



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

**INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGÍA  
"ISIDRO ESPINOSA DE LOS REYES"**

**"SÍNDROME METABÓLICO Y DISFUNCIÓN ERÉCTIL EN  
INFERTILIDAD"**

## **Tesis**

**Que para Obtener el Título de:  
ESPECIALISTA EN BIOLOGÍA DE LA  
REPRODUCCIÓN HUMANA**

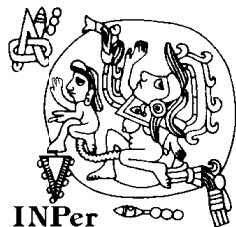
**P R E S E N T A:  
DR. DAVID FRANCISCO RODRIGUEZ  
PERDOMO**

**PROFESOR TITULAR DEL CURSO**

**DR. FERNANDO GAVIÑO GAVIÑO**

**ASESOR**

**DR. ARMANDO JUÁREZ BENGOA**



**MÉXICO, D.F. 2011**



Universidad Nacional  
Autónoma de México



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

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

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

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

AUTORIZACIÓN DE TESIS

**“SÍNDROME METABÓLICO Y DISFUNCIÓN ERÉCTIL EN INFERTILIDAD”**

---

DR. CARLOS RAMIREZ ISARRARÁZ  
SUBDIRECTOR ACADÉMICO Y DE GESTIÓN EDUCATIVA

---

DR. FERNANDO GAVIÑO GAVIÑO  
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE BIOLOGÍA DE LA REPRODUCCIÓN

---

DR. ARMANDO JUÁREZ BENGOA  
DIRECTOR DE TESIS

# Agradecimientos

A Dios por darme la oportunidad de alcanzar una meta que alguna vez fue solo un sueño.

A mis padres por ser mi principal fuente de inspiración y deseo de superación.

A Dinora por acompañarme en una etapa mas de nuestra vida juntos, por creer en mi y su apoyo incondicional.

A mis profesores por compartirme sus conocimientos y experiencias.

## ÍNDICE DE CONTENIDO

<b>RESUMEN.....</b>	<b>5</b>
<b>INTRODUCCIÓN.....</b>	<b>9</b>
Capítulo 1.....	10
<b>MARCO TEÓRICO.....</b>	<b>10</b>
<b>PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....</b>	<b>21</b>
<b>JUSTIFICACIÓN.....</b>	<b>21</b>
<b>OBJETIVOS.....</b>	<b>22</b>
Capítulo 2.....	23
<b>MATERIALES Y MÉTODOS.....</b>	<b>23</b>
TIPO Y DISEÑO DEL ESTUDIO.....	23
ANÁLISIS DE DATOS.....	23
CRITERIOS DE INCLUSIÓN.....	23
CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.....	24
VARIABLES EN ESTUDIO.....	24
Capítulo 3.....	25
<b>RESULTADOS.....</b>	<b>25</b>
Capítulo 4.....	39
<b>DISCUSIÓN.....</b>	<b>39</b>
Capítulo 5.....	43
<b>CONCLUSIONES.....</b>	<b>43</b>
Capítulo 6.....	44
<b>ANEXOS.....</b>	<b>44</b>
Capítulo 7.....	45
<b>REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....</b>	<b>45</b>

## Resumen

**Antecedentes:** La infertilidad es un factor de estrés psicológico serio y un factor negativo de las relaciones de pareja. Dado que los componentes del síndrome metabólico son factores de riesgo para disfunción eréctil, existe un elevado interés en que pudiera haber una asociación entre ambos. Aunque la infertilidad masculina es multifactorial, las alteraciones hormonales asociadas con obesidad y sus desórdenes asociados son fundamentales para los cambios reproductivos responsables de la producción espermática.

**Objetivo:** Establecer las prevalencias de síndrome metabólico, disfunción eréctil y su asociación en pacientes infértiles.

**Material y método:** Seguimiento prospectivo de un grupo de pacientes captados en la consulta de andrología a los cuales se aplicó el cuestionario IIEF-5 para diagnóstico de disfunción eréctil y se les tomaron mediciones antropométricas, perfil hormonal y espermatobioscopia directa. Se separaron los pacientes en dos grupos; aquellos con y sin síndrome metabólico en base a los criterios ATP III modificados y se analizó su asociación a disfunción eréctil así como sus perfiles metabólicos, hormonales y seminales.

**Resultados:** Se captaron 60 pacientes de los cuales 37 tuvieron síndrome metabólico (prevalencia de 61.6%). La mitad (50%) además tenían disfunción eréctil. No hubo asociación ( $p=0.276$ ) entre pacientes por síndrome metabólico y disfunción eréctil, aunque si se observó un mayor número de pacientes en el grupo que tenía disfunción eréctil y además síndrome metabólico. El 54% de los pacientes con síndrome metabólico tuvieron disfunción eréctil vs un 43% en el grupo sin síndrome metabólico. Al comparar los valores antropométricos, tiempo de infertilidad y puntaje de disfunción eréctil en pacientes infértiles con y sin síndrome metabólico, se observó una diferencia significativa únicamente en el peso e Índice de masa corporal entre estos grupos. En cambio, al comparar los pacientes infértiles con o sin disfunción eréctil entre si la única diferencia significativa observada fue el puntaje IIEF-5. Se observó una diferencia

significativa en todos los parámetros que constituyen el síndrome metabólico cuando se comparo los pacientes infértiles con y síndrome metabólico. Sin embargo, al comparar los perfiles hormonales de estos pacientes sólo se observo diferencia significativa en los niveles de estradiol y testosterona. No se observó diferencias en el perfil hormonal de pacientes con y sin disfunción eréctil. Tampoco se encontraron diferencias en ninguno de los grupos al comparar sus parámetros seminales así como volúmenes testiculares. Al separar los pacientes infértiles en aquellos que tenían hipogonadismo (testosterona total < 9.9nmol/l) de los eugonádicos se observaron diferencias significativas en el peso, índice de masa corporal, circunferencia abdominal, testosterona total y globulina transportadora de hormonas sexuales

Conclusión: Existe una prevalencia de síndrome metabólico del 61.6% y disfunción eréctil del 50% entre los pacientes infértiles por lo que su búsqueda intencionada debe constituir una práctica rutinaria en la evaluación de estos pacientes. Todos los pacientes con hipogonadismo tuvieron síndrome metabólico y la mitad de ellos tuvieron disfunción eréctil asociada por lo que el hallazgo de hipogonadismo en este estudio sugiere una probable asociación entre el síndrome metabólico, disfunción eréctil e infertilidad.

## Summary

**Background:** Infertility is a serious psychological stressor and a negative factor of relationships. Since the components of metabolic syndrome are risk factors for erectile dysfunction, there is a high interest in that there might be an association between them. Although male infertility is multifactorial, the hormonal changes associated with obesity and its associated disorders are critical to reproductive changes responsible for sperm production.

**Objective:** To establish the prevalence of metabolic syndrome, erectile dysfunction and their association in infertile male patients.

**Material and methods:** Prospective study of a group of patients recruited from andrology service to whom the IIEF-5 questionnaire was applied for diagnosis of erectile dysfunction. Anthropometric, hormonal profile and semen analysis were done. Patients were separated into two groups: those with and without metabolic syndrome based on ATP III modified criteria and analyzed its association with erectile dysfunction and metabolic, hormonal and seminal profiles.

**Results:** 60 patients were captured of which 37 had metabolic syndrome (prevalence of 61.6%). Half (50%) also had erectile dysfunction. There was no association ( $p = 0.276$ ) among patients for metabolic syndrome and erectile dysfunction, although we observed a higher number of patients in the group that had both erectile dysfunction and metabolic syndrome. 54% of patients with metabolic syndrome had erectile dysfunction vs. 43% in the group without metabolic syndrome. By comparing the demographics, time of infertility and erectile dysfunction score in infertile patients with and without metabolic syndrome, there was a significant difference only in weight and body mass index among these groups. However, when comparing infertile patients with or without erectile dysfunction the only significant difference observed was the IIEF-5 score. There was a significant difference in all parameters that constitute the metabolic syndrome when comparing infertile patients with and without metabolic syndrome. However, when comparing the hormonal profiles of these patients only significant difference was observed in the levels of estradiol and testosterone. There were no differences in hormonal profile of patients with and



without erectile dysfunction. No differences were found in any of the groups when comparing their semen parameters and testicular volumes. By separating the infertile patients who had hypogonadism (total testosterone  $<9.9\text{nmol / l}$ ) of eugonadism significant differences in weight, body mass index, waist circumference, total testosterone and sex hormone binding globulin were observed.

Conclusion: There is a prevalence of metabolic syndrome of 61.6% and 50% for erectile dysfunction among infertile patients so their deliberate search should be a routine practice in the evaluation of these patients. All patients with hypogonadism had metabolic syndrome and half of them had erectile dysfunction associated thus hypogonadism finding in this study suggests a probable association between the metabolic syndrome, erectile dysfunction and infertility.

## INTRODUCCIÓN

Infertilidad es la falta de embarazo en una pareja a pesar de mantener relaciones sexuales durante un periodo de tiempo determinado. En términos prácticos se define como la falta de concepción después de al menos 12 meses de sexo sin protección anticonceptiva. El límite de 12 meses, aunque arbitrario, se relaciona con el hecho que la mayoría de las parejas logran un embarazo espontáneo en los primeros 12 meses.<sup>1</sup>

Aunque tradicionalmente se ha señalado a la mujer como la responsable por la falta de concepción, la infertilidad afecta tanto a hombres como a mujeres. El estudio y entendimiento de la función reproductiva masculina, así como de los factores masculinos en infertilidad, ha avanzado significativamente en las últimas décadas. Se reconoce que las anomalías en el hombre como única causa de infertilidad son aproximadamente el 20% de las parejas infértiles y un factor contribuyente importante en otro 20- 50% de parejas con falla reproductiva,<sup>2</sup> aunque recientemente se ha atribuido al hombre el 50% de las causas<sup>3</sup>.

La disminución de la fertilidad masculina puede ser el resultado de anomalías urogenitales congénitas o adquiridas, infecciones del tracto genital, aumento de la temperatura escrotal, alteraciones endocrinológicas, anomalías genéticas y factores inmunológicos.<sup>1</sup> En un alto porcentaje de casos no se identifica un factor causal; infertilidad inexplicable.<sup>4</sup> Estos hombres se presentan sin historia asociada con problemas de fertilidad y tienen hallazgos normales en el examen físico y en las pruebas de laboratorio. El análisis seminal revela un síndrome de oligo-asteno-teratozoospermia. Las formas inexplicadas de infertilidad masculina pueden ser el resultado de varios factores tales como estrés crónico, alteración endócrina debida a contaminantes ambientales, radicales libres y anomalías cromosómicas.<sup>4</sup>

## Capítulo 1

### MARCO TEORICO

Con la edad declina la función reproductiva en los varones, aunque no de forma tan abrupta y temprana como en las mujeres. La menopausia es una entidad bien conocida y aceptada; en cambio, el concepto de andropausia en el hombre se mantiene como un tópico relativamente controversial. Aunque se reconoce que ocurre una disminución gradual en la testosterona sérica de los hombres conforme estos envejecen, es discutible si esto es la causa de los síntomas clínicos asociados a esta etapa de la vida.

