



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN**

Instituto Nacional de Perinatología

ISIDRO ESPINOSA DE LOS REYES

**DESCRIPCIÓN DE LAS CAUSAS FISIOPATOLÓGICAS RELACIONADAS A
TERATOZOOSPERMIA DOCUMENTADA EN PACIENTES QUE ACUDEN A
LA CONSULTA DE ANDROLOGÍA DEL INSTITUTO NACIONAL DE
PERINATOLOGÍA**

T E S I S

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

PRESENTA

DRA. BRISA ALEXIS QUIÑONES GALLARDO

DRA. PATRICIA AGUAYO GONZÁLEZ

Profesora Titular del Curso de Especialización en Biología
de la Reproducción Humana

DRA. MIRNA GUADALUPE ECHAVARRÍA SÁNCHEZ

Asesora de Tesis

DRA. MIRNA GUADALUPE ECHAVARRÍA SÁNCHEZ

Asesor Metodológico



CIUDAD DE MÉXICO

2022



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.

AUTORIZACION DE TESIS

**DESCRIPCION DE LAS CAUSAS FISIOPATOLÓGICAS RELACIONADAS A
TERATOZOOSPERMIA DOCUMENTADA EN PACIENTES QUE ACUDEN A LA CONSULTA
DE ANDROLOGÍA DEL INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGÍA**



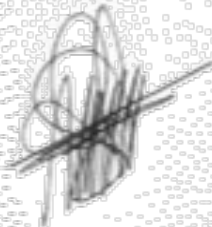
DRA. VIRIDIANA GORBEA CHÁVEZ
Directora de Educación en Ciencias de la Salud
Instituto Nacional de Perinatología "Isidro Espinosa de los Reyes"



DRA. PATRICIA AGUAYO GONZÁLEZ
Profesora Titular del Curso de Especialización en Biología de la Reproducción Humana
Instituto Nacional de Perinatología "Isidro Espinosa de los Reyes"



DRA. MIRNA GUADALUPE ECHAVARRÍA SÁNCHEZ
Asesora de tesis
Instituto Nacional de Perinatología "Isidro Espinosa de los Reyes"



DRA. MIRNA GUADALUPE ECHAVARRÍA SÁNCHEZ
Asesor metodológico
Instituto Nacional de Perinatología "Isidro Espinosa de los Reyes"

AGRADECIMIENTOS

Agradezco a Dios, quien con su bendición llena siempre mi vida; brindándome paciencia y sabiduría para culminar con éxito cada una de mis metas.

Gracias a mis padres Yolanda y Antonio, por ser el pilar más importante en mi vida; y a mis hermanas Lluvia y Magdalena por estar siempre presentes.

Quiero expresar mi más grande y sincero agradecimiento a la doctora Mirna, principal colaboradora durante todo este proceso, por compartirme su conocimiento y apoyo incondicional.

Agradecemos al Laboratorio de Andrología del INPer por su labor cotidiana y su esmero en realizar las evaluaciones seminales en los pacientes; lo cual es un gran apoyo para el diagnóstico y manejo clínico de los mismos.

ÍNDICE

Resumen.....	5
Abstract.....	6
Antecedentes.....	7
Material y métodos.....	25
Resultados.....	26
Discusión.....	33
Conclusión.....	36
Referencias bibliográficas.....	37
Anexos.....	41

DESCRIPCIÓN DE LAS CAUSAS FISIOPATOLÓGICAS RELACIONADAS A TERATOZOOSPERMIA DOCUMENTADA EN PACIENTES QUE ACUDEN A LA CONSULTA DE ANDROLOGÍA DEL INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGÍA

RESUMEN

Objetivo: Analizar si las causas fisiopatológicas encontradas en pacientes evaluados por presentar teratozoospermia pura o en combinación con otras alteraciones seminales, son coincidentes a las reportadas en la literatura internacional.

