



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**  
**FACULTAD DE MEDICINA**  
**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**



**UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD**  
**HOSPITAL DE GINECO OBSTETRICIA NO. 3**  
**“DR. VÍCTOR MANUEL ESPINOSA DE LOS REYES SÁNCHEZ”**  
**CENTRO MÉDICO NACIONAL “LA RAZA”**  
**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL**

**“EFECTO DEL TABAQUISMO SOBRE LA MORFOLOGÍA DE LOS**  
**ESPERMATOZOIDES EN PACIENTES ATENDIDOS EN LA UMAE HOSPITAL**  
**DE GINECO OBSTETRICIA NO. 3 “DR. VÍCTOR MANUEL ESPINOSA DE**  
**LOS REYES SÁNCHEZ” DEL CENTRO MÉDICO NACIONAL “LA RAZA”**

**REGISTRO: R-2022-3504-004**

**TESIS**

**PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN GINECOLOGÍA Y**  
**OBSTETRICIA**

**PRESENTA**

**Dra. Magda Graciela Leyva Marín**

**ASESORA:**

**Dra. Yanet Huerta Reyero**

**CO-ASESORES:**

**Dr. Víctor Saúl Vital Reyes**

**Lic. en Biología Shantale Jimena Torroella Miranda**

**Ciudad de México, diciembre 2022.**



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**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.

**“EFECTO DEL TABAQUISMO SOBRE LA MORFOLOGÍA DE LOS  
ESPERMATOZOIDES EN PACIENTES ATENDIDOS EN LA UMAE HOSPITAL  
DE GINECO OBSTETRICIA NO. 3 “DR. VÍCTOR MANUEL ESPINOSA DE  
LOS REYES SÁNCHEZ” DEL CENTRO MÉDICO NACIONAL “LA RAZA”**

**REGISTRO: R-2022-3504-004**

---

**Dr. Juan Carlos Hinojosa Cruz**  
**Director de Educación e Investigación en Salud**

---

**Dra. Verónica Quintana Romero**  
**Jefa de la División de Educación en Salud**

---

**Dr. Juan Antonio García Bello**  
**Jefe de la División de Investigación en Salud**

---

**Dra. Yanet Huerta Reyero**  
**Asesora**

## Contenido

Resumen.....	- 1 -
Marco teórico.....	- 2 -
Definición.....	- 2 -
Causas de infertilidad masculina.....	- 2 -
Tabaquismo e infertilidad.....	-10 -
Teratozoospermia.....	-12 -
Examen y procesamiento de semen humano.....	-13 -
Pregunta de Investigación.....	-17 -
Justificación.....	-18 -
Objetivo.....	-19 -
Objetivo general.....	- 19 -
Objetivos específicos.....	- 19 -
Hipótesis.....	- 20 -
Material y métodos.....	- 21-
Lugar o sitio del estudio.....	- 21-
Diseño de investigación.....	- 21-
Universo de trabajo.....	- 21 -
Criterios de selección.....	- 21 -
Forma de muestreo.....	- 21 -
Descripción general del estudio.....	- 22 -
Aspectos estadísticos.....	- 22 -
Tamaño de muestra.....	- 22 -
Variables.....	- 23 -
Aspectos éticos.....	- 25 -
Recursos, financiamiento y factibilidad.....	- 26 -
Cronograma.....	- 28 -
Resultados.....	- 29 -
Discusión.....	- 34 -
Conclusiones.....	- 36 -
Referencias bibliográficas.....	- 37-
Anexos.....	- 49-
Anexo 1: carta de consentimiento informado.....	- 49-
Anexo 2: hoja de recolección de datos.....	- 51-



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



**Dictamen de Aprobado**

Comité Local de Investigación en Salud 3504.  
HOSPITAL DE GINECO OBSTETRICIA NUM. 3, CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA

Registro COFEPRIS 17 CI 09 002 136  
Registro CONBIOÉTICA CONBIOETICA 09 CEI 009 2018072

FECHA Jueves, 24 de febrero de 2022

**Dra. Yanet Huerta Reyero**

**PRESENTE**

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título "EFECTO DEL TABAQUISMO SOBRE LA MORFOLOGÍA DE LOS ESPERMATOZOIDES EN PACIENTES ATENDIDOS EN LA UMAE HOSPITAL DE GINECO OBSTETRICIA NO. 3 "DR. VÍCTOR MANUEL ESPINOSA DE LOS REYES SÁNCHEZ" DEL CENTRO MÉDICO NACIONAL "LA RAZA" que sometió a consideración para evaluación de este Comité, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A P R O B A D O**:

Número de Registro Institucional  
R-2022-3504-004

De acuerdo a la normativa vigente, deberá presentar en junio de cada año un informe de seguimiento técnico acerca del desarrollo del protocolo a su cargo. Este dictamen tiene vigencia de un año, por lo que en caso de ser necesario, requerirá solicitar la reaprobación del Comité de Ética en Investigación, al término de la vigencia del mismo.

ATENTAMENTE

  
**Dr. Rosa María Arce Herrera**  
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 3504

Imprimir

**IMSS**  
SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

## Identificación de los Investigadores

### Investigador Responsable

Nombre: Yanet Huerta Reyero

---

Matrícula: 11280162

---

Área de adscripción: Médico adscrito al servicio de Biología de la Reproducción en la UMAE Hospital de Gineco Obstetricia No. 3 “Dr. Víctor Manuel Espinosa de los Reyes Sánchez” del Centro Médico Nacional “La Raza”

---

Domicilio: Calzada Vallejo S/N Col. La Raza, CP. 02980, Azcapotzalco Ciudad de México.

---

Teléfono: 5532005930

---

Correo electrónico: [yanethuertareyero@gmail.com.mx](mailto:yanethuertareyero@gmail.com.mx)

---

Área de Especialidad: Médico adscrito al servicio de Biología de la Reproducción en la UMAE Hospital de Gineco Obstetricia No. 3 “Dr. Víctor Manuel Espinosa de los Reyes Sánchez” del Centro Médico Nacional “La Raza”

---

### Investigador Asociado

Nombre: Shantale Jimena Torroella Miranda

---

Matrícula: 98360115

---

Área de adscripción: UMAE Hospital de Gineco Obstetricia No. 3 “Dr. Víctor Manuel Espinosa de los Reyes Sánchez” del Centro Médico Nacional “La Raza”

---

Domicilio: Calzada Vallejo S/N Col. La Raza, CP. 02980, Azcapotzalco Ciudad de México.

---

Teléfono: 5523123333

---

Correo electrónico: [shantjimena@gmail.com](mailto:shantjimena@gmail.com)

---

Área de Especialidad: Bióloga adscrita al laboratorio de Biología de la Reproducción en la UMAE Hospital de Gineco Obstetricia No. 3 “Dr. Víctor Manuel Espinosa de los Reyes Sánchez” del Centro Médico Nacional “La Raza” Sánchez”

---

### Investigador Asociado

Nombre: Víctor Saúl Vital Reyes

---

Matrícula: 60205118

---

Área de adscripción: UMAE Hospital de Gineco Obstetricia No. 3 “Dr. Víctor Manuel Espinosa de los Reyes Sánchez” del Centro Médico Nacional “La Raza”

---

Domicilio: Calzada Vallejo S/N Col. La Raza, CP. 02980, Azcapotzalco Ciudad de México.

---

Teléfono: 5557245900, extensión: 23719

---

Correo electrónico: [vitalito23@hotmail.com](mailto:vitalito23@hotmail.com)

---

Área de Especialidad: Jefe del servicio de Biología de la Reproducción en la UMAE Hospital de Gineco Obstetricia No. 3 “Dr. Víctor Manuel Espinosa de los Reyes Sánchez” del Centro Médico Nacional “La Raza”

---

### Investigador Asociado

Nombre: Magda Graciela Leyva Marín

---

Matrícula: 97161782

---

Área de adscripción: Dirección de Educación e Investigación en Salud de la UMAE Hospital de Gineco Obstetricia No. 3 “Dr. Víctor Manuel Espinosa de los Reyes Sánchez” del Centro Médico Nacional “La Raza”

---

Domicilio: Calzada Vallejo S/N Col. La Raza, CP. 02980, Azcapotzalco Ciudad de México.

---

Teléfono: 7221739337

---

Correo electrónico: [medic\\_leyva@hotmail.com](mailto:medic_leyva@hotmail.com)

---

Área de Especialidad: Residente de cuarto año de la especialidad de Ginecología y Obstetricia

---

## Unidades y Departamento donde se realizó el proyecto

Unidad: UMAE Hospital de Gineco Obstetricia No. 3 “Dr. Víctor Manuel Espinosa de los Reyes Sánchez” del Centro Médico Nacional “La Raza”

---

Delegación: Azcapotzalco

---

Dirección: Calzada Vallejo S/N Col. La Raza, CP. 02980, Azcapotzalco, Ciudad de México.

---

Ciudad: Ciudad de México

---



# **Efecto del tabaquismo sobre la morfología de los espermatozoides en pacientes atendidos en la UMAE Hospital de Gineco Obstetricia No. 3 “Dr. Víctor Manuel Espinosa de los Reyes Sánchez” del Centro Médico Nacional “La Raza”**

Yanet Huerta Rejero, Víctor Saúl Vital Reyes, Shantale Jimena Torroella Miranda, Magda Graciela Leyva Marín

## **Resumen**

**Antecedentes:** la infertilidad es la imposibilidad de lograr un embarazo después de 12 meses manteniendo más de una relación sexual sin protección; las tasas de infertilidad son variables, entre 14 y 16%. El factor masculino es responsable del 20% de la infertilidad de pareja. En una proporción considerable, 40-50%, la infertilidad masculina es idiopática. La teratozoospermia se define como el porcentaje de espermatozoides morfológicamente normales inferior a los valores normales (mayor o igual al 4%) de acuerdo con valores de referencia según la OMS, 2010. Puesto que un espermatozoide puede tener más de 1 defecto, se incluye el índice de teratozoospermia (ITZ), definido como el número medio de anomalías por espermatozoide anormal. El cigarro contiene cientos de compuestos, la nicotina, principal alcaloide del tabaco, está presente en los cigarrillos en una cantidad que varía desde 0,8-1 mg/cigarro. Hasta 1 mg de nicotina puede ser absorbido al fumar 1 sólo cigarro, este es un alcaloide muy tóxico que se absorbe rápidamente. En el hombre, la nicotina y/o cotinina ha sido detectada en el plasma seminal a través de la barrera hemato-testicular, afectando la función y viabilidad de los gametos. Este proyecto de investigación se centra en estudiar la relación del consumo de tabaco con la morfología espermática, la cual está vinculada con el desarrollo de la espermatogénesis y la fertilidad masculina.

**Objetivo:** estudiar la relación del tabaquismo con la morfología espermática en pacientes en protocolo de estudio por infertilidad de la UMAE Hospital de Gineco Obstetricia No. 3 “Dr. Víctor Manuel Espinosa de los Reyes Sánchez” del Centro Médico Nacional “La Raza” en el periodo 1 de enero de 2020 al 29 de noviembre de 2021.

**Material y métodos:** se realizó un estudio observacional, descriptivo, longitudinal y retrospectivo, con la finalidad de evaluar la relación del tabaquismo con la morfología espermática en pacientes en protocolo de estudio por infertilidad en el servicio de Biología de la Reproducción de la UMAE Hospital de Gineco Obstetricia No. 3 “Dr. Víctor Manuel Espinosa de los Reyes Sánchez” del Centro Médico Nacional ‘La Raza’ en el periodo 1 de enero de 2020 al 29 de noviembre de 2021. Se incluyeron los pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión, se consignaron variables descriptivas como edad, presencia de tabaquismo, grado de tabaquismo, porcentaje de formas normales de los espermatozoides e ITZ de acuerdo con valores de la OMS. Para la estadística descriptiva se utilizaron medidas de tendencia central y dispersión, así como frecuencias simples y proporciones con el programa SPSS versión 25.

**Resultados:** se evaluaron un total de 206 pacientes con tabaquismo, encontrando una prevalencia de teratozoospermia del 58.2%. La media del ITZ fue de 1.67. El promedio de cigarrillos en el grupo con teratozoospermia fue mayor comparado con los pacientes que tenían normozoospermia, 6.41 cigarrillos versus 4.57.

**Conclusiones:** Desde un punto de vista reproductivo la exposición al tabaco de más de 6 cigarrillos al día se asoció con un porcentaje mayor de teratozoospermia; por lo que es de suma importancia crear conciencia sobre los cambios en el estilo de vida y principalmente el abandonar el hábito tabáquico por el impacto que causa sobre uno de los criterios básicos que determinan la fertilidad masculina como lo es la morfología normal de los espermatozoides.

**Palabras clave:** Prevalencia; tabaquismo; morfología; espermatozoides.

## I. Marco teórico

### 1. Factor masculino en la infertilidad: teratozoospermia y tabaquismo

#### 1.1 Definición

La infertilidad se define como la incapacidad de lograr el embarazo después de tener relaciones sexuales regularmente, sin el uso de métodos anticonceptivos durante un año (1) y después de seis meses de relaciones sexuales regulares sin uso de anticonceptivos en mujeres de 35 años o más, Se puede dividir en:

- Infertilidad primaria: No han logrado tener un embarazo.
- Infertilidad secundaria: antecedentes de uno o varios embarazos. (2)

El proceso de reproducción humana comienza con el depósito de los espermatozoides en el interior de la vagina; los espermatozoides migran a través del cérvix, útero y trompas uterinas encontrándose con el óvulo, llevándose a cabo la fecundación; entonces el embrión retorna a la cavidad uterina que será el sitio de implantación. Este proceso complejo se verá influenciado por múltiples factores que pueden estar alterados y deben ser identificados para corregirlos y aumentar la posibilidad de lograr embarazo. (2)

#### 1.2 Epidemiología

En países industrializados se admite que unas 1,200 nuevas parejas por cada millón de habitantes y año tienen problemas de fertilidad (3). Las tasas de fertilidad son variables y distintos estudios epidemiológicos las sitúan entre 14 y 16% (4) (5). La prevalencia de infertilidad en países europeos es alrededor del 14%, afectando una de siete parejas. Datos poblacionales han estimado una prevalencia promedio de infertilidad, de acuerdo con grupos de edad de 5.5%, 9.4% y 19.7% entre los 25 y 29 años de edad, 30-34 y 35-39 respectivamente (6).

La infertilidad ocupa el 20% de la consulta del médico familiar, de estos pacientes del 8 al 10% ameritará el manejo por el médico especialista en reproducción humana. En México se ha estimado que existen 1.5 millones de parejas con infertilidad. (7)

Entre el 15 y el 30% de los casos de infertilidad se debe a un factor masculino y en 20% se atribuye a una combinación de ambos: femenino masculino; esto significa que el factor masculino está involucrado en alrededor de 50% de las parejas infértiles (8) (9).

En una proporción considerable, 40-50%, la infertilidad masculina es idiopática (10); el resto de los casos son trastornos hormonales, genéticos, vasculares, procesos inflamatorios e inmunológicos, todas las causas anteriormente mencionadas son debido a una gran variedad de factores. Inherentemente los ámbitos socioeconómicos, ambientales y culturales forman parte del historial clínico de la pareja infértil (11). Se sabe que la teratozoospermia aislada es relativamente poco frecuente, ya que afecta a menos del 5% de todos los hombres infértiles. (12)

#### 1.3 Causas de infertilidad masculina

Las causas de la infertilidad masculina se pueden dividir en cuatro áreas principales. La prevalencia de estas categorías etiológicas se basa en evidencia débil con muchos factores de confusión que incluyen definiciones variables de infertilidad masculina y sus causas, sesgo de selección y variaciones en las evaluaciones:

1. Trastornos endocrinos y sistémicos con hipogonadismo hipogonadotrópico: 5 a 15 por ciento. (13) (14) (15) (16)
2. Defectos testiculares primarios en la espermatogénesis: 70 a 80 por ciento. El síndrome de Klinefelter es la causa identificable más común de un defecto testicular primario, pero la mayoría en esta categoría tienen dispermatoogénesis idiopática, un defecto aislado en la espermatogénesis sin una causa identificable. (14) (15)
3. Trastornos del transporte de esperma: 2 a 5 por ciento. (14)
4. Infertilidad masculina idiopática: 10 a 20 por ciento. La infertilidad masculina idiopática debe distinguirse de la dispermatoogénesis idiopática. La infertilidad masculina idiopática describe a un hombre infértil con un análisis de líquido seminal normal y sin causa aparente de infertilidad, mientras que los hombres infértiles con dispermatoogénesis idiopática tienen análisis de líquido seminal anormales. (14)

### **1.3.1 Trastornos endocrinos y sistémicos (hipogonadismo hipogonadotrópico)**

Cualquier enfermedad hipotalámica o pituitaria puede causar deficiencia de hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) o deficiencia de gonadotropina (hipogonadismo hipogonadotrópico) y, por tanto, infertilidad. Estas afecciones se pueden subdividir en trastornos congénitos, adquiridos o sistémicos. Es importante diagnosticar el hipogonadismo secundario porque el tratamiento con gonadotropinas a menudo mejora con éxito la espermatogénesis y la fertilidad.