Las potenciales etiologías responsables de la disminución de la testosterona sérica incluyen una disminución en la función testicular (falla testicular primaria), una disminución de la función del eje hipotálamo- hipofisiario con una disminución correspondiente de las gonadotropinas circulantes (falla testicular secundaria) y un aumento en la producción de la globulina fijadora de hormonas sexuales con la subsecuente fijación de testosterona. También ha sido propuesta una etiología multifactorial. Los signos y síntomas de la andropausia incluyen debilidad, fatiga, cambios de humor, osteopenia, disminución de la libido y disfunción eréctil.

La infertilidad masculina se caracteriza frecuentemente por falla testicular primaria y puede estar asociada a anomalías endocrinológicas. De hecho, hombres infértiles ocasionalmente se presentan con signos y síntomas de deficiencia androgénica que incluyen debilidad, fatiga, cambios de humor, disminución de libido y disfunción eréctil. Por lo tanto, la completa evaluación de la infertilidad masculina debe incluir una evaluación para investigar una deficiencia androgénica.<sup>5</sup>

El diagnóstico de infertilidad masculina ha sido asociado con pérdida de autoestima y un incremento en ansiedad y somatizaciones por parte del paciente.

Además, los hombres de matrimonios donde existe un deseo frustrado por la falta de hijos han mostrado tener más alteraciones sexuales funcionales que los que tienen hijos<sup>6</sup>.

La infertilidad es un factor de estrés psicológico serio y un factor negativo de las relaciones de pareja. La percepción de que la capacidad de procrear está íntimamente ligada a la virilidad es una de las razones que explica tal efecto. Muchos expertos en infertilidad citan una asociación entre infertilidad y disfunción sexual<sup>6</sup>. La infertilidad se asocia con disminución de la actividad sexual y ésta disminución parece incrementarse conforme aumentan los años sin lograr un embarazo. Los hombres infértiles manifiestan significativamente peor función sexual y satisfacción comparadas con las de parejas fértiles<sup>6</sup>. Además se han reportado tasas más elevadas de problemas de pareja y sexuales entre las mujeres de parejas infértiles.<sup>6</sup> En un estudio de Ramadan y col<sup>7</sup> de 405 hombres en evaluación por infertilidad, 46 (11%) experimentaron problemas de erección u orgasmo posterior a la detección de una anomalía en los resultados de su análisis seminal a pesar que estos mismos pacientes tenían funciones sexuales normales previas al estudio. La naturaleza psicogénica de la disfunción eréctil en estos pacientes también queda evidenciada por una asociación entre niveles más altos de ansiedad en relación a mayor duración de la infertilidad.<sup>7</sup>

Las erecciones son consecuencia de la relajación del músculo liso del cuerpo cavernoso en tanto que la detumescencia involucra la contracción del músculo liso, un proceso influenciado por el sistema nervioso simpático a través del neurotransmisor noradrenalina. La ansiedad y el estrés liberan noradrenalina, sustancia que podría inducir la contracción del músculo liso cavernoso y por lo tanto llevar a disfunción eréctil. De hecho se han reportado niveles elevados de noradrenalina en hombres con disfunción eréctil psicogénica,<sup>8</sup> por lo tanto, algunos hombres que se sienten afectados en su potencial de fertilidad o que son presionados a un desempeño sexual alrededor del tiempo de la ovulación podrían desarrollar una disfunción eréctil circunstancial mediante la activación del sistema

nervioso simpático. Las técnicas de reproducción asistida, particularmente fertilización *in vitro*, han sido identificadas como una fuente adicional de estrés para las parejas infértiles<sup>8</sup>. La disfunción sexual podría tener un rol etiológico en la infertilidad o ser una consecuencia del desorden secundario al estrés psicológico en la pareja.

El síndrome metabólico (SM), también conocido como síndrome de resistencia a la insulina o síndrome X, es un desorden metabólico que fue descrito por primera vez en 1920 por Kylin, un médico sueco, como una combinación de hipertensión, hipertrigliceridemia y gota.<sup>9</sup>

La naturaleza global de la epidemia de obesidad fue formalmente reconocida por la Organización Mundial de la Salud (OMS) en 1977. En 2005 las estimaciones globales de la OMS eran de al menos 400 millones de adultos obesos (9.8%)<sup>10</sup>. Inicialmente considerada un problema sólo de los países de elevados ingresos, la tasa de obesidad se está elevando en todo el mundo. Estos incrementos se han visto más dramáticamente en las localidades urbanas. En los EEUU la prevalencia esperada para el año 2020 es de un 40% para hombres y de un 43% para las mujeres.<sup>10</sup> Estudios longitudinales basados en población demuestran claramente que morbilidades tales como obesidad, hipertensión, dislipidemia y diabetes tipo 2 son los mayores factores de riesgo para aterosclerosis y disfunción endotelial. Estas anormalidades con mucha frecuencia se combinan en individuos con síndrome metabólico.

De acuerdo con estudios epidemiológicos se describen actualmente 5 definiciones de síndrome metabólico. La definición de la OMS (1999), la del grupo Europeo para el estudio de Resistencia a la Insulina (1999), la del Colegio Americano de Endocrinología (2003) que requieren de la presencia de resistencia a la insulina o intolerancia a la glucosa. La del Panel de Tratamiento del Adulto (ATP III) y la del Consenso de grupo de la Federación Internacional de Diabetes llevada a cabo en Berlín en el 2005<sup>10</sup> que designa la obesidad central como un requerimiento esencial. De éstas, los criterios de la ATP-III se han usado con mucha más

frecuencia por su simplicidad y porque se ha encontrado que representan los mejores predictores de disfunción eréctil arterogénica e hipogonadismo en hombres.<sup>10</sup>

Los criterios de ATP-III incluyen la presencia de al menos 3 de las siguientes características; obesidad abdominal (circunferencia abdominal  $\geq$  de 102 cm en hombres), triglicéridos elevados ( $\geq$  de 150mg/dl), niveles bajos de colesterol HDL ( $<$  de 40mg/dl), elevación de tensión arterial ( $\geq$  de 130/85 mmHg) y glucemia en ayuno ( $\geq$  de 110mg/dl).<sup>11</sup> Sin embargo, se han hecho modificaciones a estos criterios tratando de ajustarlos según la población en estudio. Por lo anterior se recomienda la reducción del punto de corte de la circunferencia abdominal de 102 a 90cms y la glicemia en ayunas de 110 a 100mg/dl<sup>12</sup> en poblaciones asiáticas y extrapoladas a latinoamericanos. En base a que 4 de los 5 componentes del síndrome metabólico son factores de riesgo para disfunción eréctil, existe un elevado interés en que pudiera haber una asociación entre ambos.

La disfunción eréctil es la incapacidad persistente de lograr o mantener una erección de suficiente calidad para tener relaciones sexuales satisfactorias. Se estima que para el año 2025 más de 322 millones de hombres estarán afectados por disfunción eréctil.<sup>9</sup>

La disfunción eréctil (DE) es una importante causa de disminución de la calidad de vida en hombres y representa la disfunción sexual más común entre hombres de 50-80 años. En el estudio de seguimiento de profesionales de salud, varios factores modificables del estilo de vida se asociaron al mantenimiento de una buena función eréctil. Los hombres con un índice de masa corporal (IMC) mayor de 28.7 kg/m<sup>2</sup> son propensos a tener un 30% mayor de riesgo de DE que aquellos con un IMC menor o igual a 25kg/m<sup>2</sup>. La prevalencia de sobrepeso u obesidad en hombres que reportan síntomas de DE puede ser de hasta un 79%.<sup>13</sup>

**Síndrome metabólico y disfunción eréctil.** Hasta hace poco el síndrome metabólico, diabetes mellitus, enfermedad cardiovascular, obesidad, DE e hipogonadismo eran vistos como entidades independientes que aquejan el envejecimiento del hombre. Con el enfoque integral más reciente de la salud de hombres de edad media y mayores, estas condiciones se aprecian interrelacionadas cercanamente en sus manifestaciones, etiología, estrategia diagnóstica y tratamiento. La asociación entre síndrome metabólico y DE fue descrito primero por Gunduz et al (2004), y Eposito et al (2005).<sup>13</sup>

El síndrome metabólico (SM) se asocia con una prevalencia incrementada de disfunción sexual, esencialmente caracterizada por una función eréctil deteriorada debido a alteración del flujo sanguíneo peniano.(Gunduz et al, 2004; Bansal et al, 2005; Esposito et al, 2005; Demir et al, 2006; Bal et al, 2007; Paick et al, 2007; Corona et al, 2008).<sup>14</sup>

Aunque no hay un acuerdo generalizado sobre la jerarquía patofisiológica de eventos que llevan a las condiciones clínicas asociadas con el síndrome metabólico, el proceso involucra adipocinas, mediadores inflamatorios y múltiples desordenes metabólicos de los cuales la resistencia a la insulina constituye el más prominente.

La exacta asociación patofisiológica entre disfunción eréctil y síndrome metabólico es extremadamente complicada pero podría involucrar varios factores contribuyentes tales como 1) neuropatía diabética y microvasculopatía, ambos causando distorsión del delicado reflejo excitación-erección así como la habilidad para lograr y mantener una erección sexualmente adecuada; 2) liberación de ácidos grasos libres y toxicidad local por moléculas oxidadas (especies reactivas de oxígeno); 3) aromatización y subsecuente producción estrogénica del tejido graso excesivo modificando la proporción andrógenos-estrógenos hacia la vía pro-feminizante, especialmente al combinarla con la disminución del andrógeno testicular relacionado con la edad<sup>15</sup>.

Fonseca et al,<sup>14</sup> reportaron los siguientes mecanismos y alteraciones asociadas; a) hiperglicemia y aumento de la edad que llevan a glicosilación de fibras elásticas y

falla de la relajación del cuerpo cavernoso, b) disfunción endotelial de las células endoteliales sinusoidales produciendo una disminución de la producción de óxido nítrico y vasodilatación alterada, c) múltiples drogas asociadas con DE (diuréticos, beta bloqueadores), d) dislipidemia, productos terminales de glicosilación avanzada que llevan a incremento de las sustancias oxidativas y reducción de la producción de óxido nítrico, e) falla en la transmisión neuronal desde la medula espinal por neuropatía diabética y producción reducida de la óxido nítrico sintetasa neuronal, reduciendo los niveles de liberación de óxido nítrico neuronal al músculo cavernoso, f) hipogonadismo hipogonadotrópico.