Material y métodos: Estudio retrospectivo, transversal, descriptivo y observacional, de los pacientes que acuden del 01 de marzo del 2015 al 31 de marzo del 2019 a la consulta de Andrología del Instituto Nacional de Perinatología enviados a evaluación por infertilidad y por presentar teratozoospermia reportada en el seminograma. Se incluyeron 468 pacientes con reporte de morfología normal de 0-3% de la primera evaluación del seminograma realizado en el laboratorio de andrología de dicho instituto y se dividieron en 4 grupos, grupo 1, 2, 3 y 4, con morfología normal 3, 2, 1 y 0%, respectivamente. Se realiza análisis estadístico descriptivo dependiendo del tipo de variable, con medidas de tendencia central: promedio, moda, medidas de dispersión desviación estándar (DE) y rango.

Resultados: La prevalencia de teratozoospermia es de 72.22%. Grupo 1, 87/468, grupo 2, 158/468, grupo 3, 137/468 y grupo 4, 86/468 pacientes. El grupo 2, teratozoospermia 2% es el de mayor prevalencia con 33.76%. En todos los grupos encontramos: cabezas del espermatozoide anormales del 99.34 a 100%, HOMA alterado, hipertrigliceridemia, hiperestrogenismo, sobrepeso de 37.97 a 61.63%, síndrome metabólico de 41.77 a 53.89%, varicocele de 30 a 41% e infecciones seminales de 77 a 79%.

Conclusiones: La génesis de la teratozoospermia es multifactorial, y el manejo de la misma se debe de realizar bajo este sustento, en busca de mejora seminal con el objetivo de lograr el embarazo ya sea de forma espontánea o mediante TRA.

Palabras clave: Teratozoospermia, seminograma, infertilidad masculina, técnica de reproducción asistida, fertilización in vitro, inyección intracitoplasmática de espermatozoide.

**DESCRIPTION OF PATHOPHYSIOLOGICAL CAUSES RELATED TO
DOCUMENTED TERATOZOOSPERMIA IN PATIENTS WHO ATTEND THE
ANDROLOGY CONSULTATION OF THE NATIONAL INSTITUTE OF
PERINATOLOGY**

ABSTRACT

Objective: To analyze whether the pathophysiological causes found in patients evaluated for presenting pure teratozoospermia or in combination with other seminal alterations are consistent with those reported in the international literature.

Material and methods: Retrospective, cross-sectional, descriptive and observational study of patients who attended from March 1, 2015 to March 31, 2019 to the Andrology consultation of the National Institute of Perinatology sent for evaluation for infertility and for presenting reported teratozoospermia in the seminogram. 468 patients with a report of normal morphology of 0-3% from the first evaluation of the seminogram performed in the andrology laboratory of said institute were included and they were divided into 4 groups, group 1, 2, 3 and 4, with normal morphology 3, 2, 1 and 0%, respectively. Descriptive statistical analysis is performed depending on the type of variable, with measures of central tendency: mean, mode, measures of dispersion, standard deviation (SD) and range.

Results: The prevalence of teratozoospermia is 72.22%. Group 1, 87/468, group 2, 158/468, group 3, 137/468 and group 4, 86/468 patients. Group 2, teratozoospermia 2%, is the one with the highest prevalence with 33.76%. In all groups we found: abnormal sperm heads from 99.34 to 100%, altered HOMA, hypertriglyceridemia, hyperestrogenism, overweight from 37.97 to 61.63%, metabolic syndrome from 41.77 to 53.89%, varicocele from 30 to 41% and seminal infections from 77 to 79%.

Conclusions: The genesis of teratozoospermia is multifactorial, and its management must be carried out under this support, in search of seminal improvement with the aim of achieving pregnancy either spontaneously or through ART.

Key words: Teratozoospermia, seminogram, male infertility, assisted reproductive technique, in vitro fertilization, intracytoplasmic sperm injection.

ANTECEDENTES

La infertilidad por su alta prevalencia, es un problema de salud pública y se estima que afecta al 15% de las parejas en todo el mundo (1). El factor masculino como causa única de infertilidad se encuentra en aproximadamente el 20% de estas parejas y contribuye en un 30 a 40% adicional (2).

