



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

HOSPITAL ESPAÑOL DE MEXICO

“Aplicabilidad de los criterios de la Organización Mundial de la Salud del 2010 comparativamente a los de 1999 del Manual de Laboratorio para el examen y procesamiento del semen humano en la detección de la infertilidad masculina”

**PROTOCOLO DE TESIS
PARA OBTENER EL GRADO DE MEDICO ESPECIALISTA EN
BIOLOGÍA DE LA REPRODUCCIÓN HUMANA**

**PRESENTA:
DRA. MIRIAM GUADALUPE SERRANO GARCÍA**

**ASESOR DE TESIS:
DRA. ROSARIO TAPIA SERRANO**
Directora del Instituto de Medicina Reproductiva y Andrología
Andróloga de la Unidad de Reproducción Humana HISPAREP
Profesora del Curso de Biología de la Reproducción Humana

**ASESOR ESTADÍSTICO:
MTO. CHIHARU MURATA**
Departamento de Metodología de la Investigación
Instituto Nacional de Pediatría
Profesor del curso de Metodología y Estadística AMMR



Universidad Nacional
Autónoma de México



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 esta 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.

Autorizaciones:

Dr. Gerardo Velázquez Cornejo

Jefe de Enseñanza de la Unidad de Reproducción Humana HISPAREP

Profesor Titular del Curso de Biología de la Reproducción Humana

UNAM

Hospital Español de México

Dr. Carlos Salazar López Ortiz

Director de la Unidad de Reproducción Humana HISPAREP

Profesor Adjunto del Curso de Biología de la Reproducción Humana

UNAM

Hospital Español de México

Dr. Sergio Téllez Velasco

Coordinador Médico de la Unidad de Reproducción Humana HISPAREP

Profesor del Curso de Biología de la Reproducción Humana

UNAM

Hospital Español de México

INDICE

INTRODUCCIÓN.....	4
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	5
HIPOTESIS	8
OBJETIVOS.....	8
JUSTIFICACIÓN	8
MARCO TEORICO	9
MATERIAL Y MÉTODOS	18
ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	23
RESULTADOS.....	24
DISCUSIÓN.....	28
CONCLUSIONES.....	30
BIBLIOGRAFÍA.....	31
APENDICE	33

INTRODUCCIÓN

La infertilidad es la incapacidad de una pareja para lograr una concepción después de un año de relaciones sexuales sin protección anticonceptiva.¹

La infertilidad es una enfermedad que afecta a muchas parejas en el mundo con una incidencia del 15 al 20%, la Organización Mundial de la Salud (OMS) informa que puede afectar a una de cada 5 a 6 parejas.¹

La distribución de cada uno de los factores causales de la infertilidad es: masculino del 25 al 30%, endocrino-ovárico del 20 al 30%, tuboperitoneal del 15 al 20%, uterino del 5 al 10%, cervical del 5 a 10%, y de causa desconocida del 5 al 10%.²

En parejas con infertilidad, el factor masculino contribuye de manera aislada hasta en 30% de los casos y en combinación con otro factor femenino hasta en 20%; de tal manera que las alteraciones en la capacidad reproductiva del varón pueden estar involucradas incluso en 50% de los casos.³

Una de las primeras y más sencillas formas de evaluar la capacidad reproductiva del varón es la práctica de un análisis de semen, conocida también como espermatobioscopía, espermograma, espermioograma o espermatoograma.⁴

El factor masculino juega un papel muy importante en la infertilidad de la pareja, por lo que la evaluación adecuada del análisis de semen mediante criterios vigentes y aplicables a nuestra población es fundamental.

Actualmente se utilizan los criterios del Manual de Laboratorio para el examen y procesamiento del semen humano de 2010 de la OMS que difieren de los de 1999 principalmente en los índices de normalidad de volumen, concentración de espermatozoides, movilidad y morfología.^{5,6}

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En el Manual de Laboratorio para el examen y procesamiento del semen humano de la OMS del 2010 se tomó como límite normal la percentil 5, a diferencia de los criterios de la OMS de 1999, en los que se tomaba como límite inferior de referencia valores mayores, por lo que la detección de infertilidad masculina se reduciría y los varones infértiles con patología no pasarían a valoración diagnóstica y tratamiento.

Pregunta de investigación:

- ¿Existe **patología no diagnosticada** al aplicar los criterios de normalidad del “Manual de Laboratorio para el examen y procesamiento del semen humano de 2010 de la OMS” en lugar de los criterios del “Manual de Laboratorio para el examen y procesamiento del semen humano de 1999 de la OMS” que se descartaría por falta de análisis secundario?
- ¿Cuál es el **diagnóstico etiológico** que se detecta con mayor frecuencia en el grupo de pacientes que cumplen los criterios de normalidad del “Manual de Laboratorio para el examen y procesamiento del semen humano de 2010 de la OMS”, pero que son anormales con los criterios del “Manual de Laboratorio para el examen y procesamiento del semen humano de 1999 de la OMS”?
- ¿Cuáles son los **índices del análisis de semen** que con mayor frecuencia cumplen el criterio de normalidad del “Manual de Laboratorio para el examen y procesamiento del semen humano de 2010 de la OMS”, pero que son anormales con el criterio del “Manual de Laboratorio para el examen y procesamiento del semen humano de 1999 de la OMS”?

HIPOTESIS

Los criterios de normalidad del “Manual de Laboratorio para el examen y procesamiento del semen humano de la OMS de 2010” con respecto a los de 1999 excluyen a un grupo de varones infértiles con patología, lo que condiciona que no se llegue a un diagnóstico y tratamiento integral.

OBJETIVOS

General:

Valorar el impacto del análisis de semen bajo los criterios del Manual de laboratorio para el examen y procesamiento del semen humano de la OMS de 2010 comparativamente a los del 1999 en la detección y diagnóstico de la infertilidad masculina.

Específicos:

- Determinar el porcentaje de la población infértil de nuestro estudio que se excluye con los actuales criterios de la OMS del 2010.
- Conocer los índices del análisis de semen que por los criterios del Manual de laboratorio para el examen y procesamiento del semen humano de la OMS de 2010 se excluyen con mayor frecuencia.
- Conocer la patología más frecuente en el grupo excluido.

