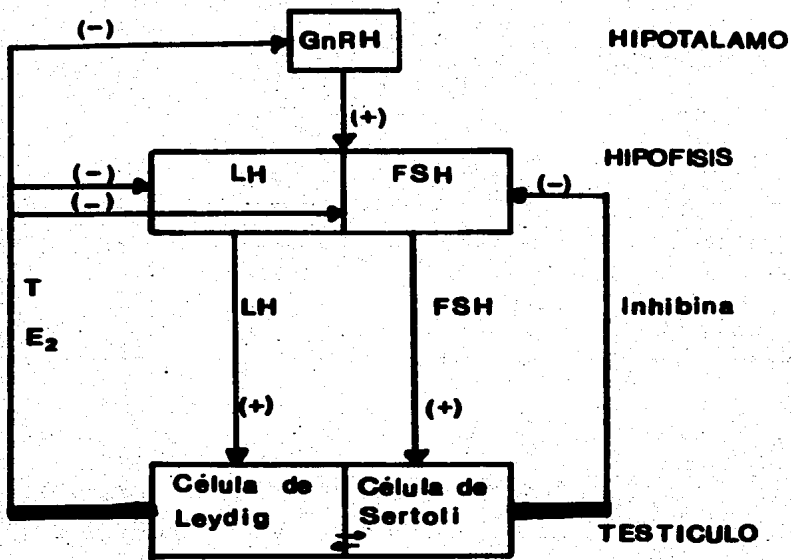
Al término de su evolución, los espermatozoides anidarán entre las células de Sertoli y posteriormente se desprenderán para caer en la luz de los tubos y emigrar por el líquido de éstos hacia el epidídimo, donde adquirirán su capacidad para fecundar, continuando luego a través de las vías seminales. El líquido tubular, diferente del plasma y de la linfa testiculares, es producido por las células de Sertoli, y baña hasta la rete testis, conductos eferentes y la cabeza del epidídimo, donde su mayor parte se absorbe (123).

Las células de Sertoli cumplen varias funciones, entre -

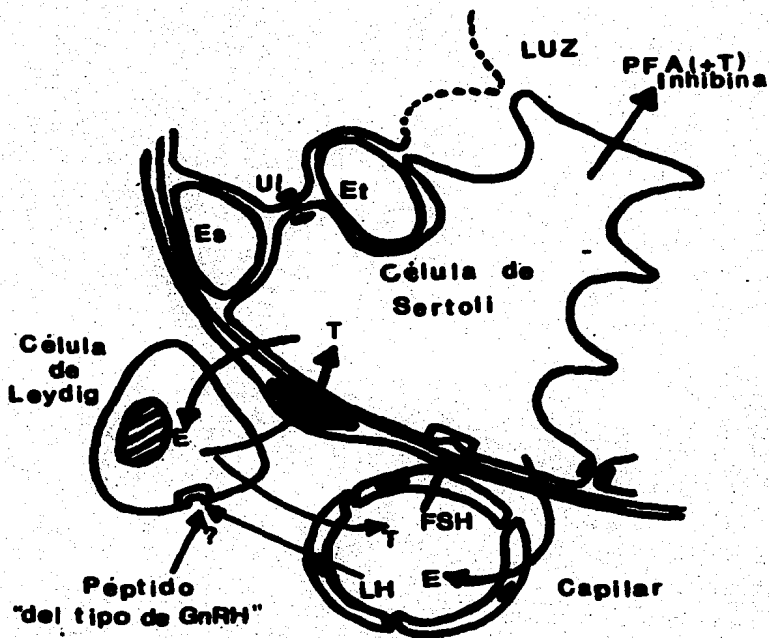
ellas: el mantenimiento de la barrera hematotesticular, la síntesis y secreción de la proteína que se une a los andrógenos y de la inhibina, la fagocitosis tanto de las células en degeneración, como de los cuerpos residuales y, por último, la participación en el movimiento de las células germinales de la lámina basal a la luz, así como la liberación - del esperma (38).

Las células de Leydig forman grupos con las vémulas acompañantes en el tejido conjuntivo laxo que existe entre los túbulos. La estructura más importante de éstas células es el retículo endoplásmico liso, muy abundante, que forma una red de túbulos y que contiene la mayoría de las enzimas que participan en la biosíntesis de la testosterona a partir de la pregnenolona.

La secreción gonadal de testosterona se realiza en las células de Leydig y se inicia en la séptima semana de la vida intrauterina, posiblemente bajo la influencia de la gonadotropina coriónica humana (HCG). La función de las células de Leydig disminuye después del nacimiento, pero se reactiva durante la pubertad al "madurar" el eje hipotálamo-hipofisario (figura 1.2). La secreción de testosterona depende principalmente de la concentración circulante de la hormona luteinizante (LH), por lo que existen receptores específicos para esa hormona en la superficie de la célula de Leydig.



**Figura 1.2 EJE HIPOTALAMO—HIPOFISIARIO—TESTICULAR**  
 Se ilustran los mecanismos estimuladorio (+) y de retroalimentación negativa (-). (38).



**FIGURA 1.3**

**Control hormonal de la función testicular (38)**

**PFA= proteína fijadora de androgenos; T= testosterona;  
E= estradiol; Es= espermatogonia; Et= espermatozoides;  
UI= unión de intersticio.**

A pesar de que se han descubierto sitios de fijación para el estradiol en las células de Leydig, no está muy clara la función de las células de Sertoli en la actividad secretora de la célula de Leydig (figura 1.3). La célula de Sertoli es el sitio en el que se aromatiza la testosterona hasta estradiol. Esta acción se encuentra bajo la influencia de la hormona folículo-estimulante (FSH), que interacciona receptores específicos en las células de Sertoli. Los andrógenos, sintetizados en las células de Leydig, cruzan la barrera hematotesticular penetrando en el tubo seminífero y en el espacio intercelular, se ligan a la proteína transportadora de andrógenos, poniéndose en contacto con las células germinales para iniciar la espermatogénesis. Por consiguiente, para que la FSH actúe, es necesaria la presencia de andrógenos intratubulares. (38, 123).

La LH induce la diferenciación y maduración de las células de Leydig, y al actuar sobre sus receptores de membrana, pone en marcha la esteroidogénesis testicular (123).

### 1.1.2 Epidídimo.

El epidídimo es un tubo único, de 4 a 5 metros de largo, con tres divisiones: la cabeza, el cuerpo y la cola (figura 1.4) Está involucrado en la maduración del espermatozoide.

El transporte hacia el epidídimo proximal resulta en cambio en la morfología, la movilidad, el potencial de capaci-



**FIGURA 1.4**

**ESQUEMA DEL APARATO REPRODUCTOR  
MASCULINO**

tación, el metabolismo del espermatozoide, en la carga de la superficie de la membrana, en la antigenicidad y en la respuesta a cambios tales como el calor, el frío, los ácidos, los álcalis y los alcaloides (124, 125).

#### 1.1.3 Vesículas seminales.

Las vesículas seminales son dos recipientes membranosos donde se acumulan los espermatozoides; en los intervalos que suceden a la eyaculación, se agrega una sustancia albuminoidea que se mezcla con el contenido y ayuda a preservar la vitalidad del espermatozoide.

El fluido vesicular constituye del 46 al 80 % (2.0 a 2.5 ml) del eyaculado, posee un pH alcalino y se caracterizan por la presencia de azúcares reductores, particularmente fructosa. Además, tiene una alta concentración de potasio, fosforilcolina y proteínas. Estas glándulas son la fuente principal de prostaglandinas seminales (126).

#### 1.1.4 Próstata.

La próstata es una glándula mixta. Normalmente pesa de 20 a 25 g en el adulto; es de color blanquecino o ligeramente rosado, y de consistencia bastante firme.

Las glándulas que están incluidas en la sustancia de la próstata son de tres tipos diferentes; las glándulas mucosas, las submucosas y las propias (éstas últimas son las



que proporcionan la mayor parte de las secreciones)(124).

El fluido prostático es un líquido de aspecto lechoso, ligeramente ácido con un pH aproximado de 6.5, resultado fundamentalmente de su elevado contenido de ácido cítrico.

La secreción prostática contribuye con 13 a 33 %, o aproximadamente 0.5 ml, del volumen seminal. Carece de azúcares reductores y posee grandes concentraciones de calcio, cinc, espermina,  $\beta$ -glucuronidasa, seminina, lisozima,  $\alpha$ -amilasa e inositol. Es también rica en enzimas proteolíticas y en fosfatasa ácida. Al parecer, éstas últimas influyen en la coagulación y licuefacción del semen (124, 125, 126).

#### 1.1.5 Glándulas de Cowper y de Littre.

Las glándulas de Cowper o bulbouretrales segregan un líquido transparente y viscoso, de naturaleza albuminoidea, que se vierte durante la erección y la eyaculación, facilitando la aglutinación del espermatozoide (124, 125).

Las glándulas de Littre pertenecen a los grupos de glándulas intramucosas, están formadas por pequeñas glándulas sencillas contenidas en la lámina propia. Aunque se observan en toda la uretra, son particularmente numerosas en su posición cavernosa (124, 125).

#### 1.1.6 Pene.

El pene está formado por tejido eréctil. Está constituido

por tres capas cilíndricas alargadas, dos de ellas paralelas y adyacentes denominadas cuerpos cavernosos de la uretra. Los cuerpos cavernosos contienen un gran número de pequeñas cavidades, todas en comunicación con el sistema vascular. Cuando el pene está flácido dichas cavidades se hallan ocluidas y contienen poca sangre. La disposición de los vasos sanguíneos hace que dichas cavidades más fácilmente se vacíen, pero en condiciones de estimulación erótica - hay impulsos nerviosos que llegan al órgano y relajan la musculatura lisa de las arterias: en consecuencia, penetra entre las cavidades un volumen cada vez mayor de sangre, superior a la que pueden drenar. Cuando las cavidades de los cuerpos cavernosos son distendidas por la sangre, algunas de las venas que normalmente se vacían, quedan comprimidas. La consecuencia es un aumento considerable del riego arterial y una dificultad para la salida de la sangre venosa, de manera que los cuerpos cavernosos aumentan de volumen entrando en erección. Más tarde, cuando la fibra lisa de las arterias que riegan dichas cavidades se contrae, la sangre sale de los espacios más fácilmente que antes, por lo tanto, el órgano recupera su estado flácido (125).

#### 1.1.7 Semen.

El semen consta básicamente de espermatozoides suspendidos en el plasma seminal. Su función consiste en facilitar

un medio nutritivo de consistencia y volumen adecuados para transportar los espermatozoides hacia el moco endocervical, donde termina su contribución al proceso de fertilización.

La eyaculación ocasiona la mezcla de tres fracciones distintas, que individualmente y en rápida sucesión penetran en la uretra. La primera fracción procede de las glándulas uretrales y bulbouretrales. La segunda fracción proviene de la secreción prostática junto con la mayoría de los espermatozoides y cantidades escasas de las secreciones del epidídimo y de los conductos deferentes. La fracción final procede de las vesículas seminales.

El volumen normal de semen oscila entre 1.5 y 5 ml, y no varía significativamente con la duración del período de continencia.

El semen recién eyaculado es un fluido muy viscoso, opaco, blanco o grisáceo, con olor mohoso o acre. Después de 10 a 20 minutos, se licua espontáneamente para formar un líquido translúcido, turbio y viscoso que es ligeramente alcalino, con un pH alrededor de 7.7. Si el semen es demasiado líquido o tiene deficiencias en la coagulación, al mezclarse con las secreciones vaginales, dado el carácter ácido de éstas últimas, pueden ocasionar la inactivación total o parcial del espermatozoide. La alcalinidad del semen podría actuar neutralizando los ácidos del medio vaginal.

Es importante distinguir entre una viscosidad persistente-

mente aumentada y una licuefacción retardada. Un aumento de la viscosidad tiene importancia si la movilidad de los espermatozoides está disminuida por esta razón (126).

Los espermatozoides, que comprenden menos del 5 % del volumen del semen, son el único tipo de células presentes en número apreciable en el fluido seminal normal.

El espermatozoide es una célula desprovista de reservas energéticas, pero posee sistemas adaptados a la respiración anaerobia. Este proceso lo realiza por medio de la glicólisis de la fructosa. De esto depende la sobrevivencia del espermatozoide y su capacidad fertilizante (125, 126).

El ATP es el principal compuesto de alto contenido energético que puede mantener al espermatozoide en propulsión. En términos de transducción quimiomecánica, la energía se obtiene de la hidrólisis enzimática del ATP, provocando la propagación de una onda del flagelo espermático (125). El metabolismo y la movilidad del espermatozoide humano son dependientes de la composición, de la fuerza iónica, del pH y de otros factores.

Es necesario que los espermatozoides tengan una movilidad activa para que penetren en el moco cervical y a continuación emigren para fertilizar el huevo en la trompa de Falopio (54).

Tiene importancia crítica el número de espermatozoides que manifiestan movilidad progresiva directa de buena clase ha-

cia adelante. Se ha indicado con frecuencia que el semen normal contiene más de un 70 % e incluso más del 80 % de espermatozoides móviles, pero algunos autores piensan que se debería considerar un semen como anormal, si menos del 60 % de las células espermáticas exhiben una movilidad progresiva en las muestras examinadas dentro de las 3 horas de recogerlo (27, 73, 84).

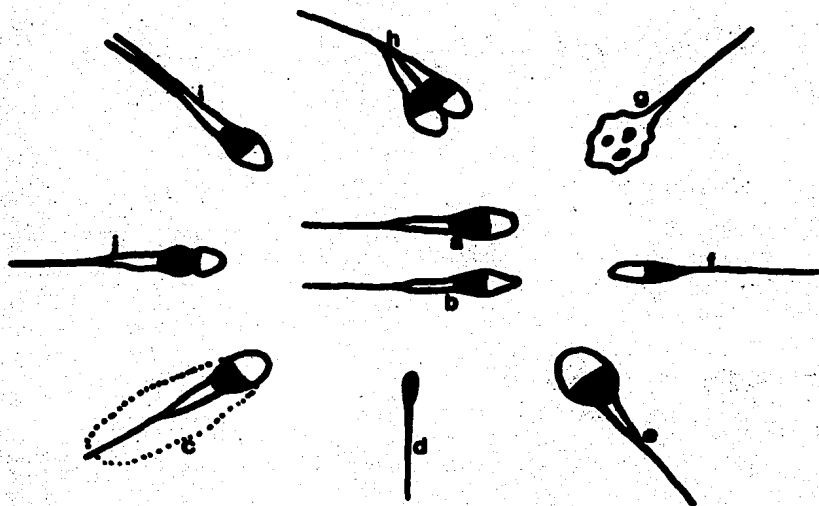
Según Pryor (84), la astenospermia (disminución de la movilidad de los espermatozoides) altera la fecundidad cuando el número de espermatozoides que manifiestan movilidad progresiva es menor del 40 %.

La morfología del espermatozoide se valora mediante recuentos diferenciales de los tipos de espermatozoides morfológicamente normales y anormales en las extensiones teñidas. El semen normal contiene menos del 30 % de formas anormales - (figura 1.5).

Los límites del recuento de espermatozoides en un semen normal suelen ser de 60 y 150 millones por mililitro, con un valor medio de alrededor de 100 millones/ml (126).

Es debatible que exista un valor para la hipofertilidad. Tal valor lo estima en  $40 \times 10^6$ /ml la American Fertility Society, en  $20 \times 10^6$ /ml MacLeod y Gold, y en aproximadamente  $10 \times 10^6$ /ml Zukerman (27).