La infertilidad por factor masculino no tiene una definición precisa, pero considerando a la Organización Mundial de la Salud (OMS), podemos definirla como la incapacidad de lograr un embarazo a pesar de tener relaciones sexuales regulares sin protección durante 12 meses (3); o la presencia de 2 exámenes seminales con alteración en cualquier hombre. El análisis seminal, es el examen más importante para la evaluación inicial y diagnóstico del varón infértil; y se debe realizar al comenzar la valoración de toda pareja que acude a consulta médica por infertilidad (4). La infertilidad masculina inexplicable, se define como una infertilidad de origen desconocido con parámetros seminales normales

La etiología de la infertilidad masculina suele ser multifactorial, y la alteración seminal se considera un signo o síntoma de perturbación de la salud (5); sin embargo, los defectos del espermatozoide son idiopáticos aún en el 30 a 50% de los casos. La edad paterna avanzada (más de 40 años) se considera un factor de riesgo asociado al incremento progresivo en la prevalencia de infertilidad masculina (6).

La OMS, desde décadas pasadas, se ha preocupado por estandarizar la evaluación y reporte de resultados del análisis seminal; siendo el último publicado en 2010, (después de realizar un estudio prospectivo de seguimiento en población abierta de análisis seminales de hombres hasta el reporte de embarazo); haciendo el cuadro compilatorio de los valores mínimos seminales para lograr un embarazo espontáneo (Anexos Tabla 1).

De esta manera, utilizando los valores publicados, podremos hablar de definiciones de alteraciones seminales, también definida y publicada por la OMS (Anexos Tabla 2) (7).

PREVALENCIA DE ALTERACIONES SEMINALES

Mundialmente más de 186 millones de personas sufren de infertilidad, la mayor parte de estas personas se encuentran en países en desarrollo. La prevalencia de infertilidad en el mundo occidental se estima de 1 de cada 7 parejas, y en países en desarrollo puede alcanzar una prevalencia de 1 de cada 4 parejas (8). En México, existen aproximadamente 2.6 millones de parejas con infertilidad, y cada año se suman 180 mil casos según el Instituto Nacional de Estadística y Geografía (INEGI) (9).

El 10% de los varones infértiles tiene defectos en la producción espermática; se calcula que alrededor de 1% de los hombres en edad fértil mostrarán alteraciones severas en sus análisis seminales. Las principales causas de infertilidad masculina son: oligozoospermia, astenozoospermia, teratozoospermia y azoospermia, lo que en conjunto representa 20 a 25% de los casos (6).

La teratozoospermia generalmente se asocia con astenozoospermia (10), y la oligoastenoteratozoospermia (OAT) se reporta con mayor frecuencia en hombres de parejas infértiles. En la mayoría de los casos se desconoce la etiología (11).

Tapia SR y col., en el Instituto de Medicina Reproductiva y Andrología SC en el 2003, estudiaron una población infértil de 845 análisis de semen encontrando más frecuentemente OAT y astenozoospermia y en menor frecuencia el resto de las alteraciones. La OAT se presentó en un 48.4% y la astenozoospermia en un 14.4%. El resto de las alteraciones fluctuó entre el 2 y 8% y la población con normozoospermia fue del 20.3%. Noventa y cuatro pacientes presentaron oligozoospermia severa y azoospermia y se asoció hipospermia en el 36% (12).

Godoy Morales y col., en el 2012 en Ciudad de México, analizaron 600 seminogramas, reportando que 51% de los varones tuvieron por lo menos un parámetro alterado, astenozoospermia (17.8%), seguida de hipospermia (15.7%). Sólo 10.7% tenía oligozoospermia, teratozoospermia de 5.4% y la azoospermia de 9.3% (4).