JUSTIFICACIÓN

La detección inadecuada de factor masculino alterado puede condicionar un abordaje diagnóstico y terapéutico incompleto en el estudio de la pareja infértil. Por ejemplo, en el análisis de semen utilizando el Manual de laboratorio para el examen y procesamiento del semen humano de la OMS de 2010, se consideran normales la movilidad progresiva $\geq 32\%$ y la morfología normal $\geq 4\%$, en comparación con los criterios de la OMS de 1999, que considera normal la movilidad progresiva (a+b) $\geq 50\%$ y morfología normal $> 14\%$. Por lo tanto, los varones que se encuentran entre estos rangos, al estudiarse integralmente se les puede demostrar patología como causa de su infertilidad. El diagnóstico inadecuado de una enfermedad implica la ausencia de tratamiento que impacta en la tasa de éxito de la recuperación del potencial de fertilidad.

Con base en los criterios del Manual de laboratorio para el examen y procesamiento del semen humano de la OMS de 2010 se pueden descartar a varones infértiles con patología.

MARCO TEORICO

PANORAMA HISTORICO

La relación entre las características seminales y la capacidad fecundante de los varones, se empezó a estudiar alrededor de la década de los 50's por los doctores MacLeod y Gol en 1953, el estudio se realizó en varones con problemas para la concepción, ellos encontraron que la concentración, movilidad y morfología espermática tenían una relación directa con los resultados reproductivos.⁷

El semen es una combinación de los espermatozoides y el plasma seminal, que a su vez es una mezcla de las secreciones epididimarias y de glándulas accesorias como vesículas seminales, próstata y glándulas bulbouretrales, lo que nos da información sobre la espermatogénesis, la maduración espermática y la función de las glándulas accesorias.⁸

El análisis de semen es el estudio inicial básico en la evaluación de la fertilidad masculina. La Organización Mundial de la Salud sistematizó el análisis de semen a través de un "Manual para el procesamiento del semen humano" con el fin de poder dar herramientas para una homogenización de este examen en todos los laboratorios clínicos, andrológicos o de investigación en el mundo. La primera versión del manual fue publicada en 1980, la segunda en 1987, la tercera en 1992 y la cuarta en 1999. En el año 2010, la OMS elaboró la última y 5ª edición, en esta versión, entre otros aspectos, se revisó los valores de referencia, el algoritmo para los diagnósticos y la interpretación clínica de estos diagnósticos.^{5,6}

Hasta el año 2010, en todos los laboratorios de Andrología, así como los de reproducción asistida, se trabajaba conforme a los criterios de la OMS de 1999⁶. El manual se basó en el estudio de poblaciones multicéntricas de hombres fértiles sanos de varios investigadores con una gran experiencia clínica que conjuntaron un grupo de trabajo para determinar los índices de normalidad, sin embargo, no se había estandarizado los métodos de trabajo ni implantado los sistemas de calidad correspondientes. Si bien, cuando se establecieron los criterios de la OMS de 1999 se consideraron útiles, al pasar el tiempo, se hizo indispensable la actualización de los mismos.⁹

CRITERIOS DE MANUAL PARA EL EXAMEN Y PROCESAMIENTO DEL SEMEN HUMANO, OMS 1999.⁶

En el manual publicado en 1999, los índices evaluados con sus criterios de normalidad son los que se observan en la Tabla 1:

Tabla 1 . Parámetros del Manual para el examen y procesamiento del semen humano de la OMS 1999.

Parámetro seminal	Valor inferior de referencia
Volumen	≥2.0 mililitros
pH	≥7.2
Concentración	≥20 millones de espermatozoides por mililitro
Número total de espermatozoides	≥40 millones de espermatozoides por eyaculado
Movilidad	≥50% a+b de los espermatozoides del eyaculado ≥25% a de los espermatozoides del eyaculado
Vitalidad	≥75% vivos de los espermatozoides del eyaculado
Morfología	≥15% formas normales

En este manual los espermatozoides se clasifican en 4 categorías en función de la movilidad:

- tipo a (móviles progresivos rápidos),
- tipo b (móviles progresivos lentos),
- tipo c (móviles no progresivos) y
- tipo d (inmóviles).

Una de las principales limitaciones de esta clasificación es que se reconoció que el estudio de la movilidad progresiva espermática (espermatozoides tipo a y b), así como el de la morfología, aparte de ser subjetivos no estaban sujetos a ningún protocolo bien estandarizado entre los laboratorios. Sin embargo, los valores obtenidos para la concentración espermática y la movilidad progresiva total (a+b) sí se consideraron aceptables, puesto que podían medirse de manera reproducible en la mayoría de los centros.¹⁰

Con respecto al criterio de morfología espermática, los datos obtenidos en centros con programas de reproducción asistida sugirieron que valores de morfología por debajo del 15% están relacionados con una disminución de la tasa de fecundación en FIV, por lo que este fue el valor utilizado en esta edición del Manual para el examen y procesamiento del semen humano.

En cuanto a la nomenclatura, los términos utilizados para expresar valores del análisis de semen por debajo de los valores de referencia son:

- ASTENOZOOSPERMIA: móviles progresivos < 50% a+b ó <25% a
- OLIGOZOOSPERMIA: concentración < 20 millones/ml
- TERATOZOOSPERMIA: morfología < 15% formas normales
- NECROZOOSPERMIA: vitalidad < 75 %
- CRIPTOZOOSPERMIA: ausencia de espermatozoides en la muestra de eyaculado en su análisis inicial, y presencia de espermatozoides tras la centrifugación.
- AZOOSPERMIA: ausencia de espermatozoides en la muestra de eyaculado en su análisis inicial y ausencia de espermatozoides tras la centrifugación. Concentración = 0.
- ASPERMIA: ausencia de eyaculado. Volumen = 0.