### **1.3.2 Trastornos congénitos**

-Hipogonadismo hipogonadotrópico idiopático (IHH): la deficiencia aislada de GnRH, también conocida como hipogonadismo hipogonadotrópico idiopático (IHH), es una familia de trastornos genéticos asociados con defectos en la producción y / o acción de la GnRH hipotalámica. IHH puede ocurrir con olfato normal (IHH normósico) o con anosmia. Esta última presentación clínica de IHH con anosmia se conoce como síndrome de Kallmann. Además, muchos de los hombres tienen defectos faciales en la línea media, daltonismo, dificultades auditivas, agenesia renal, sincinesia y / o criptorquidia. (17)

-Mutaciones de la subunidad de la gonadotropina que causan hipogonadismo hipogonadotrópico: en estudios de una población de hombres de Estonia, un polimorfismo de un solo nucleótido en el promotor del gen beta de la hormona estimulante del folículo (FSH) se asoció con concentraciones séricas más bajas de FSH y parámetros espermáticos anormales. (18) (19)

-Deficiencia congénita combinada de hormonas hipofisarias: los síndromes congénitos por deficiencia combinada de hormonas hipofisarias probablemente se deben a defectos genéticos, pero las anomalías genéticas subyacentes no se han determinado en la mayoría de los casos. (20)

-Otros: Otros trastornos genéticos de la secreción de gonadotropinas incluyen síndromes genéticos multiorgánicos como el síndrome de Laurence-Moon-Biedl, el síndrome de Prader-Willi, el síndrome oculocerebral de Lowe y la ataxia cerebelosa familiar. (21)

### 1.3.3 Enfermedades adquiridas

Cualquier enfermedad hipotalámica o hipofisaria adquirida puede causar hipogonadismo hipogonadotrópico y, por lo tanto, infertilidad al dañar las neuronas GnRH en el hipotálamo o las células gonadótropas de la hipófisis, al interrumpir la circulación portal hipotálamo-hipofisaria o por inhibición funcional de la secreción de GnRH o gonadotropina.

-Los tumores que causan hipogonadismo hipogonadotrópico incluyen macroadenomas hipofisarios, craneofaringiomas, otras masas selares y tratamiento quirúrgico o radiológico de estas lesiones.

-Las enfermedades infiltrativas incluyen sarcoidosis, histiocitosis, tuberculosis, infecciones fúngicas, síndromes de sobrecarga de hierro (p. Ej., Hemosiderosis y hemocromatosis relacionada con transfusiones).

-La hipofisitis linfocítica es una enfermedad autoinmune que afecta a la hipófisis y / o al infundíbulo. (22)

-Traumatismo craneal, radiación intracraneal o cirugía.

-Las lesiones vasculares incluyen infarto hipofisario y aneurisma carotídeo.

-Trastornos endocrinos y su tratamiento. El hipogonadismo hipogonadotrópico funcional y la infertilidad pueden ser inducidos por hiperprolactinemia, exceso de estrógenos (23), exceso de glucocorticoides (24), exceso de andrógenos e hipotiroidismo o hipertiroidismo manifiesto. (25) (26)

-Los adenomas lactótrofos y los medicamentos son la causa más probable de hiperprolactinemia en los hombres. (27)

-El exceso de estrógenos puede deberse a la terapia con estrógenos, a exposición secundaria (p. Ej., De un contacto femenino que está usando estrógenos tópicos) o la producción de estrógenos por un tumor testicular. (23) (28)

-La terapia crónica con glucocorticoides u otras causas del síndrome de Cushing en los hombres dan como resultado concentraciones séricas de testosterona más bajas y gonadotropinas séricas inapropiadamente normales. (24)

-La sobreproducción de andrógenos debida a tumores de los testículos o de las glándulas suprarrenales suprime la secreción de gonadotropinas. (28) (29)

-Hiperplasia suprarrenal congénita clásica debida a deficiencia de 21-hidroxilasa: en la hiperplasia suprarrenal clásica, el tratamiento crónico con glucocorticoides y la producción excesiva de andrógenos y estrógenos suprarrenales pueden producir niveles de testosterona sérica bajos o bajos de lo normal y concentraciones de gonadotropinas inapropiadamente bajas o bajas normales. (30) (31). Además, el crecimiento de los tumores del reposo suprarrenal en los testículos puede causar la obstrucción del transporte de espermatozoides fuera de los testículos y puede causar directamente disfunción de las células de Leydig debido al daño mecánico y la producción local de corticosteroides por los tumores del reposo suprarrenal. (31)

-El hipotiroidismo o hipertiroidismo manifiesto se asocian con una disminución de la fertilidad, probablemente a través de varios mecanismos. (26) La infertilidad debida al hipertiroidismo puede presentarse con concentraciones séricas altas o normales de testosterona total (debido a niveles elevados de globulina transportadora de hormonas sexuales [SHBG]), niveles bajos de testosterona libre y concentraciones elevadas de hormona foliculoestimulante (FSH) y hormona luteinizante (LH). (32)

-La administración de testosterona exógena u otros esteroides androgénicos suprimen la secreción de gonadotropina endógena y, por lo tanto, reducen la espermatogénesis. (33) (34) (35).

-En los hombres, los análogos de GnRH (agonistas y antagonistas) se utilizan principalmente para tratar el carcinoma de próstata avanzado; la infertilidad es un efecto esperado de este tratamiento. (36)

#### **1.3.4 Trastornos sistémicos**

Cualquier enfermedad sistémica grave o deficiencia nutricional crónica puede causar infertilidad debido al hipogonadismo hipogonadotrópico. (37)

-La obesidad en los hombres produce hipogonadismo hipogonadotrópico con testosterona total, testosterona libre y concentraciones de gonadotropinas bajas o inapropiadamente normales. La disminución de la SHBG sérica asociada a la obesidad contribuye a las concentraciones séricas bajas de testosterona total. Otros factores que contribuyen al hipogonadismo hipogonadotrópico observado con la obesidad son el síndrome metabólico, la diabetes mellitus y la apnea del sueño. (38) (39) (40) (41). La relación entre la obesidad y los parámetros del semen y la infertilidad masculina es menos clara (42) (43), pero se recomienda la pérdida de peso a los hombres obesos que buscan tratamiento para la infertilidad, dados los efectos negativos conocidos de la obesidad sobre la SHBG sérica y las concentraciones de testosterona total y libre. (44)

#### **1.3.5. Defectos testiculares primarios en espermatogénesis**

-Dispermatogénesis idiopática: en la mayoría de los hombres infértiles que tienen anomalías en el número, la morfología y / o la motilidad de los espermatozoides, no existe una causa identificable. Se desconoce el porcentaje de estos hombres que tienen una anomalía congénita o adquirida en la espermatogénesis. Las anomalías, tanto cualitativas como cuantitativas, en el análisis de semen podrían ser el síntoma o fenotipo de presentación de una variedad de patologías que también pueden afectar órganos no reproductivos. (45)

-Causas genéticas de la dispermatogénesis: se han identificado varias causas genéticas mediante diversas técnicas, incluidos los estudios de asociación de todo el genoma (GWAS). (46) (47) (48) (49) (50). Se han identificado trastornos genéticos que afectan la espermatogénesis en aproximadamente del 15 al 30 por ciento de los casos de infertilidad masculina. (51)

-Cromosoma Y y defectos relacionados: los hombres infértiles con concentraciones de espermatozoides menores a 5 millones/ml suelen tener microdeleciones del cromosoma Y. (52)

Se ha realizado una amplia investigación sobre la asociación de las deleciones del cromosoma Y con la infertilidad masculina, ya que contiene varios genes que son críticos

para la espermatogénesis y el desarrollo de las gónadas masculinas. Se estima que la prevalencia de deleciones del cromosoma Y es de ~1: 2000 a 1: 3000 de varones. Representa la segunda causa genética más común de insuficiencia espermatogénica en varones infértiles después del síndrome de Klinefelter. (53) (54)

El locus del cromosoma Y se divide en tres regiones, Yq11 proximal, media y distal, y se designa como AZFa, AZFb y AZFc, después del factor de azoospermia AZF. (55) (56). Además, una cuarta región AZF que se superpone con las regiones AZFb y AZFc se denomina AZFd. (57). Estas regiones contienen genes importantes, notables por su papel en el desarrollo de células germinales. Además, estas regiones son de mayor importancia ya que los estudios han revelado que se ha demostrado que las deleciones de genes en estas regiones están involucradas patológicamente en la infertilidad masculina, específicamente, azoospermia u oligozoospermia severa. (58)

Las deleciones del cromosoma Y también se asocian con criptorquidia, varicocele y obstrucción de los conductos deferentes. (59)

-Defectos autosómicos y del cromosoma X: El cromosoma X humano está enriquecido con genes específicos de testículo que pueden ser cruciales para la espermatogénesis y la fertilidad masculina. Mutaciones en el regulador de conductancia transmembrana de la fibrosis quística autosómico (CFTR), receptor c-kit (c-kitR), KAL-1, INSL3-RXFP2 y receptor de andrógenos ligado a X (AR) los genes son los más comunes y conducen a la infertilidad debido a defectos en la proliferación de células germinales o en el sistema urogenital. (50)

### **1.3.6. Trastornos congénitos o del desarrollo asociados con defectos testiculares primarios**

-Síndrome de Klinefelter: una de las causas más comunes de hipogonadismo primario con alteración de la espermatogénesis y deficiencia de testosterona es el síndrome de Klinefelter, que puede ocurrir en hasta 1 de cada 500 a 700 hombres fenotípicos y en hasta 10 a 15 por ciento de los hombres infértiles con azoospermia. Se caracteriza por una aneuploidía de los cromosomas sexuales, siendo el cromosoma X (XXY) adicional el más frecuente. Estos pacientes suelen tener testículos muy pequeños y casi siempre tienen azoospermia. Sin embargo, es probable que los fenotipos leves del síndrome de Klinefelter sean más comunes de lo que se reconocía anteriormente, y estos hombres pueden presentar concentraciones bajas de espermatozoides. Esta es una de las razones por las que muchos expertos recomiendan el cariotipo de todos los hombres con concentraciones de espermatozoides menor a 5 millones/ml. (60)

-Criptorquidia: los hombres con antecedentes de testículos no descendidos tienen recuentos de espermatozoides más bajos, espermatozoides de peor calidad y tasas de fertilidad más bajas que los hombres con testículos normalmente descendidos. La alteración de la espermatogénesis en el testículo no descendido probablemente esté relacionada con anomalías genéticas, hormonales y del desarrollo subyacentes, algunas de las cuales son parcialmente prevenibles o reversibles mediante una intervención quirúrgica temprana.

Los recuentos de espermatozoides en la edad adulta están directamente relacionados con los recuentos de células germinales prepúberes y el tipo de célula en el momento de la orquiopexia. (61) (62) (63) (64)

-Mutación inactivante en el gen del receptor de FSH: una causa poco común de infertilidad masculina es una mutación inactivante en el gen del receptor de la hormona

foliculoestimulante (FSH) (65) (66). Un informe describió a cinco hombres homocigotos para una mutación inactivante del receptor de FSH. Estos hombres tenían recuentos de espermatozoides y concentraciones séricas de inhibina B variablemente bajas y concentraciones séricas altas de FSH. (65)

-Distrofia miotónica: la distrofia miotónica es un trastorno autosómico con inicio tardío (30 a 40 años) de función motora deteriorada, cataratas, calvicie frontal prematura, retraso mental leve e infertilidad debido a la espermatogénesis alterada. Aproximadamente el 20% de los hombres con distrofia miotónica también tienen concentraciones séricas bajas de testosterona. (67)

-Trastornos del receptor de andrógenos o de la biosíntesis: la diferenciación sexual normal y la espermatogénesis requieren testosterona y un receptor de andrógenos normal. Los polimorfismos del gen del receptor de andrógenos se asocian con la infertilidad masculina. (68) (69) Los hombres con insensibilidad parcial a los andrógenos debido a anomalías en los receptores de andrógenos o postreceptores y aquellos con deficiencia de 5-alfa-reductasa casi siempre son infértiles. Los hombres con insensibilidad parcial a los andrógenos (síndrome de Reifenstein) tienen grados variables de genitales externos ambiguos, hipogonadismo e infertilidad. (69)

-Biosíntesis de estrógenos o trastornos del receptor: el estrógeno y el receptor alfa de estrógeno parecen ser importantes para la espermatogénesis normal. Los informes de casos de hombres con disminución de la producción de estrógenos debido a la deficiencia de aromatasa o la ausencia del receptor de estrógenos alfa tienen grados variables de espermatogénesis. (70) Ciertos polimorfismos del receptor de estrógenos se asocian con una disminución de la espermatogénesis en los hombres. (71)

### **1.3.7. Trastornos adquiridos de los testículos**

-Varicocele: un varicocele, que está presente en el 15 al 20 por ciento de los varones pospúberes, es causado por la dilatación del plexo pampiniforme de las venas espermáticas. Generalmente es del lado izquierdo, aparece por primera vez en la pubertad y puede agrandarse con el tiempo. La vena espermática interna izquierda (gonadal) es una de las venas más largas del cuerpo y entra en la vena renal izquierda en un ángulo perpendicular. La presión intravascular en la vena renal izquierda es más alta que en la derecha porque está comprimida entre la aorta y la arteria mesentérica superior que sale de la aorta por encima de la vena renal, produciendo así un "efecto cascanueces". Este fenómeno provoca un aumento de la presión en la vena gonadal izquierda, que puede dilatarse y causar incompetencia de las valvas de la válvula, lo que lleva a un flujo retrógrado de sangre hacia los testículos, lo que da como resultado la dilatación del complejo venoso escrotal. (72)

Los varicoceles se identifican a menudo en hombres infértiles. En un estudio de la Organización Mundial de la Salud (OMS) de más de 9000 hombres que eran compañeros de una pareja infértil, el varicocele fue mucho más común en hombres con semen anormal (25.4 frente a 11.7 por ciento con semen normal) (73)

-Infección: la orquitis viral, especialmente las paperas, es una causa bien reconocida de infertilidad. Entre las personas con paperas, la orquitis clínica es poco común en los varones prepúberes, pero ocurre en el 15 al 25 por ciento de los hombres adultos. Algunos de estos hombres, aunque quizás no todos, se vuelven infértiles debido al daño de las células germinales, la isquemia o la respuesta inmunitaria a la infección. (74) (75)

En las paperas y otras causas virales de orquitis (echovirus y arbovirus), la insuficiencia de las células germinales es mucho más común que la deficiencia de andrógenos. (76) La esterilidad puede ser transitoria o definitiva y se debe a la pérdida del epitelio germinal. (77) Hay varias explicaciones posibles para la degeneración de las células germinales inducida por las paperas. Dado que el virus de la parotiditis no parece inducir la transformación o proliferación de células germinales in vitro, puede tener un efecto indirecto (78), la fiebre alta asociada con la enfermedad conduce a un cambio en la temperatura testicular, lo que contribuye a la degeneración de las células germinales (la hipótesis más común); la degeneración de las células germinales puede ser causada por la congestión de los túbulos seminíferos después del edema intersticial (79) Adamopoulos y col. describieron una alteración grave de la función de las células de Leydig durante la fase aguda de la enfermedad. Estos autores observaron una caída en el nivel de testosterona junto con un aumento en los niveles de hormona luteinizante (LH) y hormona folículoestimulante (FSH) en 27 pacientes que padecían orquitis por parotiditis, lo que sugiere una falla testicular. (80)