FASES DE LA ESPERMATOGÉNESIS Y ESPERMIOGÉNESIS

La formación de un espermatozoide morfológicamente estructurado es el resultado del proceso de espermatogénesis completo (espermatogénesis inicial, espermiogénesis y espermiación); la espermatogénesis inicial tiene como objetivo el volver las células de diploides a haploides, la espermiogénesis tiene la función de la condensación de la cromatina, la formación de acrosoma, flagelo y pieza intermedia (paso de célula redonda a un espermatozoide morfológicamente maduro), y entonces ocurre la espermiación que es cuando el espermatozoide pasa a la luz del túbulo para viajar hacia el epidídimo (Chocu et al., 2012; Nussbaum et al., 2007; Xiao et al., 2013) (13).

Los espermatozoides se generan a partir de células madre precursoras: las espermatogonias. En este proceso de cambio complicado y altamente ordenado, existen tres eventos cruciales. En primer lugar, fase proliferativa “espermatogoniogénesis”, las células madre espermatogoniales (diploides) proliferan, en espermatogonia A y B, la espermatogonia B se diferencia en espermatocitos primarios (fase de amplificación mitótica o fase premeiótica). En segundo lugar, las meiosis, que reducen el número de cromosomas de diploide a haploide y comienza con la entrada de espermatogonias de tipo B en la profase de la primera división meiótica. Estas células, ahora llamadas espermatocitos primarios, se dividen para formar espermatocitos secundarios y luego se vuelven a dividir (meiosis II) para formar espermátidas redondas haploides. Por último, las espermátidas redondas sufren una serie de transformaciones morfológicas y una condensación extrema de la cromatina para construir espermatozoides maduros (fase postmeiótica, también llamada espermiogénesis) (Hess y Renato de Franca, 2008) (14, 15).

La espermiogénesis consiste en (i) condensación nuclear y movimiento del núcleo hacia la periferia de la célula; (ii) formación de un lisosoma modificado conocido como acrosoma, que se adhiere a la superficie del núcleo en aposición a la membrana celular; (iii) formación flagelar que incluye el desarrollo de un núcleo de microtúbulos, el axonema, que surge de uno de los centriolos de la espermátide

redonda. Inicialmente, la formación del axonema, una serie de microtúbulos de doblete igualmente espaciados que rodean dos microtúbulos centrales simples, ocurre en el citoplasma adyacente al complejo de Golgi, posteriormente esta estructura se aloja en el polo acrosómico del núcleo a través de un complejo articulación que forma el cuello del espermatozoide. Posteriormente en la formación de la cola, el axonema se modifica por el desarrollo de una serie de nueve fibras electrondensas, denominadas fibras densas externas, en la región de la pieza media del espermatozoide y distalmente por la formación de la vaina fibrosa en la región de la pieza principal; (iv) finalmente, una vez concluidos estos eventos, la espermátide arroja una gran parte de su citoplasma como cuerpo residual que es fagocitado por la célula de Sertoli (14). Concluyendo con la fase de espermiación, que es la liberación de espermatozoides en la luz del túbulo seminífero.

Durante la espermiogénesis de los espermatozoides caudados, el alargamiento y condensación del núcleo, la formación de acrosomas y flagelos y la eliminación del citoplasma son tres cambios dramáticamente característicos (Tanaka y Baba, 2005). Es decir, el empaquetamiento del genoma es uno de los sucesos más importantes para los espermatozoides maduros (16) y dependen de la función de las células de Sertoli. En todo el proceso de espermatogénesis se encuentran implicadas la hormona folículo estimulante y la testosterona (2).

La evaluación de la morfología bajo microscopía óptica muestra que las modificaciones morfológicas durante la espermiogénesis no son muy homogéneas en el ser humano, generando espermatozoides con diversas morfologías (10).

El desarrollo espermatogénico requiere aproximadamente 74 días y la producción diaria aproximada de espermatozoides es de 3-4 millones/gramo de testículo (17).

Entonces, las alteraciones morfológicas, se producen principalmente en el testículo, siendo las causas genéticas, producción de especies reactivas de oxígeno (ROS) y exposición a factores ambientales o contextos clínicos específicos, que influyen en estas anomalías (10).