En base a la clasificación seminal del varón, su historia clínica y su exploración física (así como cualquier otra información adicional) se podría dar el diagnóstico del varón atendiendo a un diagrama que recoge diferentes situaciones en cuanto a la concentración espermática, desde muestras con azoospermia, criptozoospermia u oligozoospermia. Cabe destacar que en el manual de 1999 se utiliza una subclasificación de las distintas alteraciones seminales (oligo-, asteno-, terato-, necrozoospermia) en grados que van de leve a grave pasando por moderado.

Existen agrupaciones semiológicas de esta nomenclatura que permiten orientar el protocolo diagnóstico y terapéutico de la infertilidad masculina: ¹¹

1. Oligoastenoteratozoospermia
2. Oligozoospermia severa y Azoospermia
3. Hipospermia con o sin otras alteraciones

CRITERIOS DE MANUAL PARA EL EXAMEN Y PROCESAMIENTO DEL SEMEN HUMANO, OMS 2010.⁵

En esta edición se revisan y establecen los nuevos valores de referencia con los que se trabaja actualmente (ver Tabla 2).

Tabla 2 . Parámetros del Manual para el examen y procesamiento del semen humano de la OMS 2010.

Parámetro seminal	Valor inferior de referencia
Volumen	≥1.5 mililitros
pH	≥7.2
Concentración	≥15 millones de espermatozoides por mililitro
Número total de espermatozoides	≥39 millones de espermatozoides por eyaculado
Movilidad	≥32% a+b de los espermatozoides del eyaculado
Vitalidad	≥58% vivos de los espermatozoides del eyaculado
Morfología	≥4% formas normales

Para definir los criterios de normalidad en este Manual se analizaron las muestras de semen de unos 4500 varones de 14 países y 4 continentes, divididos en 3 grandes grupos: varones fértiles, varones de fertilidad desconocida y varones normozoospermicos según el manual de 1999.

En un grupo de 1953 varones cuyas parejas habían conseguido gestación en un plazo ≤ 12 meses se escogió como grupo control para establecer los valores de referencia seminales.

Todos los laboratorios que participaron en el estudio obtuvieron los datos utilizando métodos estandarizados de análisis seminal.⁶

Como en dicho manual se ofrecen diferentes métodos para la determinación del volumen, la concentración espermática y la tinción morfológica, el método empleado en cada laboratorio se tomó en cuenta a la hora de valorar los resultados. Además, en muchos laboratorios se implantaron con retraso controles de calidad externos e internos, por lo que los datos se revisaron para calcular la distribución de referencia teniendo en cuenta este hecho.¹²

Para el estudio se utilizó una única muestra de semen eyaculado por varón, que fue recogida con un periodo de abstinencia sexual de 2 a 7 días. La concentración se midió en la mayoría de los casos empleando el hemocitómetro de Neubauer mejorado, y, respecto a la movilidad, se recogieron datos sobre movilidad total y movilidad progresiva.^{6,13}

Los datos de morfología se tuvieron en cuenta sólo de aquellos centros que utilizaron el criterio estricto de Tygerberg⁶, y para la vitalidad (analizada por tinción eosina-nigrosina), el número de muestras estudiadas fue significativamente menor que para el resto de los parámetros seminales (sólo aportaron datos 2 centros).

La ventaja de tener estandarizados los protocolos de trabajo es que se ha minimizado el error analítico y los valores presentados se consideran representativos de las características seminales de un varón fértil.

Tras 11 años desde la edición de 1999⁶, se hizo cada vez más necesaria una revisión y actualización de los valores de referencia y los protocolos de trabajo establecidos, de manera que la nueva edición online del Manual OMS de 2010 presenta un nivel de detalle mucho más elevado en cuanto al análisis seminal: soluciones de trabajo, procedimientos, cálculos e interpretación de los resultados. Además recomienda usar un método concreto en aquellos casos en que exista más de una posibilidad o técnica de análisis.

La 5ª edición del Manual queda dividida en:

- Análisis de semen
- técnicas estándar
- tests opcionales
- tests de investigación
- Preparación de semen
- Control de calidad

Existen algunos cambios en cuanto al diagnóstico de las muestras, de modo que aunque se mantiene la nomenclatura, se han producido algunas modificaciones:

- TERATOZOOSPERMIA: Formas normales por criterio estricto (Tygerberg) < 4 %
- ASTENOZOOSPERMIA: Móviles progresivos < 32 % (no se tiene en cuenta el total de móviles (% PR+NP) aunque esté por debajo del valor de referencia).
- OLIGOZOOSPERMIA: Número total de espermatozoides < 39 millones. La OMS prefiere este parámetro antes que la concentración de la muestra, que era el parámetro de elección en el manual de 1999.
- NECROZOOSPERMIA: Vitalidad < 58 % y porcentaje de espermatozoides inmóviles muy elevado. Este segundo criterio es arbitrario ya que la OMS no indica un número concreto, pero sí que haya también muchos
- inmóviles. De esta manera se evitan falsas necrozoospermias que alarmen injustificadamente.
- CRIPTOZOOSPERMIA/AZOOSPERMIA: No hay cambios respecto a 1999.

PRINCIPALES DIFERENCIAS ENTRE CRITERIOS DE 1999 Y 2010^{5,6}

Dentro de este aspecto, los principales cambios reflejados en la 5ª edición se muestran en la Tabla 3 y en especial en los siguientes índices:

a) un nuevo protocolo de trabajo a la hora de realizar el recuento de la concentración espermática. Se han modificado las diluciones de semen recomendadas y las áreas de la cámara de recuento necesarias para establecer el número de espermatozoides (concentración) con objeto de poder contar 200 espermatozoides por replicado. Se hace mayor hincapié en reducir los errores de muestreo, dando un mayor peso al volumen de la muestra (que antes no era tan relevante) que debe ser medido con precisión utilizando el método recomendado por la OMS b) respecto al diagnóstico de azoospermia, se profundiza en el protocolo de trabajo a seguir con este tipo de muestras en las que no se encuentran espermatozoides en el eyaculado, diferenciando entre la necesidad de obtener un valor de concentración y/o movilidad preciso o centrifugar la muestra para aumentar la probabilidad de encontrar espermatozoides tras el lavado.

c) se recogen cambios muy significativos en las categorías de movilidad espermática. Se recomienda a partir de ahora diferenciar los espermatozoides únicamente según 3 categorías: móviles progresivos (PM) (uniendo las anteriores categorías a y b), móviles no progresivos (NP) (la anterior categoría c) e inmóviles (IM) (como categoría previa d).

d) en esta edición se recoge con mayor detalle el análisis de la morfología, y se incluyen fotos de espermatozoides considerados normales y espermatozoides con una o varias anomalías morfológicas, así como explicaciones precisas para mejorar la formación de los técnicos en el estudio de dicho parámetro seminal.