-Otras causas infecciosas de orquitis, espermatogénesis alterada e infertilidad masculina incluyen tuberculosis y lepra; el primero también puede causar obstrucción del epidídimo. (81) Las enfermedades de transmisión sexual (ETS) como la gonorrea y la clamidia también pueden causar orquitis. Muchos hombres infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) tienen parámetros seminales relativamente normales, pero algunos pueden tener baja motilidad espermática e infertilidad debido a la infección por VIH. (82) (83)

### **1.3.8. Fármacos y radiación**

Muchos fármacos se asocian con alteraciones de la espermatogénesis y/o disfunción de las células de Leydig. (84) Entre ellos, los más importantes son los fármacos alquilantes (ciclofosfamida y clorambucilo). Los antiandrógenos (flutamida, ciproterona, bicalutamida, espironolactona), ketoconazol y cimetidina pueden causar dispermatoogénesis al inhibir la producción o acción de andrógenos testiculares. (85) La marihuana puede disminuir la fertilidad masculina al disminuir las concentraciones y la calidad del semen, incluida la motilidad, pero hasta la fecha hay poca evidencia de que afecte la fertilidad masculina. (86)

-La radiación ionizante altera la espermatogénesis. Dosis tan bajas como 0,015 Gy (15 rads) pueden suprimir transitoriamente la espermatogénesis, mientras que dosis superiores a 6 Gy (600 rads) suelen causar azoospermia e infertilidad irreversibles. (87)

### **1.3.9. Trastornos del transporte de espermia**

-Anormalidades del epidídimo: la ausencia, disfunción u obstrucción del epidídimo conduce a la infertilidad, aunque la producción de semen testicular sea normal. La exposición intrauterina a los estrógenos puede causar disfunción del epidídimo. (88) (89) Se sabe poco sobre las anomalías funcionales del epidídimo, pero los fármacos que se utilizan en algunos países (p. Ej., Triptolida) y las toxinas químicas (clorhidrina) afectan la función del metabolismo de los espermatozoides dentro del epidídimo. (90)

-Anomalías de los conductos deferentes: la infertilidad masculina puede ser el resultado de anomalías adquiridas o congénitas de los conductos deferentes. La obstrucción bilateral, la ligadura o la alteración del peristaltismo de los conductos deferentes provocan infertilidad. La obstrucción puede resultar de una infección (gonorrea, clamidia, tuberculosis), mientras que la ligadura de los conductos deferentes (vasectomía) es una causa de infertilidad intencional y médicamente inducida. Puede ser reversible mediante reanastomosis quirúrgica, pero algunos hombres tienen una respuesta inmune a los granulomas de



esperma que se forman en el lado proximal de la ligadura y permanecen infértiles. (91) Entre el 1 y el 2 por ciento de los hombres infértiles tienen ausencia congénita bilateral de los conductos deferentes. La mayoría tiene mutaciones del gen regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística (CFTR) (92)

-Discinesia ciliar primaria es una enfermedad genéticamente heterogénea que afecta la función y estructura de los cilios. Las presentaciones clínicas incluyen infecciones sinopulmonares recurrentes, bronquiectasias, situs inversus e infertilidad masculina (con astenozoospermia u oligozoospermia. (93) (94) (95)

Se ha implicado que mutaciones genéticas de las proteínas dineína o tiorredoxina-nucleósido difosfato quinasa causan discinesia ciliar primaria. (96) (97). Un defecto genético similar que puede dar lugar a un transporte anormal de espermatozoides es el síndrome de Young, en el que las secreciones espesas dentro del conducto deferente y el epidídimo interfieren con el transporte de espermatozoides, lo que da lugar a azoospermia obstructiva. (98) (99)

-Disfunción sexual: la disfunción eréctil, la eyaculación precoz y la poca frecuencia de las relaciones sexuales vaginales (menos de dos veces por semana también pueden ser factores que contribuyen a la infertilidad masculina. (100)

#### **1.4.0. Factores ambientales**

-Toxinas ambientales: las toxinas ambientales son causas potenciales de infertilidad masculina (101). El pesticida dibromocloropropano es una causa bien conocida, al igual que el plomo, el cadmio y el mercurio. (102) La posibilidad de que las sustancias químicas con actividad estrogénica o antiandrogénica ("disruptores endocrinos"), incluidos los insecticidas y fungicidas, puedan reducir el recuento de espermatozoides ha atraído mucha atención últimamente, aunque faltan pruebas directas de un efecto en los hombres. (103) (104) La revisión de los datos de hombres expuestos a pesticidas indica que los cambios en la calidad del semen pueden ser multifactoriales, incluido el daño del ADN a las células germinales y la morfología anormal de los espermatozoides. La exposición ocupacional y ambiental se ha asociado con análisis de semen de menor calidad. Los datos limitados sugieren que el consumo de frutas y verduras con altos residuos de plaguicidas también podría estar asociado con una menor calidad del semen. (105)

-Hipertermia: durante mucho tiempo se pensó que la hipertermia afectaba la espermatogénesis, pero hay pruebas débiles que apoyen esta conclusión (106). La temperatura testicular elevada prolongada puede explicar la infertilidad asociada con las lesiones de la médula espinal, el varicocele y la exposición crónica a la sauna o el jacuzzi (107). Los estudios en hombres han demostrado que pequeños aumentos de la temperatura testicular aceleran la pérdida de células germinales por apoptosis. (108)

-Anticuerpos antiespermáticos: algunos hombres infértiles tienen anticuerpos antiespermáticos en suero o semen, y ambos pueden alterar la espermatogénesis (109) Se desconoce si los anticuerpos ocurren espontáneamente o solo después de alguna lesión testicular. Una revisión sistemática en 2013 concluyó que había poca evidencia de que los anticuerpos antiespermatozoides contribuyesen a la infertilidad. (110)

-Trastornos sistémicos: algunos trastornos sistémicos, como la insuficiencia renal crónica o la desnutrición de cualquier causa, pueden causar hipogonadismo primario además del hipogonadismo secundario. (111) (112) (113) (114)

### **1.4.1. Infertilidad masculina idiopática**

-La infertilidad masculina idiopática se refiere a hombres con análisis de semen repetidamente normales que no pueden lograr un embarazo con una pareja femenina aparentemente normal, a pesar de una evaluación cuidadosa de todos los posibles mecanismos causales. El dilema de la infertilidad inexplicable planteado por Southam en 1960 permanece hoy: a pesar de los avances en la evaluación diagnóstica de la infertilidad, muchas parejas aún no tienen explicación para su infertilidad. Incluso la evaluación más sofisticada del semen, la ovulación y la competencia del tracto genital no puede revelar todos los posibles defectos en el complejo proceso que conduce a la concepción. (115)

### **1.4.2. Asociación con cáncer de testicular**

-Hay indicios de una mayor incidencia de cáncer testicular en hombres que presentan infertilidad (incluso en ausencia de antecedentes de criptorquidia). (116) En un estudio observacional de 3847 hombres con oligozoospermia, se observaron 10 casos de cáncer testicular (8 de 10 sin antecedentes de criptorquidia) (117). En otro estudio en los centros de fertilidad de los Estados Unidos, se encontraron 34 casos de tumores de células germinales en 22.562 parejas masculinas de las parejas que buscaban tratamiento para la infertilidad, lo que arroja una razón de riesgo (HR) de 2.8 (IC 95% 1.5-2.8) en comparación con hombres sin infertilidad. (118)

### **1.4.3. Tabaquismo e infertilidad**

El tabaquismo tiene un efecto negativo general sobre los parámetros convencionales del semen. Fumar cigarrillos se asocia con una reducción del recuento de espermatozoides, la motilidad de los espermatozoides y la morfología de los espermatozoides, pero los efectos sobre el volumen del semen son ambiguos.

En general, estos efectos son más pronunciados en los hombres infértiles que en la población general, y el deterioro de la calidad del semen se asocia particularmente con el tabaquismo moderado e intenso.

El consumo de tabaco se asocia a un descenso de los criterios básicos que determinan la fertilidad masculina: volumen seminal y recuento, motilidad y morfología de los espermatozoides. Si bien es cierto que no se conocen con precisión los mecanismos por los que los componentes del cigarro afectan a la espermatogénesis, ni cuál o cuáles de ellos son los que afectan a la calidad seminal. Pero lo que sí se conoce a raíz de los estudios realizados es que fumar reduce la producción de estrona y estradiol, dos tipos de estrógenos que se secretan en los testículos y cuya función no es otra que la de evitar la muerte de las células seminales, por lo que incide negativamente en el recuento y la motilidad de los espermatozoides.

El cigarro contiene cientos de compuestos (119) en su mayoría de carbohidratos y proteínas (aproximadamente 50%). Otro constituyente significativo son alcaloides (0.55%), con nicotina como compuesto predominante (90-95% de los alcaloides totales), polifenoles (0.54-5%), fitosteroles (0.12-5%), ácidos carboxílicos (0.1-0.7%), hidrocarburos aromáticos, aldehídos cetonas, aminas, pesticidas, etcétera (0.0-15%) y más de 30 compuestos metálicos, entre los más mencionados.

La nicotina, el principal alcaloide del tabaco, está presente en los cigarrillos en una cantidad que varía desde 0.8-1 mg/cigarro, dependiendo de la marca y tamaño del mismo. Hasta 1

mg de nicotina puede ser absorbido al fumar 1 solo cigarro. Este es un alcaloide muy tóxico que se absorbe rápidamente por el tracto respiratorio, la mucosa bucal y la piel (120) La cotinina, su mayor metabolito, es un compuesto más estable que la nicotina. En el hombre, la nicotina y/o cotinina ha sido detectada en plasma seminal de acuerdo a través de la barrera hemato-testicular. Esto sugiere que con ciertos componentes del tabaco interactúan directa o indirectamente afectando la función y viabilidad de los gametos. El incipiente incremento del interés público respecto al declive del potencial fértil masculino, y, sobre todo, el deseo de conocer el efecto que tienen los componentes medioambientales y ocupacionales, y los hábitos de la sociedad actual, hacen necesarios estudios que revelen la acción que estos ejercen en el espermatozoide, principalmente en población con deseos de gestación.

Un metaanálisis con más de 5000 participantes, publicado por la Asociación Europea de Urología en 2016 es el primero en resumir la evidencia actualmente disponible sobre la asociación entre el tabaquismo y la calidad del esperma después de la publicación del último manual de laboratorio de la OMS para el examen del semen humano. Se incluyeron estudios que evaluaban el efecto del tabaquismo sobre el volumen de semen, el recuento de espermatozoides, la motilidad y la morfología, los parámetros del semen más utilizados para evaluar el potencial de fertilidad masculina.

El volumen medio de semen tuvo una variación de 2.2 a 3.78 ml en fumadores y de 2.2 a 3.7 ml en no fumadores. En general, el volumen de semen no se vio afectado significativamente por el tabaquismo.

El recuento medio de espermatozoides osciló entre 33.78 y 113.2  $10^6$ /ml en fumadores y 42.03 a 132.5  $10^6$ /ml en no fumadores. Los resultados indicaron que el recuento fue menor en los fumadores que en los no fumadores.

La motilidad osciló entre el 16.6% y el 72.3% en los fumadores y entre el 21.7% y el 74.3% en los no fumadores. En general, el tabaquismo fue un factor de riesgo de reducción de la motilidad.

En general, el tabaquismo fue un factor de riesgo de deterioro de la morfología. Cuanto mayor es el consumo de cigarrillos, mayor es la magnitud del tamaño del efecto ( $p < 0,0001$ ). (121)

Los mecanismos a través de los cuales fumar afecta los parámetros del semen no se comprenden completamente, pero se demostró que los compuestos químicos producidos por los cigarrillos tienen efectos nocivos sobre el desarrollo de las células germinales masculinas. (122). Se informó que la nicotina tiene una influencia negativa sobre la morfología y el recuento de espermatozoides; la cotinina seminal tuvo un efecto negativo sobre la motilidad de los espermatozoides. (123)

Mientras que los niveles de citocinas y especies de oxígenos radicales a menudo están elevados en hombres infértiles, es menos probable que los mecanismos de protección contra el estrés oxidativo se alteren en la población general masculina. (124) No obstante, la asociación entre los marcadores de estrés oxidativo, la calidad del semen y el tabaquismo en hombres infértiles y sanos necesita más investigación.

Las espermatogonias y los espermatoцитos tienen cierta capacidad para reparar el ADN y también existen mecanismos de revisión para eliminar las celdas con errores estructurales de viabilidad reducida. Sin embargo, durante la última etapa de la diferenciación celular de

la espermatogénesis, las espermátidas tienen poca o ninguna capacidad de reparación celular y cuando la cromatina está completamente condensada, es imposible tener reparación de ADN. Al no tener capacidad de reparación, los espermatozoides eyaculados corren el riesgo de transmitir cambios genéticos a su descendencia. Esta transmisión puede resultar en una falla en la implantación uterina, puede comprometer el desarrollo uterino del embrión, provocar un aborto y trastornos del desarrollo espontáneos o posnatales.

Muchos de los componentes tóxicos conocidos de los cigarrillos se consideran mutagénicos, cancerígenos y pueden afectar negativamente a las células que se dividen rápidamente, incluidas las células germinales masculinas. (122)

Puede inducir defectos en la calidad del esperma y el ADN del esperma, comprometiendo así el embarazo (125). Algunos de estos componentes tóxicos son más altos en el líquido espermático en comparación con la sangre, un hecho que por sí solo puede alertar sobre los efectos nocivos del humo del cigarrillo en la espermatogénesis humana

Los fumadores intensos y moderados tienen una calidad del semen deficiente en comparación a los fumadores leves y los no fumadores. Otros estudios han corroborado una correlación inversa entre el consumo de cigarrillos y los parámetros del semen. (126)

### **1.5 Teratozoospermia**

La teratozoospermia se define como el porcentaje de espermatozoides morfológicamente normales inferior a los valores normales (> o igual al 4%) de acuerdo a los valores límite de referencia de normalidad de las características del semen según la Organización Mundial de la Salud (OMS) 2010. (127) Es una condición caracterizada por la presencia de un gran porcentaje de espermatozoides con una forma anormal en el semen.

Los defectos de la espermatogénesis y algunas patologías espermáticas son comúnmente asociados con un gran porcentaje de espermatozoides con formas anormales. Los espermatozoides anormales generalmente poseen un bajo potencial fértil, dependiendo de los tipos de anomalías, estos también pueden poseer anomalías en su ADN con una incrementada incidencia de aberraciones estructurales de sus cromosomas. (120)

La teratozoospermia puede observarse en un gran número de trastornos como son el varicocele, la sepsis seminal, el estrés, la exposición a agentes nocivos, ya sean químicos o físicos. Algunos casos de muy mal pronóstico son de causa genética y está presente en más del 95 % de los espermatozoides. La forma anormal de los espermatozoides en la teratozoospermia se puede observar en la cabeza, la parte media o cuello y la cola o flagelo del espermatozoide eyaculado del hombre. La patogenia molecular de la teratozoospermia no se conoce bien. (128)

Los criterios de Tygerberg se basan en la asunción de que los espermatozoides que alcanzan el canal endocervical, o que se unen a la zona pelúcida de los ovocitos son potencialmente fecundantes, y su aspecto morfológico y dimensiones pueden aplicarse para definir el concepto de morfología normal. Únicamente se consideran normales los espermatozoides que no tienen ningún defecto morfológico.

El espermatozoide maduro es una célula altamente diferenciada y está formado por:

A) La cabeza del espermatozoide: es de forma oval al observarla frontalmente, y piriforme cuando la observación es lateral, siendo más gruesa en la base y adelgazando hacia la punta. Su tamaño aproximado oscila entre 3.7 y 4.7 micras de longitud y 2.5 a 3.2 micras de anchura, por 1 a 1.5 micras de espesor. La razón longitud/anchura varía entre 1.3 y 1.8.

En la cabeza del espermatozoide se sitúan el núcleo y el acrosoma, recubiertos ambos por la membrana plasmática. El núcleo ocupa la mayor parte de la cabeza. Es una masa de ADN haploide que se fusionará con el núcleo del ovocito en el momento de la fecundación. Su cromatina se ha condensado intensamente a fin de disminuir el volumen de la cabeza, lo que facilita la movilidad del espermatozoide a través de los diferentes fluidos y estructuras que debe atravesar. Además, protege al genoma de daños durante el trayecto.