Estudios experimentales han demostrado que la insulina a nivel endotelial estimula la síntesis tanto de mediadores vasoconstrictores (ej endotelina-1) como vasodilatadores (ej óxido nítrico). Mientras que en sujetos con una sensibilidad normal a la insulina el efecto vasodilatador de la insulina prevalece, en individuos con resistencia a la insulina la producción de óxido nítrico inducido por insulina se encuentra alterada, mientras que la de endotelina-1 se encuentra conservada. Además estados de resistencia a la insulina se han asociado con aterosclerosis que podría producir lesiones en el pene reduciendo de esta forma el flujo sanguíneo.<sup>14</sup>

**Deficiencia androgénica.** La testosterona juega un importante rol en el mantenimiento de la función sexual incluyendo la función eréctil. En el hombre hay una continua y gradual disminución de los niveles androgénicos con la edad que generalmente se inicia de mediados a finales de los 20s.<sup>10</sup>

En un modelo animal el SM se asocia específicamente con hipogonadismo de origen central (hipotálamo-hipófisis), que se caracteriza por una disminución de la cantidad de la hormona liberadora de gonadotropinas en el hipotálamo y reducción de los niveles circulantes de gonadotropinas. Información clínica disponible en humanos también muestra una alteración del eje hipotálamo- hipófisis en



pacientes con SM o Diabetes Mellitus 2 con la consecuente asociación de resistencia a la insulina manifestada periféricamente en ambos desórdenes.<sup>14</sup>

Diversos estudios ha reportado que la disminución de testosterona con la edad se exagera por obesidad, síndrome metabólico y diabetes tipo 2. La prevalencia de hipogonadismo entre aquellos con los 5 criterios del ATP III fue 10 veces mayor que en sujetos sin anormalidades metabólicas. Los pacientes con hipogonadismo asociado a SM muestran menor deseo sexual y mayores síntomas depresivos.<sup>10</sup>

Los hombres obesos tienen niveles elevados de estrona, estradiol y de FSH proporcional al grado de obesidad. También hay una atenuación de la amplitud de pulso de hormona luteinizante (LH) mientras que la frecuencia de pulsos de LH no es afectada, lo cual produce una estimulación menos fuerte de la producción testicular de testosterona. La combinación de estos hallazgos representa un estado aislado de hipogonadismo hipogonadotrópico que se cree es inducido por retroalimentación negativa de la hiperestrogenemia en la secreción hipofisiaria de LH.<sup>10</sup>

El adipocito funciona como una célula endocrina produciendo y secretando adipocinas de las cuales la leptina es el miembro más prominente. En las células de Leydig, la leptina inhibe la producción de testosterona estimulada por gonadotropina corionica humana (hCG) a través de una isoforma funcional en el receptor de leptina. Curiosamente el tejido adiposo visceral libera menos leptina comparado con el tejido adiposo subcutáneo. La resistencia a la insulina podría alterar la producción de testosterona actuando tanto a nivel periférico como central. Periféricamente por los receptores insulínicos en las células de Leydig, la hiperinsulinemia altera la secreción basal y estimulada por hCG de la testosterona. A nivel central los receptores de insulina y proteínas señalizantes insulínicas que se distribuyen ampliamente en todo el sistema nervioso central están directamente involucrados en la activación neuroendocrina del eje gonadotrópico.<sup>10</sup>

El hipogonadismo en hombres se ha asociado a un riesgo incrementado de SM, enfermedad cardiovascular y disfunción sexual. El SM se asocia a disfunción endotelial, compromiso vascular peniano y la neuropatía autonómica de la

diabetes lo cual es la base de la disfunción eréctil. Un estudio prospectivo no controlado de hombres evaluados por disfunción sexual reportaron niveles promedio séricos basales de testosterona en obesos y severamente obesos con SM de alrededor de 150 a 300 ng/dl menores respectivamente que en hombres delgados sin síndrome metabólico.<sup>11</sup>

**Riesgo cardiovascular. Fisiología de la erección.** La erección es una cascada compleja que incluye la estimulación psicosomática, el desencadenante neuro-endotelial y la respuesta vascular y del músculo liso que son vulnerables en cada nivel. El endotelio que reviste los espacios lacunares en el tejido eréctil esta rodeado por el músculo liso en el cuerpo cavernoso y es clave en la regulación de la erección. Aunque el número de neurotransmisores es importante para la erectogénesis, el óxido nítrico es el neurotransmisor más importante para la erección peniana y es producido por la L-arginina endógena por una reacción catalizada por la óxido nítrico sintetasa(NOS). Las dos fuentes más importantes de óxido nítrico son los nervios cavernosos que lo producen a través de la acción de de NOS que es responsable por la activación de la cascada eréctil. Así de importante también es el óxido nítrico derivado de endotelio que resulta en el mantenimiento de la erección. El óxido nítrico se difunde en las células y activa la enzima guanilato ciclasa en el citosol la cual convierte la 5-guanosin trifosfato (GTP) en el segundo mensajero 3,5 monofosfato de guanilato ciclasa(GMPc). Los resultados en cambios del calcio en el sarcoplasma llevan a relajación del músculo liso en el cuerpo cavernoso lo que causa tumescencia del pene por la reducción en la resistencia sinusoidal y aumento del flujo arterial.

La disfunción endotelial es un estadio temprano de daño vascular que puede llevar a cambios más severos como aterosclerosis en la vasculatura sistémica que ocasionan una pérdida de la vasodilatación normal dependiente de endotelio. Condiciones asociadas con una función endotelial reducida pueden resultar en un desbalance entre sustancias vasodilatadoras y vasoconstrictoras producidas en o que actúan en la pared vascular.

A nivel celular, la disfunción endotelial ocasiona una alteración de la liberación de óxido nítrico. Otro factor causal es el estrés oxidativo o daño por radicales libres de oxígeno que interfieren con la vía del óxido nítrico y son tóxicos para el endotelio. La enfermedad vascular de las arterias penianas es la causa más común de DE representando hasta un 80% de los casos<sup>13</sup> Estos hallazgos podrían respaldar que la DE, especialmente la disminución en la habilidad para mantener la erección, es una expresión de disfunción endotelial en curso y uno de los signos más tempranos de enfermedad vascular sistémica incluyendo la enfermedad cardiovascular la cual se puede manifestar con el tiempo. La literatura muestra una prevalencia de enfermedad cardiovascular que oscila entre 5 y 56% de los pacientes con disfunción eréctil. Por otro lado, la prevalencia de disfunción eréctil en pacientes con enfermedad cardiovascular sintomática ha sido reportada entre 44 y 75%.<sup>9</sup>

**Obesidad asociada a infertilidad.** El efecto negativo de la obesidad en la salud de un individuo ha sido reconocido desde tiempos antiguos y puede encontrarse en los escritos de Hipócrates, Galeno y Avicenna. Este último fue probablemente el primero en describir la relación entre obesidad e infertilidad masculina en su libro El Canon de Medicina. En un capítulo titulado “las desventajas en salud del peso excesivo”, Avicenna escribió, “este humano (hombre) tiene un temperamento frío; por lo cual es infértil, incapaz de impregnar (mujer) y tiene poco semen<sup>17</sup>. La relación entre obesidad e infertilidad masculina ha cobrado interés recientemente. El interés en el rápido incremento en la obesidad ha traído a luz los efectos deletéreos de la obesidad en la salud en general y en la función reproductiva en particular.

En los hombres, el Índice de masa corporal (IMC) se asocia con infertilidad. El IMC parece tener su máximo efecto negativo en infertilidad en el rango de 32 a 43kg/m<sup>2</sup> con un efecto en meseta por arriba de ese nivel<sup>18</sup>. Parece existir buena evidencia que la obesidad puede estar asociada con reducción en la

concentración espermática y esta observación exhibe una clara relación dosis-respuesta<sup>18</sup>. Además, cuando las parejas infértiles fueron separadas en aquellas que tenían factor masculino de infertilidad, infertilidad inexplicada y factor femenino, la incidencia de obesidad fue 3 veces mayor en hombres que tenían factor masculino como causa de infertilidad comparado con los otros grupos<sup>18</sup>

Aunque la infertilidad masculina es multifactorial, las alteraciones hormonales asociadas con obesidad y sus desórdenes asociados son fundamentales para los cambios reproductivos responsables de la producción espermática. Además los hombres obesos tienen disfunción eréctil y una reducida frecuencia coital. La relación entre obesidad y disfunción eréctil puede ser explicada por disminución de los niveles de testosterona y elevación de citocinas proinflamatorias que inducen disfunción endotelial a través de la vía del óxido nítrico. El incremento de la temperatura testicular también afecta la espermatogénesis. La obesidad se asocia a disminución de la actividad física y acumulación de la grasa en el abdomen y escroto lo cual podría aumentar la temperatura testicular.

Los hombres obesos tienen una hipoandrogenemia hipogonadotrópica hiperestrogénica caracterizada por una disminución de la testosterona libre y total, disminución de gonadotropinas y aumento de los niveles circulantes de estrógenos. La hipoandrogenemia es directamente proporcional al grado de obesidad con niveles incrementados de estrona y estradiol por la aromatización periférica de andrógenos. El estrógeno por sí mismo tiene un efecto negativo directo en la espermatogénesis; actúa en el hipotálamo modificando la pulsatilidad de GnRH y reduciendo la secreción de gonadotropinas en la hipófisis. El subsecuente medio hipogonadotrópico reduce la función testicular y la producción de testosterona con niveles reducidos de testosterona sérica e intratesticular. Una disminución de la proporción testosterona/estrógenos ha sido asociado a infertilidad. La inhibina B es un marcador de la función de las células de Sertoli y su asociada actividad espermatogénica; los niveles de ésta se encuentran alterados en los hombres obesos lo cual puede ser una causa directa de

disminución de la espermatogénesis. La glubulina fijadora de hormonas sexuales (SHBG) y la albumina también se encuentran reducidas como resultado de hiperinsulinemia y resistencia a la insulina en la obesidad, incrementando los niveles de testosterona circulante lo cual magnifica el efecto de retroalimentación negativa de los niveles elevados de estrógeno. La apnea del sueño también puede empeorar los bajos niveles de testosterona en los hombres obesos. Las endorfinas también elevadas en obesidad, suprimen aún más la pulsatilidad de GnRH como lo evidencian estudios en los que la supresión de opioides con naloxona incrementa la secreción de LH. La leptina también es afectada en obesidad; deficiencia de leptina o mutaciones en el receptor de leptina se asocian con establecimiento de obesidad en forma temprana, pubertad retrasada e hipogonadismo.<sup>18</sup>

Se sabe que el síndrome metabólico en los hombres lleva a una alteración del perfil hormonal. Sin embargo, aun no queda claro qué repercusión tienen estos cambios hormonales en el potencial reproductivo del hombre. La asociación de peso corporal con el análisis de los diferentes parámetros seminales ha sido evaluada en varios estudios con resultados inconsistentes. En términos generales existe buena evidencia de la asociación de obesidad con una reducción en la concentración espermática y fragmentación del DNA, sin embargo, la información no es concluyente en lo que ha movilidad y morfología se refiere.<sup>18</sup> Si bien es cierto que la disfunción eréctil se menciona en algunos estudios como un hallazgo de mayor prevalencia en poblaciones de hombres infértiles, no existen estudios que analicen en forma simultánea la asociación de ésta en pacientes infértiles y con síndrome metabólico.

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

### **FALTA DE CONSENSO EN LA ASOCIACIÓN DE DISFUNCIÓN ERÉCTIL, SÍNDROME METABÓLICO E INFERTILIDAD**

La asociación de peso corporal con el análisis de los diferentes parámetros seminales ha sido evaluada en varios estudios con resultados inconsistentes. En términos generales existe buena evidencia de la asociación de obesidad con una reducción en la concentración espermática y fragmentación del DNA, sin embargo, la información no es concluyente en lo que a movilidad y morfología se refiere.<sup>18</sup> Si bien es cierto la disfunción eréctil se menciona en algunos estudios como un hallazgo de mayor prevalencia en poblaciones de hombres infértiles no existen estudios hasta donde conocemos que estudien en forma simultánea la asociación de ésta con pacientes infértiles y síndrome metabólico.