Por otra parte, cuenta con un capítulo sobre criopreservación de semen ampliado e incluido en el apartado de preparación de semen; así como un capítulo entero dedicado a los controles de calidad, que aparte de novedoso supone una recomendación de la OMS para tener garantía de calidad en nuestros laboratorios. Incluye tanto el control de calidad externo como el interno.

VENTAJAS Y DESVENTAJAS DE LA NUEVA CLASIFICACIÓN OMS 2010

Algunos investigadores identifican principalmente algunas situaciones de conflicto⁹:

1. Cambio del concepto de oligozoospermia. La OMS de 1999 asignaba este diagnóstico a aquellas muestras con concentraciones por debajo del valor de referencia de dicho parámetro (20 millones/ml). Sin embargo, se ha hecho evidente que la propia concentración depende del volumen final de la muestra, por lo que en el Manual de 2010 se vincula preferentemente el diagnóstico de oligozoospermia al número total de espermatozoides, siempre que éste se encuentre por debajo de los 39 millones. Esto ha supuesto una mejora en la valoración de dicho parámetro.

2. Cambio en las categorías de movilidad espermática. Dado que la antigua categoría “a” del Manual de 1999 era difícil de justificar cuando el recuento de movilidad de una muestra se realizaba sin un sistema computarizado, y que realmente se observó que la información relevante de este parámetro se encontraba en el nº total de móviles progresivos (a+b), se han modificado las categorías de movilidad espermática que ahora recomiendan diferenciar los espermatozoides según 3 tipos:

- móviles progresivos (PM),
- móviles no progresivos (NP) e
- inmóviles (IM).

Algunos centros consideran ventajosa la eliminación de dicha categoría.

3. Disminución del porcentaje de formas normales en la morfología. Es bien sabido que este parámetro es, no sólo el más subjetivo del análisis seminal sino el que mayor controversia ha suscitado a efectos de indicar uno u otro tipo de tratamiento en las clínicas de reproducción asistida. Se han publicado numerosos artículos en defensa o detrimento de la importancia de la morfología en muchos de los aspectos clave de estos tratamientos: tasa de gestación, tasa de implantación, éxito en la fecundación, etc.

De cualquier modo, siempre ha sido objeto de debate, no sólo dentro del laboratorio de andrología y FIV, sino entre estos departamentos y los clínicos, pues, salvo casos extremos de morfologías con elevadas anomalías, se ha hecho difícil unificar los criterios de valoración morfológica de las muestras, incluso realizando los correspondientes controles de calidad tanto internos como externos.

4. La vitalidad espermática y la necrozoospermia. Parece que este parámetro, que además la OMS no incluye como “de obligatorio estudio” en el análisis de semen sino como algo muy recomendable, toma fuerza en esta nueva edición. Su vinculación con el porcentaje de espermatozoides inmóviles, sin que aparezca establecido un valor exacto a partir del cual diagnosticar una necrozoospermia, hace que sea fijado de manera individualizada por cada grupo

de trabajo en función de la metodología empleada en el centro y la información que espera obtener con dicho diagnóstico. Es bien sabido que el estudio de la vitalidad resulta esencial en aquellos casos en que nos encontremos con un porcentaje de espermatozoides inmóviles por encima del 50%. No es lo mismo tener un porcentaje de espermatozoides inmóviles elevado pero que estén vivos tras test de tinción (que orientaría a posibles defectos estructurales de la cola), que un elevado porcentaje de inmóviles y además muertos (más relacionado con patología del epidídimo).

5. El hecho de que hayan desaparecido los “adjetivos” de leve, moderado y grave hace que los diagnósticos de las muestras con alteraciones queden incompletos y se obligue a tener en cuenta los valores numéricos de volumen, concentración, movilidad y morfología para poder hacernos una idea real del estado de la muestra. Ya que en función del número de millones de móviles progresivos determinaremos el tipo de tratamiento a realizar en una pareja, no será lo mismo un varón con alteraciones leves, que en algunos casos permitiría realizar técnicas de inseminación artificial, que otro varón con alteraciones graves que serían clara indicación de FIV o incluso ICSI.

6. Para finalizar, quizás el aspecto que más puede haber llamado la atención es la diferencia entre 1999 y 2010 de un varón con un análisis de semen con sus parámetros dentro de los valores de referencia en cada caso. Veamos las dos posibles situaciones. Observamos que el cambio en cuanto al número de millones de móviles progresivos se ve reducido en un 64% (o un 40% si utilizamos el criterio de espermatozoides totales ahora recomendado), respecto al que se obtenía para un varón con una muestra de semen con los valores límite de referencia en 1999. El cambio en este aspecto podría resultar más problemático a nivel de consulta clínica, ya que varones ahora diagnosticados como normales en nuestros centros pueden recibir la recomendación de someterse a un ciclo de IAH o incluso de FIV. Evidentemente, cada centro debe decidir si cambia sus criterios o bien si hace el esfuerzo de explicar a los pacientes que con los parámetros de referencia actualmente aceptados se asume la posibilidad de que, aun siendo normales, pueden indicar un determinado tratamiento de reproducción asistida.

En un estudio realizado por Espinoza y Sarabia para discutir los nuevos límites inferiores de los parámetros seminales, se encontró que el 81% de los investigadores latino americanos creen que el nuevo manual estandariza mejor la concentración espermática, un 96% está de acuerdo con la nueva subclasificación en la motilidad espermática en progresiva (A), no progresiva (B) e inmóviles (C). El 68% estima que el mejor instrumental de recuento es la cámara de Neubauer. Respecto a los controles de calidad solo el 18% realiza controles de calidad externa. El 100% de los investigadores estima conveniente realizar continuos talleres de estandarización.^{14-15.}

MATERIAL Y MÉTODOS

Tipo de estudio

Se realizó un estudio descriptivo, observacional y transversal para conocer la aplicabilidad en la población mexicana de los criterios de la OMS del 2010 con respecto a los del 1999 del Manual de Laboratorio para el examen y procesamiento del semen humano en la detección de la infertilidad masculina, utilizando como estándar de referencia el hallazgo de patología real en el análisis secundario de estudios diagnósticos completos.