B) El cuello es la unión entre la cabeza y el flagelo y es una zona compleja y de gran importancia, que soporta algunas estructuras esenciales.

C) El flagelo es una larga estructura filiforme de aproximadamente 50  $\mu\text{m}$  de longitud. Está recubierto por una vaina fibrosa en su primera fracción y luego solo por la membrana flagelar. (129)

D) Gotas o restos citoplasmáticos no superiores a un tercio del tamaño de la cabeza y ausencia de vacuolas en la cabeza. Los defectos espermáticos se clasifican según la ubicación topográfica (cabeza, cuello o pieza intermedia, cola, gotas citoplasmáticas). Puesto que un mismo espermatozoide puede tener más de un defecto, se incluye el índice de teratozoospermia, definido como el número medio de anomalías por espermatozoide anormal. (130)

La morfología y la motilidad son predictores importantes del potencial de fertilidad mostrando que, una mayor concentración, no compensa el potencial de fertilidad cuando hay alteraciones en estos dos factores. Una motilidad normal es indicativa de un desarrollo normal del axonemaespermatozoal durante la espermatogénesis en los testículos, un proceso de maduración normal en el epidídimo, y constituyentes de plasma seminal normales. Además, es un indicador crítico de calidad seminal y potencial de fertilidad, porque esta es requerida para penetración del moco cervical, transporte a través del tracto genital femenino, y penetración a través de la corona radiata y zona pelúcida antes de la fertilización del oocito. Todos estos aspectos deben ser acompañados de buenas características morfológicas del espermatozoide. A su vez una morfología anormal puede ir acompañada de daños en el ADN del espermatozoide, deterioro de la condensación de la cromatina y resultados de embarazos fallidos asociados. (131).

Las causas de una morfología anormal pueden estar relacionadas con el estilo de vida y los hábitos, como el tabaquismo y la exposición a toxinas (128).

## **1.6. Examen y procesamiento de semen humano**

### **1.6.1. Seminograma**

-Definición. Prueba diagnóstica básica que evalúa la fertilidad masculina y que se realiza de forma rutinaria en el varón en la clínica de Reproducción Asistida (2). En 2010, la OMS publicó los límites de referencia inferiores (percentiles 5 y sus intervalos de confianza del 95%) para las características del semen (126). Los límites de referencia inferiores unilaterales, los quintos percentiles (con intervalos de confianza del 95%), se generaron a partir de hombres cuyas parejas tenían tiempo de embarazo  $\leq 12$  meses: volumen de semen, 1.5 ml (1.4–1.7); concentración total de espermatozoides, 39 millones por eyaculado (33–46); concentración de espermatozoides, 15 millones por ml (12-16); vitalidad, el 58% vivos (55-63); motilidad progresiva, 32% (31-34); motilidad total (progresiva + no progresiva), 40% (38-42); formas morfológicamente normales, 4.0% (3,0–4,0). La calidad

del semen de la población de referencia fue superior a la de los hombres de la población general y a la de los hombres normozoospermicos. (131)

#### 1.6.2. Medición de parámetros macroscópicos

-pH: (>7.2): El pH del semen refleja el balance entre diferentes valores de pH de diferentes secreciones de las glándulas accesorias, principalmente alcalino de las vesículas seminales y ácido de la próstata. El pH puede ser alcalino y no necesariamente significa anormalidad. Si el pH es menor a 7.0 con un bajo volumen y bajo recuento espermático, puede ser por una obstrucción del conducto eyaculador o ausencia bilateral del conducto deferente (132). El pH del semen varía en un rango muy estrecho (7.2 – 8.0) y será evaluado mediante tiras de pH-indicator MQuant.

-Volumen: (>1.5 mL): el volumen del eyaculado es esencial para obtener la concentración total de espermatozoides y células no espermáticas. Los bajos niveles de líquido seminal indican una obstrucción del conducto eyaculador, ausencia bilateral del conducto deferente o pobre desarrollo de las vesículas seminales. (133), eyaculación retrógrada o ausencia funcional de los conductos eyaculadores. El volumen será medido con pipetas automáticas con puntas estériles.

-Licuefacción: (Tiempo normal entre 15-60 minutos a 37 ° C). Inmediatamente después de la eyaculación la muestra es típicamente una masa semisólida y coagulada. En los primeros 15 minutos la muestra de semen comienza a licuarse. Si, al contrario, esto no ocurre dentro de la hora se debe registrar como licuefacción incompleta.

El semen normal puede contener cuerpos gelatinosos de origen prostático normales que no se licuan pero que no parecen tener importancia clínica. Sin embargo, los hilos de moco pueden interferir con la movilidad y recuento espermático. Algunas muestras no licuan a los 60 minutos, en estos casos debe ser realizada mezclando mecánicamente con jeringa y aguja, haciendo pasar la muestra a través de una aguja de 6 a 10 veces. Sin embargo, sabemos que al liberar a los espermatozoides del impedimento mecánico que influye sobre la movilidad de los espermatozoides, la movilidad que se aumenta no representara necesariamente lo que ocurre in vivo.

-Aspecto: apariencia, color, olor. Deben ser evaluados a temperatura ambiente, dentro de la primera hora después de emitida la muestra. Una muestra normal tiene una apariencia homogénea, un color blanco opalescente a gris amarillento y un olor característico. Un aspecto traslúcido se relaciona con una baja concentración espermática y con ausencia de células de la espermatogénesis, leucocitos o restos celulares y un aspecto heterogéneo se observa cuando queda material sin licuar. Un color amarillo intenso en los casos con leucocitos presentes (piospermia), herrumbre indica presencia de sangre hemolizada (vesiculitis o prostatitis), rojo indica presencia de sangre (hemospermia por traumatismo o neoplasia de las vías seminales), un color verdoso se correlaciona con infección por pseudomonas, algunas vitaminas y fármacos que pueden alterar el color del líquido seminal. Y, por último, un olor fecal indica la presencia de *E. coli*.

-Consistencia: la viscosidad, está en relación a como fluye la muestra desde una pipeta. Si se forma un hilo al caer la muestra desde la pipeta, hay una viscosidad anormal (filancia). Cuando el hilo que se forma es mayor a 2 cm, es una viscosidad elevada. Los métodos para bajar la filancia son los mismos para lograr la licuefacción.

-Concentración y motilidad espermática: la cámara de Makler se emplea para evaluar la concentración de espermatozoides y para el conteo de movilidad espermática.

-La concentración de espermatozoides: se realiza a partir de muestras no diluidas. El número de espermatozoides contados en cualquier tira de 10 cuadros de la cuadrícula indica su concentración en millones/ml. Sin tener que recurrir a cálculos adicionales.

-La motilidad: debe ser determinada tan pronto como sea posible después de la licuefacción, para evitar el deterioro por efecto del cambio del potencial de hidrogeniones (pH), deshidratación o cambios de temperatura. Los tipos de movilidad a evaluar son los siguientes:

- Movilidad Progresiva (P): los espermatozoides se mueven activamente, ya sea de manera lineal o en un gran círculo, independientemente de la velocidad.
- Movilidad no Progresiva (NP): incluye todos los patrones de movilidad, pero con ausencia de progresión como el avance en pequeños círculos.
- Inmóviles (IM): sin movimiento.

### 1.6.2. Evaluación de la morfología espermática

-Se coloca una gota de 10 microlitros de líquido seminal en un extremo de un portaobjetos (75 mm x 25 mm) previamente identificado, se toca la gota con el extremo de un cubreobjetos (20 mm x 20 mm) con un ángulo de 45° aproximadamente, y finalmente se realiza un movimiento homogéneo y delgado para extender la muestra a lo largo del portaobjetos.

-Métodos de tinción: una vez que el frotis secó, se debe fijar con alcohol al 80% y teñir posteriormente con una tinción específica para espermatozoide.

-Clasificación de la morfología espermática: para valorar la morfología hay que conocer muy bien las partes de un espermatozoide normal de acuerdo con los criterios de Kruger. Todos los espermatozoides al límite de la normalidad deben considerarse anormales.

### 1.6.3. Protocolo de tinción

Aunque la OMS no recomienda la tinción de Hematoxilina y Eosina, se ha decidido incorporarla ya que, por experiencia, se sabe que, si esta tinción se realiza correctamente, se puede aplicar en muestras que no superan al  $1 \times 10^6$ /mL de células redondas, debido a que no entrega detalles morfológicos que permitan diferenciar claramente entre leucocitos y células del epitelio germinativo.

-Fijación: Etanol 80% por un lapso de 30 segundos.

-Protocolo simplificado sólo para espermatozoides:

- 1.- Sumergir 10 segundos en hematoxilina de Harris.
- 2.- Sumergir 5 minutos en agua corriente.
- 3.- Sumergir 1 minuto en agua destilada.
- 4.- Sumergir 2 minutos en Eosina 0.1% (en agua destilada).
- 5.- Enjuagar con agua destilada por 1 minuto aproximadamente.
- 6.- Secar, observar al microscopio a 100x con aceite de inmersión.

Esta técnica permite reevaluar la muestra incluso años después para fines de control de calidad interno. Sólo se cuentan espermatozoides completos, se debe abarcar la mayor parte del frotis, con el movimiento de guarda griega para no volver sobre las mismas células ya evaluadas. Cada muestra se evalúa por duplicado. Se cuentan 100 células espermáticas clasificándolas como normales o anormales con ayuda de un contador. Las células anormales se cuentan a parte poniendo todos los defectos observados.

Los resultados se deben expresar de la siguiente manera:

1. Porcentaje de espermatozoides normales y anormales.
2. Porcentaje de anomalías de cabeza, pieza media y cola.
3. Límite de referencia al 5to percentil: 4% formas normales (3.0-4.0). (131)

#### 1.6.4. Índice de teratozoospermia (ITZ)

Consiste en calcular el grado de deformidad de un determinado espermatozoide anormal, se basa en lo descrito por la OMS (131), considerando que cada espermatozoide anormal puede tener defectos en la cabeza, pieza media, flagelo. Esto es, que por cada espermatozoide anormal podemos como mínimo tener 4 anomalías. Este índice se calcula como el número total de anomalías dividido por el número de espermatozoides anormales y puede variar de 1 (que implica que cada espermatozoide considerado anormal sólo presentaba un defecto) a 4 (que implica que cada espermatozoide considerado normal presentaba 4 defectos).

$$ITZ = (b + c + d + e) / a$$

Donde:

- a) Anormales
- b) Defectos de cabeza
- c) Defectos de pieza media
- d) Defectos de flagelo
- e) Exceso de resto citoplasmático

Un índice de ITZ mayor a 1.6 se asocia con menores posibilidades de fecundación in vitro.



### **Pregunta de Investigación**

¿Cuál es el efecto del tabaquismo sobre la morfología de los espermatozoides en pacientes atendidos en la UMAE Hospital de Gineco Obstetricia No. 3 “Dr. Víctor Manuel Espinosa de los Reyes Sánchez” del Centro Médico Nacional “La Raza”?

## Justificación

En México se ha estimado que existen 1.5 millones de parejas con infertilidad. La infertilidad puede ser de causa femenina, masculina o mixta cuando afecta a ambos miembros de la pareja. No existe siempre una causa única y generalmente son causas relativas, que pueden afectar a uno o ambos miembros de la pareja. Se estima que existen dos o más causas en casi un 30% de los casos.

Aproximadamente un 33% de los problemas de infertilidad son de causa masculina. La evaluación inicial de la esterilidad masculina es sencilla, consiste en dos análisis de semen para establecer el perfil basal del paciente y por ello la realización de un análisis de semen debería preceder a cualquier valoración invasiva en la mujer.

Varios estudios de investigación demuestran que en los hombres existe una relación entre el tabaquismo y la reducción de la calidad del semen y por lo tanto mayores tasas de infertilidad.

En México existen 14.3 millones de fumadores mayores de 15 años, de los cuales 25.2 por ciento son hombres (10.6 millones) y 8.2 por ciento son mujeres (3.8 millones). Más del 7 por ciento de los fumadores lo hacen a diario y consumen en promedio 7.7 cigarrillos al día.

En la Unidad de Biología de la Reproducción de la UMAE Hospital de Gineco Obstetricia No. 3 "Dr. Víctor Manuel Espinosa de los Reyes Sánchez" del Centro Médico Nacional "La Raza" se registraron un promedio de 900 consultas de primera vez de parejas infértiles en el periodo de enero de 2019 a enero de 2020; antes del 2020 no se contaba con registro de resultados de seminogramas por el laboratorio de Biología de la Reproducción siendo hasta inicios del año 2020 cuando se inicia con el registro de los mismos, a su vez, debido a la pandemia por SARS COV-2 a inicios de marzo de 2020 se restringieron las consultas del servicio de Biología de la Reproducción en esta unidad médica, por lo que únicamente se cuenta con un total de 250 estudios a partir de enero de 2020, de los cuales se identificaron 135 casos de teratozoospermia, 54% del total de estudios analizados.

Debido al alto porcentaje de pacientes con alteración en la morfología de espermatozoides que se encuentran en protocolo de estudio por infertilidad en esta unidad médica y por el alto consumo de tabaco en varones en México, este trabajo de investigación busca estudiar la relación del consumo de tabaco con la morfología espermática, la cual está vinculada con el desarrollo de la espermatogénesis y la fertilidad masculina, con la finalidad de crear cambios en los factores ambientales de los pacientes varones y lograr concebir embarazos con mayores tasas de éxito.

## Objetivos

### Objetivo general

Estudiar la relación del tabaquismo sobre la morfología espermática en pacientes atendidos en la UMAE Hospital de Gineco Obstetricia No. 3 “Dr. Víctor Manuel Espinosa de los Reyes Sánchez” del Centro Médico Nacional “La Raza” en el periodo 1 de enero de 2020 al 29 de noviembre de 2021.

### Objetivos específicos

- Describir el número de pacientes que consumían tabaco y se encontraban en protocolo de estudio por infertilidad en el Servicio de Biología de la Reproducción de la UMAE Hospital de Gineco Obstetricia No. 3 “Dr. Víctor Manuel Espinosa de los Reyes Sánchez” del Centro Médico Nacional “La Raza” en el periodo 1 de enero de 2020 al 29 de noviembre de 2021.
- Describir el número de pacientes con teratozoospermia que consumían tabaco y se encontraban en protocolo de estudio por infertilidad en el Servicio de Biología de la Reproducción de la UMAE Hospital de Gineco Obstetricia No. 3 “Dr. Víctor Manuel Espinosa de los Reyes Sánchez” del Centro Médico Nacional “La Raza” en el periodo 1 de enero de 2020 al 29 de noviembre de 2021.
- Describir el número de pacientes sin teratozoospermia que consumían tabaco y se encontraban en protocolo de estudio por infertilidad en el Servicio de Biología de la Reproducción de la UMAE Hospital de Gineco Obstetricia No. 3 “Dr. Víctor Manuel Espinosa de los Reyes Sánchez” del Centro Médico Nacional “La Raza” en el periodo 1 de enero de 2020 al 29 de noviembre de 2021.
- Describir el índice de teratozoospermia de pacientes que consumían tabaco y que se encontraban en protocolo de estudio por infertilidad en el Servicio de Biología de la Reproducción de la UMAE Hospital de Gineco Obstetricia No. 3 “Dr. Víctor Manuel Espinosa de los Reyes Sánchez” del Centro Médico Nacional “La Raza” en el periodo 1 de enero de 2020 al 29 de noviembre 2021.

## **Hipótesis**

El consumo de tabaco tiene efecto negativo sobre la morfología de los espermatozoides de pacientes en protocolo de estudio por infertilidad en el Servicio de Biología de la Reproducción de la UMAE Hospital de Gineco Obstetricia No. 3 “Dr. Víctor Manuel Espinosa de los Reyes Sánchez” del Centro Médico Nacional “La Raza” en el periodo 1 de enero de 2020 al 29 de noviembre de 2021.

## **Material y métodos**

### **Lugar o sitio del estudio**

Este estudio se realizó en el Servicio de Biología de la Reproducción de la UMAE Hospital de Gineco Obstetricia No. 3 “Dr. Víctor Manuel Espinosa de los Reyes Sánchez” del Centro Médico Nacional “La Raza” en el periodo 1 de enero de 2020 al 29 de noviembre de 2021.