De acuerdo a la cuenta de espermatozoides, se emplean términos como: azoospermia o ausencia de espermatozoides en el



**FIGURA 1.5**

**Representación esquemática de espermatozoides normales y anormales. a, normal, visto desde arriba. b, normal visto de lado. c, espermatozoide inmaduro (espermatide). d-k tipos morfológicamente anormales; d. cabeza de alfiler; e, cabeza gigante; f. forma alargada; g. amorfo; h, cabeza doble; i, cabeza encogida por la mitad.**

líquido eyaculado; oligospermia o densidad espermática menor de  $40 \times 10^6/\text{ml}$ ; y oligospermia grave a una densidad espermática menor de  $20 \times 10^6/\text{ml}$  (84).

Los pacientes con azoospermia se han denominado estériles, aquéllos con oligospermia se han considerado infértiles y, los que tienen oligospermia grave, se han nominado subfértiles (1), aunque esto hay que tomarlo con las reservas del caso ya que muchos varones con cuentas espermáticas entre los límites presuntamente fértiles aparecen como infértiles, mientras que muchos hombres con fertilidad demostrada tienen cuentas de espermatozoides en el intervalo de los infértiles (27).

Es importante recordar que el análisis seminal no es una prueba de la fecundidad y que el resultado normal no descarta que el varón sea infértil, ya que pacientes con oligospermia, astenospermia, licuefacción alterada o pH inadecuado, han podido embarazar a su cónyuge, por lo que se debe ser muy cauto al considerar a un hombre como estéril y menos aún basándose en el reporte de un solo espermograma (80, 84).

Así, el examen del líquido seminal puede identificar muchas causas de trastornos, y por tal razón sigue siendo el análisis de elección al que se debe sujetar el varón de un matrimonio infértil.

## CAPITULO 2

### ALGUNAS CAUSAS DE INFERTILIDAD MASCULINA

El factor masculino como responsable de la infertilidad de la pareja se ha ido incrementando en los últimos años, su porcentaje varía del 5.3 al 49 %, de acuerdo a diferentes grupos de investigadores, predominando las causas primarias sobre las secundarias (16, 31, 44, 80, 93).

Estas causas son numerosas y lleva mucho tiempo y trabajo detectarlas, ya que la infertilidad es un síndrome, no una entidad específica (18).

Si a lo anterior sumamos que también influyen otros factores como son la edad, la nutrición, la ocupación, los patrones de conducta sexual, las toxicomanías, el tiempo y el tipo de infertilidad, etc, podemos entender que con frecuencia se cometen errores en la evaluación de las fuentes de infertilidad (80).

Como ya se mencionó, las causas pueden ser muchas y estar relacionadas entre sí, existiendo diferencias entre los mecanismos por los cuales se afecta la fertilidad.

Rife (93) divide las causas de infertilidad en tres grupos principales:

- a) Desórdenes de las células germinales (que afectan directa o indirectamente la espermatogénesis);
- b) Desórdenes obstructivos; y
- c) Problemas en la eyaculación.



Hay algunos problemas que pueden estar en más de un grupo de acuerdo a la clasificación mencionada.

Como puede verse, es difícil hacer una clasificación adecuada de las causas.

Es por esto que, para fines del presente trabajo, se organizaron en cuatro grandes grupos las fuentes más comunes de infertilidad, sin descartar que en ocasiones no estarán separadas unas de otras y que puede encontrarse más de una causa involucrada en el problema.

## 2.1 FACTORES ENDOCRINOS.

La infertilidad masculina puede definirse como una situación de fertilidad disminuida en el varón, sin ninguna manifestación clínica de deficiencia de andrógenos, los que se requieren para lograr la espermatogénesis completa, por lo que una deficiencia de éstos conduce a una falla en dicha función. No obstante, puede aparecer un defecto en la espermatogénesis sin ninguna deficiencia androgénica evidente.

La incidencia de anomalías endocrinas es difícil de conocer con exactitud, ya que generalmente no se evalúa.

Caldamone y col. (16), reportan que estos casos varían del 2 al 9 % en una población de varones infértiles.

Las alteraciones de la función gonadal en el varón se manifiestan de dos maneras:

a) Por hipogonadismo, que se presenta como resultado de la

disfunción de las células de Leydig (o rara vez de acción andrógena alterada) y que suele acompañarse de insuficiencia del túbulo seminífero;

b) Por alteración del funcionamiento del túbulo seminífero (generalmente con función normal de la célula de Leydig) - (38).

El hipogonadismo puede ser causado por disfunción testicular primaria (hipogonadismo hipergonadotrópico), o secundario a alguna enfermedad hipotálamo-hipofisaria (hipogonadismo hipogonadotrópico) (15, 38).

El hipogonadismo hipergonadotrópico o primario puede subdividirse en dos grupos: el causado por trastornos genéticos o del desarrollo, y el debido a alteraciones adquiridas. Los síndromes clínicos pertenecientes al primer grupo son: el síndrome de Klinefelter, el varón XI, el síndrome de Del Castillo (con solamente las células de Sertoli), el síndrome de Noonan, el síndrome de desaparición testicular (anorquia congénita), la distrofia miotónica y otros síndromes genéticos (1, 15, 33, 50).

Las alteraciones adquiridas se relacionan con traumatismos, cirugía, irradiación, quimioterapia y destrucción de las células germinales por diversos mecanismos y orquitis (38).

En varones con hipogonadismo se encuentran muchos casos de desarrollo muscular y laríngeo pobres, con distribución

anormal de la grasa corporal. Suele manifestarse la ginecomastia. De manera típica, el pelo facial es escaso o nulo; en los varones que han pasado la pubertad es variable la pérdida de pelo púbico y axilar. El pene pequeño sugiere deficiencia prepuberal de andrógenos.

Debe valorarse el tamaño y el sitio del testículo ya que se produce criptorquidia verdadera, tanto en caso de insuficiencia primaria de las células de Leydig, como en el caso de hipogonadismo hipogonadotrópico (38).

La evaluación endocrina básica incluye determinaciones de testosterona, FSH (hormona foliculoestimulante) y LH (hormona luteinizante) séricas. La testosterona sérica baja, confirma insuficiencia de las células de Leydig en caso de sospecha de hipogonadismo; la concentración mayor de la normal sugiere un estado resistente a los andrógenos.

La medición de las concentraciones séricas de gonadotropinas permite distinguir entre causas hipergonadotrópicas y las causas hipogonadotrópicas.

Los niveles elevados de LH o FSH indican una falla testicular primaria (hipogonadismo hipergonadotrópico), si los niveles decrecen o son normales indican una falla testicular secundaria (hipogonadismo hipogonadotrópico) (15).

La oligospermia grave es resultado de un trastorno endocrino como hipogonadismo hipogonadotrópico o resistencia a la testosterona (33, 84).

Los trastornos del metabolismo periférico de la testosterona o de la fijación del andrógeno a su receptor (los llamados "estados de resistencia a los andrógenos") pueden producir hipogonadismo o esterilidad (15).

Los síndromes de resistencia a los andrógenos son de dos clases: 1) los causados por trastornos de los receptores de andrógenos y 2) los debidos a deficiencia de la 5 $\alpha$  reductasa (122).

La hiperprolactinemia puede también producir disfunción gonadal. Se han descubierto sitios de fijación de prolactina en las células de Leydig, pero no está claro si tienen alguna influencia en el funcionamiento de la célula de Leydig humana normal (38).

Las anomalías tiroideas raramente causan infertilidad. El hipotiroidismo aparentemente nunca afecta la fertilidad, excepto cuando disminuye la libido. El hipertiroidismo puede afectar la espermatogénesis, pero al ser tratado en forma apropiada se restaurará el potencial espermatogénico - (33, 93, 122).

## 2.2 FACTORES PATOFISIOLÓGICOS.

Existen numerosas fuentes de mal funcionamiento de los componentes del tracto urogenital masculino.

En algunos casos los problemas se producen por otras causas diferentes a las fisiológicas, algunas de estas origi-

nan una patología permanente, convirtiéndose en la alteración principal.

Se mencionarán los problemas que con más frecuencia ocasionan algún efecto perjudicial sobre la fertilidad.

### 2.2.1 Varicocele.

La dilatación varicosa de las venas del cordón espermático puede llegar a formar un tumor, causando malestar o dolor en el escroto.

Aproximadamente el 20 % de los hombres mayores de 18 años, tiene varicocele, pero se ha observado que el grado de reflujo venoso testicular es mayor en los infértiles (15, - 84). En éstos últimos, hay grupos en los que se encuentra que la incidencia del varicocele es variable. Abyholm (1), encontró que el 16.4 % padecen varicocele, mientras que Rife (93), reporta el 39 %.

En este padecimiento se observan varios grados de oligospermia, movilidad reducida, un incremento de formas inmaduras y espermatozoides en punta (en una cantidad mayor al 15 %) (97). Aunque este último signo no es específico, se ha encontrado en el 90 % de los pacientes con varicocele - (15, 16).

El varicocele aparece generalmente en el lado izquierdo del escroto debido a las relaciones anatómicas de la vena espermática, la cual desemboca del lado izquierdo en la ve

na renal y del lado derecho en la vena cava inferior (97).

Aún no se conocen los mecanismos por los que el varicocele afecta la función testicular, pero se han planteado las siguientes hipótesis: 1) La temperatura escrotal elevada - por la éstasis de la sangre venosa; 2) El flujo retrógrado de sangre de la vena adrenal o renal, que puede contener - sustancias tóxicas para la espermatogénesis; 3) Una alteración en la función de las células de Leydig; 4) Anoxia por decremento del flujo sanguíneo testicular (15, 16).

La ligadura de la vena espermática en un punto alto es - efectiva a veces, tanto para la corrección del varicocele, como para mejorar la calidad y cantidad de la liberación - de espermatozoides (16, 50).

Después de la varicocelectomía se ha observado un promedio de 55 % de embarazos en un tiempo mínimo de seis meses (15, 84).

### 2.2.2 Criptorquidia.

Se llama criptorquidia a un testículo, que si bien está en el camino normal de descenso, no aparece en el escroto.

Los testículos descienden generalmente al interior del escroto alrededor del octavo mes de vida fetal, aunque a veces ese descenso es más tardío. Después del primer año de vida, la incidencia de testículos no descendidos es de 0.2 a 0.8 % (1).

El descenso del testículo es una función de la diferenciación sexual durante la vida del feto varón, y es controlada por la propia función testicular. De acuerdo con esto, la criptorquidia puede asociarse con diversas formas del desarrollo sexual normal en el varón, y por esto puede responder satisfactoriamente a la estimulación de la función testicular realizada por medio de la administración de gonadotropina coriónica humana (HGC).

Un testículo criptorquídico puede estar ubicado en el abdomen, o dentro del canal inguinal externo. La expresión "pseudocriptorquidia" se usa cuando el testículo es retráctil desde el interior del escroto (1, 15).

Existen por lo menos dos tipos de criptorquidia; uno de ellos aparece como sintomático de una disfunción testicular; el otro resulta de una interferencia en el descenso (1).

En la forma que se debe a disfunción testicular, existe una probabilidad muy alta de que se desarrolle hipogonadismo (33, 38).

En algunos casos, la criptorquidia se asocia con aberraciones cromosómicas de tipo autosómico y otros síndromes genéticos (50).

El testículo normal, cuyo descenso está bloqueado, puede conservar un epitelio germinal normal, así como la función de sus células de Leydig, si su posición se corrige antes

de la pubertad (1).

El hombre con criptorquidia tiene un potencial de fertilidad disminuido. La criptorquidia bilateral en el adulto implica esterilidad irreversible (15).

Se ha atribuido como causa de los cambios degenerativos - que aparecen en el testículo no descendido después de la - pubertad, a la mayor temperatura a la que se vió sometido (1).

Estos datos dan énfasis a la necesidad de tratamiento hormonal en las etapas tempranas en caso de criptorquidia, ya que la patología testicular y los cambios histológicos son irreversibles, sobre todo en el epitelio germinal.

### 2.2.3 Obstrucción.

La obstrucción del tracto genital puede ser total o parcial. En la primera de ellas se encuentra azoospermia, y - la segunda da como resultado la oligospermia (115).

La obstrucción secundaria a enfermedades inflamatorias - (por ejemplo tuberculosis, infecciones no específicas, epididimitis, prostatitis, etc) es la que se encuentra con mayor frecuencia (56 %), aunque también existen obstrucciones causadas por defectos congénitos (36 %), o por traumatismos (8 %) (33, 93).

La obstrucción de los ductos eyaculatorios genera dilatación del tracto genital y puede involucrar a las vesículas



seminales, el ampulla del vaso, el total de los vasos deferentes y el epidídimo (33, 93, 115).

Este padecimiento puede tratarse dilatando los orificios de los ductos, o efectuando un lavado de los vasos deferentes. La resección transuretral de la parte dorsal de la próstata, provee un desagüe debido a que remueven los ductos eyaculatorios con el tejido prostático. Las vesículas seminales obstruidas pueden ser drenadas por incisión o resección de los ductos (115).

La cirugía puede corregir algunas lesiones obstructivas (93).

#### 2.2.4 Orquitis.

La orquitis es la inflamación de los testículos como resultado de una infección o de un traumatismo.

Los síntomas usuales son fiebre, dolor en los testículos, náusea, vómito, hinchazón, dolor y tensión al tocar el escroto, el cual está generalmente enrojecido y abultado.

Aparecen grados variables de cambios inflamatorios en el testículo afectado, desde edema intersticial e hiperhidratación citoplásmica de las células germinativas hasta decamación del epitelio germinal, todo esto durante la etapa aguda. El testículo de un adulto afectado puede quedar con daños permanentes en los tubos seminíferos, con atrofia testicular y un daño irreversible de la espermatogénesis

con elevación de la PSH plasmática (93).

La función de la célula de Leydig permanece intacta en general, aunque en ocasiones se dificulta la secreción de andrógenos.

Los organismos causantes de esta inflamación pueden ser - bacterias, virus, hongos o parásitos (51).

La parotidistis es la enfermedad que afecta los testículos con mayor frecuencia.

Aproximadamente la tercera parte de los varones con orquitis son afectados bilateralmente. La incidencia es alta despúes de la pubertad (15 a 25 %) dentro de este porcentaje, una historia previa de parotiditis puede explicar del 5 al 10 % de los casos de infertilidad masculina (1).

Otras causas menos frecuentes de orquitis son la brucelosis, la gonorrea, la lepra y la tuberculosis genital (33, - 80, 98).

Se ha sugerido que la mayoría de los casos de orquitis son secundarios a prostatitis, vesiculitis seminal o posterior a uretritis y/o epididinitis, aunque el traumatismo también es un factor precipitante en aproximadamente el 13.5 % de los casos (121).

Las lesiones físicas y aquéllas causadas por golpes, son - generalmente seguidas por infecciones, sobre todo cuando el daño es severo (33).

El tratamiento para la orquitis es la administración de an

tibióticos, reposo absoluto, sostén de los testículos, uso de compresas en el área escrotal y drenar o extirpar quirúrgicamente los testículos cuando se requiera.

#### 2.2.5 Disfunciones sexuales.

Los desórdenes sexuales masculinos pueden ser la causa de infertilidad en más del 5 % de la población infértil (15).

La ausencia de eyaculación, la eyaculación retrógrada y la impotencia, son también algunas causas de infertilidad varonil (33).

En la eyaculación retrógrada, gran número de espermatozoides se encuentran en la orina, posterior a la eyaculación; sin embargo, en muchos casos puede estar ausente y no es posible recuperar los espermatozoides. La eyaculación retrógrada se asocia comúnmente con largos estadios de diabetes mellitus. Puede ser secundaria a cirugía pélvica o retroperitoneal, o al uso de drogas que interfieren con las vías simpáticas (93).