Universo de estudio

Se analizaron todos los expedientes con diagnóstico de infertilidad masculina del Instituto de Medicina Reproductiva y Andrología, desde el primero de enero de 2009 al 31 de diciembre de 2011 con análisis de semen anormal en cualquiera de los índices de acuerdo a los criterios de la OMS de 1999.

Tamaño de muestra

Se revisaron 394 expedientes de pacientes que acudieron al Instituto de Medicina Reproductiva y Andrología del primero de enero de 2009 al 31 de diciembre de 2011.

Definiciones operativas

Infertilidad. Es una enfermedad, definida por la falla para lograr el embarazo después de 12 meses de relaciones sexuales sin protección anticonceptiva. La evaluación y tratamiento se puede justificar basados en la historia médica y hallazgos físicos después de 6 meses en mujeres mayores de 35 años.

Infertilidad Primaria. Es aquella en la que nunca se ha logrado concebir.

Infertilidad Secundaria. Es la dificultad de concebir después de haber presentado un embarazo.

Criterios de normalidad de acuerdo al Manual de Laboratorio para el examen y procesamiento del semen humano en la detección de la infertilidad masculina de la OMS del 2010. (ver Tabla 1)

Criterios de normalidad de acuerdo al Manual de Laboratorio para el examen y procesamiento del semen humano en la detección de la infertilidad masculina de la OMS de 1999. (ver Tabla 2)

Evaluación complementaria. De acuerdo al estudio clínico y anormalidad en el semen se realizaron: espermocultivo general, para mycoplasma y Ac IgG para Chlamydia trachomatis, determinaciones hormonales en suero de FSH, LH, TSH, PRL, estradiol y testosterona, ultrasonido escrotal y/o transrectal, cariotipo, búsqueda de microdeleciones del cromosoma Y, biopsia testicular, búsqueda de anticuerpos antiesperma y resonancia magnética de cráneo.

Prevalencia: Proporción de personas afectadas con una enfermedad particular en un determinado tiempo. También podría definirse como la probabilidad de encontrar la enfermedad en una población en cualquier período de tiempo. Es decir, los casos anteriores más los casos nuevos.

Tabla 3 . Principales diferencias entre el Manual para el examen y procesamiento del semen humano, OMS 1999 y el de 2010

Parámetro seminal	OMS 1999	OMS 2010
Volumen en mL	≥ 2.0	≥ 1.5
Concentración de espermatozoides /mL	≥ 20 millones	≥ 15 millones
Numero total de espermatozoides / eyaculado	≥ 40 millones	≥ 39 millones
Movilidad (%)	≥ 50 a+b de los espermatozoides por ml ≥ 25 a de los espermatozoides por ml	≥ 32 de los espermatozoides móviles progresivos por ml
Vitalidad (%)	≥ 75 vivos de los espermatozoides del eyaculado	≥ 58 vivos de los espermatozoides del eyaculado
Morfología (%)	≥ 15 formas normales	≥ 4 formas normales

VARIABLES

Tabla 4 Variables					
Variable	Definición Conceptual	Definición Operacional	Tipo de variable	Escala de variable	Unidad de medición
Nombre del paciente	Apellido paterno: apellido de la familia del paciente tomado de lado del padre. Apellido materno: apellido de la familia del paciente tomado de lado de la madre. Nombre(s)Nombre de pila del paciente.	Registro del nombre del paciente en el expediente clínico.	Cualitativa	Nominal	Apellido paterno/apellido materno/Nombre(s)
Número de expediente	Número asignado por archivo clínico que identifica al paciente en forma individual	Número que aparece en la portada del expediente clínico del paciente	Cualitativa	Nominal	Número
Edad:	Tiempo transcurrido desde el nacimiento y el ingreso hospitalario	Diferencia de la fecha de nacimiento y fecha de diagnóstico registrados en el expediente clínico.	Cuantitativa	Continua	Meses
Sexo	Fenotipo genérico	Registro de sexo en expediente clínico.	Cualitativa	Nominal	<ul style="list-style-type: none"> • Masculino • Femenino
Infertilidad	Es una enfermedad, definida por la falla para lograr el embarazo después de 12 meses de relaciones sexuales sin protección anticonceptiva. La evaluación y tratamiento se puede justificar basados en la historia médica y hallazgos físicos después de 6 meses en mujeres mayores de 35 años.	Registro de antecedentes en expediente clínico	Cualitativa	Nominal	<ul style="list-style-type: none"> • Primaria • Secundaria
Tiempo de evolución de la infertilidad	Tiempo transcurrido entre el deseo de la fertilidad y el inicio de estudio.	Registro de antecedentes en expediente clínico	Cuantitativa	Continua	Años
Índice Volumen excluido	Volumen del eyaculado en rango de 1.5 a 1.9 ml	Registro de antecedentes en expediente clínico	Cualitativa	Nominal	<ul style="list-style-type: none"> • Si • No
Índice Concentración excluido	Concentración espermática por mililitro en rango de 15 a 19.9 millones/mL	Registro de antecedentes en expediente clínico	Cualitativa	Nominal	<ul style="list-style-type: none"> • Si • No
Índice Numero total de espermatozoides excluido	Número total de espermatozoides por eyaculado en rango de 39 a 39.9 millones/ eyaculado	Registro de antecedentes en expediente clínico	Cualitativa	Nominal	<ul style="list-style-type: none"> • Si • No
Índice Movilidad progresiva excluido	Movilidad progresiva en rango de 32 a 49%	Registro de antecedentes en expediente clínico	Cualitativa	Nominal	<ul style="list-style-type: none"> • Si • No
Índice Vitalidad excluido	Vitalidad de los espermatozoides en rango de 58 a 74%	Registro de antecedentes en expediente clínico	Cualitativa	Nominal	<ul style="list-style-type: none"> • Si • No
Índice Morfología excluido	Morfología normal en rango de 4-14% utilizando criterios estrictos de Kruger	Registro de antecedentes en expediente clínico	Cualitativa	Nominal	<ul style="list-style-type: none"> • Si • No
Combinación de índices seminales excluidos	Combinación de índices normales del análisis de semen en base a criterios de la OMS 2010, pero anormales para OMS 1999.	Registro de expediente clínico	Cualitativa	Nominal	<ul style="list-style-type: none"> • O (concentración-oligozoospermia) • A (movilidad-astenozoospermia) • T (morfología-teratozoospermia) • N (vitalidad-necrozoospermia) • H (volumen-