## **JUSTIFICACION**

El síndrome metabólico involucra una serie de anomalías que incluyen la obesidad (específicamente distribución de grasa visceral abdominal), dislipidemia, hipertensión y alteraciones en el metabolismo de la glucosa. Los muchos posibles efectos deletéreos del síndrome metabólico se investigan en diferentes ramas de la medicina ya que este podría afectar muchos aspectos de la fisiología humana. El caso de la infertilidad masculina representa un ejemplo de tal perturbación. La relación entre el síndrome metabólico y andrología ha atraído la atención de clínicos e investigadores ya que varios reportes han mostrado que la disfunción gonadal (disminución de libido, disfunción eréctil e hipogonadismo) es una manifestación del síndrome metabólico por lo que su asociación parece lógica o al menos merecedora de investigarse en pacientes infértiles ya que no está claro si el síndrome metabólico se asocia con cambios hormonales, alteraciones seminales o disfunción eréctil en pacientes infértiles.

## OBJETIVOS

1. Establecer la prevalencia de síndrome metabólico en pacientes infértiles que acuden a la consulta de andrología del Instituto Nacional de Perinatología.
2. Establecer la prevalencia de disfunción eréctil en pacientes infértiles que acuden a la consulta externa de andrología del Instituto Nacional de Perinatología.
3. Analizar asociaciones del síndrome metabólico con los parámetros seminales y hormonales así como la prevalencia de disfunción eréctil en pacientes subfértiles.

## Capítulo 2

### MATERIALES Y METODOS

**Tipo de Estudio:** Observacional. Se realizó un seguimiento prospectivo de un grupo de pacientes a los cuales se aplicó el cuestionario IIEF-5 (instrumento validado internacionalmente para diagnóstico de disfunción eréctil) <sup>19</sup> a los pacientes varones captados en la consulta de andrología.

Se tomaron mediciones antropométricas (talla, peso, IMC, circunferencia de cintura) y además se les solicitó los siguientes estudios de laboratorio y gabinete; estudios básicos (biometría hemática completa, glucosa, examen general de orina) perfil lipídico (Colesterol Total, Colesterol HDL, Colesterol LDL, Triglicéridos), perfil hormonal; hormona folículo estimulante (FSH), hormona luteinizante(LH), Estradiol, Testosterona Total, Globulina transportadora de hormonas sexuales (SHBG), Prolactina, TSH, T3T, T4L), y Espermatozoides Directa.

Se separaron los pacientes en dos grupos; aquellos que cumplieran o no criterios de síndrome metabólico en base a los criterios ATP III <sup>12</sup> y se procederá a la comparación de grupos independientes en sus perfiles metabólicos, hormonales y seminales.

**Análisis Estadístico:** Se utilizó una prueba de t para la comparación de muestras independientes para las variables cuantitativas y prueba de chi cuadrado para variables categóricas tomando una  $p < 0.05$  como estadísticamente significativa. Además se calculó la prevalencia de disfunción eréctil en cada grupo para lo cual se tomó como parámetro el puntaje del cuestionario IIEF-5 aplicado a los pacientes al momento de su captación.



## **CRITERIOS DE INCLUSION**

Se incluyeron todos los pacientes entre 18 y 55 años que durante el periodo de estudio completaron el protocolo de investigación en lo referente al llenado del cuestionario IIEF-5 y toma de laboratorios y análisis seminal solicitado.

## **CRITERIOS DE EXCLUSION**

Pacientes que no cumplan con los criterios de inclusión o que no estén de acuerdo en participar en dicho protocolo de estudio.

Pacientes con morbilidad de base ya conocida descompensada como ser diabetes mellitus, hiperprolactinemia, disfunción tiroidea.

Pacientes azoospermicos.

## **VARIABLES DEL ESTUDIO**

**Componentes del Síndrome Metabólico:** Tensión Arterial, Circunferencia de cintura, Glicemia de ayuno, Colesterol HDL y Triglicéridos.

**Disfunción Eréctil** en base al cuestionario IIEF-5

**Parámetros seminales:** Concentración, movilidad progresiva (Tipo A + B) y morfología espermática en base a los criterios de la OMS.

**Perfil Hormonal:** Hormona folículo- estimulante(FSH), Hormona luteinizante (LH), Estradiol, Testosterona Total, Prolactina y Globulina transportadora de hormonas sexuales (SHBG)

## Capítulo 3

### RESULTADOS

Se incluyeron un total de 60 pacientes que acudieron a consulta de andrología por infertilidad de los cuales 37 cumplían criterios de síndrome metabólico según la ATPIII lo que constituye una prevalencia de 61.6% (Tabla 1, Grafico 1). La mitad (50%) además cumplían criterios de disfunción eréctil en base al cuestionario IIEF-5 que los pacientes contestaron.(Tabla 2, Grafico 2). Estos pacientes con diagnóstico de disfunción eréctil presentaron grados leves, leves a moderados y en un solo caso moderado según la clasificación del IIEF-5. (Grafico 3). Además se observaron prevalencias de hipertrigliceridemia del 63% (38/60), de hipercolesterolemia del 57% (34/60) y de hiperglucemia del 38% (23/60).

PACIENTES INFERTILES	CON SINDROME METABOLICO	SIN SINDROME METABOLICO	TOTAL
NUMERO	37	23	60
PORCENTAJE	61.6%	38.3%	100%

TABLA 1. Pacientes infértiles con y sin síndrome metabólico. El 62% de los pacientes infértiles cumplían criterios para síndrome metabólico.

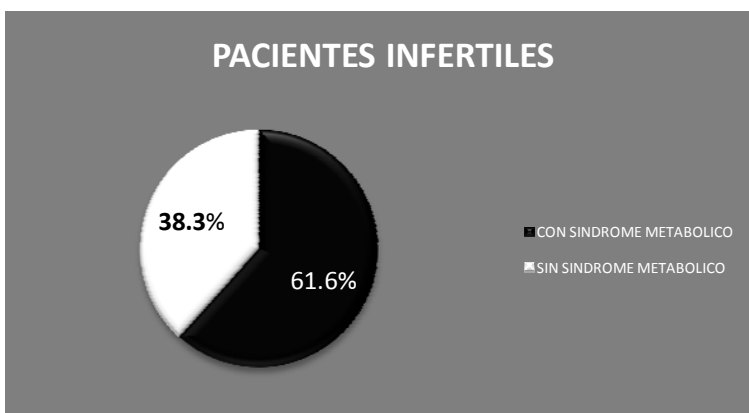


Grafico 1. Pacientes infértiles con y sin síndrome metabólico.

PACIENTES INFERTILES	CON DISFUNCION ERECTIL	SIN DISFUNCION ERECTIL	TOTAL
NUMERO	30	30	60
PORCENTAJE	50%	50%	100%

TABLA 2. Pacientes infértiles con y sin disfunción eréctil. La mitad de los pacientes infértiles al aplicarles el cuestionario IIEF-5 tuvieron puntajes que los clasificaban con disfunción eréctil.

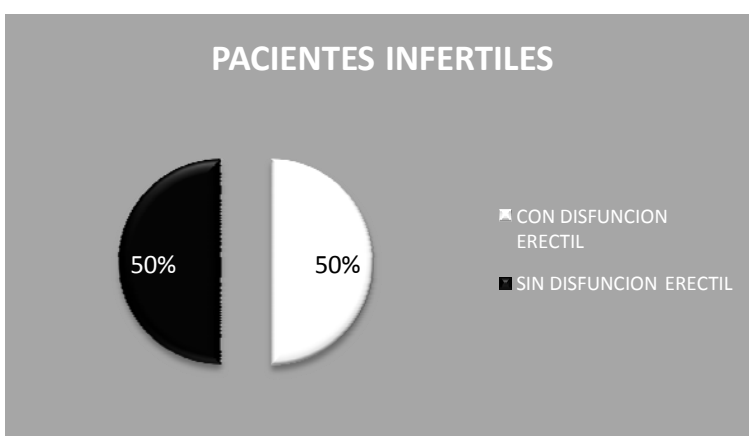


Gráfico 2. Pacientes infértiles con y sin disfunción eréctil.

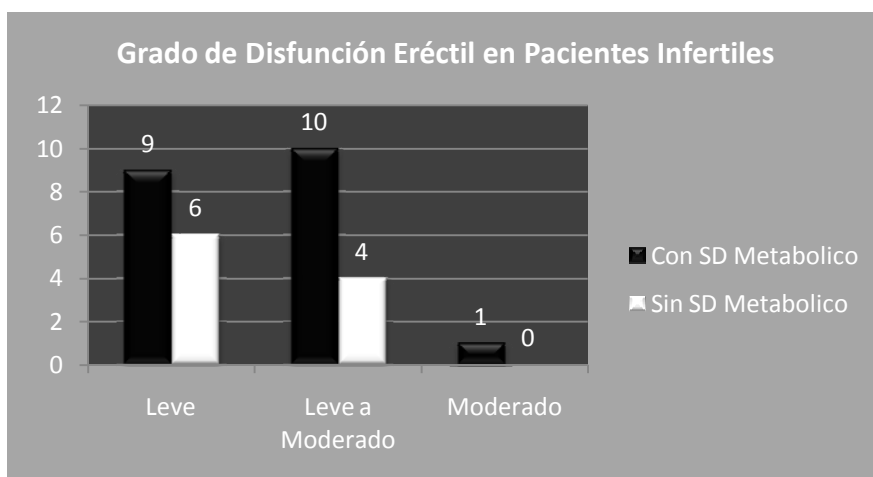


Gráfico 3. De los pacientes con disfunción eréctil la mayoría (a excepción de 1 solo) presentaron una disfunción en la categoría de leve o leve a moderado según la clasificación del IIEF.5.

Al agrupar los pacientes por síndrome metabólico y disfunción eréctil y buscar asociación entre ellos mediante la prueba de chi cuadrado no se encontró una

diferencia estadística significativa ( $p=0.276$ ); aunque sí se observó un mayor número de pacientes en el grupo que tenía disfunción eréctil y además síndrome metabólico (ver tabla 3, gráfico 4). El 54% de los pacientes con síndrome metabólico tuvieron disfunción eréctil vs un 43% en el grupo que no tenían síndrome metabólico. (ver tabla 4, Gráfico 5). Lo anterior si bien es cierto no alcanza una diferencia estadística significativa al 95%, si la alcanza al 90% ( $p=0.068$ ). Tampoco se observó diferencias estadísticas significativas al comparar los puntajes del IIEF-5 en los pacientes con o sin síndrome metabólico. Sin embargo, al comparar los pacientes infértiles con síndrome metabólico que tenían o no disfunción eréctil así como aquellos sin síndrome metabólico con o sin disfunción eréctil lo único que observo una diferencia estadística significativa fue los puntajes del IIEF-5 (ver tabla 5 y 6).

PACIENTES INFERTILES	CON SINDROME METABOLICO	SIN SINDROME METABOLICO	TOTAL
CON DISFUNCION ERECTIL	20	10	30
SIN DISFUNCION ERECTIL	17	13	30
TOTAL	37	23	60

TABLA 3. Asociación de pacientes infértiles con síndrome metabólico y disfunción eréctil.