La impotencia es sólo una crisis sexual que el hombre puede experimentar y se define como la incapacidad persistente para desarrollar una erección pensana, que sea suficiente como para terminar el coito con un orgasmo y una eyaculación.

Puede ser neuropática, hormonal, vascular, inducida por drogas o psicogénica y ocasiona alteraciones en tres aspectos de la actividad sexual: el nivel de conducción del acto

sexual, la erección y la eyaculación (15, 38, 115).

La impotencia para la erección es el problema más común. Aumenta con la edad, y de una incidencia de 1.3 % a los 35 años evoluciona hasta una incidencia estimada de 55 % a los 75 años (33).

Algunas lesiones orgánicas pueden producir impotencia al - afectar el mecanismo eréctil, con o sin afectación de la libido (115).

## 2.3 FACTORES FISICOQUIMICOS.

Dentro de los trastornos adquiridos se incluyen alteraciones testiculares causadas por factores físicos o químicos, que a su vez son fuentes de infertilidad masculina.

Los factores fisicoquímicos más estudiados en los últimos años son el aumento de la temperatura escrotal, la exposición a radiaciones ionizantes y el efecto de algunas sustancias tóxicas.

### 2.3.1 Temperatura.

La temperatura del escroto es aproximadamente  $2.2^{\circ}\text{C}$  menor que la temperatura corporal. Si los testículos se exponen durante algún período significativo a una temperatura igual o mayor a la corporal, cesa la maduración y la cuenta de espermatozoides decrece en proporción al número de túbulos - afectados (15).

Hay una alta sensibilidad de los espermatozoides al calor, y es notorio el daño a los espermatoцитos primarios, producido por la activación de las enzimas de los lisosomas (93).

Los frecuentes baños calientes, la exposición prolongada - en saunas, y las condiciones de trabajo calientes, pueden tener efectos perjudiciales en la espermatogénesis (15).

Pérez y colaboradores (80) encontraron que el 29.5 % de 200 varones infértiles que estaban expuestos a altas temperaturas por su oficio y que, además, el 77.5 % usaba trusa, tenían alterada la calidad del semen.

Las enfermedades febriles provocan una calidad del semen y una movilidad espermática pobres hasta por más de tres meses (15, 51, 84).

Bajo condiciones experimentales, al calentar los testículos durante 30 minutos cada día, se afecta adversamente la producción de esperma dentro de las dos o tres semanas siguientes a la exposición. El efecto, bajo estas condiciones, ha sido transitorio, y en condiciones de temperatura normal la espermatogénesis normal retorna en un tiempo corto. Sin embargo, la elevación de la temperatura escrotal por un período largo puede ser irreversible.

No se ha relacionado que el calor afecte directamente la función de las células de Leydig; sin embargo, algún estudio reciente sugiere que la aplicación prolongada de calor puede, eventualmente, alterar la secreción de las hormonas

masculinas (93).

Apell y colaboradores (4) relacionan el deterioro de la movilidad del espermatozoide con un incremento en el número de bacterias en el semen y un decremento concomitante del - pH cuando la temperatura aumenta a 37°C en el escroto.

Mulcahy (74) probó que la terapia de enfriamiento escrotal (por aplicaciones nocturnas de un gel) incrementa el número de espermatozoides en un 65 % de los pacientes tratados.

### 2.3.2 Radiaciones.

Muchos científicos han reportado el efecto dañino de las radiaciones ionizantes en el tejido gonadal, afectando la - espermatogénesis y la esteroidogénesis testicular.

Las dosis directas y masivas de radiación tienen un efecto rápido y profundo en la espermatogénesis (azoospermia), las dosis pequeñas y frecuentes de radiación producen un efecto prolongado menor (oligospermia) (93).

La espermatogénesis normal tarda años en recuperarse o puede no retornar, dependiendo de la dosis y tiempo de irradiación y si después del daño persisten células germinales viables (50).

Las espermatogonias son las células germinales más sensibles a las radiaciones, mientras que las células de Leydig y de Sertoli son relativamente resistentes.

Se requiere una dosis superior a 100 rads para producir la

azoospermia (15).

Por todo lo anterior, los testículos deben ser protegidos contra una exposición innecesaria a las radiaciones.

### 2.3.3 Sustancias tóxicas.

Existen muchas sustancias tóxicas que se utilizan en la vida diaria tanto en la industria como con propósitos médicos o por hábitos.

Desde hace mucho tiempo se descubrió que algunos medicamentos y drogas pueden estar implicados como causa de infertilidad masculina. Los mecanismos de acción se han elucidado en algunos de ellos, pero en otros permanecen oscuros, ya que no siempre es posible establecer una relación causa-efecto directa. Se requieren con frecuencia estudios epidemiológicos cuidadosos para establecer los efectos de exposiciones crónicas a bajas dosis de sustancias potencialmente tóxicas.

La mayoría de las sustancias tienen un efecto temporal, ya que la espermatogénesis normal retorna al suspenderlas.

La tabla siguiente, resume los efectos que producen algunas sustancias sobre la fertilidad del varón y que han reportado varios autores (15, 38, 80, 84, 93).

SUSTANCIA	EFECTO
Alcohol	Depresión de la producción testicular e incremento en el metabolismo periférico de testosterona, independiente de la enfermedad hepática.
Amebicidas	Tóxicos a los testículos en el hombre y animales. Ejemplo: bis-di-cloro-acetildiamina.
Antihipertensivos	Depresión de la libido y potencia.
Arsénico	Sustitución de fósforo en la síntesis de ADN.
Aspirina	Inhibición de prostaglandinas E y F en el fluido seminal.
Bigulán	Radiomimético.
Clorambucil	Azospermia.
Colchicina	Detiene la división celular en metafase.
Ciclofosfamida	Depresión de la espermatogénesis.
Espironolactona	Decremento de los niveles de testosterona.
Penintofina	Depresión de los niveles de FSH.
Hormonas femeninas o masculinas	Pueden detener la espermatogénesis. Por ejemplo, la testosterona produce atrofia germinal por supresión de LH y decremento intratesticular de los niveles de testosterona.
Inhibidores de la monoaminooxidasa	Incrementa los niveles de serotonina y decremento de la cuenta espermática.
Marihuana	Disminuye la cuenta espermática y la concentración de testosterona.
Metotrexato	Mutagénico.
Nicotina	Disminuye la movilidad y cuenta espermáticas.
Nitrofurantofina	Interferencia con el metabolismo de carbohidratos en el epitelio germinal para detenerlo en el estado de espermatozito.
Plomo (Intoxicación)	Cuenta espermática baja, motilidad pobre, formas espermáticas anormales.
Sulfasalazina	Depresión de la cuenta espermática.



#### 2.4 FACTORES MICROBIOLÓGICOS.

Los factores microbiológicos son las causas más frecuentes de infertilidad. La infección genital interviene en más del 20 % de los pacientes infértiles (33, 80), y puede ser causa de múltiples efectos dañinos en la producción y función del espermatozoide (15).

Dentro de estos efectos se encuentran:

- La inflamación del tracto urogenital (por uretritis, epididimitis, vesiculitis, prostatitis), lo que a su vez da como resultado la disfunción del órgano afectado, por ejemplo la reducción de la función secretora de las glándulas accesorias en caso de inflamación (1, 15, 16, 33, 31).
- El daño tisular, que al complicarse puede producir necrosis, causando a veces problemas irreversibles (1, 112).
- Los microorganismos que, al desarrollarse producen una variación concomitante del pH. Esta variación a su vez influye en la disminución de la movilidad del espermatozoide y ocasiona cambios bioquímicos del semen (16, 36).
- La inhibición directa de la motilidad del espermatozoide por inmovilización y/o aglutinación (por ejemplo con E. coli, Mycoplasma sp., T. vaginalis, etc) (33, 36, 93).
- La inducción de una respuesta inmune con formación de anticuerpos espermoinmovilizantes en el plasma seminal y en el suero sanguíneo (15, 33, 44).
- Los problemas obstructivos, ya mencionados antes.

## CAPITULO 3

### CAUSAS MICROBIOLOGICAS

Existe controversia en los datos que sugieren la asociación de las enfermedades genitourinarias con la infertilidad masculina.

Históricamente, las infecciones agudas han sido relacionadas y recientemente, las crónicas juegan un papel mayor como causa de la infertilidad varonil (33, 93).

Han surgido muchas diferencias, sobre todo en dos áreas relacionadas con la fertilidad: la enfermedad asintomática del tracto genital y el papel de los micoplasmas (16).

La importancia de los microorganismos como causantes de efectos sobre la fertilidad del varón, así como el antagonismo que apareció en estos temas, han generado la necesidad de conocer la flora habitual del tracto urogenital masculino y estudiar más a fondo este tipo de problemas.

#### 3.1 Flora habitual del semen.

La investigación de la microbiología normal del tracto reproductor masculino y de la extensión anatómica de los procesos infecciosos, se complica por la incapacidad o impracticabilidad de aislar los fluidos de los sitios específicos dentro de las vías genitales del varón. La orina, el eyaculado y las secreciones de las glándulas accesorias, son las muestras que deben cultivarse para poder detectar microorga

nismos (37).

El cultivo del semen es poco frecuente y generalmente se practica cuando se han encontrado leucocitos o microorganismos en el líquido seminal (84). Las técnicas empleadas varían de acuerdo a la intención con la que se realiza. Algunos investigadores sólo dan importancia a la presencia de Neisseria gonorrhoeae, por lo que únicamente utilizan el medio de cultivo para detectar el gonococo. Sin embargo, otros investigadores ocupan una gran variedad de medios de cultivo selectivos y diferenciales para distintas especies de bacterias, e incluso para la detección de virus (11, 34, 66), hongos y levaduras (89).

Los medios más usados por los investigadores fueron: Agar sangre de cordero al 5 % (4, 8, 11, 20, 24, 25, 37, 40, 61, 71, 89); Agar Mac Conkey (8, 11, 37, 40, 61, 89); Agar Chocolate (25, 61); Medio PPLO (24, 89); Medio para Mycoplasma sp. y Ureaplasma urealyticum (11, 89); Agar Nutritivo (89); Agar Tripticase Soya Sangre (89); Agar de Phillip (66), Medio de Thayer-Martin (8); Medio para Chlamydia sp. (8); Agar de Müller-Hinton (71); Agar Endo (24) y Manitol Sal Agar (24).

Para determinar el número de bacterias existentes en el espermatozoide, se emplearon técnicas de recuento de colonias y/o recuento por diluciones seriadas. En la primera se usaron asas calibradas para 10 o 20  $\mu$ l (24, 37, 40, 66, 89), aun-

que también se reporta el uso de pipetas para depositar el semen en el medio de cultivo (11, 25, 37, 61).

El concepto de ausencia de bacterias en el eyaculado de hombres fértiles es incorrecto y sólo una pequeña porción de los hombres tienen cultivos negativos del esperma (66).

Las muestras de semen de sujetos vírgenes pueden no contener microorganismos (24, 70).

Las costumbres sexuales influyen en la calidad microbiológica del semen puesto que el número de bacterias presentes en el líquido seminal tiende a correlacionarse con la experiencia sexual del individuo: de tal manera que en las parejas la bacteriospermia, puede ser debido a las bacterias del tracto genital bajo de la mujer (70, 106), al estar expuesta la uretra masculina a una gran variedad de microorganismos durante el contacto sexual (89).

Aún está en duda si las glándulas accesorias son estériles y si sus secreciones, al pasar por la uretra, se contaminan (24, 40, 70, 105); esto, en parte, puede ser verdad. A diferencia de la orina, el esperma es más viscoso y de movimiento lento, por lo que es más susceptible de contaminación por los microorganismos movilizados de las paredes de la uretra durante la eyaculación (37).

Colpi y col. (24) y García y col. (40), piensan que es posible que existan bacterias en la próstata y en las vesículas seminales, y propone el cultivo de eyaculados fracciona

dos para lo cual se colecta el semen en un recipiente con seis cajas, de tal forma que la primera porción del eyaculado se reciba en la caja 1, la segunda porción en la caja 2, etc, haciendo cultivos de cada una de las fracciones obtenidas.

Otros autores realizan cultivos de secreciones de las glándulas accesorias (obtenidas por masaje) (25, 37, 57, 61).

Se ha reportado que son muy pocos los microorganismos que se aislan del fluido seminal de sujetos fértiles, en comparación con los infértiles (24, 40, 105, 106).

El límite para una bacteriospermia significativa es de  $3 \times 10^3$  bacterias por mililitro de eyaculado (25, 66, 89).

La tabla 3.1 muestra los microorganismos encontrados con mayor frecuencia en el semen de hombres fértiles y que se consideran no patógenos según la opinión de algunos autores (25, 40, 57, 66, 89, 105).

El criterio de hombre fértil se generalizó, tomando como tal al individuo que pudo ser padre de dos o más bebés con la misma mujer en intervalos planeados y sin abortos; además de no tener historia de infección del tracto urogenital (40, 66, 89).

No está muy clara aún la presencia de ciertos microorganismos en el semen, ya que en los últimos años se ha dado mayor importancia a las infecciones asintomáticas, y esto ha dado lugar a juzgar el papel que juegan determinadas bacterias -

TABLE 3.1 BACTERIAS AISLADAS DEL SEMEN DE HOMENES FERTILES

BACTERIA	COMHAIRE y col (25)	GARCIA y col (40)	KRAUSE y col (57)	MOGOWAN y col (66)	REHEWY y col (89)	TOTH y col (105)
<u>Acinetobacter calcoaceticus</u>	-	-	-	&	-	-
<u>Corynebacterium sp.</u>	&	38	&	&	24	57
<u>Streptococcus</u> & hemolíticos	&	21	&	&	-	67
<u>Lactobacillus sp.</u>	-	-	-	&	-	-
<u>Mycoplasma hominis</u>	-	-	-	-	8	-
<u>Pseudomonas fluorescens</u>	-	4	-	-	-	-
<u>Staphylococcus aureus</u>	-	-	-	-	16	-
<u>Staphylococcus epidermidis</u>	&	82	&	&	32	87
<u>Ureaplasma urealyticum</u>	-	-	-	-	20	13
<u>Bacteroides sp.</u>	-	-	-	&	-	-
<u>Peptococcus saccharolyticus</u>	-	-	-	-	-	7
<u>Peptococcus saccharolyticus</u>	-	-	-	-	-	3

Los números indican el porcentaje de hombres que presentan el microorganismo.

Cada individuo podía tener uno o más microorganismos.

& Sólo reportan la presencia de la bacteria en el semen.

- No hay reporte.

en esta situación.

### 3.2 Microorganismos que producen trastornos en el tracto urogenital masculino.

Algunos microorganismos se reconocen principalmente por los trastornos que causan en el organismo humano.

Enfermedades agudas y crónicas se han asociado con fallas en las funciones de la reproducción. Por ejemplo, las transmisibles sexualmente, pueden afectar la fertilidad por tres mecanismos principales: 1) producir aborto; 2) presentar muerte neonatal, y 3) obstruir los ductos del tracto reproductor masculino o femenino (56, 105).

Se ha notificado que la incidencia de enfermedades que se transmiten sexualmente, se ha incrementado en forma alarmante en muchos países. Neisseria gonorrhoeae es la causa más común de uretritis en el varón, este microorganismo se aísla con mayor frecuencia de pacientes menores de 35 años. Se sabe también que las complicaciones de la gonorrea pueden ser causa de una calidad inadecuada del semen y de infertilidad en diferentes formas: orquitis con daño testicular irreversible y/o infección de los ductos seminales con obstrucción.