### **Diseño de investigación**

OBSERVACIONAL: Por la aplicación de la maniobra por el investigador.

DESCRIPTIVO: Por el uso de información obtenida.

LONGITUDINAL: Por la captación de la información.

RETROSPECTIVO: Por la medición del fenómeno en el tiempo.

### **Universo de trabajo**

Registros clínicos de todos los hombres que se encontraban en protocolo de estudio por infertilidad que consumían tabaco y que contaban con un seminograma completo en el Servicio de Biología de la Reproducción de la UMAE Hospital de Gineco Obstetricia No. 3 “Dr. Víctor Manuel Espinosa de los Reyes Sánchez” del Centro Médico Nacional “La Raza” en el periodo 1 de enero de 2020 al 29 de noviembre de 2021.

### **Criterios de selección**

- Criterios de inclusión

Pacientes masculinos que consumían tabaco y tuvieron un seminograma completo realizado en el laboratorio de andrología y que se encontraban en protocolo de infertilidad en el Servicio de Biología de la Reproducción de la UMAE Hospital de Gineco Obstetricia No. 3 “Dr. Víctor Manuel Espinosa de los Reyes Sánchez” del Centro Médico Nacional “La Raza” en el periodo 1 de enero de 2020 al 29 de noviembre de 2021.

- Criterios de exclusión
  - Pacientes con patología previa de base referida en el expediente como enfermedad renal crónica, hipertensión arterial crónica, diabetes mellitus tipo 1, diabetes mellitus tipo 2.

### **Forma de muestreo**

Se incluyeron a todas las parejas que cumplieron los criterios de selección.

## **Descripción general del estudio**

La Dra. Magda Graciela Leyva Marin (MGLM), la Dra. Yanet Huerta Reyero (YHR) y el Dr. Víctor Saúl Vital Reyes (VSVR) acudieron a los censos y base de datos del Servicio de Biología de la Reproducción para identificar de la población total de parejas con infertilidad los casos de pacientes que contaron con espermatobioscopia directa realizada y analizada por la bióloga Shantale Jimena Torroella Miranda (SJTM) con presencia de teratozoospermia (formas normales menores a 4%) y que en su historia clínica se reportó el antecedente de consumo de tabaco.

1. Una vez elaborado el listado, MGLM y YHR acudieron al archivo clínico a solicitar los expedientes
2. La SJTM analizó todas las espermatobioscopías de los pacientes que consumían tabaco.
3. MGLM buscó en los expedientes clínicos las variables a estudiar.
4. MGLM y YHR llenaron las hojas de recolección de datos.
5. MGLM transcribió estos datos a una hoja de excel creada para tal fin.
6. YHR y VSVR elaboraron y transcribieron los datos a SPSS 25 y llevaron a cabo el análisis estadístico.
7. MGLM, YHR, VSVR, Y SJTM redactaron el informe final y el manuscrito para la publicación de los resultados.

## **Aspectos estadísticos**

Se necesitó una computadora con programa SPSS 25 para el análisis estadístico; para la estadística descriptiva se utilizaron medidas de tendencia central y dispersión, así como frecuencias simples y proporciones.

## **Tamaño de muestra**

Se incluyeron a todas las parejas que cumplieron los criterios de selección, con un aproximado de 206 hombres.

## Variables

Variable	Definición Conceptual	Definición Operacional	Tipo de variable	Escala de medición
VARIABLES DE INTERÉS				
<b>Edad</b>	Tiempo transcurrido en años a partir del nacimiento.	Número de años cumplidos hasta el momento del diagnóstico de infertilidad.	Cuantitativa	Ordinal
<b>Tabaquismo</b>	Enfermedad adictiva crónica que evoluciona con recaídas. La nicotina es la sustancia responsable de la adicción, actuando a nivel del sistema nervioso central.	El tabaquismo se definió como: Ausente: cuando el individuo refiere no fumar Leve: cuando refiere fumar menos de 5 cigarros al día Moderado: cuando refiere fumar entre 6 y 20 cigarros al día Severo: cuando refiere fumar más de 21 cigarros al día.	Cualitativa	Ordinal
<b>Fumador</b>	Es la persona que ha fumado por lo menos un cigarrillo en los últimos 6 meses. Dentro de este grupo se puede diferenciar: fumador diario y fumador ocasional.	Fumador Diario: Es la persona que ha fumado por lo menos un cigarrillo al día, durante los últimos 6 meses.  Fumador Ocasional: Es la persona que ha fumado menos de un cigarrillo al día; asimismo se lo debe considerar como fumador.	Cualitativo	Nominal, Dicotómica

<b>Teratozoospermia</b>	Porcentaje de espermatozoides morfológicamente normales inferior a los valores normales (> o igual al 4%) de acuerdo con los valores límite de referencia de normalidad de las características del semen según la Organización Mundial de la Salud (OMS) 2010.	Formas normales > o igual al 4%	Cuantitativa	Continua
<b>Índice de teratozoospermia</b>	Grado de deformidad de un determinado espermatozoide anormal, considerando que cada espermatozoide anormal puede tener defectos en la cabeza, pieza media, flagelo. $ITZ = (b + c + d + e) / a$	Los valores deben estar comprendidos entre 1.00 (cada espermatozoide anormal tiene un único defecto) y 3.00 (cada espermatozoide anormal tiene defectos de cabeza, pieza media y cola)	Cuantitativa	Continua



## **Aspectos éticos**

1. De acuerdo al Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud (última reforma publicada DOF 02-04-2014) el riesgo de esta investigación es considerado como sin riesgo de acuerdo al artículo 17, inciso I ya que se emplean técnicas y métodos de investigación documental retrospectivos y no se realiza ninguna intervención o modificación intencionada en las variables fisiológicas, psicológicas y sociales de los individuos que participan, utilizando únicamente revisión de expedientes clínicos y cuestionarios, se realizará en una población vulnerable con hábito de fumar.
2. Los procedimientos se apegaron a las normas éticas, al Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la salud y a la Declaración de Helsinki y sus enmiendas.
3. Dado que se trató de un estudio retrospectivo con revisión de registros clínicos sólo de pacientes en los cuales ya se habían realizado análisis de los seminogramas, en los cuales la confidencialidad de los participantes se resguardaron de manera estricta, ya que el hacer acudir a los participantes a firmar un consentimiento informado imposibilitaría la realización del proyecto, propusimos y se autorizó por los Comités de Ética en Investigación y de Investigación en Salud que se llevará a cabo sin consentimiento informado.
4. Los pacientes no obtuvieron ni obtendrán algún beneficio, sin embargo, los resultados nos permiten conocer mejor la patología en estudio, dado que se trata de un estudio sin riesgo en el que sólo se revisaron de manera retrospectiva registros clínicos con resguardo de la confidencialidad, el balance riesgo-beneficio es adecuado.
5. En todo momento se ha preservado y se preservará la confidencialidad de la información de los participantes, ni las bases de datos ni las hojas de colección tuvieron información que pudiera ayudar a identificarlas, dicha información fu conservada en registro aparte por el investigador principal bajo llave, de igual forma al difundir los resultados de ninguna manera se expondrá información que pudiera ayudar a identificar a los participantes.

6. La muestra estuvo conformada por todos los pacientes que cumplieron los criterios de selección.
7. Forma de otorgar los beneficios a los participantes: No aplica.
8. Fueron contempladas también para la elaboración de este estudio las siguientes normas:
  - NOM 004-SSA-I del expediente clínico.
  - Las normas del consejo de Organizaciones Internacionales de Ciencias Médicas (CIOMS) en colaboración con la Organización Mundial de la Salud (OMS), en 2017, Ginebra, Suiza.
  - Juramento Hipocrático.

### **Recursos, financiamiento y factibilidad.**

**Recursos físicos:** expedientes del archivo clínico, bases de datos del servicio de Biología de la Reproducción.

**Recursos materiales:** hojas blancas, lápices, plumas, equipo de cómputo, impresión y software.

**Recursos financieros:** los gastos corrieron a cargo de los investigadores responsables.

#### **Recursos humanos:**

**Dra. Yanet Huerta Reyero (Investigador responsable).** Médico adscrito al servicio de Biología de la Reproducción de la UMAE Hospital de Gineco Obstetricia No. 3 “Dr. Víctor Manuel Espinosa de los Reyes Sánchez” del Centro Médico Nacional “La Raza”. Miembro activo de la Asociación Mexicana de Medicina Reproductiva, con 25 años de experiencia clínica, 12 tesis dirigidas y 2 publicaciones científicas.

**Dr. Víctor Saúl Vital Reyes (Investigador asociado).** Jefe de Servicio de Biología de la Reproducción en la UMAE Hospital de Gineco Obstetricia No. 3 “Dr. Víctor Manuel Espinosa de los Reyes Sánchez” del Centro Médico Nacional “La Raza”. Miembro activo de la Asociación Mexicana de Medicina Reproductiva, con 25 años de experiencia clínica, 25 tesis dirigidas y 30 publicaciones.

**Shantale Jimena Torroella Miranda (Investigador asociado).** Bióloga responsable del laboratorio de Biología de la Reproducción en la UMAE Hospital de Gineco Obstetricia No. 3 “Dr. Víctor Manuel Espinosa de los Reyes Sánchez” del Centro Médico Nacional “La Raza”. Con 11 años de experiencia clínica.

**Dra. Magda Graciela Leyva Marín (Investigador asociado adscrito al IMSS).** Médico residente de cuarto año de Ginecología y Obstetricia en la UMAE Hospital de Gineco Obstetricia No. 3 “Dr. Víctor Manuel Espinosa de los Reyes Sánchez” del Centro Médico Nacional “La Raza”. Elaboración del protocolo, recolección y procesamiento de datos.

**Factibilidad:** En la Unidad de Biología de la Reproducción se contó con un registro total de 250 seminogramas en el año 2020 realizados por personal capacitado, de los cuales se identificaron 135 casos de alteración de la morfología (teratozoospermia), 54% del total de estudios analizados. Por lo que se consideró factible la realización de este estudio.

**Tiempo a desarrollarse:** Desde la aprobación del protocolo hasta cumplir los objetivos.

## Cronograma

**“Efecto del tabaquismo sobre la morfología de los espermatozoides en pacientes atendidos en la UMAE Hospital de Gineco Obstetricia No. 3 “Dr. Víctor Manuel Espinosa de los Reyes Sánchez” del Centro Médico Nacional “La Raza”**

<b>ACTIVIDAD</b>	<b>FECHAS PROGRAMADO</b>	<b>FECHAS REALIZADO</b>
Elaboración protocolo:	Enero 2022	Enero 2022
Registro protocolo:	Febrero 2022	Febrero 2022
Selección de los pacientes:	Febrero 2022	Febrero 2022
Colección de información:	Febrero 2022	Junio 2022
Captura de datos:	Febrero 2022	Julio 2022
Análisis de datos:	Marzo 2022	Agosto 2022
Interpretación resultados:	Marzo 2022	Septiembre 2022
Formulación reporte:	Marzo 2022	Diciembre 2022

## Resultados

A pesar de la asociación entre el consumo de tabaco y los efectos nocivos sobre la salud en general, así como su impacto en los parámetros de fertilidad masculina, el tabaquismo sigue siendo una prevalencia a nivel mundial, así como en nuestro país.

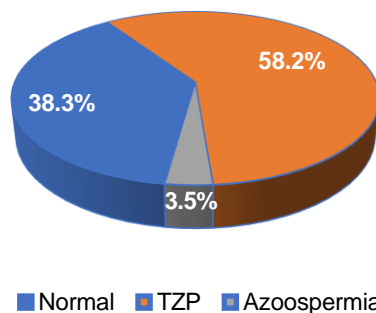
En el presente estudio se evaluaron un total de 206 pacientes con tabaquismo atendidos en la UMAE Hospital de Gineco Obstetricia No. 3 “Dr. Víctor Manuel Espinosa de los Reyes Sánchez” del Centro Médico Nacional “La Raza” en el periodo del 1 de enero del 2020 al 29 de noviembre de 2021; siendo necesario, previa enmienda, ampliar el periodo de tiempo de recolección de datos previsto inicialmente desde noviembre de 2020, ya que debido a la pandemia por infección del virus SARS COV-2 iniciada a mediados de marzo de 2020 se restringieron el número de consultas médicas otorgadas por el servicio de Biología de la Reproducción, por lo que fue necesario tomar registros desde enero de 2020 hasta noviembre de 2021 para completar el tamaño de muestra aproximado.

Del total de pacientes (n=206) se observó en los seminogramas analizados un porcentaje de 58.2% de teratozoospermia, 38.3% con normozoospermia (mayor o igual al 4% de espermatozoides morfológicamente normales) y 7 pacientes (3.5%) con azoospermia de los cuales no se puede analizar la morfología por la ausencia total de espermatozoides (Tabla 1) (Gráfica 1).

	Frecuencia	Porcentaje
<b>Teratozoospermia</b>	120	58.2%
<b>Normozoospermia</b>	79	38.3%
<b>Azoospermia</b>	7	3.5%

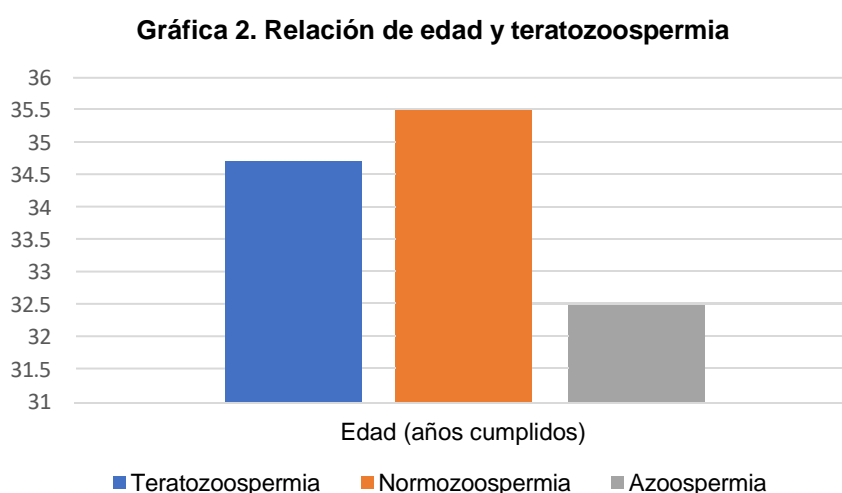
° Valores presentados en frecuencia absoluta (Porcentaje).

**Gráfica 1. Frecuencia de teratozoospermia**



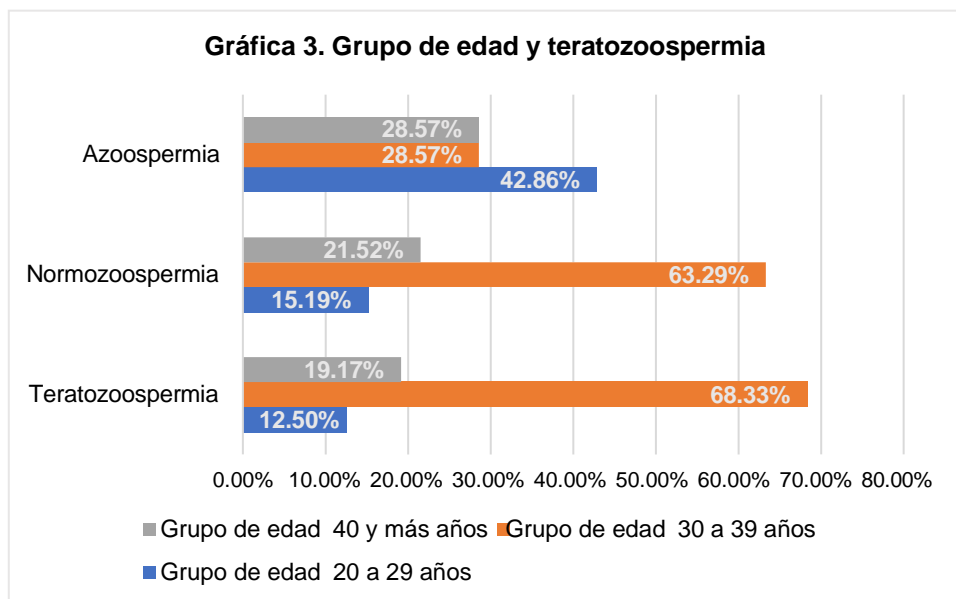
La media de edad de los pacientes con teratozoospermia, fue, de 34.78 años similar para los pacientes con normozoospermia 35.4 años, (Tabla 2) (Gráfica 2).