En las recomendaciones de la 5ª edición del último manual de la OMS del 2010, el límite de referencia para hablar normalidad/anormalidad es del 4% para el porcentaje de formas normales con base en el percentil 5 de datos combinados resultantes de publicaciones recientes que utilizan metodologías conocidas y estandarizadas (Cooper et al., 2010) (10). También recomienda el uso de criterios estrictos para identificar un espermatozoide normal y proporciona la definición precisa de un espermatozoide normal: “La cabeza debe ser lisa, de contorno regular y generalmente de forma ovalada, región acrosómica presenta una tinción azul claro homogénea y cubre 30 a 60% del área de la cabeza sin vacuolas grandes y no más de dos vacuolas pequeñas, la región post-acrosomal no debe contener vacuolas, la pieza intermedia debe ser delgada, regular y está unida axialmente a la cabeza, sin formar un ángulo definido con respecto a la cabeza, $\leq 1 \mu\text{m}$ de ancho y aproximadamente 1.5 veces la longitud de la cabeza, el citoplasma residual se considera una anomalía solo cuando está en exceso, es decir, cuando supera un tercio del tamaño de la cabeza del espermatozoide, la pieza principal con calibre uniforme en toda su longitud, debe ser más delgada que la pieza central y aproximadamente $45 \mu\text{m}$ de largo (aproximadamente 10 veces la longitud de la cabeza), la cola también debe carecer de residuos citoplasmáticos, estar insertada apicalmente en el extremo post-acrosómico de la pieza intermedia, tener una longitud aproximada de 45 a $50 \mu\text{m}$ y carecer de curvas pronunciadas” (10, 18).

Entonces la teratozoospermia, se puede definir como la morfología anormal de los espermatozoides que afecta la fertilidad en los hombres (3).

Durante varios años, algunos autores han descrito la evaluación de la morfología de los espermatozoides como un buen indicador de la fertilidad masculina (Bonde et al., 1998; Slama et al., 2002) y en algunas situaciones del éxito de la inseminación intrauterina (IIU) o fertilización in vitro (FIV) (Kruger et al., 1988; Coetzee et al., 1998; Gunalp et al., 2001 Van Waart et al., 2001; Spiessens et al., 2003; Nikbakht & Saharkhiz, 2011) (10). El valor predictivo de la morfología de los espermatozoides fue propuesto por primera vez por Kruger et al., quienes

encontraron una relación inversa entre la fertilización de ovocitos y la morfología de los espermatozoides (18).

AGENTES CAUSALES IDENTIFICADOS DE LA TERATOZOOSPERMIA

- **Alteraciones genéticas.** La caracterización e identificación de la base molecular de la infertilidad masculina representa un desafío significativo, ya que se cree que más de 4,000 genes están involucrados en la producción de espermatozoides. Los defectos en cualquiera de estos genes pueden obstaculizar la espermatogénesis e inducir uno de los muchos fenotipos de espermatozoides establecidos (5). Los estudios de un metaanálisis indicaron que, al igual que otras formas de alteración del semen (oligozoospermia o astenozoospermia), la teratozoospermia se asocia con un aumento muy modesto de anomalías cromosómicas. Los estudios encontraron que la aneuploidía en hombres con teratozoospermia y astenoteratozoospermia era de 2 a 3 veces mayor que en los controles normales (10).
- **Sobreproducción de ROS.** Se ha publicado en varios estudios que la morfología anormal en los espermatozoides se ha relacionado no solo con un aumento en los marcadores contemporáneos de daño espermático, como la fragmentación del ADN o la sobreproducción de ROS, sino también con una disminución en algunos de los antioxidantes. Esta sobreproducción puede estar asociada con la incidencia de teratozoospermia (Agarwal et al., 2014) (19); y desequilibrio entre la sobreproducción de ROS y el daño oxidativo a los espermatozoides se ha identificado como una de las principales causas relacionadas con la disminución del potencial de fertilidad en los hombres (20). Algunos estudios han realizado recientemente pequeñas comparaciones entre grupos teratozoospermicos y no teratozoospermicos y mostraron una correlación positiva entre la sobreproducción de ROS de espermatozoides y la proporción de espermatozoides con morfología anormal, lo que indica una posible relación entre los dos eventos. La alteración del estado antioxidante