Otro dato muy importante que se menciona es que el gonococo facilita la colonización del tracto urogenital por otras bacterias, aportando datos que indican que del 20 al 30 % -

de los hombres con gonorrea, presentan uretritis post-gonocócica por infección secundaria con la flora uretral normal. Un ejemplo de esto es la uretritis ocasionada por Staphylococcus saprophyticus (10, 17, 49, 56, 79, 106, 113).

No hace muchos años, se mencionaban como poco comunes las infecciones generadas por N. gonorrhoeae productora de penicilinasa, pero recientemente este tipo de cepas se han aislado en estudios realizados en muchos países; por ejemplo, en Holanda el número de casos de gonorrea originados por N. gonorrhoeae productora de  $\beta$ -lactamasa, se incrementa constantemente (110).

La uretritis no gonocócica es común y se describe cuando el gonococo no desarrolla en el cultivo, hay descarga uretral, y ésta presenta más de cuatro leucocitos polimorfonucleares por campo microscópico. Puede ser causada por Chlamydia trachomatis, Trichomonas vaginalis, Candida albicans, Staphylococcus aureus, Staphylococcus saprophyticus y Herpes simplex (113)

Las enfermedades producidas por Chlamydia trachomatis representa del 30 al 50 % de los casos de hombres con uretritis no gonocócica (8, 106), sobre todo en hombres cuyas edades fluctúan entre la pubertad y los 35 años. En hombres mayores, se aíslan con mayor frecuencia bacilos Gram negativos de las muestras obtenidas por punción del epidídimo. Escherichia coli es el patógeno predominante, aunque también



es común aislar Klebsiella sp., Proteus mirabilis y Pseudomonas aeruginosa (9, 10, 49).

Se han reportado casos raros de epididimitis por Haemophilus influenzae tipo B serotipo 29 K (42, 104), por Salmonella enteritidis (41, 42) y por Coccidioides immitis (19). La uretritis, cuando no recibe un tratamiento adecuado y temprano, produce en ocasiones epididimitis, aunque en la actualidad los antibióticos han reducido a menos del 1 % los casos de hombres que desarrollan gonorrea (56).

Además de que algunos microorganismos pueden alcanzar el epidídimo o los testículos, por infección directa del tracto urogenital, algún trauma, los virus y la vía hematógena, se han considerado como otros posibles factores etiológicos de las epididimitis (42, 100).

Los adultos que la han padecido muestran una alta frecuencia de atrofia testicular, dolor y crecimiento de bacterias en la orina y muestran decremento de la fertilidad, sin embargo, cuando ocurre en niños prepuberales, no hay señales de infertilidad en el adulto (42).

La necrosis testicular es una complicación poco conocida de la epididimitis (112).

Para la rápida iniciación de un tratamiento correcto para la epididimitis son importantes una historia clínica del caso y las investigaciones microbiológicas apropiadas. Si el tratamiento antimicrobiano conveniente se retrasa o suspen-

de, el daño bacteriano puede llevar a la formación de una lesión y/o un absceso, en donde algunas veces se necesitan extirpar los testículos completos (100).

La tuberculosis es también una etiología común de epididimitis. Aunque la tuberculosis genital generalmente no involucra los testículos, puede presentarse el caso de que la lesión intraescrotal incluya los testículos si se pospone el tratamiento (42, 96).

Debido a la formación de abscesos, los microorganismos no se detectan en orina, ni en los fluidos seminales y es necesario obtener una biopsia del tejido testicular. Se ha reportado un caso raro de absceso testicular por Salmonella virchow (2).

La lesión testicular puede diagnosticarse preoperativamente con la técnica de barrido testicular usando radioisótopos. Es un método cualitativo en el que se determina el flujo sanguíneo en un área relativa de las estructuras del testículo (111).

Las próstato-vesiculitis son el factor etiológico más común de infertilidad y representan aproximadamente del 25 al 40 % de los casos (1, 15, 33, 80).

La función secretora de las glándulas sexuales accesorias decrece en los hombres con enfermedades agudas o crónicas de la próstata y de las vesículas seminales, por consiguiente, esto ocasiona una calidad pobre del semen y una fertilidad

dad deteriorada (1, 15, 25, 33, 51, 66, 93).

La prostatitis bacteriana es causada principalmente por microorganismos Gram negativos, reportándose que E. coli es el patógeno responsable en el 83 % de los casos (60, 82).

También pueden estar implicadas las bacterias Gram positivas consideradas no patógenas como Streptococcus faecalis (55, 61), Staphylococcus sp. coagulasa negativo (17, 51, 55) y difteroides (55, 65).

Las causas infecciosas que producen reacción granulomatosa en la próstata son relativamente raras. Los casos reportados incluyen actinomicetos (47), Candida albicans (60), Mycobacterium tuberculosis (98), Treponema pallidum (47), Coccidioides immitis (47) y muy raramente Cryptococcus neoformans (13), Haemophilus influenzae (43) y Herpes zoster sacral (21).

Los síntomas de prostatitis incluyen molestias perineales, disuria, descarga del pene y ocasionalmente fiebre (64).

Algunos autores consideran que el número de bacterias por mililitro de eyaculado es un criterio diagnóstico importante (25, 66), otros opinan que debe darse mayor peso al valor diagnóstico del examen citológico del fluido prostático obtenido por masaje (55), mientras que otros más, juzgan de gran importancia ciertos cambios de la morfología espermática y de la composición bioquímica del plasma seminal (107).

Para los grupos de Cozhaire (25) y McGowan (66) tiene sig-

nificado clínico el crecimiento de bacterias patógenas en más de  $10^3$  UFC/ml, o de bacterias no patógenas en un número mayor a  $10^4$  UFC/ml.

Se sabe que las secreciones prostáticas ejercen un efecto inhibitorio sobre las bacterias. Para hacer decrecer este efecto, se hace una dilución 1:2 con solución salina isotónica del plasma seminal o de las secreciones prostáticas - (25).

En los fluidos prostáticos obtenidos de pacientes con prostatitis bacteriana, se observan valores disminuidos de  $Zn^{2+}$ , colesterol, espermina, iones hidrógeno y otros marcadores - (1, 16, 64). Cuando el número de leucocitos aumenta, hay una reducción de los niveles seminales de cinc (16), se sugirió que estos niveles influyen en la función fagocítica de los granulocitos en el tejido prostático (92).

Marnar y col. (64) han mostrado interés en el cinc como marcador de la función secretora prostática por varias razones:

- 1) El catión es estable; por lo que puede almacenarse durante un cierto tiempo sin producirse alteraciones. Además, puede medirse con precisión por espectrometría de absorción atómica.
- 2) Los niveles de cinc son bajos en pacientes con prostatitis.
- 3) El cinc combinado con una proteína (espermina) se ha -

identificado como un factor prostático antibacteriano.

4) El suplemento con cinc se ha recomendado para el tratamiento en algunos casos de prostatitis.

La presencia de leucocitos en el semen suele considerarse como una manifestación de enfermedad inflamatoria de la próstata y de las vesículas seminales (1, 11, 84).

Se aíslan más microorganismos patógenos en los eyaculados con más de  $10^6$  leucocitos (peroxidasa positivos) por mililitro, que en los que tienen un número menor (25, 64, 66). Se ha reportado que la pioespermia afecta la fertilidad y por lo tanto la función espermática, ya que el sistema peróxido de hidrógeno-peroxidasa es tóxico para el espermatozoide y se activa durante el proceso de ingestión por leucocitos polimorfonucleares; además de que los granulocitos son capaces de fagocitar a los espermatozoides (11, 92) como se muestra en la figura 3.1.

Las enzimas de los lisosomas del leucocito pueden descomponer la membrana plasmática de los espermatozoides, y entonces actuar como antígeno. La desnaturalización de sustancias endógenas del espermatozoide puede llevar a inmunorreacciones y a la formación de autoanticuerpos en el plasma seminal y en el suero sanguíneo (11, 33, 92).

Los espermatozoides no muestran propiedades quimiotácticas sin embargo, pueden interactuar con el suero o el plasma para generar  $C_{5a}$ , el cual es un potente agente quimiotáctico

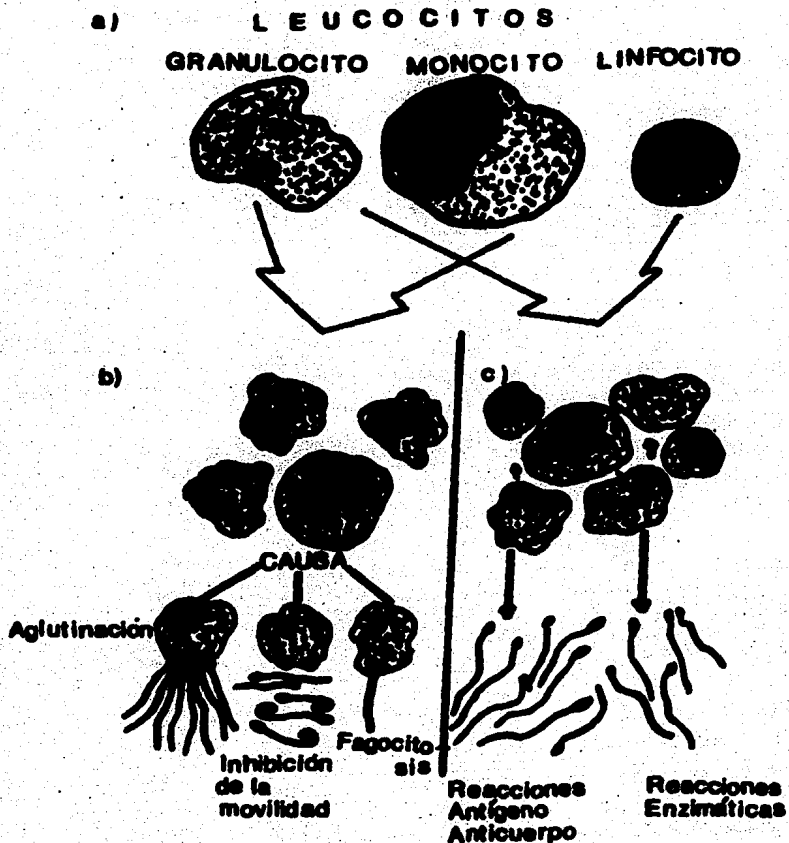


Figura 3.1 a) Representación esquemática de los diferentes tipos de leucocitos en el semen. b) Reacciones observadas entre el espermatozoide y los leucocitos (cuando hay leucospermia). c) Reacciones especiales de los leucocitos y los espermatozoides (reacciones citoquímicas y autoinmunidad) (92).

(92).

El semen contiene inhibidores activos del complemento.

Berger y col (11) plantean la hipótesis de que un factor - no identificado trastorna el balance de la activación del - complemento y la inhibición, dando como resultados la qui--miotaxis, la fagocitosis espermática y la liberación de las sustancias tóxicas por parte de los leucocitos que pueden - afectar la función espermática.

La aglutinación cabeza a cabeza de los espermatozoides no sólo es producida por anticuerpos, sino también por bacte--rias, así como por una producción deficiente del factor antiaglutinante, presente normalmente en el semen y secretado por la próstata (33, 92).

La presencia de E. coli en el eyaculado provoca espermaglu--tinación marcada e inmediata con depresión de la movilidad del espermatozoide (3).

El diagnóstico de la prostatitis bacteriana es difícil, - particularmente para la localización de una infección prostática, la bacteriospermia puede ser falsamente negativa de--bido a la presencia de micro-abscesos aislados o de absce--sos (25).

En ocasiones no se obtiene desarrollo de bacterias en los cultivos de semen de pacientes con prostatitis, por la pre--sencia de sustancias bacteriostáticas en el fluido prostáti--co, la presencia de bacterias microaerofílicas o por proble

mas en la metodología (91).

Se han propuesto muchos procedimientos alternativos, como por ejemplo, medir los niveles de las proteínas séricas y - de las del eyaculado por inmunodifusión radial (95), contar los leucocitos presentes en el semen (25, 92), o determinar en el espermatozoides los anticuerpos contra bacterias (89, 91).

La cuantificación de los anticuerpos específicos contra - bacterias infectantes presentes en el fluido prostático de pacientes con prostatitis, se realiza por medio de RIA en - fase sólida. Los resultados son satisfactorios y muestran - que la prostatitis bacteriana se puede distinguir inmunológicamente de la inflamación no bacteriana de la próstata - (91, 95, 117).

La capacidad de los agentes bacterianos para alcanzar una concentración efectiva en el tejido prostático, es importante para el tratamiento (65).

El trimetoprim es uno de los pocos fármacos que tienen buena concentración en los tejidos prostáticos (36, 51). Los - resultados clínicos con trimetoprim-sulfametoxazol (co-trimoxazol) han sido menos favorables de lo que se esperaba en base a las propiedades fisicoquímicas de los dos agentes.

Sólo se obtuvo mejoría en dos tercios de los pacientes que presentaban prostatitis crónicas y que fueron tratados con estos medicamentos (71).

Floppy y col (82) muestran que la introducción directa de -



tiamfenicol en la próstata, ofrece una buena alternativa para el tratamiento de enfermedades crónicas.

El espectro antibacteriano de la carbenicilina incluye a E. coli, Proteus sp., Pseudomonas sp., Enterobacter sp. y S. faecalis, por lo que es un agente altamente apropiado para el tratamiento de enfermedades genitourinarias y tiene éxito en un 93 % de los casos tratados (71).

El metronidazol se excreta por la próstata, in vitro no tiene efecto inhibitor sobre los microorganismos aerobios, pero en una enfermedad mixta por aerobios y anaerobios, desaparece. El efecto inhibitor sobre los anaerobios in vivo, posiblemente puede deberse a un metabolito del metronidazol (65, 68).

Con respecto a la microbiología seminal de varones infértiles, se observa un mayor número de especies microbianas en el espermocultivo, en comparación con los fértiles, sobre todo después de alguna enfermedad del tracto urogenital o por la existencia de una enfermedad asintomática (105).

En las tablas 3.2 y 3.3, se encuentran datos de cultivos de espermia realizados a pacientes infértiles o subfértiles.

### 3.3 Microorganismos que cursan asintómicamente.

El papel de la bacteriospermia asintomática en los problemas del tracto genital es poco conocido. Generalmente se desarrolla a una enfermedad del tracto genital clínicamente sintomática o asintomática (89, 105).

TABLA 3.2 Bacterias encontradas en el semen de hombres infértiles (105).

BACTERIA	de hombres			
	Sin historia de infección del tracto genital	Con historia de		
		Uretritis	Prostata	Gonorrea
<u>A. calcoaceticus</u>	-	1	1	5
Difteroides	61	51	57	63
<u>E. aerogenes</u>	1	1	1	1
<u>E. coli</u>	2	8	11	10
<u>Klebsiella sp.</u>	2	3	1	1
<u>K. morgani</u>	-	-	-	1
<u>K. subflava</u>	-	2	1	1
<u>E. mirabilis</u>	-	2	1	4
<u>E. vulgaris</u>	-	1	1	1
<u>Pseudomonas sp.</u>	1	1	1	1
<u>S. aureus</u>	-	2	-	1
<u>S. epidermidis</u>	86	79	80	80
<u>S. faecalis</u>	9	16	12	15
<u>Streptococcus chemofiticus</u>	74	79	70	74
<u>U. urealyticum</u>	26	55	31	49
<u>B. corrodens</u>	-	1	2	2
<u>B. melanogenicus</u>	3	5	5	6
<u>Bacteroides sp.</u>	-	-	1	1
<u>Bifidobacterium sp.</u>	-	-	1	2
<u>Bifidobacteria sp.</u>	-	-	-	1
<u>E. lauton</u>	-	-	-	1
<u>E. nucleatum</u>	-	-	-	1
<u>E. anaerolyticus</u>	16	15	9	15
<u>E. magnus</u>	4	17	5	10
<u>E. prevotti</u>	1	4	10	4
<u>E. anaerolyticus</u>	1	5	11	5
<u>Propionibacterium sp.</u>	3	3	2	3
<u>Veillonella parvula</u>	-	4	9	4

TABLE 3.3 Espermocultivo de hombres infértiles.