					<ul style="list-style-type: none"> hipospermia) • OAT • OA • OT • AT • NO • NA • NT • HO • HT • HA • NOT • NAT • NOA • NHA • NHT • NHO • NOAT • HOAT • NHOAT
Diagnóstico etiológico	Etiología de la alteración del análisis de semen después del estudio clínico, de laboratorio y gabinete integral.	Registro de expediente clínico	Cualitativa	Categorías abiertas para los resultados obtenidos	<ul style="list-style-type: none"> • Epididimitis • Epididimitis Infecciosa • Varicocele • Hiperprolactinemia • Hipotiroidismo • Hiperestrogenismo • Hipoandrogenismo • Falla testicular primaria • Eyaculación retrógrada • Malformación congénita de conductos deferentes y/o vesículas seminales • Síndrome de Cilio inmóvil

Criterios de inclusión

- 1) Pacientes con Infertilidad.
- 2) Tener una análisis de semen anormal en alguno de sus índices en base a los criterios del Manual de Laboratorio para el examen y procesamiento del semen humano en la detección de la infertilidad masculina de 1999 y con análisis de semen normal por los criterios del 2010.
- 3) Tener protocolo de estudio diagnóstico y tratamiento completo.

Criterios de exclusión

- 1) Pacientes con protocolo de estudio incompleto.
- 2) Pacientes con análisis de semen normal tanto para los criterios del Manual de Laboratorio para el examen y procesamiento del semen humano en la detección de la infertilidad masculina de 1999, como para los del 2010.
- 3) Pacientes con análisis de semen anormal tanto para los criterios del Manual de Laboratorio para el examen y procesamiento del semen humano en la detección de la infertilidad masculina de 1999, como para los del 2010.
- 4) Pacientes que no completaron tratamiento.

Descripción del estudio

Se revisaron 394 expedientes de pacientes que acudieron al Instituto de Medicina Reproductiva y Andrología desde el primero de enero de 2009 al 31 de diciembre de 2011 y se seleccionaron a 363 pacientes con infertilidad. De este grupo, 280 pacientes presentaban índices alterados en el análisis de semen de acuerdo al “Manual de Laboratorio para el examen y procesamiento del semen humano en la detección de la infertilidad masculina de la OMS de 1999” y con índices normales por criterios del 2010, finalmente, de este grupo, solo 134 pacientes los cuales tenían protocolo de estudio y tratamiento completo.

Para la recolección de los datos de cada expediente se empleó una ficha que guarda relación con las variables en estudio. (apéndice 1)

La ficha constó de tres partes:

En la primera parte se registraron los datos de identificación de la paciente: nombre, apellido, edad, tipo de infertilidad y años de infertilidad.

En la segunda parte se registraron los hallazgos por análisis seminal.

En la tercera parte se registró el diagnóstico posterior al estudio clínico, análisis de laboratorio y gabinete complementarios.

Se realizó una base de datos electrónica de acuerdo a los datos de la ficha de recolección en el programa Excel 2011.

Se realizó análisis estadístico de los datos.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Para el análisis de los resultados se utilizó el programa JMP versión 2009, se empleó estadística descriptiva, las variables demográficas continuas se describirán con medidas de tendencia central y dispersión (media y desviación estándar), las variables nominales se reportaran con frecuencia y porcentajes.

RESULTADOS

De todos los expedientes revisados, 363 pacientes cursaban con infertilidad, de estos 280 pacientes (77.13%) presentaban un análisis de semen anormal por los criterios de la OMS de 1999 y análisis de semen normal por los criterios de la OMS de 2010. Ochenta y tres pacientes fueron anormales por ambos criterios.

De los 280 pacientes que se revisaron sus expedientes, 134 tenían un protocolo de estudio diagnóstico y terapéutico completo.

Como el estandar de referencia en nuestro estudio fue el diagnóstico etiológico y tratamiento, se excluyeron 146 pacientes que no completaron el estudio.

1. Características demográficas.

Para el análisis se incluyó a un total de 134 pacientes con infertilidad. Los datos demográficos de edad y años de infertilidad se muestran en la tabla 5. También el porcentaje del tipo de infertilidad se muestran en la tabla 6, la cual nos muestra que la infertilidad primaria es la más frecuente (74.6%).

Tabla 5 Características demográficas

	N	Mínimo	Máximo	Media	DS
Edad	134	26	61	38	5.9
Años de infertilidad	134	1	10	2.6	1.98

Tabla 6 Tipo de infertilidad

	Frecuencia	%
Infertilidad primaria	100	74.6
Infertilidad secundaria	34	25.4
Total	134	100

2. Los resultados de la prevalencia de enfermedad en el grupo de pacientes con análisis anormal por los criterios de 1999 y normal por los criterios del 2010 se muestran en la tabla 7.

Tabla 7 Prevalencia de Enfermedad		
	No.	%
Etiología diagnosticada	129	96.3
Sanos	5	3.7
Total	134	100

3. Los resultados de la prevalencia de la etiología en el grupo de pacientes con análisis anormal por los criterios de 1999 y normal por los criterios del 2010 se muestran en la tabla 8.