		Teratozoospermia	Normozoospermia	Azoospermia
<b>Edad (años cumplidos)</b>	Media DE	n 120 (58.2%)	n 79 (38.3%)	n 7 (3.4%)
		34.78 ( $\pm$ 5.1)	35.47 ( $\pm$ 5.95)	32.57 ( $\pm$ 6.37)
<b>° Valores presentados en Media (Desviación estándar)</b>				



De acuerdo con el grupo de edad los pacientes entre los 30 y 39 años fueron quienes más presentaron teratozoospermia. (Tabla 3) (Gráfica 3).

		Teratozoospermia	Normozoospermia	Azoospermia
		n 120	n 79	n 7
<b>Grupo de edad (años cumplidos)</b>	20 a 29 años	15 (12.5%)	12 (15.19%)	3 (42.86%)
	30 a 39 años	82 (68.33%)	50 (63.29%)	2 (28.57%)
	40 y más años	23 (19.17%)	17 (21.52%)	2 (28.57%)
<b>° Valores presentados en Frecuencia absoluta (Porcentaje).</b>				

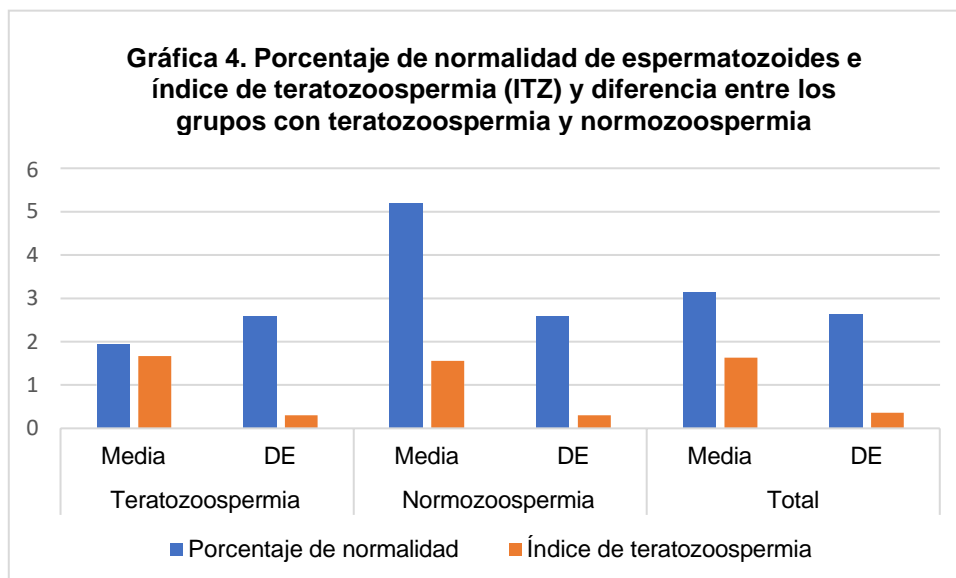


Se identificó que en la población total de fumadores el número promedio de espermatozoides normales fue del 3.15%.

En pacientes con teratozoospermia el promedio de espermatozoides normales fue del 1.95% y en los casos con normozoospermia del 4.64% de espermatozoides normales en la evaluación.

En el índice de teratozoospermia (ITZ) la media fue diferente entre los pacientes de todos los grupos, de 1.63 en la población general, 1.67 con teratozoospermia y 1.56 con normozoospermia (Tabla 4) (Gráfica 4).

	° Tabla 4. Porcentaje de normalidad de espermatozoides e índice de teratozoospermia (ITZ) y diferencia entre los grupos con teratozoospermia y normozoospermia					
	Teratozoospermia		Normozoospermia		Total	
	Media	DE	Media	DE	Media	DE
<b>Porcentaje de normalidad</b>	1.95	2.6	5.2	2.6	3.15	2.63
<b>Índice de teratozoospermia</b>	1.67	0.3	1.56	0.3	1.63	0.36

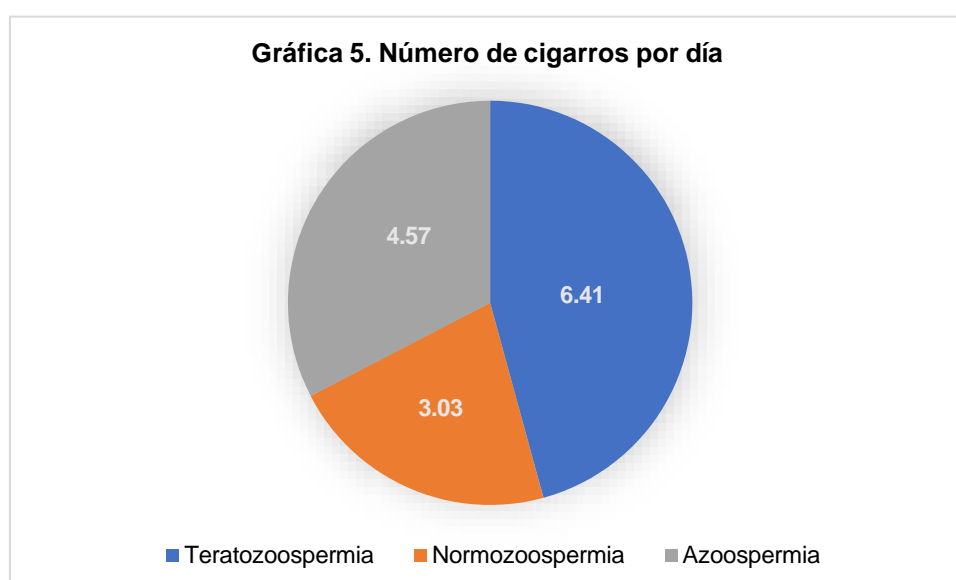


En relación con el tabaquismo, el promedio de cigarrillos en el grupo con teratozoospermia fue mayor comparado con el grupo de normozoospermia y azoospermia, 6.41 versus 4.57 cigarrillos al día en pacientes con azoospermia y 3.03 con normozoospermia (Tabla 5).

**Tabla 5. Número de cigarrillos por día**

		Teratozoospermia	Normozoospermia	Azoospermia
		n 120	n 79	n 7
<b>Número promedio de cigarrillos</b>	Media DE	6.41 (± 5.51)	3.03 (± 2.32)	4.57 (± 2.76)

° Valores presentados en Media (Desviación estándar).

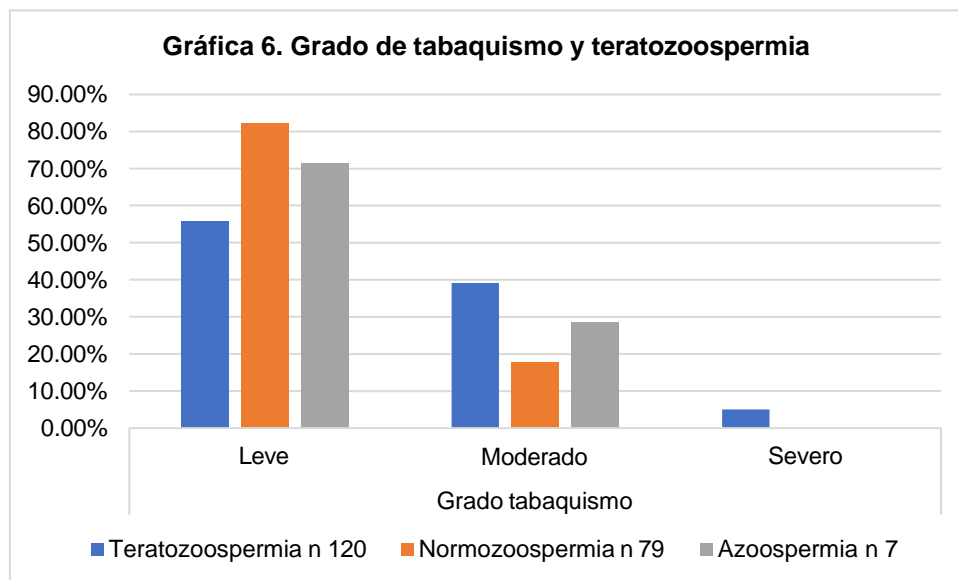




De acuerdo con el grado de tabaquismo se identificó el grado leve hasta en el 82.2% de los casos con normozoospermia y 71.4% en la azoospermia, los casos con tabaquismo moderado y severo se presentaron con mayor frecuencia en los pacientes con teratozoospermia (39.1% y 5% respectivamente) (Tabla 6) (Gráfica 6).

		Teratozoospermia	Normozoospermia	Azoospermia
		n 120	n 79	n 7
Grado tabaquismo	Leve	67 (55.83%)	65 (82.28%)	5 (71.43%)
	Moderado	47 (39.17%)	14 (17.72%)	2 (28.57%)
	Severo	6 (5%)	0 (0%)	0 (0%)

° Valores presentados en Frecuencia absoluta (Porcentaje).



## Discusión

En el año 2020 Zambrano y colaboradores refirieron que, en una proporción considerable de causas de infertilidad en la población, en el 40 al 50% de los casos la infertilidad masculina es idiopática (10); el resto de los casos se trata de trastornos hormonales, genéticos, vasculares, procesos inflamatorios e inmunológicos, todas las causas anteriormente mencionadas son debido a una gran variedad de factores.

En nuestra población de estudio, en su totalidad consumidores de tabaco se identificó una elevada proporción de espermatozoides morfológicamente anormales con un 58.2% de pacientes con teratozoospermia (12).

Inherentemente los ámbitos demográficos forman parte del historial clínico de la pareja infértil como lo demostró Pineda y colaboradores (11). Nuestra población presentó asociaciones con aspectos como la edad donde se observó un promedio de años similar entre nuestra población de estudio y la población general de infertilidad masculina con un promedio mayor de alteraciones de la morfología de los espermatozoides entre los 30 y 39 años (6).

Según la European Association of Urology Working Group, el consumo de tabaco se asocia a un descenso de los criterios básicos que determinan la fertilidad masculina, entre ellos el volumen y el recuento seminal, la motilidad y morfología de los espermatozoides.

Si bien es cierto que no se conocen con precisión los mecanismos por los que los componentes del cigarro afectan a la espermatogénesis, ni cuál o cuáles de ellos son los que afectan a la calidad seminal, en el hombre, la nicotina y/o cotinina ha sido detectada en plasma seminal a través de la barrera hemato-testicular. Esto sugiere que son ciertos componentes del tabaco los que interactúan directa o indirectamente afectando la función y viabilidad de los gametos (13).

Respecto a esto, podemos concluir que en nuestro estudio el porcentaje de espermatozoides morfológicamente normales inferior a los valores normales (menor al 4%) fue mayor en los pacientes con tabaquismo y dentro de este grupo el número de cigarros consumidos al día fue más elevado, con un consumo promedio al día de 6 cigarros (tabaquismo moderado) en comparación con el grupo sin teratozoospermia, con un aproximado de 3 cigarros en pacientes con normozoospermia (tabaquismo leve).

Según un estudio clínico sobre la relación del tabaquismo y la reproducción del autor Zenez MT, el tabaquismo es un factor de riesgo de deterioro de la morfología de los espermatozoides, cuanto mayor es el consumo de cigarros, mayor es la magnitud del tamaño del efecto ( $p < 0,0001$ ) (121), lo que se pudo correlacionar en el presente estudio ya que los pacientes con teratozoospermia presentaron mayor grado de tabaquismo (moderado en el 39.7% y severo en el 5%) en comparación con el grupo de normozoospermia donde prevaleció el tabaquismo leve.

En relación con el índice de teratozoospermia (ITZ) se observó que, entre los tres grupos de tabaquismo leve, moderado y severo, el índice de teratozoospermia que se

presentó con mayor frecuencia fue de 1.1 a 2.0 lo que implica que cada espermatozoide considerado anormal presentó en promedio entre 1 a 2 defectos del total de su composición estructural (cabeza, parte media o flagelo).

En los casos de teratozoospermia el ITZ de nuestro estudio fue en promedio de 1.67, lo que implica que cada espermatozoide considerado anormal sólo presentó un defecto de las 4 anomalías totales de los espermatozoides, y de acuerdo con la literatura existente un índice de teratozoospermia mayor a 1.6 se asocia con menores posibilidades de fecundación y por consecuencia mayor prevalencia de infertilidad masculina (131).

## Conclusiones

En el presente estudio se logró describir la relación entre el consumo de tabaco y la morfología de los espermatozoides en pacientes en protocolo de estudio por infertilidad de la UMAE Hospital de Gineco Obstetricia No. 3 “Dr. Víctor Manuel Espinosa de los Reyes Sánchez” del Centro Médico Nacional “La Raza”.

¿Fumar tiene el potencial de causar aberraciones morfológicas del espermatozoide?

La presente investigación identificó en sus hallazgos pruebas de que fumar presenta diferencias o efecto sobre la morfología de los espermatozoides, ya que existió mayor porcentaje de espermatozoides anormales según el número de cigarros consumidos al día.

La prevalencia de teratozoospermia fue elevada, ya que más de la mitad de los pacientes estudiados que consumen tabaco presentaron teratozoospermia (58.2%) y entre mayor es el grado de tabaquismo (más de 6 cigarros al día) aumenta la prevalencia de estas anomalías.

También se encontró que la prevalencia del número de pacientes con teratozoospermia en nuestra muestra de estudio fue más elevada que las descritas en la literatura.

También se identificó que el grupo de edad con mayores alteraciones de la morfología normal de los espermatozoides se encuentra entre los 30 y 39 años.

Se observó que el promedio del índice de teratozoospermia (ITZ) de nuestro estudio en pacientes con teratozoospermia fue de 1.67, lo que se asocia con menores posibilidades de fecundación y por consecuencia mayor prevalencia de infertilidad masculina.

La prevalencia del número de pacientes con tabaquismo fue más elevada que las descripciones de la literatura hasta en el doble de lo referido con anterioridad.

De acuerdo al presente estudio, es de suma importancia llevar a cabo estrategias de educación en salud para incidir en los cambios del hábito del tabaquismo, la creación de programas de salud para la prevención y el tratamiento del tabaquismo ya que un consumo de más de 6 cigarros al día tiene un impacto negativo sobre uno de los criterios básicos que determinan la fertilidad masculina como lo es la morfología espermática, esto secundario a la presencia de cotinina, un metabolito del tabaco muy tóxico que atraviesa la barrera hemato-testicular, que afecta la función y viabilidad de los gametos.

A su vez muchos de los componentes tóxicos conocidos de los cigarros se consideran mutagénicos, cancerígenos y pueden afectar negativamente a las células germinales masculinas, lo que puede inducir defectos en la calidad del esperma y el ADN del esperma, comprometiendo así el futuro de la fertilidad masculina.

## Referencias bibliográficas

1. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Definitions of infertility and recurrent pregnancy loss: a committee opinion. *Fertil Steril*. 2013; 99(1):63.
2. Guía de Práctica Clínica: Diagnóstico de la pareja infértil y tratamiento con técnicas de baja complejidad. México: Instituto Mexicano del Seguro Social, 2012.
3. Thonneau P, Marchand S, Tallec A, et al. Incidence and main causes of infertility in a resident population (1,850,000) of three French regions (1988-1989). *Hum Reprod*. 1991; 6(6):811-816.
4. Lorimer F, Fortes M, Busia K.A, Richards A.I, Reining P.C, Mortara G. Culture and human fertility: a study of the relation of cultural conditions to fertility in non-industrial and transitional societies. UNESCO Publications. 1954: 10(1): 511.
5. Leridon H. La sterilité: méthodes de mesure et modèles du demographe. Les colloques de l'INRA. Facteurs de la fertilité humaine. 1981; 103:17-30.
6. Bongaarts J. Infertility after age 30: a false alarm. *Fam Plann Perspect*. 1982; 14(2):75-78.
7. Consejo Nacional de Población (2009), México en cifras, Indicadores demográficos básicos 1990-2030, Distrito Federal, México, CONAPO.
8. Barroso G, Valdespin C, Vega E, et al. Developmental sperm contributions: fertilization and beyond. *Fertil Steril*. 2009; 92(3):835-848.
9. Anawalt BD. Approach to male infertility and induction of spermatogenesis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013; 98(9):3532–3542.
10. Zambrano CA, Carvajal A. Diagnosis and hormonal treatment of male infertility. *Actas Urol Esp (Engl Ed)*. 2020; 44(5):321-327.
11. Pineda B, Ríos JE, Gómez E, Partera I, Lorente J, Arjona JE. Influencia de la morfología del espermatozoide en los resultados obtenidos tras ICSI. *Prog Obstet Ginecol*. 2017; 60(3):214-219.
12. Barratt CLR, Björndahl L, De Jonge CJ, et al. The diagnosis of male infertility: an analysis of the evidence to support the development of global WHO guidance challenges and future research opportunities. *Hum Reprod Update*. 2017; 23(6):660-680.