BACTERIA	Berger y col (41).	McGowan y col (66).	Morberg y col (70).	Pérez y col (80)	Rehew y col (89)
<u>B. fragilis</u>	-	2	-	-	2
<u>Corynebacterium sp.</u>	12	3	-	-	20
<u>Difteroides</u>	60	1	3.7	-	-
<u>E. coli</u>	-	1	-	4	5
<u>G. vaginalis</u>	29	-	-	-	-
<u>K. pneumoniae</u>	-	1	-	-	4
<u>Lactobacillus sp.</u>	-	1	-	-	-
<u>M. hominis</u>	17	-	-	-	7
<u>N. gonorrhoeae</u>	-	-	-	1	-
<u>P. intermedius</u>	-	-	-	0.5	-
<u>Pentococcus sp.</u>	-	-	30	-	-
<u>Pentostreptococcus sp.</u>	-	-	-	-	2
<u>Propionibacterium sp.</u>	-	-	26	-	-
<u>P. mirabilis</u>	-	1	3.7	1	4
<u>P. ceruviscous</u>	-	-	-	-	1
<u>S. aureus</u>	-	8	-	1	13
<u>S. epidermidis</u>	81	7	37	8.5	11
<u>S. faecalis</u>	-	1	30	2	3
<u>S. pneumoniae</u>	-	-	-	-	2
<u>S. pyogenes</u>	-	5	-	-	2
<u>Streptococcus sp.</u>	57	-	30	2.5	-
<u>U. urealyticum</u>	33	-	-	-	14

Los números indican el porcentaje de hombres que presentan el microorganismo.

Las bacterias aisladas del fluido seminal de hombres asintomáticos, muestran diferencias significativas entre hombres fértiles e infértiles revelando una gran variedad de bacterias aerobias y anaerobias (24, 66, 89, 105, 106), (tabla 3.2).

La uretritis no gonocócica se encuentra en un 22 % de los varones asintomáticos (113).

Una alta proporción de sujetos infértiles tienen colonización bacteriana de las glándulas genitales accesorias (40).

Las prostatitis asintomáticas o subclínicas son una contribución importante en la infertilidad masculina (11).

La presencia de E. coli, enterococos y Peptostreptococcus sp. en semen, se ha asociado con prostatitis no aguda (70); por lo tanto, los microorganismos que se encuentran en el semen pueden alterar la calidad del eyaculado y afectar la fertilidad. Varios reportes sugieren que al erradicar ciertos microorganismos, la calidad del semen mejora y el número de embarazos se incrementa (16, 66, 70, 105).

No hay variación en el volumen ni en otros estudios bioquímicos seminales, pero sí existen cambios en la cuenta de espermatozoides y en el índice de movilidad (66, 79).

La presencia de leucocitos polimorfonucleares en hombres asintomáticos puede ser sólo un fenómeno transitorio sin significado clínico, aunque puede representar una fase de incubación o una forma asintomática de uretritis no gonocócica

cica, análoga a la uretritis gonocócica asintomática (11, 79, 113).

Se encontró que el 56 % de los pacientes con varios grados de piospermia asintomática y con infertilidad, tienen cultivos positivos para Ureaplasma urealyticum, el pH seminal alterado y niveles reducidos de  $Zn^{2+}$ . Pueden restablecerse - las condiciones normales por el tratamiento con antibióticos (15, 16, 113).

La piospermia afecta el análisis de penetración espermática (APE), el cual in vitro, refleja la capacidad funcional del espermatozoide y depende de la movilidad y el número de los mismos (11, 90).

La pérdida de viabilidad del espermatozoide se debe a la - competencia entre éste y las bacterias por el mismo sustrato en el plasma seminal, por la actividad espermaticida de algunas bacterias, por el cambio en el pH y por otros factores (4, 36, 63, 90, 93).

Los microorganismos también pueden ocasionar una inhibición directa de la movilidad por excretar un factor inmovilizante (4) o por adherirse al espermatozoide, como son los casos de Chlamydia trachomatis, Ureaplasma urealyticum, y Mycoplasma sp. (70, 118). Existe la posibilidad de que Propionibacterium sp. y Peptococcus sp. ataquen al espermatozoide de la misma manera que los otros microorganismos mencionados (70). La aglutinación del espermatozoide es otra -

causa de inhibición directa de la movilidad (3, 33).

La ausencia de anomalías espermiológicas típicas en pacientes subfértiles con cultivo positivo del esperma, puede deberse a que la infección es sólo un fenómeno concomitante y no una etiología de la subfertilidad, o que la presencia de bacterias en el plasma seminal es un criterio inadecuado para el diagnóstico de infección (25).

## CAPITULO 4

### ALGUNOS MICROORGANISMOS RELACIONADOS CON LA INFERTILIDAD MASCULINA.

#### 4.1 Chlamydia trachomatis.

##### 4.1.1 Características generales.

Chlamydia trachomatis es una bacteria intracelular obligada, Gramnegativa o Gram variable, inmóvil. Pertenece a la familia Chlamydiaceae, orden Rickettsiales.

Las formas infecciosas, llamadas cuerpos elementales (CE) son células esféricas con diámetro de 0.2 a 0.3 micras.

Los cuerpos reticulados o formas no infecciosas son mayores y más frágiles que los CE y su diámetro varía entre 0.5 y 1.0 micras. Ambas formas se tifican fácilmente con los colorantes de Giemsa, Macchiavello, Castañeda o Giménez.

Los CE atacan a las células huésped y son internalizados por fagocitosis. Una vez ingeridos inician un ciclo de desarrollo aumentando de volumen para producir los cuerpos reticulados, los que se dividen repetidamente por fisión binaria para producir gran número de pequeñas partículas infecciosas, que a su vez conlleva a la lisis de la célula huésped.

Las enfermedades producidas por Chlamydia trachomatis son: tracoma, conjuntivitis de inclusión y linfogranuloma venéreo. En la actualidad, este microorganismo se reconoce como una causa de enfermedad genitourinaria sexualmente transmi-

tida. La morbilidad atribuida a C. trachomatis es tan seria como la de N. gonorrhoeae, pero generalmente es menos virulenta que la del gonococo (8, 56, 67, 109, 118).

En la mujer ocasiona cervicitis, endometritis y salpingitis (118). En el hombre, esta bacteria se ha asociado con uretritis, epididimitis, proctitis, prostatitis y últimamente con estrechamiento uretral (8, 23, 37, 76, 106, 121).

En general, las enfermedades producidas por Chlamydia presentan un curso crónico y recurrente. La bacteria puede permanecer en la célula huésped sin muerte concomitante de la misma, lo que explica que produzca enfermedades asintomáticas o latentes (29).

Aunque es una bacteria intracelular obligada, aparece una intensa respuesta inflamatoria a la infección por clamidias.

En la fase inicial, la respuesta celular está constituida principalmente por la presencia de leucocitos polimorfonucleares y macrófagos.

Megran y col (67) mencionan que los cuerpos elementales son capaces de activar la cascada del complemento, siendo desconocido el mecanismo de esta acción, pero puede enfatizarse que los lipopolisacáridos presentes en la membrana externa del microorganismo son semejantes a la endotoxina de las bacterias Gramnegativas y por tal razón pueden producir un estímulo en la vía alterna, siendo responsables de la activación del complemento.



La liberación de los O3 de las células epiteliales a menudo produce la destrucción del epitelio, entonces aumenta el paso del plasma o de proteínas plasmáticas (como los componentes del complemento) al sitio de infección, lo que también es un estímulo importante para la migración de los polimorfonucleares, frecuente en las infecciones clamidiales agudas.

Una de las razones principales para que Chlamydia sea un parásito intracelular obligado es su capacidad escasa o nula para generar energía.

Chlamydia trachomatis desarrolla en grandes cantidades en el saco vitelino de huevos embrionados de gallina (72, 118).

El cultivo de células de McCoy tratadas con cicloheximida es el más empleado para el aislamiento e identificación de Chlamydia trachomatis (6, 7, 8, 11, 29, 57, 62, 83, 109, - 119).

Poletti y col (83) y Wong y col (119) describen un medio para aislamiento de clamidias el cual consiste en el Medio Mínimo Esencial de Eagle, suplementado con el 10 % de suero bovino fetal inactivado por calentamiento, Sorbitol al 5.5 % y 100 U/ml de cada uno de los antibióticos siguientes: - vancomicina, estreptomocina y nistatina.

El medio para Chlamydia con antibióticos o CMGA contiene - Medio Mínimo Esencial con sales de Earle, glutamina (en concentración 2 mM), suero bovino fetal inactivado por calenta

miento, 8 g/ml de gentamicina, 25 U/ml de nistatina, bicarbonato de sodio 7 mM y células de McCoy.

El medio CMGA-HEPES con cicloheximida lo describieron Negro y col (67) y está constituido por el medio para Chlamydia con antibióticos, suplementado con glucosa (a una concentración final de 0.5 %), amortiguador de HEPES 20mM (ácido N-2-hidroxiethylpiperasina-N'-2-etanosulfónico) y 1 g por mililitro de cicloheximida.

#### 4.1.2 Mecanismos potenciales que inducen la infertilidad masculina.

Además de otros trastornos, se sabe actualmente que Chlamydia trachomatis juega un papel en la infertilidad masculina.

Las enfermedades clamidiales del tracto genital afectan la fertilidad masculina en menor grado que la femenina (76).

Tales enfermedades producen inflamación y daño tisular que repercuten en la función del órgano u órganos afectados aminorando la fertilidad. También pueden complicarse y llevar a otros problemas, algunos ya mencionados.

Por ejemplo, la mayoría de los hombres con epididimitis clamidial presentan una oligospermia transitoria. Además de la reducción de la cuenta espermática, las bacterias pueden provocar la producción de anticuerpos contra los antígenos espermáticos, mismos que restringen la movilidad.

La estrechez uretral es otro problema resultante de una enfermedad aguda que se ha complicado y se presenta en el 30 % de los hombres con historia de uretritis clamidial. Esto también ocasiona baja fertilidad y su tratamiento es la dilatación intermitente y la corrección quirúrgica (23).

La inhibición de la movilidad del espermatozoide se debe, entre otras causas, a la capacidad de Chlamydia trachomatis de adherirse a la membrana de las células eucarióticas (4).

Wenman y Neuser (116) informaron la existencia de un mecanismo específico de ataque de Chlamydia sp. Mencionan a algunos componentes clamidiales de naturaleza proteica como supuestas adhesinas. Los cuerpos elementales de Chlamydia trachomatis serotipos J y L<sub>2</sub> poseen en su superficie dos proteínas con peso molecular de 31 000 y 18 000 daltons, dichas proteínas se unen a las células HeLa. Ambas son antigénicas y los anticuerpos en su contra inhiben la unión de las mismas a la célula huésped.

El ataque de esta bacteria parece ser dirigido al azar sobre el cuerpo del espermatozoide sin alguna localización especial. El número de bacterias que atacan a un espermatozoide raramente excede de 4 (116).

La unión entre el microorganismo y la célula depende de la distancia, que debe ser menor de 4 Å°. Además, el contacto se contrarresta por las fuerzas repulsivas debidas, entre otras cosas, a la carga de superficie de la célula huésped

y las bacterias. El incremento de la acidez del medio ambiente circundante induce la reducción de la carga de la superficie celular y por consiguiente las fuerzas de repulsión son menores, lo que incrementa la oportunidad de la unión microbiana.

Wolner- Haussen y Mardh (118) reportaron que el punto isoeléctrico para los cuerpos elementales de Chlamydia trachomatis inmutotipo D es de 4.64 y el del espermatozoide de toro y de carnero son de 4.7 y 4.9 respectivamente. Sugieren también que la uretra y las glándulas genitales accesorias son los lugares donde puede ocurrir la adherencia clamidial en el hombre.

No hay evidencia de que el espermatozoide pueda ingerir al microorganismo.

#### 4.1.3 Diagnóstico y Tratamiento.

Chlamydia trachomatis no forma parte de la flora habitual del tracto genital masculino, por lo que el diagnóstico se basa principalmente en el examen físico y en el aislamiento del microorganismo de las secreciones seminales (52).

En las enfermedades agudas se presentan dolor e inflamación del tracto genital, además de encontrarse algunos signos de disfunción del órgano afectado (por ejemplo, la disminución de las secreciones prostáticas y de los marcadores prostáticos en el caso de prostatitis) y/o la presencia de

leucocitos en el semen.

Para el aislamiento de Chlamydia trachomatis del semen y - las secreciones obtenidas por masaje, se recomienda hacer - diluciones de las mismas, ya que algunos constituyentes de tales fluidos poseen acción anticlamidial (un ejemplo de es- tas sustancias son la espermina y el  $Zn^{2+}$ ) (7, 23, 72).

Wong y col (119) sugieren diluir la muestra en proporción 1:10 y 1:100 con medio para aislamiento de Chlamydia.

Los cultivos de tejidos son generalmente costosos y requie- ren de 3 a 7 días para completarse, por lo que se han busca- do nuevas técnicas para detectar al microorganismo.

Pueden determinarse los anticuerpos contra Chlamydia tra- chomatis en el suero del paciente por microimmunofluorescen- cia (6, 8, 23, 49, 72).

La detección directa de Chlamydia en frotis de muestras - clínicas con la ayuda de anticuerpos monoclonales conjuga- dos con fluoresceína (Chlamyset Antigen Test) es un método alternativo para el diagnóstico. Esta prueba se realiza en 30 minutos y tiene especificidad y sensibilidad relativas - (62, 109). Por este método se han detectado infecciones con- currentes por diferentes serotipos de Chlamydia trachomatis (6).

Si se confirma la presencia de este microorganismo, se re- comienda el tratamiento de la pareja al mismo tiempo siendo el antibiótico más recomendado la tetraciclina (8, 23, 49).

Las sulfonamidas son también efectivas (52).

Otros antibióticos pueden utilizarse en el tratamiento de las enfermedades por clamidias como son el cloramfenicol, - la ampicilina, la penicilina y la rifampicina (49).

## 4.2 Mycoplasma hominis.

### 4.2.1 Características generales.

En 1937, los micoplasmas fueron aislados por primera vez en el hombre. Estos microorganismos recibieron el nombre de Pleuropneumoniae like organisms o PPLO y en la actualidad - se han asignado a la clase Mollicutes (piel blanda), orden Mycoplasmatales, familia Mycoplasmataceae, género Mycoplasma (99).

Son los procariones más pequeños que se conocen. El tamaño de los micoplasmas varía de 125 a 500 nm, su forma es coccí de o estrellada a ramificada y filamentososa (14, 88).

Debido a que carecen de pared celular, los micoplasmas no se tiñen con el colorante de Gram, pero sí con el colorante de Giemsa.