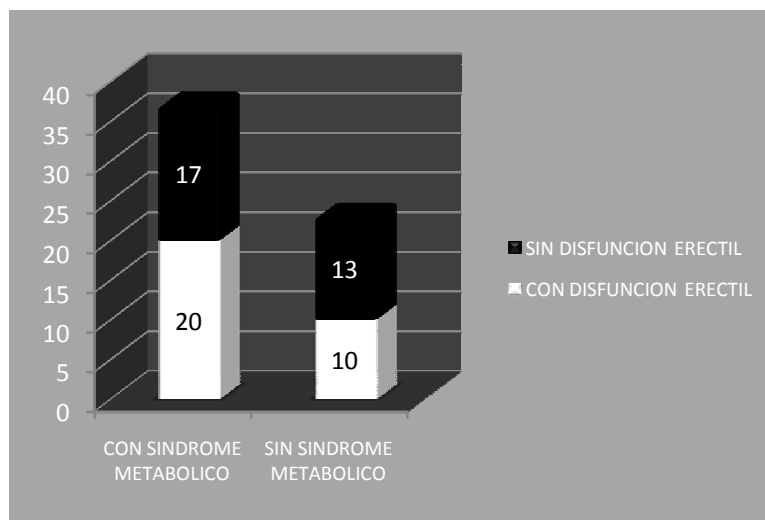


Gráfico 4. Pacientes infértiles con síndrome metabólico y disfunción eréctil.

DISFUNCION ERECTIL	CON SINDROME METABOLICO	SIN SINDROME METABOLICO	p
PUNTAJE	19.7 ± 3.9	21.4 ± 3.5	0.15418386
PORCENTAJE	20/37 (54%)	10/23 (43%)	0.068
TOTAL	20	10	30/60 (50%)

TABLA 4. Disfunción eréctil en pacientes infértiles con y sin síndrome metabólico.

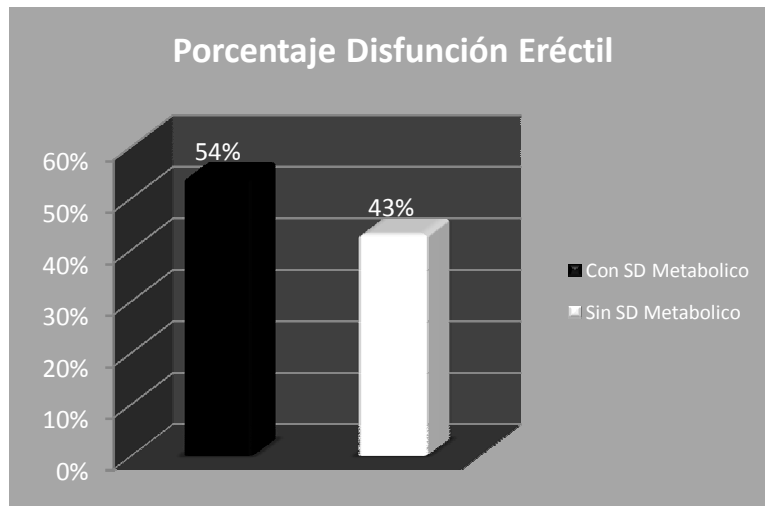


Gráfico 5. Disfunción eréctil en pacientes con y síndrome metabólico.

Con Síndrome Metabólico	Con Disfunción Eréctil	Sin Disfunción Eréctil
Puntaje de Disfunción Eréctil	16.8 ± 2.9	23.2 ± 1.0*

TABLA 5. Pacientes infértiles con síndrome metabólico con y sin disfunción eréctil. \*p <0.05

Sin Síndrome Metabólico	Con Disfunción Eréctil	Sin Disfunción Eréctil
Puntaje de Disfunción Eréctil	18.1 ± 2.6	23.9 ± 1.4*

TABLA 6. Pacientes infértiles sin síndrome metabólico con y sin disfunción eréctil. \*p<0.05

Al comparar los valores antropométricos, tiempo de infertilidad y puntaje de disfunción eréctil en pacientes infértiles con y sin síndrome metabólico, no se observaron diferencias en edad, talla, tiempo de infertilidad o puntaje de disfunción eréctil; encontrándose una diferencia significativa únicamente en el peso e Índice de masa corporal entre estos grupos (Ver tabla 6, Graficos 6 y 7). En cambio, al comparar los pacientes infértiles con o sin disfunción eréctil entre si la única diferencia significativa observada fue el puntaje IIEF-5 (Ver tabla 7, Grafico 8).

PACIENTES INFERTILES	CON SINDROME METABOLICO	SIN SINDROME METABOLICO
EDAD	34.6 ± 6(a)	33.2 ± 5.3(a)
TALLA	1.7 ± 0.1(m)	1.7 ± 0.04(m)
PESO	84.1 ± 12.4(kg)	70.3 ± 10.5(kg)*
IMC	30.2 ± 3.5(kg/m <sup>2</sup> )	24.9 ± 3.5(kg/m <sup>2</sup> )*
TIEMPO DE INFERTILIDAD	5.6 ± 3.2(a)	5.2 ± 3.0(a)
PUNTAJE DISFUNCION ERECTIL	19.7 ± 3.9	21.4 ± 3.5

TABLA 7. Valores antropométricos, tiempo de infertilidad y puntaje de disfunción eréctil en pacientes infértiles con y sin síndrome metabólico. \*p<0.05

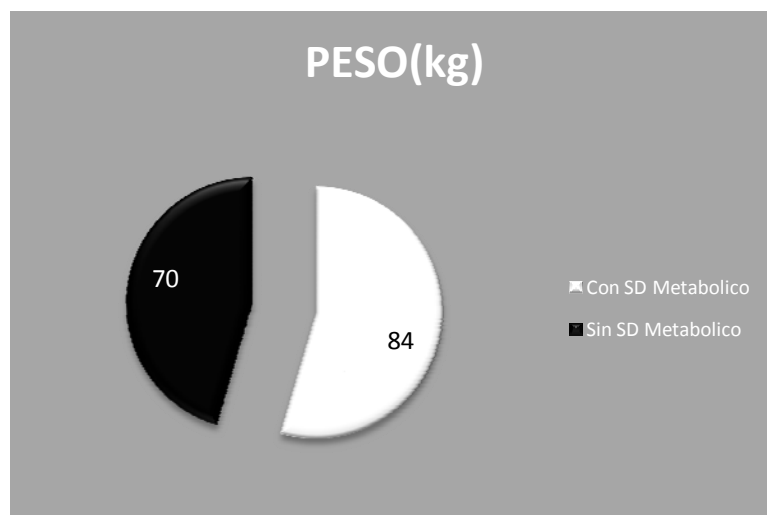


Grafico 6. Peso de los pacientes con y sin síndrome metabólico.

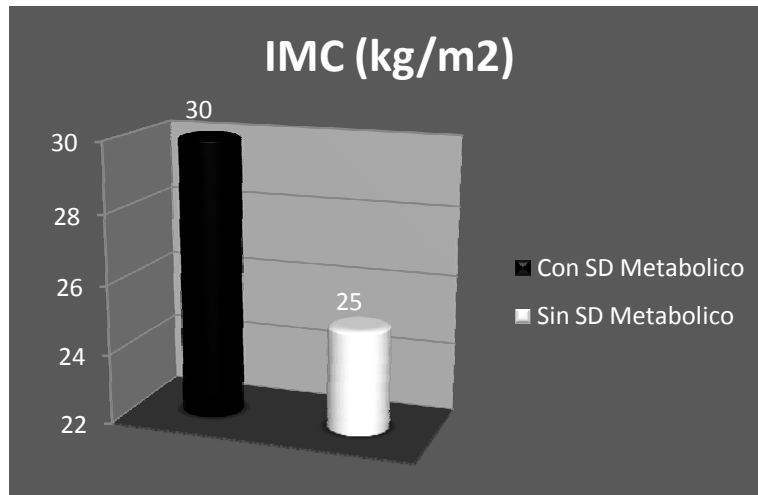


Grafico 7. Índice de masa corporal de los pacientes con y sin síndrome metabólico.

PACIENTES INFERTILES	CON DISFUNCIÓN ERÉCTIL	SIN DISFUNCIÓN ERÉCTIL
EDAD	33.8 ± 6(a)	33.2 ± 5.3(a)
TALLA	1.65 ± 0.1(m)	1.7 ± 0.04(m)
PESO	78.02 ± 12.4(kg)	70.3 ± 10.5(kg)
IMC	28.4 ± 3.7(kg/m <sup>2</sup> )	24.9 ± 3.5(kg/m <sup>2</sup> )
TIEMPO DE INFERTILIDAD	4.9 ± 3.0(a)	5.2 ± 3.0(a)
PUNTAJE DISFUNCION ERÉCTIL	17.4 ± 2.7	21.4 ± 3.5*

TABLA 8. Valores antropométricos, tiempo de infertilidad y puntaje de disfunción eréctil en pacientes infértiles con y sin disfunción eréctil. Solo se observó una diferencia estadística significativa en el puntaje de IIEF-5 ( $p= 4.143 \times 10^{-16}$ ) \*al comparar los pacientes infértiles con y sin disfunción eréctil siendo los grupos similares en edad, talla, peso, IMC y tiempo de infertilidad.

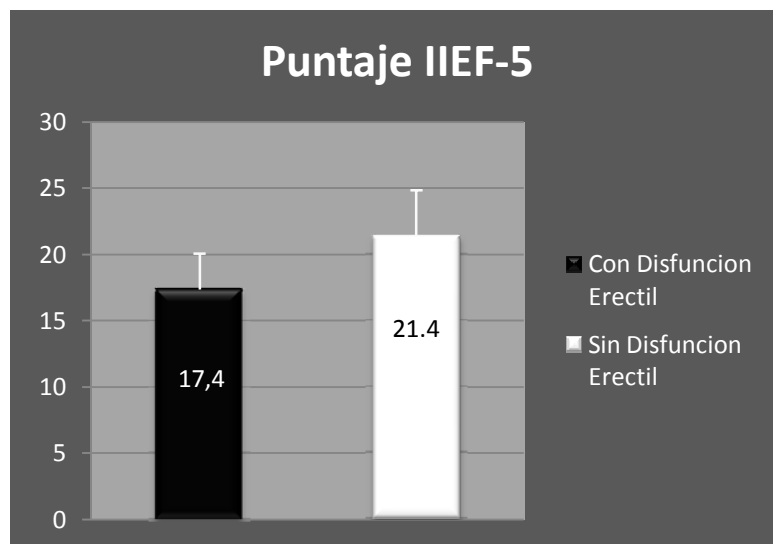


Grafico 8. Puntaje IIEF-5 de pacientes con y sin disfunción eréctil.

Se observó una diferencia significativa en todos los parámetros que constituyen el síndrome metabólico cuando se comparó los pacientes infértiles con y síndrome metabólico lo cual era de esperarse(ver tabla 8). Sin embargo, al comparar los perfiles hormonales de estos pacientes sólo se observó diferencia significativa en los niveles de estradiol y testosterona (ver tabla 9, Gráficos 9 y10). Por otro lado no se observó diferencias en el perfil hormonal de pacientes con y sin disfunción eréctil (ver tabla 10). Tampoco se encontraron diferencias significativas en ninguno de los grupos al comparar sus parámetros seminales así como volúmenes testiculares( ver tablas 11,12,13 y 14).