13. Jungwirth A, Giwercman A, Tournaye H, et al. European Association of Urology Working Group on Male Infertility. European Association of Urology guidelines on Male Infertility: The 2012 update. *Eur. Urol.* 2012; 62(2):324–332.
14. Punab M, Poolamets O, Paju P, et al. Causes of male infertility: a 9-year prospective monocentre study on 1737 patients with reduced total sperm counts. *Hum Reprod.* 2017; 32(1):18-31.
15. De Kretser DM. Male infertility. *Lancet.* 1997; 349(9054):787-790.
16. Barratt CLR, Björndahl L, De Jonge CJ, et al. The diagnosis of male infertility: an analysis of the evidence to support the development of global WHO guidance-challenges and future research opportunities. *Hum Reprod Update.* 2017; 23(6):660-680.
17. Grigorova M, Punab M, Ausmees K, Laan M. FSHB promoter polymorphism within evolutionary conserved element is associated with serum FSH level in men. *Hum Reprod.* 2008; 23(9):2160–2166.
18. Grigorova M, Punab M, Zilaitienė B, et al. Genetically determined dosage of follicle-stimulating hormone (FSH) affects male reproductive parameters. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96(9):1534-1541.
19. Castinetti F, Reynaud R, Quentien MH, et al. Combined pituitary hormone deficiency: current and future status. *J Endocrinol Invest.* 2015; 38(1):1-12.
20. Castro-Magaña M, Bronsther B, Angulo MA. Genetic forms of male hypogonadism. *Urology.* 1990; 35(3):195-204.
21. Falorni A, Minarelli V, Bartoloni E, Alunno A, Gerli R. Diagnosis and classification of autoimmune hypophysitis. *Autoimmun Rev.* 2014; 13(4-5):412-416.
22. Veldhuis JD, Dufau ML. Estradiol modulates the pulsatile secretion of biologically active luteinizing hormone in man. *J Clin Invest.* 1987; 80(3):631-638.
23. MacAdams MR, White RH, Chipps BE. Reduction of serum testosterone levels during chronic glucocorticoid therapy. *Ann Intern Med.* 1986; 104(5):648- 651.
24. Bouchard P, Lagoguey M, Brailly S, Schaison G. Gonadotropin-releasing hormone pulsatile administration restores luteinizing hormone pulsatility and

- normal testosterone levels in males with hyperprolactinemia. *J Clin Endocrinol Metab.* 1985; 60(2):258-262.
25. Krassas GE, Poppe K, Glinoeer D. Thyroid function and human reproductive health. *Endocr Rev.* 2010; 31(5):702-755.
  26. Kleinberg DL, Noel GL, Frantz AG. Galactorrhea: a study of 235 cases, including 48 with pituitary tumors. *N Engl J Med.* 1977; 296(11):589-600.
  27. Freeman DA. Steroid hormone-producing tumors of the adrenal, ovary, and testes. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 1991; 20(4):751-766.
  28. Wajchenberg BL, Albergaria MA, Medonca BB, et al. Adrenocortical carcinoma: clinical and laboratory observations. *Cancer.* 2000; 88(4):711-736.
  29. Bonaccorsi AC, Adler I, Figueiredo JG. Male infertility due to congenital adrenal hyperplasia: testicular biopsy findings, hormonal evaluation, and therapeutic results in three patients. *Fertil Steril.* 1987; 47(4):664-670.
  30. Lekarev O, Lin-Su K, Vogiatzi MG. Infertility and Reproductive Function in Patients with Congenital Adrenal Hyperplasia: Pathophysiology, Advances in Management, and Recent Outcomes. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2015; 44(4):705-722.
  31. Donnelly P, White C. Testicular dysfunction in men with primary hypothyroidism; reversal of hypogonadotropic hypogonadism with replacement thyroxine. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2000; 52(2):197-201.
  32. Contraceptive efficacy of testosterone-induced azoospermia in normal men. World Health Organization Task Force on methods for the regulation of male fertility. *Lancet.* 1990; 336(8721):955-959.
  33. Matsumoto AM, Bremner WJ. Modulation of pulsatile gonadotropin secretion by testosterone in man. *J Clin Endocrinol Metab.* 1984; 58(4):609-614.
  34. Schürmeyer T, Knuth UA, Belkien L, Nieschlag E. Reversible azoospermia induced by the anabolic steroid 19-nortestosterone. *Lancet.* 1984; 1(8374):417-420.
  35. Tolis G, Ackman D, Stellos A, et al. Tumor growth inhibition in patients with prostatic carcinoma treated with luteinizing hormone-releasing hormone agonists. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1982; 79(5):1658-1662.

36. Smith SR, Chhetri MK, Johanson J, Radfar N, Migeon CJ. The pituitary-gonadal axis in men with protein-calorie malnutrition. *J Clin Endocrinol Metab.* 1975; 41(1):60-69.
37. Hammoud AO, Gibson M, Peterson CM, Hamilton BD, Carrell DT. Obesity and male reproductive potential. *J Androl.* 2006; 27(5):619-626.
38. Isidori AM, Caprio M, Stollo F, et al. Leptin and androgens in male obesity: evidence for leptin contribution to reduced androgen levels. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999; 84(10):3673-3680.
39. Sethi JK, Vidal-Puig AJ. Thematic review series: adipocyte biology. Adipose tissue function and plasticity orchestrate nutritional adaptation. *J Lipid Res.* 2007; 48(6):1253-1262.
40. Tsai EC, Matsumoto AM, Fujimoto WY, Boyko EJ. Association of bioavailable, free, and total testosterone with insulin resistance: influence of sex hormone-binding globulin and body fat. *Diabetes Care.* 2004; 27(4):861-868.
41. Stokes VJ, Anderson RA, George JT. How does obesity affect fertility in men - and what are the treatment options? *Clin Endocrinol (Oxf).* 2015; 82(5):633-638.
42. Craig JR, Jenkins TG, Carrell DT, Hotaling JM. Obesity, male infertility, and the sperm epigenome. *Fertil Steril.* 2017; 107(4): 848-859.
43. Brewer CJ, Balen AH. The adverse effects of obesity on conception and implantation. *Reproduction.* 2010; 140(3):347-364.
44. Tahmasbpour E, Balasubramanian D, Agarwal A. A multi-faceted approach to understanding male infertility: gene mutations, molecular defects and assisted reproductive techniques (ART). *J Assist Reprod Genet.* 2014; 31(9):1115-1137.
45. Zou S, Li Z, Wang Y, et al. Association study between polymorphisms of PRMT6, PEX10, SOX5, and nonobstructive azoospermia in the Han Chinese population. *Biol Reprod.* 2014; 90(5):96.
46. Yatsenko AN, Georgiadis AP, Röpke A, et al. X-linked TEX11 mutations, meiotic arrest, and azoospermia in infertile men. *N Engl J Med.* 2015; 372(22):2097-2107.
47. Chianese C, Gunning AC, Giachini C, et al. X chromosome-linked CNVs in male infertility: discovery of overall duplication load and recurrent, patient-specific gains with potential clinical relevance. *PLoS One.* 2014; 9(6): e97746.



48. Krausz C, Chianese C. Genetic testing and counselling for male infertility. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2014; 21(3):244-250.
49. Tahmasbpour E, Balasubramanian D, Agarwal A. A multi-faceted approach to understanding male infertility: gene mutations, molecular defects and assisted reproductive techniques (ART). *J Assist Reprod Genet.* 2014; 31(9):1115-1137.
50. Vogt PH. Molecular genetics of human male infertility: from genes to new therapeutic perspectives. *Curr Pharm Des.* 2004; 10(5):471-500.
51. Ferlin A, Arredi B, Speltra E, et al. Molecular and clinical characterization of Y chromosome microdeletions in infertile men: a 10-year experience in Italy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007; 92(3):762-770.
52. Asero P, La Vignera S, Lanzafame F. Genetic aspects of male infertility. *J Androl Sci.* 2010; 17: 1–16.
53. Vogt PH, Fernandes S. 2003. Polymorphic DAZ gene family in polymorphic structure of AZFc locus: artwork or functional for human spermatogenesis? *Acta Pathol Microbiol Immunol Scand.* 2003;111:115–127
54. Vogt PH, Edelmann A, Kirsch S, et al. Human Y chromosome azoospermia factors (AZF) mapped to different subregions in Yq11. *Hum Mol Genet.* 1996; 5(7):933-943.
55. Foresta C, Moro E, Ferlin A. Y chromosome microdeletions and alterations of spermatogenesis. *Endocr Rev.* 2001; 22(2):226-239.
56. Müslümanoğlu MH, Turgut M, Cilingir O, Can C, Ozyürek Y, Artan S. Role of the AZFd locus in spermatogenesis. *Fertil Steril.* 2005; 84(2):519-522.
57. Sertic J, Cvitkovic P, Myers A, Saiki RK, Rukavina AS. Genetic markers of male infertility: Y chromosome microdeletions and cystic fibrosis transmembrane conductance gene mutations. *Croat Med J.* 2001; 42(4):416-420.
58. Krausz C, Quintana-Murci L, Barboux S, et al. A high frequency of Y chromosome deletions in males with nonidiopathic infertility. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999; 84(10):3606-3612.
59. Barratt CLR, Björndahl L, De Jonge CJ, et al. The diagnosis of male infertility: an analysis of the evidence to support the development of global WHO guidance-challenges and future research opportunities. *Hum Reprod Update.* 2017; 23(6):660-680.

60. Kogan SJ. Fertility in cryptorchidism. An overview in 1987. *Eur J Pediatr.* 1987; 146(Suppl 2):21-24.
61. Van Brakel J, Kranse R, de Muinck SM, et al. Fertility potential in a cohort of 65 men with previously acquired undescended testes. *J Pediatr Surg.* 2014; 49(4):599-605.
62. Schneuer FJ, Milne E, Jamieson SE, et al. Association between male genital anomalies and adult male reproductive disorders: a population-based data linkage study spanning more than 40 years. *Lancet Child Adolesc Health.* 2018; 2(10):736-743.
63. Hildorf S, Clasen-Linde E, Fossum M, Cortes D, Thorup J. Fertility Potential is Impaired in Boys with Bilateral Ascending Testes. *J Urol.* 2021; 205(2):586-594.
64. Tapanainen JS, Aittomäki K, Min J, Vaskivuo T, Huhtaniemi IT. Men homozygous for an inactivating mutation of the follicle-stimulating hormone (FSH) receptor gene present variable suppression of spermatogenesis and fertility. *Nat Genet.* 1997; 15(2): 205-206.
65. Simoni M, Gromoll J, Höppner W. et al. Mutational analysis of the follicle-stimulating hormone (FSH) receptor in normal and infertile men: identification and characterization of two discrete FSH receptor isoforms. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999; 84(2):751-755.
66. Takeda R, Ueda M. Pituitary-gonadal function in male patients with myotonic dystrophy- serum luteinizing hormone, follicle stimulating hormone and testosterone levels and histological damage of the testis. *Acta Endocrinol (Copenh).* 1977; 84(2):382-389.
67. Gottlieb B, Lombroso R, Beitel LK, Trifiro MA. Molecular pathology of the androgen receptor in male (in) fertility. *Reprod Biomed Online.* 2005; 10(1):42-48.
68. Sharma R, Harlev A, Agarwal A, Esteves SC. Cigarette Smoking and Semen Quality: A New Meta-analysis Examining the Effect of the 2010 World Health Organization Laboratory Methods for the Examination of Human Semen. *Eur Urol.* 2016; 70(4):635-645.
69. Cooke PS, Nanjappa MK, Ko C, Prins GS, Hess RA. Estrogens in Male Physiology. *Physiol Rev.* 2017; 97(3):995-1043.

70. Nuti F, Krausz C. Gene polymorphisms/mutations relevant to abnormal spermatogenesis. *Reprod Biomed Online*. 2008; 16(4):504-513.
71. Crawford P, Crop JA. Evaluation of scrotal masses. *Am Fam Physician*. 2014; 89(9):723-727.
72. WHO. The influence of varicocele on parameters of fertility in a large group of men presenting to infertility clinics. World Health Organization. *Fertil Steril*. 1992; 57(6):1289-1293.
73. Adamopoulos DA, Lawrence DM, Vassilopoulos P, Contoyiannis PA, Swyer GI. Pituitary-testicular interrelationships in mumps orchitis and other viral infections. *Br Med J*. 1978; 1(6121):1177-1780.
74. Beard CM, Benson RC Jr, Kelalis PP, Elveback LR, Kurland LT. The incidence and outcome of mumps orchitis in Rochester, Minnesota, 1935 to 1974. *Mayo Clin Proc*. 1977; 52(1):3-7.
75. Dejuq N, Jégou B. Viruses in the mammalian male genital tract and their effects on the reproductive system. *Microbiol Mol Biol Rev*. 2001; 65(2):208-231.
76. Scott RM, Snitbhan R, Bancroft WH, Alter HJ, Tingpalapong M. Experimental transmission of hepatitis B virus by semen and saliva. *J Infect Dis*. 1980; 142(1):67-71.
77. Oliver RT. Atrophy, hormones, genes and viruses in aetiology germ cell tumours. *Cancer Surv*. 1990; 9(2):263-286.
78. Manson AL. Mumps orchitis. *Urology*. 1990; 36(4):355-358.
79. Adamopoulos DA, Lawrence DM, Vassilopoulos P, Contoyiannis PA, Swyer GI. Pituitary-testicular interrelationships in mumps orchitis and other viral infections. *Br Med J*. 1978; 1(6121):1177-1180.
80. Morley JE, Distiller LA, Sagel J, et al. Hormonal changes associated with testicular atrophy and gynaecomastia in patients with leprosy. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1977; 6(4):299-303.
81. Krieger JN, Coombs RW, Collier AC, et al. Fertility parameters in men infected with human immunodeficiency virus. *J Infect Dis*. 1991; 164(3):464-469.
82. Umapathy E. STD/HIV association: effects on semen characteristics. *Arch Androl*. 2005; 51(5):361-365.

83. Semet M, Paci M, Saïas-Magnan J, et al. The impact of drugs on male fertility: a review. *Andrology*. 2017; 5(4):640-663.
84. Carlson HE, Ippoliti AF, Swerdloff RS. Endocrine effects of acute and chronic cimetidine administration. *Dig Dis Sci*. 1981; 26(5):428-432.
85. Payne KS, Mazur DJ, Hotaling JM, Pastuszak AW. Cannabis and Male Fertility: A Systematic Review. *J Urol*. 2019; 202(4):674-681.
86. Rowley MJ, Leach DR, Warner GA, Heller CG. Effect of graded doses of ionizing radiation on the human testis. *Radiat Res*. 1974; 59(3):665-678.
87. Cooke PS, Nanjappa MK, Ko C, Prins GS, Hess RA. Estrogens in Male Physiology. *Physiol Rev*. 2017; 97(3): 995-1043.
88. Stillman RJ. In utero exposure to diethylstilbestrol: adverse effects on the reproductive tract and reproductive performance and male and female offspring. *Am J Obstet Gynecol*. 1982; 142(7):905-921.
89. Hikim AP, Lue YH, Wang C, Reutrakul V, Sangsuwan R, Swerdloff RS. Posttesticular antifertility action of triptolide in the male rat: evidence for severe impairment of cauda epididymal sperm ultrastructure. *J Androl*. 2000; 21(3):431-437.
90. Belker AM, Thomas AJ Jr, Fuchs EF, Konnak JW, Sharlip ID. Results of 1,469 microsurgical vasectomy reversals by the Vasovasostomy Study Group. *J Urol*. 1991; 145(3):505-511.
91. Patrizio P, Asch RH, Handelin B, Silber SJ. A etiology of congenital absence of vas deferens: genetic study of three generations. *Hum Reprod*. 1993; 8(2):215-220.
92. Munro NC, Currie DC, Lindsay KS, et al. Fertility in men with primary ciliary dyskinesia presenting with respiratory infection. *Thorax*. 1994; 49(7):684- 687.
93. Zariwala MA, Knowles MR, Omran H. Genetic defects in ciliary structure and function. *Annu Rev Physiol*. 2007; 69:423-450.
94. Sironen A, Shoemark A, Patel M, Loebinger MR, Mitchison HM. Sperm defects in primary ciliary dyskinesia and related causes of male infertility. *Cell Mol Life Sci*. 2020; 77(11):2029-2048.
95. Storm van's Gravesande K, Omran H. Primary ciliary dyskinesia: clinical presentation, diagnosis and genetics. *Ann Med*. 2005; 37(6):439-449.