El contenido de lípidos constituye del 10 al 20 % del peso seco de las células. Casi todos los lípidos forman parte de la membrana celular y una gran proporción está compuesta de esteroides, los que estabilizan, refuerzan y fortifican la - membrana y capacitan a la célula para resistir diferencias entre las presiones osmóticas externas e interna.

Existen numerosas especies de Mycoplasma (alrededor de sesenta), muchas de las cuales son parásitas de una amplia gama de plantas y animales, y a menudo causan enfermedad.

Cuando menos cinco especies son parásitas del hombre; M. salivarius, M. orale y M. fermentans, no patógenas, y M. -

pneumoniae, a menudo patógena (es una de las causas de la neumonía atípica primaria) y M. hominis (30, 86).

Con frecuencia se aíslan otras especies de micoplasmas de pacientes con una serie de enfermedades de causa desconocida; sin embargo, es difícil comprobar una relación causal con la enfermedad debido a que estos microorganismos figuran en la flora normal (89).

En el tracto genital humano se han aislado M. hominis, M. fermentans, M. primatum y M. genitalium, siendo los tres últimos poco comunes (14).

Los microorganismos de la clase Mollicutes son exigentes, ya que requieren un especial cuidado en el aislamiento, el cultivo y la identificación (59).

Las condiciones asépticas deben estar presentes durante la toma de muestra, pero deben evitarse los antisépticos y lubricantes en general, ya que afectan el cultivo de estos microorganismos.

El acetato de talio en el medio de cultivo inhibe a casi todas las bacterias concomitantes en una muestra, pero permite el crecimiento de los micoplasmas (120).

Las muestras pueden inocularse directamente en el medio de cultivo, pero en ocasiones se emplea un medio de transporte. Los micoplasmas sobreviven a las bajas temperaturas, por lo que a veces las muestras que no van a procesarse de inmediato se conservan a  $-20^{\circ}\text{C}$  (40, 99).



M. hominis y otros micoplasmas desarrollan en los medios sólidos en colonias con un centro denso que da la apariencia de huevo frito estrellado (89).

Los medios más usados para el aislamiento e identificación de micoplasmas son: Medio PPLO (22, 48, 89, 101), Medio A7 (75, 89), Medio Hayflick (59, 88, 114), Medio Chalquest (59) y Caldo Arginina (75, 114).

El medio PPLO ya sea sólido o líquido, va suplementado con suero de caballo, extracto de levadura, urea, rojo de fenol, 1 500 UI/ml de penicilina y acetato de talio en una concentración del 0.05 % (48, 101).

Los medios de Hayflick y Chalquest difieren en que el último contiene peptona-tripticase y suero de cerdo en lugar de suero de caballo.

Lai y col (59) obtienen un mejor aislamiento de micoplasmas en el medio de Chalquest que en el medio de Hayflick, y atribuyen este fenómeno al suero de cerdo, ya que proporciona mayor cantidad de esteroides que el suero de caballo.

En el Caldo Arginina se determina la actividad de una descarboxilasa producida por M. hominis. La hidrólisis de la arginina produce un cambio del indicador (rojo de fenol) en el medio de cultivo del amarillo al rosa. Esta prueba es útil para identificar a este microorganismo y diferenciarlo de U. urealyticum (39, 75, 114).

Los medios de cultivo se incuban a 37°C, aeróbicamente, -

con CO<sub>2</sub> al 10 % o sin él, durante 2 a 6 días (78, 88).

El método de Dienes se usa en cultivos con una mezcla de - Ureaplasma y Mycoplasma; consiste en la tinción de un pequeño bloque del agar que contiene las colonias, las de Mycoplasma aparecen de color azul por el colorante de Dienes, - mientras que las de Ureaplasma permanecen con su color café oscuro característico en el medio A7 (20).

#### 4.2.2 Mecanismos potenciales que inducen la infertilidad masculina.

En ambos sexos, la frecuencia de colonización del tracto genital por Mycoplasma hominis es considerablemente menor - con respecto a la de U. urealyticum (99).

M. hominis se asocia con la enfermedad pélvica inflamatoria aguda en mujeres en edad fértil. Esta bacteria se recupera frecuentemente de la pareja sexual de estas mujeres, - pero no se ha precisado la proporción en la que el hombre - contribuye a este padecimiento (56). Se ha aislado del endometrio, del líquido amniótico y de la placenta de la mujer, y del pulmón, cerebro, corazón y vísceras de fetos (18, 56).

En el hombre, la colonización de la uretra por M. hominis es un evento relativamente común, sin embargo esta bacteria se ha implicado en uretritis no gonocócica (39).

Aunque este microorganismo se ha recuperado del epidídimo y de la próstata, a la fecha no se ha implicado firmemente

en enfermedades sintomáticas agudas de estos órganos (99).

M. hominis y U. urealyticum comparten muchas características, y entre ellas algunos de los mecanismos por los que afectan la fertilidad, por lo que éstos se tratarán en la sección correspondiente a U. urealyticum.

#### 4.2.3 Diagnóstico y Tratamiento.

El diagnóstico de M. hominis se efectúa por el cultivo de orina, semen y secreciones prostáticas exprimidas.

También puede determinarse el título de anticuerpos contra el microorganismo en el suero del paciente por inmunofluorescencia (14).

El uso de anticuerpos específicos contra M. hominis producidos en caballos, ha servido para identificar ocho serotipos diferentes (78, 89, 99).

Los antibióticos más usados para el tratamiento son la tetraciclina y la doxiciclina, aunque últimamente se ha usado lincomicina con éxito (99, 102).

**TABLA 4.1 Algunas características diferenciales de M. hominis y U. urealyticum (39, 99).**

<b>Característica</b>	<b><u>M. hominis</u></b>	<b><u>U. urealyticum</u></b>
<b>Hidrólisis de Arginina</b>	<b>+</b>	<b>-</b>
<b>Hidrólisis de Urea</b>	<b>-</b>	<b>+</b>
<b>Tinción de Dienes en el Medio A7</b>	<b>Color azul</b>	<b>Color café obs curo</b>
<b>Acetato de talio</b>	<b>Resistente</b>	<b>Sensible</b>
<b>Lincomicina</b>	<b>Sensible</b>	<b>Resistente</b>
<b>Eritromicina</b>	<b>Resistente</b>	<b>Sensible</b>

A7 (7, 11, 20, 69, 85, 89, 107, 120); Medio NYC (7, 30, - 120) y otros medios.

En el Caldo U9 se detecta el cambio de color del indicador producido por el amoníaco liberado en la hidrólisis de la urea (107)

El Caldo U9B también se usa para la prueba de ureasa (20, 120).

El Agar A7 es un medio diferencial, en éste, las colonias ureasa positivas de Ureaplasma son de color café oscuro a negro como resultado de la formación de partículas de  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (107, 120).

Yajko y col (120) también describen el medio NYC el cual se usa para el aislamiento simultáneo de Neisseria gonorrhoeae, V. urealyticum y micoplasmas (30).

Aunque estos medios de cultivo son los más utilizados, se han buscado otros para el rápido aislamiento de Ureaplasma urealyticum.

Rae (87) utiliza un medio sólido para el aislamiento suplementado con ANM de timo de becerro principalmente. Hargreave y col (45) emplean el medio FALC que es líquido y de composición similar al Caldo U9 pero contiene trimetoprim, anfotericina B, lincomicina y colistina para el crecimiento de esta bacteria.

Las muestras clínicas pueden inocularse directamente en el medio de cultivo, e incubarse a 35- 37°C en condiciones ae-

robias o anaerobias, durante 1 a 7 días y en ocasiones por más tiempo (7, 20, 30, 45, 69, 114, 120).

#### 4.3.2 Mecanismos potenciales de inducción de la infertilidad masculina.

Ureaplasma urealyticum se encuentra en el 14 a 50 % de los hombres sanos, sin embargo, esta bacteria y M. hominis están implicados en una variedad de desórdenes inflamatorios genitourinarios y reproductivos (7, 11, 16, 30, 51, 57, 89).

La colonización del tracto urogenital masculino por este microorganismo depende de la experiencia sexual del individuo y de otros factores como son la edad, el sexo, la raza, etc, por ejemplo, se ha encontrado comunmente durante la edad fértil, a menudo se halla más en la mujer que en el hombre, y con mayor frecuencia entre negros que entre blancos (9, 18, 46, 99).

En el hombre es un agente causal de uretritis, prostatitis y otros problemas inflamatorios. El aislamiento a partir de biopsias de testículo prueba la capacidad invasiva de U. urealyticum (8, 9, 11, 37, 51, 64, 75).

Aunque no puede asegurarse que U. urealyticum sea una causa de infertilidad masculina, existen evidencias de que contribuye a una situación de baja fertilidad, puesto que muchos investigadores han encontrado una incidencia mayor de cultivos positivos para esta bacteria en pacientes con in--

fertilidad inexplicable, comparados con la población normal (16, 61, 64, 86, 89, 101, 102, 106, 114).

Se conoce que los microorganismos de la clase Mollicutes se unen a las células de muchas especies animales y entre éstas se encuentra el espermatozoide humano (16, 20, 75, 77, 106, 107, 119).

Esta unión al espermatozoide provoca cambios en la movilidad y morfología del mismo. La microscopía electrónica de barrido permite descubrir la presencia de grupos o racimos de partículas esféricas de aproximadamente 200 nm de diámetro adheridas a las células espermáticas (20, 107).

A diferencia de C. trachomatis, estos microorganismos se unen a áreas localizadas del espermatozoide, principalmente al acrosoma, aunque también a la parte media y a la cola (14, 75, 77, 107).

Panagala y col (77) dicen que la parte media del espermatozoide es el pivote de la locomoción, y la adherencia de las bacterias a esta zona puede ser la responsable de la reducción de la movilidad. También piensan que la unión al acrosoma puede llevar al rompimiento de la membrana acrosómica y la consecuencia de tal daño es la esterilidad.

Toth y col (10) mencionana que los cambios morfológicos del espermatozoide pueden atribuirse a un material adhesivo que forma puentes entre las partículas y los diferentes segmentos de la cola, lo que produce células con colas rizadas

o enrolladas. Estas formas también se observan en los fro--  
tis de eyaculados frescos a los que se les hace tinción de  
Papanicolaou y aunque no son características exclusivas de  
U. urealyticum, sí están relacionadas con el microorganismo  
en un 70 % de los casos.

La demostración de que estos microorganismos atacan al es-  
permatozoide, ha llevado a la proposición de diversos meca-  
nismos además de la alteración de la movilidad.

Las muestras de semen con cultivos positivos para U. urea-  
lyticum dan como resultado una disminución en el análisis -  
de penetración espermática y puede ocurrir sin un cambio en  
la movilidad (10, 82).

La preincubación del semen con el sobrenadante de cultivos  
de Ureaplasma disminuye la velocidad de penetración. El -  
efecto se anula por calentamiento del sobrenadante antes de  
la exposición al fluido seminal. Estos resultados llevan a  
los investigadores a la hipótesis de que los microorganismos  
de la clase Mollicutes producen un factor que daña la -  
función espermática (99).

Algunos microorganismos, entre ellos M. hominis y U. urea-  
lyticum, causan inhibición mitótica y daño cromosómico, sin  
embargo, no se ha comprobado que tengan este efecto en las  
células espermáticas (101).

En el tracto genital masculino, la colonización que induce  
una reacción mitogénica puede producir una respuesta inmuno



lógica local con la producción de anticuerpos antiesperma.

La presencia de Ureaplasma y Mycoplasma puede ser uno de los numerosos estímulos no específicos que inducen una forma de infertilidad autoinmune. Clínicamente, algunos investigadores han encontrado anticuerpos antiesperma en el semen de portadores de Ureaplasma urealyticum con más frecuencia que en hombres con cultivo negativo (99).

#### 4.3.3 Diagnóstico y Tratamiento.

El diagnóstico para la uretritis ocasionada por U. urealyticum se realiza, en parte, por las características de la secreción uretral, que a diferencia de la existente en la uretritis gonocócica, es de transparente a lechosa, mucoides, escasa y no espontánea (7).

Si se trata de una afección de las glándulas accesorias, puede notarse una hiperproducción (20).

En general, la calidad del semen decrece, ya que el volumen es mayor, la movilidad y la cuenta espermática disminuyen, además de que aparecen formas inmaduras y anormales de las células espermáticas (16, 30).

Debido a que este microorganismo es de crecimiento lento, se han buscado otras técnicas para la rápida detección e identificación del mismo. Para predecir la infección por esta bacteria, Toth y col (107) proponen el cálculo del Índice de Ureaplasma (IU), el cual se obtiene del producto del

número de colas rizadas por el número de colas enrolladas - encontradas en cien células espermáticas procedentes de un frotis de eyaculado fresco tratado con la tinción de Papanicolaou. Si el resultado es mayor de 1000 se considera positivo para Ureaplasma, y si es menor de ese número, es negativo.

El cultivo del microorganismo es determinante para el diagnóstico. Es necesario el uso de técnicas cuantitativas ya que tanto U. urealyticum como M. hominis se encuentran también en la flora habitual.

Las muestras clínicas se inoculan en los medios con asa ca librada o con pipeta en un volumen de 0.01 a 0.1 ml. Se hacen diluciones seriadas en medio líquido, siendo éste el - Caldo U9 generalmente. Las Unidades de Cambio de Color (UCC) se determinan por la mayor dilución que presenta cambio de color (20, 45, 69).

Meseguer y col (69) y Weidner y col (114) mencionan que debe considerarse como significativo si el semen tiene más de  $10^3$  UCC/ml y/o si las secreciones prostáticas y el exudado uretral se encuentran más de  $10^4$  UCC/ml.

La microscopía electrónica de barrido, la de contraste de fases y la de fluorescencia, permiten la detección de las partículas de microorganismos adheridos al espermatozoide - (14, 20, 75, 107).

Las técnicas inmunológicas empleadas para la tipificación

de Ureaplasma urealyticum han dado como resultado la identificación de 14 serotipos (99).

Estudios epidemiológicos han determinado que se encuentran títulos elevados de anticuerpos para los serotipos IV y VIII en mujeres con abortos espontáneos y para los serotipos IV, VII y VIII en neonatos con enfermedad respiratoria, sugiriendo que los serotipos mencionados son patógenos (46, - 86).

El tratamiento con doxiciclina o con tetraciclina ha llevado a relacionar a U. urealyticum con la infertilidad masculina puesto que después del uso de estos antibióticos se observa mejoría en la calidad del semen y un aumento en el número de embarazos de las parejas tratadas (70, 85, 99, 102, 114).

La aparición de cepas resistentes, con mayor frecuencia de U. urealyticum que de M. hominis, ha provocado la necesidad de efectuar cultivos después de la terapia (99).

La eritromicina se ha usado en el tratamiento de enfermedades genitales por U. urealyticum, pero en ocasiones es menos eficaz que la tetraciclina y no es activa contra M. hominis. (85, 87, 120).

Los antibióticos que actúan sobre la membrana celular pueden ser especialmente inhibitorios para los microorganismos de la familia Mycoplasmatocae (120).

## DISCUSION

El descubrimiento de las causas y de las soluciones en el estudio de la infertilidad enfrenta muchos problemas.

Uno de esos problemas es conseguir la participación y contancia de los miembros de la pareja infértil.

El tiempo comprendido entre la evaluación del problema y - el tratamiento puede ser largo, lo que provoca que algunas parejas desistan.

Si bien lo mejor es considerar al hombre y a la mujer no - como individuos sino como una unidad reproductora, en oca- siones se separa a los cónyuges para determinar las causas.