Tabla 8 Prevalencia por Etiología (N=134)		
Etiología diagnosticada	No.	%
EPIDIDIMITIS	50	37.3
EPIDIDIMITIS INFECCIOSA	53	39.5
VARICOCELE	55	41
HIPERPROLACTINEMIA	19	14.1
HIPERESTROGENISMO	26	19.4
HIPOTIROIDISMO	8	6
HIPOANDROGENISMO	3	2.2
FALLA TESTICULAR PRIMARIA	1	0.7
SINDROME CICLIO INMOVIL	2	1.5
EYACULACIÓN RETROGRADA	2	1.5
MALFORMACIONES CONGÉNITAS DE CONDUCTOS DEFERENTES Y/O VESICULAS SEMINALES.	1	0.7

Como se observa, si el grupo se hubiese analizado por los criterios del 2010 se hubiese excluido el 96.3% de los pacientes. Por otra parte como se observa en la tabla 8, las patologías más frecuentes fueron varicocele, procesos inflamatorios y epididimitis infecciosa.

4. La frecuencia de los índices anormales del análisis de semen por los criterios de la OMS de 1999 y normales para 2010 se muestran en la tabla 9.

Tabla 9 . Frecuencia de los índices anormales en el análisis de semen por los criterios de 1999 (N=134)		
Índice	No.	%
Volumen	30	22.38
Concentración de espermatozoides por ml	32	23.88
Numero total de espermatozoides	0	0
Movilidad	95	70.89
Vitalidad	48	35.82
Morfología normal	115	85.84

5. La frecuencia de las alteraciones de semen por diagnóstico de laboratorio de acuerdo a los criterios de 1999 se muestran en la tabla 10 y 11.

Tabla 10 . Frecuencia de diagnóstico de laboratorio con un solo índice alterado (N=34)		
Índice	No.	%
O	0	0
A	8	5.97
T	24	17.91
N	0	0
H	2	1.49
O: oligozoospermia, A: astenoospermia, T: teratoospermia, N: necrozoospermia, H: hipospermia		

Tabla 10 . Frecuencia de diagnóstico de laboratorio con índices anormales asociados (N=34)

Índice	No.	%
OAT	4	2.98
OA	0	0
OT	2	1.49
AT	31	23.13
ON	0	0
AN	1	0.74
TN	0	0
OTN	2	1.49
ATN	21	15.67
OAN	0	0
OATN	11	8.20
HO		
HO	0	0
HA	4	2.98
HT	7	5.22
HOAT	4	2.98
HON	1	0.74
HAN	3	2.23
HTN	1	0.74
HOATN	8	5.97
TOTAL	134	100%
O: oligozoospermia, A: astenoospermia, T: teratoospermia, N: necroospermia, H: hipospermia		

Como se observa en las tablas 10 y 11, la frecuencia del índice único alterado en el análisis de semen es del 25.3% y en alteraciones asociadas destacamos dos grupos, en el primero se agrupan OATN que corresponden al 53.7%, en el segundo grupo tenemos la hipospermia como denominador común asociado a otras alteraciones HOATN que corresponden al 20.8%.

DISCUSION

El análisis de semen es la piedra angular en la detección de posible patología en los pacientes con infertilidad. Por lo tanto, la OMS sistematizó el análisis a través de cinco ediciones del “Manual de Laboratorio para el examen y procesamiento del semen humano en la detección de la infertilidad masculina” desde 1980 hasta la última versión del 2010.

Existen diferencias entre los puntos de corte de los dos últimos manuales, debido a que en el manual de la OMS de 2010 se tomaron los límites inferiores de normalidad en la percentil 5 de una población fértil, desde nuestro punto de vista al aplicarse estos nuevos criterios en una población infértil, excluyen a pacientes con etiología, además esta población puede recuperar su potencial de fertilidad.

Nuestro estudio demostró que de los 280 pacientes con análisis de semen anormal por los criterios de la OMS 2009, solo el 22.9% coincidió con los criterios de la OMS del 2010, lo que nos indica que el 77.1% se consideró normal. Si los clínicos no tienen la agudeza para detectar patología, se excluiría para estudio integral de factor masculino.

Por otra parte, tenemos que enfatizar que de la población que se excluyó por los criterios del 2010, cuarenta y cuatro pacientes fueron estudiados, diagnosticados y tratados integralmente y se demostró etiología en el 96% de los pacientes, y de estas, las más frecuentes fueron varicocele, epididimitis infecciosa e inflamatoria, patologías que al ser diagnosticadas y tratadas tuvieron un buen pronóstico en la recuperación del potencial de fertilidad.

En cuanto a los índices del análisis de semen que más impactaron en nuestro estudio por los criterios de la OMS de 1999, fue la morfología en un 85.8% y la movilidad en un 70.9%, estos índices, son los que más se relacionan con patología epididimaria, varicocele y algunas endocrinopatías como hiperestrogenismo e hiperandrogenismo, como se ha publicado en la literatura¹⁶. Sin embargo, por los criterios de la OMS del 2010 se hubiesen diagnosticado como normales desde el punto de vista de laboratorio.

Por otra parte, tenemos que destacar que solo el 3.7% de nuestra población se consideró potencialmente fértil a pesar de que tenían un semen anormal inicial (OMS 1999), esto nos indica que no podemos utilizar estos nuevos criterios como tamizaje en una población infértil, y creemos que la percentil 25 debería ser el límite inferior normal para una mejor detección. Este límite está más en relación con los criterios de la OMS de 1999.

Además, observamos que hay asociaciones de los índices anormales del semen y de estas destacamos tres grupos, el primero es Oligo-Asteno-Terato-Necrozoospermia en un 53.7%, el segundo es Hipospermia con uno o más índices alterados en un 20.8% y el tercer grupo correspondería a un índice alterado único en el 25.3%, lo que marca que estas asociaciones se encuentran en los pacientes con infertilidad masculina por etiología inflamatoria, infecciosa y varicocele. Pero también pueden estar asociadas con endocrinopatías, falla testicular evolutiva, malformaciones de glándulas accesorias, síndrome de ciclo inmóvil, etc.