	CON SD METABOLICO	SIN SD METABOLICO
TA SISTOLICA	129.2 ± 11.7	115.4 ± 9.8*
TA DIASTOLICA	85.1 ± 7.8	77.2 ± 7.3*
CIRCUNFERENCIA ABDOMINAL	102.9 ± 8.4	89.8 ± 7.2*
GLICEMIA	103.6 ± 22.3	91.1 ± 7.2*
COLESTEROL HDL	31.7 ± 5.1	42.7 ± 8.7*
TRIGLICERIDOS	346.6 ± 286.8	138.2 ± 75.4*

TABLA 9. Parámetros del síndrome metabólico.



PERFIL HORMONAL DE PACIENTES INFERTILES CON Y SINDROME METABOLICO		
	CON SD METABOLICO	SIN SD METABOLICO
FSH	5.6 ± 4.5(mIU/ml)	5.3 ± 4.9(mIU/ml)
LH	3.5 ± 2.4(mIU/ml)	4.3 ± 3.5(mIU/ml)
ESTRADIOL	29.8 ± 10.9(pg/ml)	37.6 ± 15.4(pg/ml)*
TESTOSTERONA	17.9 ± 7.4(nmol/l)	23.4 ± 10.4(nmol/l)*
PROLACTINA	10.1 ± 3.5(ng/ml)	13.0 ± 15.5(ng/ml)
SHBG	29.3 ± 27.1(nmol/l)	41.2 ± 31.9(nmol/l)
INDICE ANDROGENOS LIBRES	74.1 ± 37.3%	66.2 ± 26.5%

TABLA 10. Perfil hormonal de pacientes infértiles con y sin síndrome metabólico. El perfil hormonal de pacientes infértiles con y sin síndrome metabólico mostró diferencias significativas en los niveles de estradiol ( $p=0.03891053$ )\* y testosterona ( $p=0.02610023$ )\*; siendo muy similares los grupos en los niveles de FSH, LH, Prolactina, Globulina fijadora de hormonas sexuales (SHBG) e Índice de andrógenos libres.

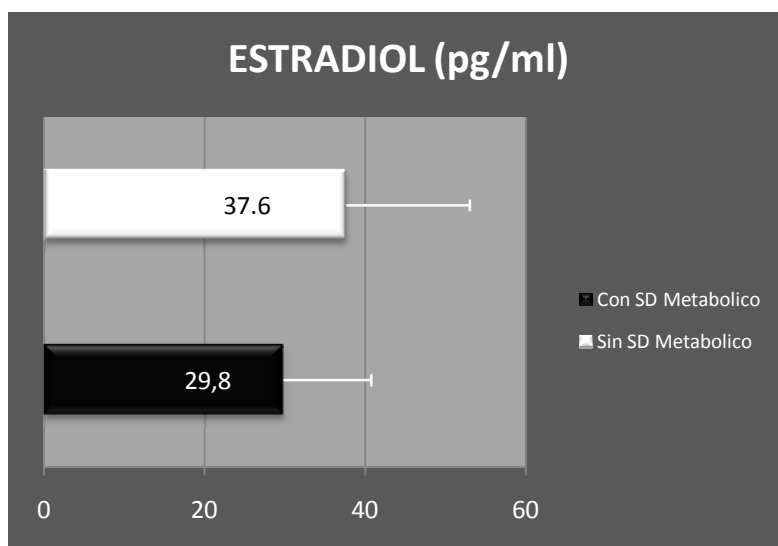


Gráfico 9. Estradiol en pacientes con y sin síndrome metabólico.

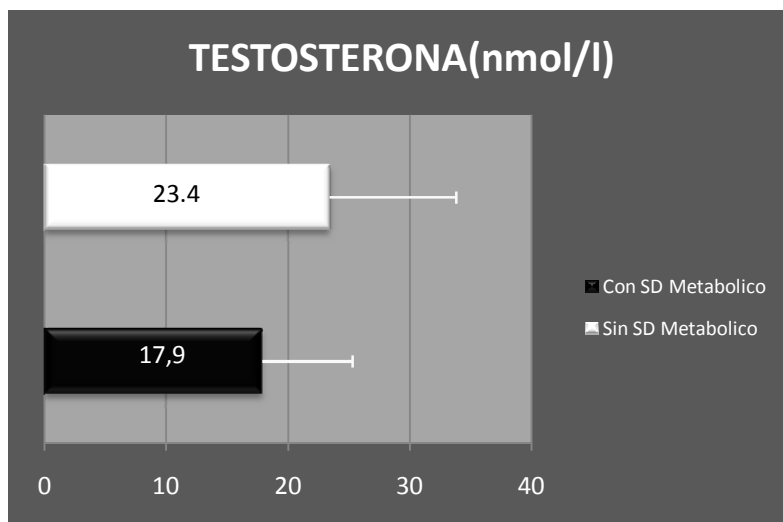


Grafico 10. Testosterona en pacientes con y sin síndrome metabólico

PERFIL HORMONAL DE PACIENTES INFERTILES CON Y SIN DISFUNCION ERECTIL		
HORMONA	CON DISFUNCION ERECTIL	SIN DISFUNCION ERECTIL
FSH	5.0 ± 2.7(mIU/ml)	5.9 ± 6.1(mIU/ml)
LH	3.4 ± 2.4(mIU/ml)	4.2 ± 3.2(mIU/ml)
ESTRADIOL	34.2 ± 15.2(pg/ml)	36.1 ± 10.8(pg/ml)
TESTOSTERONA	20.8 ± 10.4(nmol/l)	19.3 ± 7.7(nmol/l)
PROLACTINA	8.5 ± 2.9(ng/ml)	12.9 ± 13.5(ng/ml)
SHBG	39.4 ± 39.2(nmol/l)	28.2 ± 13.8(nmol/l)
INDICE ANDROGENOS LIBRES	65.9 ± 24.6%	76.3 ± 41.4%

TABLA 11. Perfil hormonal de pacientes infértiles con y sin disfunción eréctil. El perfil hormonal de pacientes infértiles con y sin disfunción eréctil no mostró diferencias significativas en los niveles de FSH, LH, Estradiol, Testosterona, Prolactina, SHBG e Índice de andrógenos libres.

PARAMETROS SEMINALES	CON SD METABOLICO	SIN SD METABOLICO
VOLUMEN SEMINAL	2.3 ± 1.0(ml)	2.7 ± 0.9(ml)
CONCENTRACION ESPERMATICA	78.8 ± 52.8(mil/ml)	69.2 ± 36.3(mil/ml)
MOVILIDAD PROGRESIVA	49.6 ± 20.9%	53.8 ± 19.0%
MORFOLOGIA	4.4 ± 4.2%	3.1 ± 2.4%
TOTAL DE CELULAS MOVILES	110.9 ± 129.5	103.5 ± 63.9

TABLA 12. Parámetros seminales de pacientes infértiles con y sin síndrome metabólico. No se encontraron diferencias estadísticas significativas en los parámetros seminales de pacientes infértiles con y sin síndrome metabólico.

	CON SINDROME METABOLICO	SIN SINDROME METABOLICO
VOLUMEN TESTICULAR DER	12.9 ± 4.3(cc)	14.9 ± 4.4(cc)
VOLUMEN TESTICULAR IZQ	11.7 ± 3.6(cc)	13.1 ± 3.8(cc)

Tabla 13. Volúmenes testiculares. Los volúmenes testiculares de pacientes con y sin síndrome metabólico fueron similares y en el límite inferior de normalidad.

PARAMETROS SEMINALES	CON DISFUNCION ERECTIL	SIN DISFUNCION ERECTIL
VOLUMEN SEMINAL	2.5 ± 1.2(ml)	2.4 ± 0.9(ml)
CONCENTRACION ESPERMATICA	85.6 ± 48.7(mil/ml)	64.2 ± 45.3(mil/ml)
MOVILIDAD PROGRESIVA	52.3 ± 18.7%	50.1 ± 22.5%
MORFOLOGIA	3.6 ± 3.9%	4.1 ± 3.5%
TOTAL DE CELULAS MOVILES	122.6 ± 116.9	93.6 ± 102.8

TABLA 14. Parámetros seminales de pacientes infértiles con y sin disfunción eréctil. No se encontraron diferencias significativas en los parámetros seminales de pacientes infértiles con y sin disfunción eréctil.

	CON DISFUNCION ERECTIL	SIN DISFUNCION ERECTIL
--	------------------------	------------------------

<b>VOLUMEN TESTICULAR DER</b>	14.5 ± 4.7(cc)	12.7 ± 4.1(cc)
<b>VOLUMEN TESTICULAR IZQ</b>	12.8 ± 3.6(cc)	11.6 ± 3.8(cc)

Tabla 15. Volúmenes testiculares. Los volúmenes testiculares de pacientes infértiles con y sin disfunción eréctil fueron similares aunque mostrando una leve hipotrofia.

Al hacer combinaciones de grupos se observó que los pacientes infértiles con síndrome metabólico y disfunción eréctil mostraban diferencias estadísticas significativas en el índice de masa corporal, la circunferencia abdominal, niveles de glucosa, colesterol HDL, triglicéridos y puntaje de disfunción eréctil al compararlos con pacientes que no presentaban síndrome metabólico ni disfunción eréctil (ver tabla 16). Algo parecido ocurrió al comparar pacientes infértiles con disfunción eréctil con o sin síndrome metabólico encontrándose diferencias significativas en el peso, índice de masa corporal, circunferencia abdominal colesterol HDL y triglicéridos (ver tabla 17).

<b>Sin Síndrome Metabólico</b>	<b>Con Disfunción Eréctil</b>	<b>Sin Disfunción Eréctil</b>
<b>Tensión Arterial Sistólica</b>	119.5 ± 7.6	112.3 ± 10.9*
<b>Talla</b>	1.67 ± 11.0	1.68 ± 0.01*
<b>Volumen Testicular Derecho</b>	16.7 ± 4.1	13.5 ± 4.4*
<b>Puntaje de Disfunción Eréctil</b>	18.1 ± 2.6	23.9 ± 1.4*

TABLA 16. Pacientes infértiles sin síndrome metabólico con y sin disfunción eréctil. \*p<0.05

<b>PACIENTES INFERTILES</b>	<b>CON SINDROME METABOLICO Y DISFUNCION ERECTIL (n=20)</b>	<b>SIN SINDROME METABOLICO Y SIN DISFUNCION ERECTIL (n=13)</b>
-----------------------------	--	--

IMC	29.9 ± 2.6(kg/m <sup>2</sup> )	24.6 ± 2.6(kg/m <sup>2</sup> )*
CIRCUNFERENCIA ABDOMINAL	101.5 ± 6.3(cm)	89.0 ± 6.8(cm)*
GLUCOSA	106.8 ± 24.5(mg/dl)	89.9 ± 6.2(mg/dl)*
COLESTEROL HDL	31.9 ± 4.0(mg/dl)	43.0 ± 10.2(mg/dl)*
TRIGLICERIDOS	331.55 ± 177.8(mg/dl)	136.8 ± 84.3(mg/dl) *
PUNTAJE DISFUNCION ERECTIL	16.7 ± 2.9	23.9 ± 1.4*

TABLA 17. Pacientes infértiles con síndrome metabólico y disfunción eréctil vrs sin síndrome metabólico y sin disfunción eréctil.