96. Morillas HN, Zariwala M, Knowles MR. Genetic causes of bronchiectasis: primary ciliary dyskinesia. *Respiration*. 2007; 74(3):252-263.
97. Wilton LJ, Teichtahl H, Temple-Smith PD, et al. Young's syndrome (obstructive azoospermia and chronic sinobronchial infection): a quantitative study of axonemal ultrastructure and function. *Fertil Steril*. 1991; 55(1):144-151.
98. Ichioka K, Kohei N, Okubo K, Nishiyama H, Terai A. Obstructive azoospermia associated with chronic sinopulmonary infection and situs inversus totalis. *Urology*. 2006; 68(1):204. E5-7.
99. Wilcox AJ, Weinberg CR, Baird DD. Timing of sexual intercourse in relation to ovulation. Effects on the probability of conception, survival of the pregnancy, and sex of the baby. *N Engl J Med*. 1995; 333(23):1517-1521.
100. Dada R, Kumar M, Jesudasan R, Fernández JL, Gosálvez J, Agarwal A. Epigenetics and its role in male infertility. *J Assist Reprod Genet*. 2012; 29(3):213-223.
101. Schrag SD, Dixon RL. Occupational exposures associated with male reproductive dysfunction. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 1985; 25:567-592.
102. Gore AC, Chappell VA, Fenton SE, et al. Executive Summary to EDC-2: The Endocrine Society's Second Scientific Statement on Endocrine-Disrupting Chemicals. *Endocr Rev*. 2015; 36(6):593-602.
103. Nordkap L, Joensen UN, Blomberg Jensen M, Jørgensen N. Regional differences and temporal trends in male reproductive health disorders: semen quality may be a sensitive marker of environmental exposures. *Mol Cell Endocrinol*. 2012; 355(2):221-230.
104. Chiu YH, Afeiche MC, Gaskins AJ, et al. Fruit and vegetable intake and their pesticide residues in relation to semen quality among men from a fertility clinic. *Hum Reprod*. 2015; 30(6):1342-1351.
105. Barratt CLR, Björndahl L, De Jonge CJ, et al. The diagnosis of male infertility: an analysis of the evidence to support the development of global WHO guidance-challenges and future research opportunities. *Hum Reprod Update*. 2017; 23(6):660-680.
106. Kandeel FR, Swerdloff RS. Role of temperature in regulation of spermatogenesis and the use of heating as a method for contraception. *Fertil Steril*. 1988; 49(1):1-23.

107. Wang C, Cui YG, Wang XH, et al. transient scrotal hyperthermia and levonorgestrel enhance testosterone-induced spermatogenesis suppression in men through increased germ cell apoptosis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007; 92(8):3292-3304.
108. Bronson R, Cooper G, Rosenfeld D. Sperm antibodies: their role in infertility. *Fertil Steril.* 1984; 42(2):171-183.
109. Tomlinson M, Lewis S, Morroll D. British Fertility Society. Sperm quality and its relationship to natural and assisted conception: British Fertility Society guidelines for practice. *Hum Fertil (Camb).* 2013; 16(3):175-193.
110. Smith SR, Chhetri MK, Johanson J, Radfar N, Migeon CJ. The pituitary-gonadal axis in men with protein-calorie malnutrition. *J Clin Endocrinol Metab.* 1975; 41(1):60-69.
111. Spratt DI, Bigos ST, Beitins I, Cox P, Longcope C, Orav J. Both hyper- and hypogonadotropic hypogonadism occur transiently in acute illness: bio- and immunoactive gonadotropins. *J Clin Endocrinol Metab.* 1992; 75(6):1562-1570.
112. Handelsman DJ, Dong Q. Hypothalamo-pituitary gonadal axis in chronic renal failure. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 1993; 22(1):145-161.
113. Taddesse A, Woldie IL, Khana P, et al. Hypogonadism in patients with sickle cell disease: central or peripheral? *Acta Haematol* 2012; 128(2):65-68.
114. Collins JA, Crosignani PG. Unexplained infertility: a review of diagnosis, prognosis, treatment efficacy and management. *Int J Gynaecol Obstet* 1992; 39(4):267-75.
115. Tal R, Holland R, Belenky A, Konichezky M, Baniel J. Incidental testicular tumors in infertile men. *Fertil Steril* 2004; 82(2):469-471.
116. Raman JD, Nibert CF, Goldstein M. Increased incidence of testicular cancer in men presenting with infertility and abnormal semen analysis. *J Urol.* 2005; 174(5):1819-1822.
117. Walsh TJ, Croughan MS, Schembri M, Chan JM, Turek PJ. Increased risk of testicular germ cell cancer among infertile men. *Arch Intern Med.* 2009; 169(4):351-356.
118. Galán M, Campos M, Pérez, S. Efectos del tabaquismo sobre la presión arterial de 24 horas, evaluación mediante monitoreo ambulatorio de presión arterial (MAPA). *Rev cubana med.* 2004; 43: 5-6.

119. Gandini L, Lombardo F, Paoli D, et al. Study of apoptotic DNA fragmentation in human spermatozoa. *Hum Reprod.* 2000; 15(4):830-839
120. Simoni M, Gromoll J, Höppner W, et al. Mutational analysis of the follicle-stimulating hormone (FSH) receptor in normal and infertile men: identification and characterization of two discrete FSH receptor isoforms. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999; 84(2):751-755.
121. Zenez MT. Smoking and reproduction: gene damage to human gametes and embryos. *Hum Reprod Update.* 2000; 6:122-131.
122. Pacifici R, Altieri I, Gandini L, et al. Nicotine, cotinine, and trans-3-hydroxycotinine levels in seminal plasma of smokers: effects on sperm parameters. *Ther Drug Monit.* 1993; 15(5):358-63.
123. Yousefniapasha Y, Jorsaraei G, Gholinezhadchari M, Mahjoub S, Hajiahmadi M, Farsi M. Nitric oxide levels and total antioxidant capacity in the seminal plasma of infertile smoking men. *Cell J.* 2015; 17:129-136.
124. Elshal MF, El-Sayed IH, Elsaied MA, El-Masry SA, Kumosani TA. Sperm head defects and disturbances in spermatozoal chromatin and DNA integrities in idiopathic infertile subjects: Association with cigarette smoking. *Clin Biochem.* 2009; 42(7-8):589-594.
125. Ramlau-Hansen CH, Thulstrup AM, Aggerholm AS, Jensen MS, Toft G, Bonde JP. Is smoking a risk factor for decreased semen quality? A cross-sectional analysis, *Human Reproduction.* 2007; 22:188–196.
126. Sarabia L, Munuce MJ. Nuevos valores para el espermiograma OMS 2010. *Rev. méd. Chile.* 2011; 139(4): 548-549.
127. Zhang MH, Shen QH, Qin ZM, Wang QL, Chen X. Systematic tracking of disrupted modules identifies significant genes and pathways in hepatocellular carcinoma. *Oncol Lett.* 2016; 12(5):3285-3295.
128. López MJ, Urbano A, Cárdenas M. Manual de laboratorio para el análisis del semen. *OmniaScience.* 2012.
129. Brassesco M. Manual de Andrología. Sociedad Española de Fertilidad. EdikaMed, S.L. 2011.
130. Romero-Valenzuela AC, Álvaro C, y Álvarez F. Estudio de Parámetros Seminales en pacientes que asisten por Infertilidad a la Clínica CIES La Paz Bolivia. *Rev Cient Cienc Méd.* 2014; 17(2): 28-31.

131. World Health Organization. WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen, World Health Organization. 2010: 5.
132. Daudin M, Bieth E, Bujan L, Massat G, Pontonnier F, Mieusset R. Congenital bilateral absence of the vas deferens: clinical characteristics, biological parameters, cystic fibrosis transmembrane conductance regulator gene mutations, and implications for genetic counseling. *Fertil Steril*. 2000; 74(6):1164-1174.
133. Weiske WH, Sälzler N, Schroeder-Printzen I, Weidner W. Clinical findings in congenital absence of the vasa deferentia. *Andrologia*. 2000; 32(1):13-18.





**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL**  
Dirección de Prestaciones Médicas  
Unidad de Atención Médica  
Coordinación de Unidades Médicas de Alta Especialidad  
Centro Médico Nacional La Raza  
Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Gineco-Obstetricia No.3  
"Dr. Víctor Manuel Espinosa de los Reyes Sánchez"



## ANEXO 1. CONSENTIMIENTO INFORMADO

Nombre del estudio: "Efecto del tabaquismo sobre la morfología de los espermatozoides en pacientes atendidos en la UMAE Hospital de Gineco Obstetricia No. 3 "Dr. Víctor Manuel Espinosa de los Reyes Sánchez" del Centro Médico Nacional "La Raza"

Investigador principal: Dra. Yanet Huerta Reyero

Patrocinador externo: No aplica.

Lugar y Fecha: \_\_\_\_\_

Número de registro: \_\_\_\_\_.

Justificación y objetivo del estudio: Se le invita a participar en un estudio de investigación que se llevará a cabo en el departamento de Biología de la Reproducción del Centro Médico Nacional La Raza del Instituto Mexicano del Seguro Social. Donde se buscará en los expedientes de su pareja los datos clínicos y de laboratorio para ver la evolución de su problema de infertilidad relacionado con su hábito de fumar.

El objetivo de este estudio es describir la relación entre el tabaquismo y las alteraciones de los espermatozoides. La invitación a participar es voluntaria. Se le invita a leer la información de este documento y a realizar las preguntas que desee antes de tomar una decisión:

Procedimientos: Si usted acepta participar en este estudio solo se le realizarán algunas preguntas, y usted autorizará si se revisa el expediente de su pareja. Donde sólo se tomarán datos de los resultados de los estudios llevados a cabo en usted.

Posibles riesgos y molestias: Ninguno aparente.

Posibles beneficios que recibirá al participar en el estudio: No recibirá dinero o pago por su participación en esta investigación, ni le causará gastos. Su participación en el estudio no tendrá beneficios para usted y su pareja, pero podría contemplar beneficios en el futuro, para otras parejas con el mismo problema. En caso encontrar algún dato que sea para el beneficio de usted y su pareja se le hará saber de inmediato.

Beneficios al término del estudio: Posible uso en un futuro para mejorar el abordaje y tratamiento de las parejas infértiles.

Información sobre resultados y alternativas de tratamiento: No aplica.

Participación o retiro: Su decisión de participación en este estudio es completamente voluntaria. Si usted decide no participar, seguirá recibiendo la atención médica brindada por el IMSS a la que tiene derecho, se le ofrecerán los procedimientos establecidos dentro de los servicios de atención médica del IMSS. Es decir, que, si no desea participar en el estudio, su decisión no afectará su relación con el IMSS y su derecho a obtener los servicios de salud u otros servicios que derechohabiente recibe del IMSS. Si en un principio desea participar y posteriormente cambia de opinión, usted puede abandonar el estudio en cualquier momento. El abandonar el estudio en el momento que usted quiera no modificará de ninguna manera los beneficios que usted tiene como derechohabiente del IMSS.

En caso de colección de material biológico: No aplica.

Disponibilidad de tratamiento médico en derechohabientes: No aplica

Privacidad y confidencialidad. La información que nos proporcione que pudiera ser utilizada para identificarla (como su nombre y afiliación) será guardada de manera confidencial y por separado, al igual que los resultados de sus

estudios clínicos, para garantizar su privacidad. Nadie más tendrá acceso a la información que usted nos proporcione durante su participación en este estudio, al menos que usted así lo desee. Cuando los resultados de este estudio sean publicados o presentados en conferencias, por ejemplo, no se dará información que pueda revelar su identidad. Su identidad será protegida y ocultada. Para proteger su identidad le asignaremos un número que utilizaremos para identificar sus datos, y usaremos ese número en lugar de ese nombre en nuestra base de datos.

Personal de contacto para dudas y aclaraciones sobre el estudio: Dra. Yanet Huerta Reoyo, Lic. Shantale Jimena Torroella Miranda, Dr. Víctor Saúl Vital Reyes y Dra. Magda Graciela Leyva Marin: Departamento de Biología de la Reproducción. Calzada Vallejo esquina Antonio Valeriano SN. Colonia La Raza, Azcapotzalco, Ciudad de México. CP 02990. Tel. 57245900 extensión 23718 (de 07:30 a 15:30 horas). Los teléfonos y extensiones solamente se atienden de lunes a viernes.

Personal de contacto para dudas sobre sus derechos como participante en un estudio de investigación. En caso de dudas o aclaraciones sobre sus derechos como participante podrá dirigirse a: Comité de Ética en Investigación: Calzada Vallejo esquina Antonio Valeriano SN. Colonia La Raza Delegación Azcapotzalco, Ciudad de México. CP 02990. Teléfono (55) 5724 5900 extensión 23768, en horario de 07:00 a 13:30 horas o al correo electrónico: efreem.montano@imss.gob.mx. Los teléfonos y extensiones solamente se atienden de lunes a viernes.

Declaración de consentimiento informado. Se me ha explicado con claridad en qué consiste este estudio, además he leído (o alguien me ha leído) el contenido de este formato de consentimiento. Se me ha dado la oportunidad de hacer preguntas y todas mis preguntas han sido contestadas a mi satisfacción. Se me ha dado una copia de este formato. Al firmar este formato estoy de acuerdo en participar en la investigación que aquí se describe.

Nombre y firma del paciente.

Se me ha explicado el estudio de investigación y me han contestado todas mis preguntas. Considero que comprendí la información descrita en este documento y libremente doy mi consentimiento para participar en este estudio de investigación.

---

Nombre y firma de la paciente

Le he explicado el estudio de investigación al participante y he contestado todas sus preguntas. Considero que comprendió la información descrita en este documento y libremente da su consentimiento a participar en este estudio de investigación.

---

Nombre y firma de quien obtiene el consentimiento

Firma del testigo

Mi firma como testigo certifica que el/la participante firmó este formato de consentimiento informado en mi presencia, de manera voluntaria.

Testigo 1

Testigo 2

---

Nombre, dirección, relación y firma

---

Nombre, dirección, relación y firma

Anexo 2: Hoja de recolección de datos

“EFECTO DEL TABAQUISMO SOBRE LA MORFOLOGÍA DE LOS ESPERMATOZOIDES EN PACIENTES ATENDIDOS EN LA UMAE HOSPITAL DE GINECO OBSTETRICIA NO. 3 “DR. VÍCTOR MANUEL ESPINOSA DE LOS REYES SÁNCHEZ” DEL CENTRO MÉDICO NACIONAL “LA RAZA”

Fecha: \_\_\_\_\_ Folio: \_\_\_\_\_

EDAD DE PACIENTE: \_\_\_\_\_ años

¿Usted fuma?	
SI	1 ( )
NO	2 ( )

En los últimos 6 meses, ¿usted ha fumado al menos 1 cigarro al día?	
SI	1 ( )
NO	2 ( )

¿Durante cuántos años ha fumado?	
Número de años	1 ( )

¿Cuántos cigarros fuma al día?	
Número de cigarros	1 ( )

Dra. Magda Graciela Leyva Marín

Firma: \_\_\_\_\_