Es importante hacer una consideración sobre la morfología espermática por los criterios de Tygerberg cuyo rango normal bajo es del 4% (OMS 2010), en comparación con el 15% por los criterios de Kruger (OMS 1999), este autor tomaba el 4% como punto de corte para pasar a programa de reproducción asistida por la técnica de ICSI. Esto nos alerta ya que en nuestro estudio, hay una ventana del 4 al 15% que se consideraron normales, sin embargo, presentaban patología. La patología inflamatoria e infecciosa pueden impactar negativamente en los resultados de las técnicas de reproducción asistida para el logro de embarazo¹⁷. Por otra parte, en los criterios de Tygerberg, la presencia de vacuolas es la única alteración que se ha relacionado con resultados negativos en las técnicas de reproducción asistida.¹⁸

El análisis de semen valora la integridad funcional del eje hipotálamo – hipófisis - testículo y la integridad anatómica y funcional de los conductos excretores y glándulas accesorias (vesículas seminales, próstata y glándulas bulbouretrales), por esa razón es el estudio inicial y básico de laboratorio en la evaluación del varón infértil. Tomando en cuenta nuestro estudio, tenemos que reconsiderar, la aplicabilidad del “Manual de Laboratorio para el examen y procesamiento del semen humano en la detección de la infertilidad masculina de la OMS del 2010” ya que excluyó en la fase de detección al 77.1 % de los pacientes.

CONCLUSIONES

La aplicabilidad de los criterios del “Manual de Laboratorio para el examen y procesamiento del semen humano de la OMS del 2010” se tiene que reconsiderar, ya que en la fase de detección se excluyen el 77.1% de los pacientes, comparativamente a los criterios de 1999.

En el 47.85% de la población estudiada, diagnosticada y tratada integralmente, el 96.3% de los pacientes que tenían normalidad con los criterios del Manual de la OMS del 2010, demostró patología y solo el 3.7% era potencialmente fértil.

En este grupo la alteración mas frecuente fue la asociación de OATN con el 53.7% y de estas la patología mas frecuente fue el varicocele en 41%, inflamatoria en 39% e infecciosa en 37%.

Finalmente por todo lo anterior considero que el varón infértil debe ser estudiado integralmente y no determinar un diagnóstico y pronóstico a través de un análisis de semen.

BIBLIOGRAFIA

1. Bentley GR, Mascie-Taylor CGN (eds.). Infertility in the modern world: present and future prospects. Cambridge: Cambridge University Press 2000:1-13.
2. Belem AH, y Jacobs HS. Infertility. En: Balem AH, y Jacobs HS. Infertility in practice. Second Edition. London, Churchill Livingstone, 2003: 3-12.
3. Honig SC, Lipshultz LI, Jarow J. Significant medical pathology uncovered by a comprehensive male infertility evaluation. *Fertil Steril* 1994;62:1028-1034.
4. Sharlip ID, et al. Best practice policies for male infertility. *Fertil Steril* 2002;77:873.
5. World Health Organization (WHO) *Laboratory manual for the examination and processing of human semen*. 5th Edition. Geneva, World Health Organization, 2010.
6. World Health Organization (WHO) *Laboratory manual for the examination and processing of human semen and sperm-cervical mucus interaction*. 4th Ed. Cambridge, University Press, 1999.
7. MacLeod, J. and Gold, R. Z. The male factor in fertility and infertility. VI. Semen quality and certain other factors in relation to ease of conception. *Fertil Steril* 1953; 4:10- 33.
8. Aitken, R. J. Whither must spermatozoa wander? The future of laboratory seminology. *Asian J. Androl* 2010; 12:99- 103.
9. González C. Pacheco A. Implementación de los nuevos criterios de la OMS en la Práctica clínica. *Rev Asoc Est Biol Rep* 2011; 16: 4-9.
10. Cooper TG, Neuwinger J, Bahrs S, Nieschlag E. Internal quality control of semen analysis. *Fertil Steril* 1992; 58:172-178.
11. Tapia SR. Una visión actual de la infertilidad masculina. *Rev AMMR* 2012; 4:103-109.
12. Castilla JA, Alvarez C, Aguilar J, González- Varea C, Gonzalvo MC, Martínez L. Influence of analytical and biological variation on the clinical interpretation of seminal parameters. *Hum Reprod* 2006; 21:847-851.
13. Cooper TG, Yeung CH. Computer-aided evaluation of assessment of “grade a” spermatozoa by experienced technicians. *Fertil Steril* 2006; 85:220-224.
14. Espinoza NO y Sarabia L. Evaluación y estandarización de la calidad del espermograma: nuevos límites inferiores de referencia. *Int J Morphol* 2011; 29:885-890.
15. Lineamientos en infertilidad. Evaluación, diagnóstico y tratamiento del varón infértil. *Ginecol Obstet Mex* 2011;79:746-753.

16. Male Infertility Best Practice Policy Committee of the American Urological Association. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Report on optimal evaluation of the infertile male. *Fertil Steril*. 2006; 86:S202-9.
17. Garolla A et al. Human papillomavirus sperm infection and assisted reproduction: a dangerous hazard with a possible safe solution. *Hum Reprod* 2012; 27:967-73.
18. Alcantara O et al. Correlation between semen analysis by motile sperm organelle morphology examination and sperm DNA damage. *Fertil Steril* 2010; 94:1937-40.

APENDICE 1

Recolección de datos

1. FICHA DE IDENTIFICACION

NOMBRE

EDAD

(años)

TIPO DE INFERTILIDAD

TIEMPO DE EVOLUCIÓN

(años)

- Primaria
- Secundaria

EDAD DE ESPOSA (años)

PROBABLE DIAGNOSTICO FEM

2. DIAGNOSTICO POR LABORATORIO

1999

2010

3. DIAGNÓSTICO ETIOLÓGICO

EPIDIDIMITIS

EPIDIDIMITIS INFECCIOSA,

VARICOCELE,

HIPERPROLACTINEMIA,

HIPERESTROGENISMO,

HIPOTIROIDISMO,

HIPOANDROGENISMO,

FALLA TESTICULAR PRIMARIA,

SINDROME CICLO INMOVIL,

EYACULACIÓN RETROGRADA,

MALFORMACIONES CONGÉNITAS DE CONDUCTOS DEFERENTES Y/O VESICULAS SEMINALES.