PACIENTES INFERTILES	CON DISFUNCION ERECTIL Y SINDROME METABOLICO (n=20)	CON DISFUNCION ERECTIL Y SIN SINDROME METABOLICO (n=10)
PESO	82.2 ± 10.9(kg)	69.7 ± 11.0(kg)*
IMC	29.9 ± 2.6(kg/m <sup>2</sup> )	25.2 ± 3.5(kg/m <sup>2</sup> )*
PERIMETRO ABDOMINAL	101.5 ± 6.3(cm)	90.5 ± 8.4(cm)*
COLESTEROL HDL	31.9 ± 4.0(mg/dl)	42.2 ± 7.4(mg/dl)*
TRIGLICERIDOS	331.55 ± 177.8(mg/dl)	140.0 ± 70.8(mg/dl)*

Tabla 18. Pacientes infértiles con disfunción eréctil con y sin síndrome metabólico.\*p<0.05

Al separar los pacientes infértiles en aquellos que tenían hipogonadismo (testosterona total < 9.9nmol/l) de los eugonádicos se observaron diferencias significativas en el peso, índice de masa corporal, circunferencia abdominal, testosterona total y globulina transportadora de hormonas sexuales (ver tabla 18, Gráficos 11-15).

	CON HIPOGONADISMO*	SIN HIPOGONADISMO**
--	--------------------	---------------------

<b>PESO</b>	98.6 ± 18.6(kg)	76.7 ± 11.9(kg)***
<b>IMC</b>	33.9 ± 4.3(kg/m <sup>2</sup> )	27.5 ± 3.9(kg/m <sup>2</sup> )***
<b>CIRCUNFERENCIA ABDOMINAL</b>	114.8 ± 7.9(cm)	95.7 ± 8.6(cm)***
<b>TESTOSTERONA</b>	7.8 ± 2.4(nmol/l)	20.9 ± 8.9(nmol/l)***
<b>SHBG</b>	33.5 ± 25.5(ng/dl)	13.1 ± 1.3(ng/dl)***

TABLA 19. Pacientes infértiles con y sin hipogonadismo. Al comparar pacientes infértiles con y sin hipogonadismo. \*Testosterona total < 9.9nmol/l. \*\* Testosterona total ≥ 9.9nmol/l. \*\*\*p<0.05

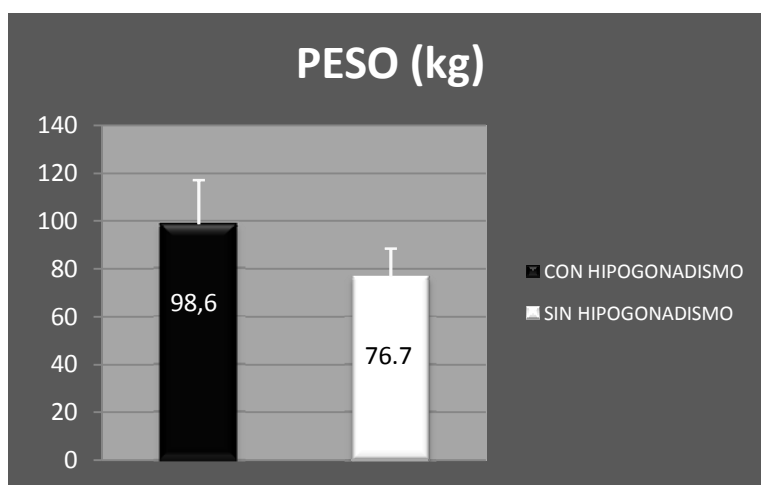


Grafico 11. Peso en pacientes infértiles con y sin hipogonadismo

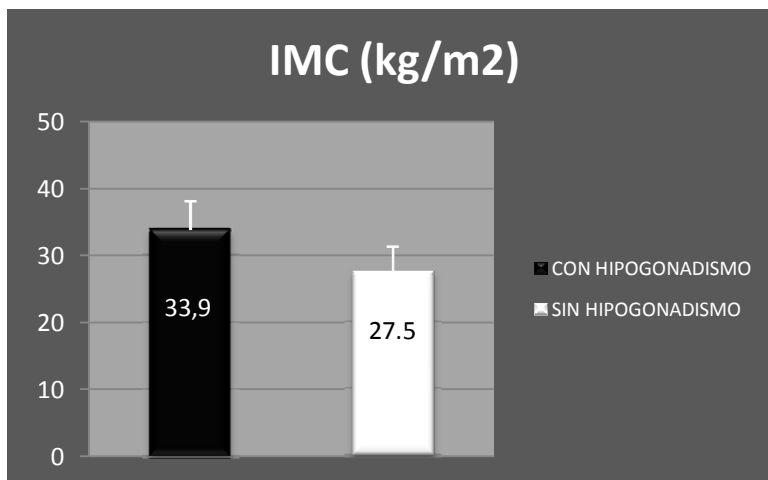


Grafico 12. Índice de masa corporal en pacientes infértiles con y sin hipogonadismo

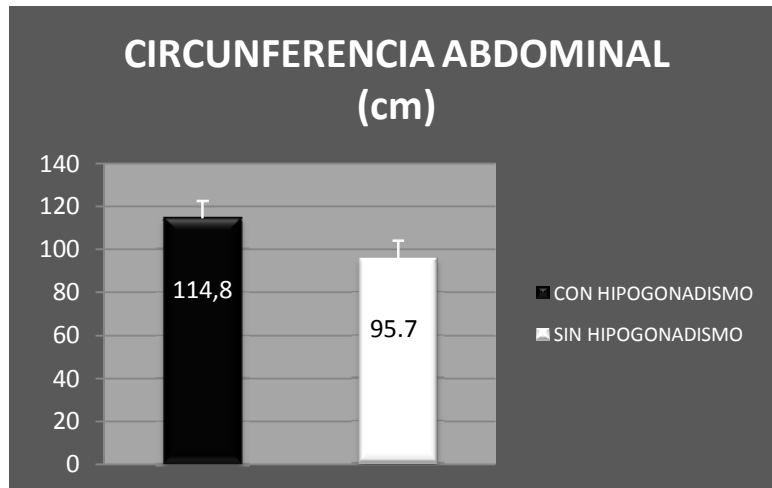


Grafico 13. Circunferencia abdominal en pacientes infértiles con y sin hipogonadismo

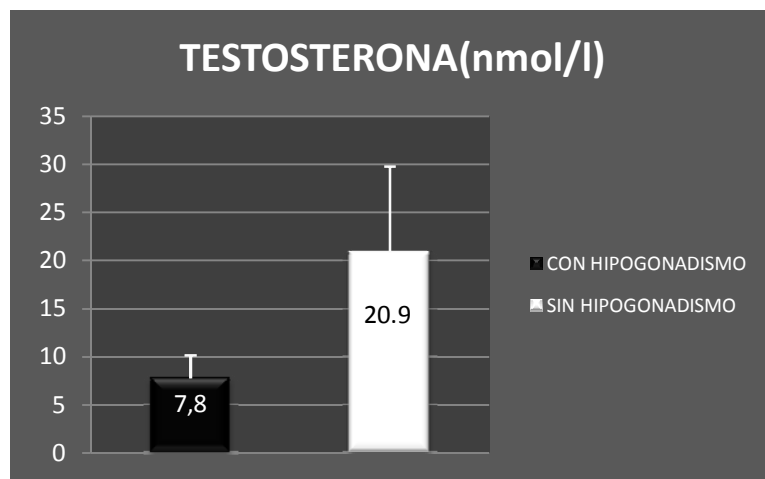


Grafico 14. Testosterona en pacientes infértiles con y sin hipogonadismo

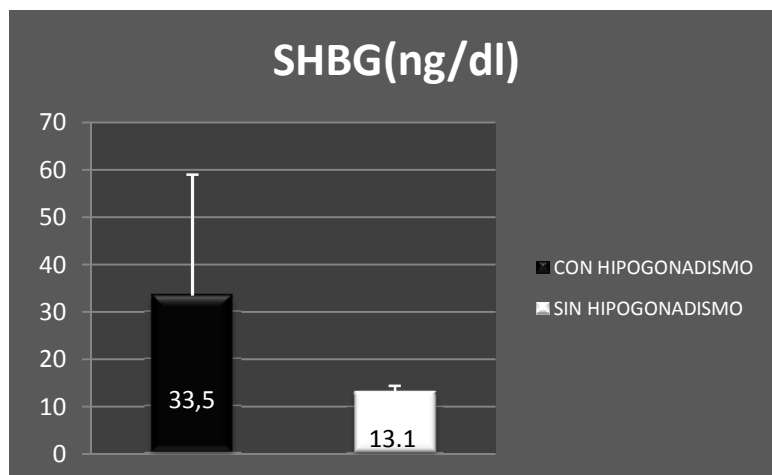


Grafico 15. Globulina transportadora de hormonas sexuales en pacientes con y sin hipogonadismo.

## Capítulo 4

### DISCUSION

El síndrome metabólico es una entidad que se ha venido incrementando de forma exponencial en los últimos años con prevalencias reportadas como en la población estadounidense de 23.7%.<sup>19</sup> Sin embargo pocos estudios han revelado su prevalencia en pacientes infértiles. En nuestro estudio encontramos una prevalencia muy elevada del 61.6% (grafico 1) comparada con un reporte previo del autor que encontró una prevalencia del 42% (Prevalencia del síndrome metabólico en varones infértiles. Asociación con parámetros seminales y concentraciones hormonales. XIII Encuentro Nacional de Investigadores. Comisión Coordinadora de Institutos Nacionales de Salud y Hospitales de Alta Especialidad. Oaxaca, Oax. Octubre de 2008.) en una población de pacientes infértiles.

Además se observaron prevalencias elevadas de sobrepeso 50%, obesidad(30%), hipertrigliceridemia(63%), hipercolesterolemia(57%) y de hiperglucemia(38%) comparado con reportes de otros autores también en pacientes infértiles<sup>20</sup> que encontraron un 18% de obesidad, 65% de dislipidemia(hipercolesterolemia sola, hipertrigliceridemia o ambas) y un 15% de intolerancia a la glucosa.

Se han reportado diferentes prevalencias de disfunción eréctil en la literatura que van desde tan bajas como un 17.4% en un estudio coreano (Paick et al, 2007) hasta un 79% reportado por un estudio turco (Bal et al, 2007).<sup>14</sup> Nosotros encontramos una prevalencia del 50% de disfunción eréctil entre los pacientes infértiles que se encuentra en un punto intermedio entre las mencionadas previamente (grafico 2). Esto claramente variará dependiendo del tipo y características de la población estudiada.