Cuando la compañera sexual es normal, para poder valorar - cada anomalía masculina, ésta debe ocurrir de manera aisla- da; una vez que se corrige y para demostrar claramente que los cambios que culminaron en embarazo fueron causados por el tratamiento, deben hacerse comparaciones con poblaciones definidas, tanto de personas normales como de pacientes sin tratar. Es indispensable efectuar la comparación con clari- dad y valorarla por medio de estadísticas. Por consiguiente, la elección y control de la población en estudio es otro - factor que debe tomarse en cuenta.

En la práctica es complicado tener el control de todos es- tos factores, agregando que los signos que se presentan en un padecimiento no son exclusivos de una enfermedad. Por - ejemplo, la oligospermia puede presentarse en varicocele, -

en hipogonadismo, en problemas obstructivos o en padecimientos ocasionados por bacterias.

Por lo tanto los métodos diagnósticos son de gran valor para la determinación de las causas que producen infertilidad. El análisis del líquido seminal es primordialmente un método para descubrir las anomalías, Caldamone y col (15) proponen que un estudio completo para la evaluación de la infertilidad en el varón debe abarcar, además del análisis seminal, otros estudios como la exploración física, historia clínica, determinación de hormonas y de los parámetros bioquímicos del funcionamiento de las glándulas genitales accesorias, análisis cromosómico, análisis inmunológico y espermocultivo. A pesar de los resultados normales de todas las investigaciones muchas parejas siguen siendo infértiles.

Afortunadamente, el estudio profundo y cada vez más intenso de este problema, permite la aparición de nuevas pruebas que sirven para aclarar la causa de infertilidad en algunos casos.

Como ya se mencionó, la etiología bacteriana es la más común de las fuentes de infertilidad masculina.

En la actualidad se presta más atención a la calidad microbiológica del semen y, como consecuencia de lo anterior, se ha descubierto que el eyaculado no está libre de bacterias, que se observa mayor cantidad y más especies microbianas en

el espermocultivo de hombres infértiles en comparación con los fértiles y que las costumbres sexuales del individuo influyen en la colonización del tracto genital. Sin embargo, el papel de la bacteriospermia asintomática es poco conocido.

A veces es difícil establecer una relación causa-efecto. Para C. trachomatis es relativamente fácil establecer la causalidad puesto que no forma parte de la flora habitual del tracto urogenital, además de que se considera patógeno para el hombre y se sabe de la cronicidad y latencia de los trastornos producidos por esta bacteria.

En el caso de M. urealyticum y M. hominis no se observan con claridad estos puntos, ya que ambos se encuentran a menudo en la flora habitual del semen; sin embargo, se han implicado en una variedad de desórdenes inflamatorios genito-urinaros y reproductivos.

La existencia de portadores sanos complica aún más la determinación de la relación causa-efecto, la cual se conoce de manera indirecta, pues en muchos casos se observa mejoría en la calidad del líquido seminal y un incremento en el número de embarazos después de que los pacientes con espermocultivo positivo para estas bacterias, recibieron tratamiento con antibióticos.

Los desórdenes ocasionados por estos microorganismos en el varón, pueden ser sintomáticos o asintomáticos. Esta es -

otra de las razones por las que es difícil establecer la causalidad.

Aunque estas bacterias no se consideran como causantes de enfermedad sexualmente transmitida, el tratamiento conjunto de la pareja ha reportado buenos resultados en la erradicación de los microorganismos de la clase Molluscus.

La movilidad es importante en la capacidad de los espermatozoides para penetrar el moco cervical, que actúa como vía selectiva de las células espermáticas, siendo uno de los fenómenos determinantes de la fecundidad.

Es por eso que en los últimos años se ha intensificado el estudio de las causas de baja movilidad espermática y la búsqueda de soluciones a este problema.

Por el mismo motivo, se ha dado énfasis al papel que juegan G. trachomatis, M. hominis y U. urealyticum en el decremento de la movilidad espermática y por consiguiente en la infertilidad masculina.

El ataque de G. trachomatis se distribuye al azar sobre el cuerpo del espermatozoide, sin alguna localización preferencial, rara vez se unen más de 4 bacterias a cada célula espermática y no hay evidencia de diferencias morfológicas entre los espermatozoides que llevan al microorganismo y los que no.

A diferencia de esta bacteria, U. urealyticum y M. hominis se adhieren en áreas localizadas de la célula espermática,

formando grupos o racimos encontrándose cambios morfológicos en los espermatozoides que tienen unidas estas bacterias en su superficie.



## CONCLUSIONES

- El factor masculino es responsable de la infertilidad de la pareja en un porcentaje que varía del 5.3 al 49 %.
- La etiología bacteriana es la más frecuente entre muchas fuentes de infertilidad varonil.
- El semen humano no es estéril, aunque la presencia de bacterias es escasa o rara vez nula en hombre fértiles, mientras que la concentración de las mismas y el número de especies bacterianas es mayor en los varones infértiles.
- La existencia previa de alguna enfermedad del tracto urogenital o de una infección asintomática, promueven la colonización bacteriana.
- La bacteriospermia altera la calidad del eyaculado.
- La inhibición de la movilidad del espermatozoide ocasionada por la unión de C. trachomatis, M. hominis y U. urealyticum, es uno de los mecanismos por los que estos microorganismos pueden inducir infertilidad en el varón.
- Chlamydia trachomatis no forma parte de la flora habitual del tracto genital masculino, es de transmisión sexual y en el varón produce uretritis.
- Mycoplasma hominis y Ureaplasma urealyticum se encuentran a menudo en el eyaculado de hombres sanos pero también se relacionan con problemas inflamatorios del tracto genitourinario masculino.

## RESUMEN

La infertilidad se define generalmente como la ausencia - de embarazo después de un año de mantener relaciones sexuales sin ningún tipo de precaución anticonceptiva. El hombre es responsable en el 5.3 al 49 % de los casos.

Existen muchas fuentes de infertilidad masculina, y entre éstas, los factores microbiológicos son los más comunes. Las enfermedades agudas y crónicas ocasionadas por microorganismos se han asociado con fallas reproductivas y son causa de múltiples daños en la producción y función del espermatozoide.

La importancia de los microorganismos y sus efectos sobre la fertilidad del varón generaron la necesidad de estudiar la flora habitual del semen, pues se ha demostrado que las bacterias que se encuentran en el eyaculado pueden alterar la calidad del mismo.

La disminución de la movilidad es uno de los daños que ocasionan baja fertilidad y es causada, entre otras cosas, por la unión de los microorganismos a la célula espermática.

La capacidad para adherirse al espermatozoide es una característica que comparten C. trachomatis, N. hominis y U. urealyticum, siendo uno de los mecanismos por los que estas bacterias pueden producir disminución de la fertilidad masculina.

#### BIBLIOGRAFIA

1. Abyholm, T. "Asospermia and oligozoospermia etiology and clinical findings". Arch. Androl. 10/57-65 (1983).
2. Ackley, A. and Pickens, R. "Salmonella virchow testicular abscess". J. Urol. 122/267-268 (1979).
3. Allen, W. R., Tuttle, J. P., and Eldrige, J. C. "The effect of E. coli on human spermatozoal cyclic Adenosine-3':5'-monophosphate". Fertil. Steril. 31/4/451-452 (1979).
4. Appell, R. A. and Evans, F. R. "The effect of temperature on sperm motility. II. Is bacterial growth a factor?". Fertil. Steril. 30/4/436-438 (1978).
5. Baker, L. H., Nebust, W. K., Chin, T. D., Chapman, A. L., Hinthorn, D. and Towle, D. "The relationship of Herpesvirus to carcinoma of the prostate." J. Urol. - 125/370-374 (1981).
6. Barnes, R. C., Suchland, R. J., Wang, S., Kuo, C. and Stamm, W. E. "Detection of multiple serovars of Chlamydia trachomatis in genital infections." J. Infect. Dis 152/5/985-989 (1985).
7. Bennett, A. H., Hipp, S. S. and Alford, L. M. "Pyospermia and carriage of Chlamydia and Ureaplasma in infertile men". J. Urol. 128/54-56 (1982).
8. Berger, R. E., Alexander, E. R., Monda, G. D., Ansell, J., McCormick, G., and Holmes, King K. "Chlamydia tra-

- chomatis as a cause of acute "idiopathic" epididymitis" N. Engl. J. Med. 298/6/301-304 (1978).
9. Berger, R. E., Alexander, R. E., Harnisch, J. P., Paulsen, C. A., Monda, G. D., Ansell, J. and Holmes, K. K. "Etiology, manifestations and therapy of acute epididymitis: prospective study of 50 cases". J. Urol. 121/750-754 (1979).
  10. Berger, R. E., Holmes, K. K., Mayo, M. E. and Reed, R. "The clinical use of epididymal aspiration cultures in the management of selected patients with acute epididymitis". J. Urol. 124/60-61 (1980).
  11. Berger, R. E., Karp, L. E., Williamson, R. A., Koshler, J., Moore, D. E. and Holmes, K. K. "The relationship of pyospermia and seminal fluid bacteriology to sperm function as reflected in the sperm penetration assay". Fertil. Steril. 37/4/557-564 (1982).
  12. Bermúdez, A. y Tapia, R. "¿Qué es la andrología?". Información científica y tecnológica 6/96/26-27 (1984).
  13. Braman, R. T. "Cryptococcosis (torulosis) of prostate" Urology 17/3/284-285 (1981).
  14. Busolo, F., Zanchetta, R. and Bertoloni, G. "Mycoplasmic localization patterns on spermatozoa from infertile men". Fertil. Steril. 42/3/412-417 (1984).
  15. Caldamone, A. A., Valvo, J. R. and Cockett, A. T. "Evaluation of the infertile or subfertile male." Urol.

- Clin. North Am. 8/1/17-39 (1981).
16. Caldamone, A. A. and Cockett, T. K. "Recent advances in male infertility research". Urol. Clin. North Am. 8/1/63-77 (1981).
  17. Carson, C. C., McGraw, V. D. and Zwadyk, P. "Bacterial prostatitis caused by Staphylococcus saprophyticus". Urology 19/6/576-578 (1982).
  18. Cassel, G. H., Younger, J. B., Brown, M. B., Blackwell, R. E., Davis, J. K., Harriot, O. and Stagno, S. "Microbiologic study of infertile women at the time of diagnostic laparoscopy. Association of Ureaplasma urealyticum with a defined subpopulation." N. Engl. J. Med. 308/9/502-505 (1983).
  19. Chen, K. T. "Coccidioidomycosis of the epididymis". J. Urol. 130/978-979 (1983).
  20. Cintron, R. D., Wortham, J. W. E. and Acosta, A. "The association of semen factors with the recovery of Ureaplasma urealyticum". Fertil. Steril. 36/5/648-652 (1981).
  21. Clason, A. E., McGeorge, A., Garland, C. and Abel, B. J. "Urinary retention and granulomatous prostatitis following sacral Herpes zoster infection". Br. J. Urol. 54/166-169 (1982).
  22. Cocks, P. C., Brake, P. A., Mitchell, A. and Finch, D. R. "Enzymes of intermediary carbohydrate metabolism

- in Ureaplasma urealyticum and Mycoplasma mycoides -  
subsp. mycoides". J. Gen. Microbiol. 131/2129-2135 -  
(1985).
23. Colleen, S. and Mardh, P. "Complicated infections of  
the male genital tract with emphasis on Chlamydia -  
trachomatis as an etiological agents". Scand. J. In-  
fection Dis. 12/93-99 (1982).
24. Colpi, G. M., Zanollo, A., Roveda, M. L., Tommasini-  
Degna, A. and Beretta, G. "Anaerobic and aerobic bac-  
teria in secretions of prostate and seminal vesicles  
of infertile men". Arch. Androl. 9/175-181 (1982).
25. Gomhaire, F., Verschraegen, G. and Vermeulen, L. "Diag-  
nosis of accessory gland infection and its possible -  
role in male infertility". Int. J. Androl. 3/1/32-45  
(1980).
26. Cooke, I. D., Sulaiman, R. A., Lenton, E. A. and Par-  
sons, R. J. "Estadísticas de fecundidad e infertili-  
dad; su importancia y aplicación". Clin. Obstet. Gy-  
naecol. 6/3/505-522 (1981).
27. David, G., Jouannet, P., Martin-Boyce, A., Spira, A.  
and Schwartz, D. "Sperm counts in fertile and inferti-  
le men". Fertil. Steril. 31/4/453-455 (1979).
28. De Carneri, I. "Single-drug therapy of gonorrhoea -  
with the new cephalosporins?". Lancet 1/8328/821 -  
(1983).

29. De la Maza, L. M. and Peterson, E. M. "Interaction of Chlamydia trachomatis with host cells". J. Infect. - Dis 153/2/374 (1986).
30. Desai, S. Cohen, M. S., Khatamee, K. and Leiter, E. - "Ureaplasma urealyticum (T- Mycoplasma) infection: - does it have a role in male infertility?". J. Urol. - 124/469-471 (1980).
31. Díaz-Infante, A., Del Castillo, P. J. y Díaz/Infante, A. "Etiología y tratamiento en 204 parejas estériles" Ginec. Obstet. Méx. 45/269/207-215 (1979).
32. Elazhary, M. A., Lamothe, P., Silim, A. and Roy, R. "Bovine Herpesvirus type 1 in the sperm of a bull - from a herd with fertility problems". Can. Vet. J. - 21/336-339 (1980).
33. El-Bayoumi, M. A., Hamada, T. A. and El-Mokaddem, H. "Male infertility: Etiologic factors in 385 consecutive cases". Andrologia 14/4/333-339 (1982).
34. Eabil, J. A., Manuel, F. R., Garner, J. B. and Cove--ney, L. "Cytomegalovirus in the semen". Can. Med. - Assoc. J. 126/4/391-392 (1982).
35. Fahim, M. S., Ibrahim, H. H., Girgis, S. M., Essa, H. A. and Hanafi, S. "Value of intraprostatic injection of zinc and vitamin C and of ultrasound application - in infertile men with chronic prostatitis". Arch. An--drol. 14/1/81-87 (1985).

36. Fair, W. R., Crane, D. B., Schiller, N. and Heston, W. D. "A re-appraisal of treatment in chronic bacterial prostatitis". J. Urol. 121/4/437-441 (1979).
37. Fowler, J. E. and Mariano, M. "Difficulties in quantitating the contribution of urethral bacteria to prostatic fluid cultures". J. Urol. 132/3/471-473 (1984).
38. Franks, S. "Endocrinología reproductiva del varón". Glin. Obstet. Gynaecol. 8/3/523-541 (1981).
39. Friberg, J. "Diagnosis of genital Mycoplasma and Ureaplasma infections". J. Reprod. Med. 30/3/258-261 (1985).
40. García, A., Sierra, M. F. and Friberg, J. "Survival of bacteria after freezing of human semen in liquid nitrogen". Fertil. Steril. 35/5/549-551 (1981).
41. Gerridsen, R. G., Ooi, T. C. and McKendry, J. B. R. - "Salmonella epididymitis with recurrent septicemia in diabetic patient". Urology 17/2/172-174 (1981).
42. Gjalason, T., Noronha, R. F. X. and Gregory, J. G. - "Acute epididymitis in boys; a 5-year retrospective study". J. Urol. 124/4/533-534 (1980).
43. Goets, M. B. and Craig, W. A. "Haemophilus influenzae prostatitis". JAMA 247/22/3118 (1982).
44. González, M. R., Elizondo, F. y Lozano, R. M. "Estudio analítico de 1000 parejas estériles". Ginec. Obstet. Méx. 47/281/169-179 (1980).