Si bien es cierto al buscar asociación entre el síndrome metabólico y la disfunción eréctil mediante la aplicación de la prueba de chi cuadrado, ésta no alcanzó rangos de significancia estadística. La asociación se demuestra al observar una prevalencia mayor de disfunción eréctil en pacientes con síndrome metabólico (54%) vs (43%) sin síndrome metabólico (gráfico 5) pero lo anterior se vuelve aun mas evidente cuando observamos que el 66% (20/30) de los pacientes con disfunción eréctil tenía síndrome metabólico. Además al clasificar los pacientes según la severidad de la disfunción eréctil se observa un claro predominio en cada una de las categorías en los pacientes con síndrome metabólico incluyendo el único caso de disfunción moderada en este grupo (grafico 3). Lo anterior nos orienta a que con un número mayor de pacientes estas tendencias probablemente mostrarían diferencia estadística significativa.

La comparación de edad, valores antropométricos, tiempo de infertilidad y puntaje de disfunción eréctil en pacientes infértiles con y sin síndrome metabólico mostró que los grupos eran similares. Hubo diferencia significativa entre el peso y el índice de masa corporal que guardan relación precisamente con la característica esperada de pacientes con síndrome metabólico (Ver tabla 6, Graficos 6 y 7). Lo mismo ocurrió al comparar a los pacientes infértiles con o sin disfunción eréctil entre si; la única diferencia significativa observada fue el puntaje IIEF-5 (Ver tabla 7, Grafico 8). Lo anterior nos permite poder hacer inferencias de una forma más segura al tener grupos bastante similares en su composición.

Se observó una diferencia significativa en todos los parámetros que constituyen el síndrome metabólico cuando se comparó los pacientes infértiles con y síndrome metabólico lo cual esta de acorde con lo esperado (ver tabla 8) y nos habla también de una clara diferencia en estos parámetros entre los grupos.

Hasta donde conocemos este es el primer estudio en pacientes infértiles donde se trata de investigar al mismo tiempo el síndrome metabólico y la disfunción eréctil. Muchos reportes se han centrado en evaluar la asociación de los diferentes componentes del síndrome metabólico con alteraciones endocrinológicas. La obesidad central como componente del síndrome metabólico se ha asociado

principalmente a un estado de hipogonadismo hipogonadotrópico hiperestrogénico donde hay un exceso de estrógenos producto de la aromatización periférica de los andrógenos lo cual produce un efecto de retroalimentación negativa a nivel central caracterizado por una disminución en la amplitud de la secreción de gonadotropinas especialmente afectando la amplitud de sus pulsos y con esto la producción de testosterona.<sup>14</sup>

Al comparar los perfiles hormonales de los pacientes con y sin síndrome metabólico sólo se observó diferencia significativa en los niveles de estradiol y testosterona (ver tabla 9, Gráficos 9 y10) siendo los niveles de testosterona menores en el grupo de pacientes con síndrome metabólico que los que no tenían el síndrome lo cual está de acorde con la literatura que describe una asociación de éste síndrome con un estado de hipogonadismo.<sup>21</sup> Sin embargo, los niveles de estradiol promedio fueron menores en el grupo de pacientes sin síndrome metabólico lo cual contradice lo reportado en la literatura específicamente en lo referente a pacientes obesos en los que el incremento de la aromatización periférica produce un aumento de los niveles de estrógenos con una alteración del índice estrógeno- testosterona a favor de los primeros.

Por otro lado no se observó diferencia en el perfil hormonal de pacientes con y sin disfunción eréctil (ver tabla 10), lo que indica que probablemente no sea ésta la causa de la disfunción eréctil en este grupo de pacientes. El no encontrar diferencias en los parámetros seminales de éstos pacientes esta de acorde con diversos reportes en los que ha habido resultados bastante discrepantes al buscar dicha asociación. En un meta-análisis donde se trato de relacionar el IMC con los diferentes parámetros seminales se encontró que de los 6 estudios que midieron volumen seminal en 5 de ellos no se encontró una relación significativa con el IMC. La densidad espermática fue evaluada en 10 estudios de los cuales los 3 principales llegaron a conclusiones completamente diferentes; uno no encontró relación alguna, otro encontró una asociación negativa mientras que el ultimo encontró una asociación positiva entre la densidad espermática con el IMC. De los 5 estudios que evaluaron motilidad espermática ninguno encontró una relación con

el IMC. De los 4 estudios que evaluar morfología el más grande no encontró una asociación con el IMC mientras que los más pequeños mostraron resultados contradictorios.<sup>22</sup> Tampoco se encontraron diferencias significativas en los grupos antes mencionados al comparar sus volúmenes testiculares( ver tablas 11,12,13 y 14).

Al hacer combinaciones de grupos se observó que los pacientes infértiles con síndrome metabólico y disfunción eréctil mostraban diferencias estadísticas significativas en el índice de masa corporal, la circunferencia abdominal, niveles de glucosa, colesterol HDL, triglicéridos y puntaje de disfunción eréctil al compararlos con pacientes que no presentaban síndrome metabólico ni disfunción eréctil (ver tabla 16) lo cual esta de acorde con las características de ambos grupos de pacientes. Algo similar ocurrió al comparar pacientes infértiles con disfunción eréctil con o sin síndrome metabólico encontrándose diferencias significativas en el peso, índice de masa corporal, circunferencia abdominal colesterol HDL y triglicéridos (ver tabla 17).

Al separar los pacientes infértiles en aquellos que tenían hipogonadismo (testosterona total <9.9nmol/l) de los eugonadicos se observaron diferencias significativas en el peso, índice de masa corporal, circunferencia abdominal, testosterona total y globulina transportadora de hormonas sexuales (ver tabla 18, Gráficos 11-15). Lo anterior es lógico ya que los primeros 3 parámetros están en relación directa con obesidad y esta a su vez con concentraciones bajas de testosterona y de SHBG.<sup>19</sup> La primera se explicó anteriormente y esta última se encuentra disminuida en los pacientes obesos debido principalmente a un estado de hiperinsulinemia que caracteriza estos pacientes y que causa una inhibición de la síntesis hepática de esta globulina.

## Capítulo 5

### CONCLUSIONES

1. Existe una elevada prevalencia de síndrome metabólico (61.6%) y disfunción eréctil (50/%) entre los pacientes infértiles por lo que su búsqueda intencionada debe constituir una practica rutinaria en la evaluación de estos pacientes.
2. Hay una asociación entre el síndrome metabólico y la disfunción eréctil, aunque en el grupo estudiado la relación no fue significativa
3. No se encontró una asociación entre los parámetros seminales y el síndrome metabólico.
4. La alteración hormonal asociada al síndrome metabólico fue el hipogonadismo definido como la concentración disminuida de testosterona sérica.
6. El hallazgo de hipogonadismo en este estudio sugiere una probable asociación entre el síndrome metabólico, disfunción eréctil e infertilidad.
7. Se requiere incrementar el número de pacientes y comparar con un grupo de pacientes fértiles para proseguir este estudio.

## Capítulo 6

### ANEXOS

#### CUESTIONARIO IIEF-5

##### EN ULTIMOS 6 MESES:

1. COMO CALIFICARIA SU CONFIANZA EN PODER LOGRAR Y MANTENER UNA ERECCION?

Muy baja  Baja  Moderada  Alta  Muy Alta.

2. CUANDO TUVO ERECCIONES CON ESTIMULACION SEXUAL, CON QUE FRECUENCIA FUE SUFICIENTE LA RIGIDEZ PARA LA PENETRACION?

Nunca o casi nunca

Pocas veces (mucho menos de la mitad de las veces)

Algunas veces (alrededor de la mitad de las veces)

La mayoría de las veces (mucho más de la mitad de las veces)

Siempre o casi siempre

3. DURANTE LA RELACION SEXUAL, CON QUE FRECUENCIA FUE CAPAZ DE MANTENER LA ERECCION, DESPUES DE HABER PENETRADO A SU PAREJA?

Nunca o casi nunca

Pocas veces (mucho menos de la mitad de las veces)

Algunas veces (alrededor de la mitad de las veces)

La mayoría de las veces (mucho más de la mitad de las veces)

Siempre o casi siempre

4. DURANTE LA RELACION SEXUAL, QUE TAN DIFICIL FUE MANTENER LA ERECCION, HASTA COMPLETAR LA ERECCION?

Extremadamente difícil  Muy difícil  Difícil  Ligeramente difícil  Nada difícil

5. CUANDO INTENTO TENER UNA RELACION SEXUAL, CON QUE FRECUENCIA ESTA FUE SATISFACTORIA PARA USTED?

Nunca o casi nunca

Pocas veces (mucho menos de la mitad de las veces)

Algunas veces (alrededor de la mitad de las veces)

La mayoría de las veces (mucho más de la mitad de las veces)

Siempre o casi siempre

## Capítulo 7

### REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. World Health Organization. *WHO Manual for the Standardized Investigation, Diagnosis and Management of the Infertile Male*, 2000
2. Speroff, Leon; Fritz, Mark A. *Clinical Gynecologic Endocrinology & Infertility*, Ed 7, 2005
3. Shindel A W et al. *Ann Urol*. 2007;41(3):127
4. G.R. Dohle, A. Junwirth, G. Colpi, et al. *Guidelines on Male Infertility*, 2008,1:6.
5. Jeanne h. O'brien, Steve Lazarou, Leslie Deane, Keith Jarvi and Armand Zini, *The Journal of Urology*. 2005;174;1932-4
6. A. W. Shindel, C. J. Nelson, C. K. Naughton, MI Ohebshalom and John P. Mulhall. *The Journal of Urology*. 179, 1056-1059, March 2008
7. R. A. Saleh, , G. M. Ranga, , R. Raina, D. R. Nelson, and A. Agarwal. *Fertil Steril*, 2003;4:909-12
8. S. Boorjian, C. V. Hopps, S. W. Ghaly, et al. *BJU International*. 2007;100:603-6
9. Muller A and Mulhall JP. *Curr Opin Urol*. 2006; 16:435–443.
10. R. Borges, P. Temido, L. Sousa, et al. *J Sex Med* 2009;6:2958–2975
11. K Esposito, F Giugliano, M Ciotola, M De Sio, M D'Armiento and D Giugliano *International Journal of Impotence Research*. 2008; 20:358-365.
12. M. Grundy *Scott Circulation*. 2005;112:e285-e290
13. K Esposito and D Giugliano. *International Journal of Impotence Research*. 2005;17:391-8
14. .i. Corona, M. Maggi Corona, C. & Maggi, M .*Nat. Rev. Urol*. 2009;1-11
15. R. Angelopoulou, D. G. Goulis and Giagkos M. Lavranos *JMH*. 2009; 6: 162–165
16. ES Harman; SM, Metter; EJ, Tobin; JD, Pearson; J, Blackman. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:724–31.
17. M. Peterson, A. W. Meikle, D. T. Carrell, et al. *Fertil Steril*. 2008;90:897-904
18. J.R Loret deMola. *Obstet Gynecol Clin N Am* 2009;36:333-46
19. Kasturi, S, Tannir, J and Brannigan, R. *J Androl* 2008;29:251–9
20. Ramirez-Torres, Carrera A, Zambrana M. *Ginecol Obstet Mex*. 2000;68(1):224–229.
21. G. Corona, E. Mannucci, G. Forti and M. Maggi. *International Journal of Andrology*. 2009; 32: 587–98
22. A.A. MacDonald, G.P. Herbison, M. Showell, and C.M. Farquhar. *Hum Reprod Update*, 2010;16:293–311.