45. Hargreave, T. B., Torrance, M., Young, H. and Harris, A. B. "Isolation of Ureaplasma urealyticum from seminal plasma in relation to sperm antibody levels and sperm motility". Andrologia 14/3/223-227 (1982).
46. Hewish, M. J., Birch, D. F. and Fairley, K. F. "Ureaplasma urealyticum serotypes in urinary tract disease". J. Clin. Microbiol. 23/1/149-154 (1986).
47. Hinchey, W. W. and Someren, A. "Cryptococcal prostatitis". Am. J. Clin. Pathol. 75/2/257-260 (1981).
48. Hodges, R. T., and Holland, J. T. S. "The recovery of ureaplasmas from the semen and prepuce of bulls". N. J. Vet. J. 28/89-90 (1980).
49. Holmes, K. K., Berger, R. E. and Alexander, E. R. - "Acute epididymitis: Etiology and therapy". Arch. Androl. 3/4/309-316 (1979).
50. Howards, S. S. "Infertility". J. Urol. 128/7/64-65 - (1982).
51. Jameson, R. M. "Clinical aspects of infections associated with male infertility: a review". J. R. Soc. - Med. 74/5/371-373 (1981).
52. Johannisson, G., LSwager, G. and Nilsson, S. "Chlamydia trachomatis and urethritis in men". Scand. J. Inf. Dis. (Suppl) 32/87-92 (1982).
53. Jones, W. R. "Inmunología de la infertilidad". Clin. Obstet. Gynaecol. 8/3/583-611 (1981).

54. Joyce, D. y Vassilopoulos, D. "Interacción entre espermatozoides y moco e inseminación artificial". Clin. Obstet. Gynaecol. 8/3/557-581 (1981).
55. Kohonen, P. and Drach, G. W. "Patterns of inflammation in prostatic hyperplasia: a histologic and bacteriologic study". J. Urol. 121/6/755-760 (1979).
56. Kramer, D. G. and Brown, S. T. "Sexually transmitted diseases and infertility". Int. J. Gynaecol. Obstet. 22/19-27 (1984).
57. Krause, W. und Weidner, W. "Nachweis von bakterien im ejakulat". Andrologia 14/3/284-286 (1982).
58. LaFauce, N. A. and McIntee, K. "Experimental Mycoplasma bovis seminal vesiculitis in the bull". Cornell Vet. 72/150-167 (1981).
59. Lai, W. G., Pakes, S. P., Stefamu, C. and Lu, Y. "Comparison of Chalquest and Hayflick Media, with and without ammonium reineckate, for isolating Mycoplasma pulmonis from rats". J. Clin. Microbiol. 23/5/817-821 (1986).
60. Lentino, J. R., Zielinski, A., Stachowski, M., Cunningham, J. E., Malivan, N. and Reid, R. W. "Prostatic abscess due to Candida albicans". J. Inf. Dis. 149/2/282 (1984).
61. Lewis, R. W., Harrison, R. M., and Domingue, G. J. "Culture of seminal fluid in a fertility clinic" Ver-

- tit. Steril. 35/4/194-198 (1981).
62. Lipkin, E. S., Moncada, J. V., Shafer, M., Wilson, T. E., and Schachter, J. "Comparison of monoclonal antibody staining and culture in diagnosing cervical chlamydial infection". J. Clin. Microbiol. 23/1/114-117 - (1986).
  63. Lucchetta, R. Clavert, A., Meyer, J. M. and Bollack, C. "Acute experimental E. coli epididymitis in the rat and its consequences on spermatogenesis". Urol. Res. 11/117-120 (1983).
  64. Marmar, J. L., Prüss, D. E., Katz, S. and DeBenedictis, T. J. "A protocol for evaluation of prostatitis" Urology 16/3/261-265 (1980).
  65. Maskell, R. "Gardnerella vaginalis and prostatitis". - Lancet 2/8246/581-582 (1981).
  66. McGowan, M. P., Burger, H. G., Baker, H. W. G., de Kreser, D. M. and Kovacs, G. "The incidence of non-specific infection in the semen in fertile and sub-fertile males". Int. J. Androl. 4/6/657-662 (1981).
  67. Megran, D. W., Stiver, H. G. and Bowie, W. R. "Complement activation and stimulation of chemotaxis by Chlamydia trachomatis". Infect. Immun. 49/3/670-673 (1985).
  68. Meijer-Severs, G. J., Dankert, J., Mensink, H. J. A. and Krol, B. R. "Do anaerobes cause chronic prostatitis?". Lancet 2/8249/753 (1981).

69. Meseguer, M. A., Martines-Ferrer, M., De Rafael, L., Gálvez, M. and Baquero, F. "Diferential counts of Ureaplasma urealyticum in male urologic patients ". J. Infect. Dis. 149/4/657-658 (1984).
70. Moberg, P. J., Eneroth, P., Ijung, A. and Nord, G. - "Bacterial flora in semen before and after doxycycline treatment of infertile couples". Int. J. Androl. 3/1/46-58 (1980).
71. Nobley, D. F. "Bacterial prostatitis; Treatment with carbenicillin indanyl sodium". Invest. Urol. 19/1/31-33 (1981).
72. Moller, B. R. and Mardh, P. "Experimental epididymitis and urethritis in grivet monkeys provoked by Chlamydia trachomatis". Fertil. Steril. 34/3/275-279 - (1980).
73. Mortimer, D., Templeton, A. A., Lenton, E. A. and Coleman, R. A. "Annual patterns of human sperm production and semen quality". Arch. Androl. 10/1-5 (1983).
74. Mulcahy, J. J. "Scrotal hypothermia and the infertile man". J. Urol. 132/3/469-470 (1984).
75. Naessens, A., Foulon, W., Debrucker, P., Devroey, P. - and Lauwers, S. "Recovery of microorganisms in semen and relationship to semen evaluation". Fertil. Steril. 45/1/101-105 (1986).
76. Nikkanen, V., Terho, P., Punnonen, R. and Meurman, O.

- "The significance of Chlamydial genital infection in male infertility". Arch. Androl. 4/57-61 (1980).
77. Panangala, V. S., Winter, A. J., Wijesinha, A. and Foote, E. H. "Decreased motility of bull spermatozoa caused by Mycoplasma bovis genitalium". Am. J. Vet. Res. 42/2/2090-2093 (1981).
78. Panangala, V. S., Hall, C. E., Caveney, N. T., Lein, D. H. and Winter, A. J. "Mycoplasma bovis genitalium in the upper genital tract of bulls: spontaneous and induced infections". Cornell Vet. 72/292-303 (1982).
79. Pérez-Flasa, M., Padrón, R. S., Más, J. and Peralta, H. "Semen analyses in men with asymptomatic genital gonorrhoea". Int. J. Androl. 5/1/6-10 (1982).
80. Pérez, G., Elizondo, F., González, M. R. y Espinosa, O. "Factor masculino de esterilidad". Ginec. Obstet. Méx. 47/284/433-440 (1980).
81. Pinon, G., Laudat, P. and Peneau, M. "Lactobacilli - urinary tract infections". Lancet 2/8246/581 (1981).
82. Plomp, T. A., Baert, L. and Maas, R. A. "Treatment of recurrent chronic bacterial prostatitis by local injection of thiamphenicol into prostate". Urology 15/6/542-547 (1980).
83. Poletti, F., Medici, M. C., Alinovi, A., Menozzi, M., Sacchini, P., Stagni, G., Toni, M. and Benoldi, D. - "Isolation of Chlamydia trachomatis from the prosta-

- tic cells in patients affected by nonacute abacterial prostatitis". J. Urol. 134/4/691-693 (1985).
84. Pryor, J. P. "Análisis seminal". Clin. Obstet. Gynaecol. 8/3/571-585 (1981).
85. Quinn, P.A., Shewchuk, A. B., Shuber, J., Lie, K. I., Ryan, E., Chipman, M. L. and Nocilla, D. M. "Efficacy of antibiotic therapy in preventing spontaneous pregnancy loss among couples colonized with genital mycoplasmas". Am. J. Obstet. Gynecol. 145/2/239-244 (1983)
86. Quinn, P. A., Shewchuk, A. B., Shuber, J., Lie, K. I., Ryan, E., Sheu, M., and Chipman, M. L. "Serologic evidence of Ureaplasma urealyticum infection in women with spontaneous pregnancy loss". Am. J. Obstet. Gynecol. 145/2/245-250 (1983).
87. Rae, A. G. "Isolation of mycoplasmas from bovine semen" Vet. Rec. 111/462 (1982).
88. Razin, S., Banai, M., Gamliel, H., Polliack, A., Bredt W., and Kahane, I. "Scanning electron microscopy of mycoplasmas adhering to erythrocytes". Infect. Immun. 30/2/538-546 (1980).
89. Rehewy, M. S. E., Hafez, E. S. E., Thomas, A. and Brown, W. J. "Aerobic and anaerobic bacterial flora in semen from fertile and infertile groups of men". Arch. Androl. 2/3/262-268 (1979).
90. Rideout, M. I., Burns, S. J., and Simpson, R. B. "In-

- fluence of bacterial products on the motility of stallion spermatozoa". J. Reprod. Fert. Suppl. 32/35-40 (1982).
91. Riedasch, G. Mühring, K. and Ritz, E. "Antibody-coated bacteria in ejaculate in bacterial prostatitis". Urology 23/3/252-255 (1984).
92. Riedel, H. and Semm, K. "Leucospermia and male fertility". Arch. Androl. 4/51-58 (1980).
93. Rife, C. C. "Medical treatment of the infertile male" Urol. Clin North Am. 8/1/195-202 (1981).
94. Ritz, E. "Diagnosing prostatitis". Lancet 1/8328/821 (1983).
95. Shortliffe, L. M. D., Wehner, N. and Stamey, T. A. - "The detection of a local prostatic immunologic response to bacterial prostatitis". J. Urol. 125/4/509-515 (1981).
96. Sone, M., Ohmura, K. and Bamba, K. "Effects of various antibiotics on the control of bacteria in boar semen" Vet. Rec. 111/1/11-14 (1982).
97. Spera, G., Medolago-Albani, L., Coia, L., Morgia, C., Gonnelli, S. and Ghilardi, C. "Histological, histochemical, and ultrastructural testis in interstitial tissue from the contralateral testis in infertile men - with monolateral varicocele". Arch. Androl. 10/73-78 (1983).

98. Stanasic, T. K., Kolbusz, W., and Carter, M. "Unusual presentation of genital tuberculosis". Urology 12/3/ 351-353 (1978).
99. Styler, M., and Shapiro, S. S. "Mollicutes (Mycoplasma) in infertility". Fertil. Steril. 44/1/1-12 (1985)
100. Sveinungason, B. "Suppurative epididymo-orchitis due to Salmonella enteritidis". J. Infect. 8/1/64-66 - (1984).
101. Swenson, C. E. "Effect of Mycoplasma pulmonis on in vivo fertilization in the mouse". J. Reprod. Fert. - 65/2/257-264 (1982).
102. Swenson, C. E., Toth, A. and O'leary, W. M. "Ureaplasma urealyticum and human infertility: The effect of - antibiotic therapy on semen quality". Fertil. Steril. 31/6/660-665 (1979).
103. Tejeda, R. I., Mitchell, J. C., Norman, A., Marik, J. and Friedman, S. "A Test for the practical evaluation of male fertility by acridine orange (AO) fluorescence". Fertil. Steril. 42/1/87-91 (1984).
104. Thomas, D., Simpson, K., Ostojic, H. and Kaul, A. "Bacterial epididymo-orchitis due to Haemophilus influenzae type B". J. Urol. 126/6/832-833 (1981).
105. Toth, A., and Lesser, M. L. "Asymptomatic bacteriopermia in fertile and infertile men". Fertil. Steril. 36/1/88-91 (1981).



106. Toth, A. "Alternative causes of pelvic inflammatory - disease". J. Reprod. Med. 28/10/699-708 (1983).
107. Toth, A., Swenson, C. E. and O'leary, W. M. "Light mi-  
croscopy as an aid in predicting Ureaplasma infection  
in human semen". Fertil. Steril. 30/5/586-591 (1978).
108. Toth, A. "Subsequent pregnancies among 161 couples -  
treated for T-Mycoplasma genital-tract infection". N.  
Engl. J. Med. 308/9/505-507 (1983).
109. Väänänen, P., Lassus, A. and Saikku, P. "Direct detec-  
tion of Chlamydia trachomatis in clinical samples".  
Ann. Clin. Res. 17/2/64-65 (1985).
110. Vandenbroucke-Grauls, J. E., Rosenberg-Araka, M., Den  
Hengst, C. W. and Verhoef, J. "Prostatitis due to pe-  
nicillinase-producing Neisseria gonorrhoeae". Br. J.  
Vener. Dis. 58/5/311-313 (1982).
111. Vordermark, J. S. and Favila, M. Q. "Testicular necro-  
sis: a preventable complication of epididymitis". J.  
Urol. 128/6/1322-1324 (1982).
112. Vordermark, J. S., Buck, A. S., Brown, S. R., and Tu-  
ttle, W. K. "The testicular scan". JAMA 245/24/2512-  
2514 (1981).
113. Wallin, J. "Urethritis in men". Scand. J. Infect. Dis.  
12/85-86 (1982).
114. Weidner, W., Brunner, H. and Krause, W. "Quantitative  
culture of Ureaplasma urealyticum in patients with -

- chronic prostatitis or prostaticosis". J. Urol. 124/5/  
622-625 (1980).
115. Weintraub, C. M. "Transurethral drainage of the semi-  
nal tract for obstruction, infection and infertility"  
Br. J. Urol. 52/3/220-225 (1980).
116. Wenman, W. M. and Meuser, R. U. "Chlamydia trachoma-  
tis elementary bodies possess proteins which bind to  
eucaryotic cell membranes". J. Bacteriol. 165/2/602-  
607 (1986).
117. Wishnow, K. I., Wehner, N. and Stamey, T. A. "The -  
diagnostic value of the immunologic response in bacte-  
rial and nonbacterial prostatitis". J. Urol. 127/4/ -  
689-694 (1982).
118. Wølner-Hanssen, P and Mardh, P. "In vitro tests of -  
the adherence of Chlamydia trachomatis to human sper-  
matozoa". Fertil. Steril. 42/1/102-107 (1984).
119. Wong, P. C., Balmaceda, J. P., Blanco, J. D., Gibbs,  
R. S. and Asch, R. H. "Sperm washing and swim-up tech-  
nique using antibiotics removes microbes from human -  
semen". Fertil. Steril. 45/1/97-100 (1986).
120. Yajko, D. M., Balston, E., Wood, D., Sweet, R. L. and  
Keith, W. "Evaluation of PPLO, A7B, E and NYC agar Me-  
dia for the isolation of Ureaplasma urealyticum and  
Mycoplasma species from the genital tract". J. Clin.  
Microbiol. 19/1/73-76 (1984).

121. "Epididymo-orchitis". Br. Med. J. 283/6292/627-628 - (1981).
122. "Infertility in coeliac disease". Lancet 1/8322/453-454 (1983).
123. Felig, P., Baxter, J. D., Broadus, A. E. y Frohman, - L. A.: "Endocrinología y Metabolismo"; 1a. ed., McGraw Hill, México, 1983.
124. Ham, W. A. "Tratado de Histología". 7a. edición. Editorial Interamericana, México, 1980.
125. Houssay, A. Fisiología Humana. 5a. edición. El Ateneo, Argentina, 1980.
126. Davidsohn, I. y Henry, J. B.: Todd-Sanfors. Diagnóstico Clínico por el Laboratorio. 15a. edición. Salvat, México, 1981.