enzimático detectado en el plasma seminal de hombres con teratozoospermia aislada puede ser un factor de riesgo importante de daño oxidativo que conduce a espermatozoides altamente susceptibles a la peroxidación lipídica (LPO). En consecuencia, para aclarar estos resultados, se ha medido el nivel de malondialdehído (MDA) seminal que se incrementó significativamente en el grupo de pacientes con teratozoospermia. Este aumento significativo de la LPO seminales en el grupo teratozoospermico puede explicarse por la disminución significativa de su actividad antioxidante enzimática. La asociación entre la actividad antioxidante seminal alterada con un aumento de la LPO y el daño del ADN en muestras de semen que contienen una alta proporción de anomalías morfológicas de los espermatozoides, indicó que la falta de sistema antioxidante seminal puede ser un factor de riesgo de daño del ADN nuclear de los espermatozoides que conduce a una morfología deficiente (21).

- **Tabaco y cannabis.** La mayoría de los estudios sobre este tema mostraron que el consumo de tabaco tiene poco impacto en la morfología de los espermatozoides (Hoidas et al., 1985; Pacey et al., 2014), aunque variaron en sus métodos para evaluar la morfología de los espermatozoides (Jeng et al., 2014). Pacey y col. (2014) mostró que los hombres de ≤ 30 años que consumieron cannabis en los 3 meses anteriores a la recolección de la muestra tenían más probabilidades de tener una morfología $<4\%$ de formas normales (criterios estrictos, OMS 2010) (OR = 1,94, IC del 95%: 1,05– 3,60). Estos autores plantearon la hipótesis de que la vía del receptor de cannabinoides tenía un impacto en la remodelación de la cromatina, demostrado en las espermatidas de ratón (Chioccarelli et al., 2010).
- **Bifenilos policlorados (PCB).** Los hombres expuestos a PCB y dibenzofuranos presentan alteraciones en la morfología de los espermatozoides (Hsu et al., 2003). El porcentaje de formas anormales aumentó en el grupo expuesto a PCB en comparación con el grupo no expuesto (27.5 frente a 23.3%; $p=0,04$) (10). El dibromuro de etileno (EDB) es un eliminador de plomo utilizado en la gasolina y

se utilizó como fumigante. Los estudios en hombres expuestos crónicamente a EDB mostraron un impacto negativo en el recuento, morfología y motilidad de los espermatozoides. Los modelos animales sugieren que la EDB se une a las histonas, alterando el empaquetamiento del ADN (17).

- **Temperatura.** Carlsen et al. (2003), reportaron que el porcentaje de formas normales se redujo en un 7.4% ($11.6 \pm 3\%$) después de un evento febril durante el período de espermiogénesis. Se ha informado de un aumento regular y significativo de formas anormales (de $<30\%$ a $>50\%$) y de algunas anomalías (principalmente cabezas delgadas) durante la hipertermia escrotal experimental (Mieusset et al., 1987). Mieusset y col. observaron que la recuperación comenzó unos días después de que se suspendiera la hipertermia. Esto sugiere que la temperatura tiene un impacto en la remodelación de la cabeza del espermatozoide durante la espermiogénesis y el tránsito epididimario. Sin embargo, el porcentaje de formas normales no volvió a su nivel inicial hasta 8 meses después de la interrupción de la exposición, y fue necesario un período más largo para algunas anomalías de la pieza media y la cola. El impacto de la temperatura es complejo y probablemente también afecte a las primeras etapas de la espermatogénesis. En 1992, un estudio danés encontró una disminución significativa en las formas normales en 17 soldados que estuvieron expuestos a calor radiante durante 6 semanas en comparación con un grupo de control de 73 soldados no expuestos (Bonde, 1992). Otro estudio mostró una disminución de las formas normales en muestras de semen de taxistas romanos en comparación con un grupo de 50 controles correlacionados por edad y consumo de tabaco (45.8% frente a 64%, $p < 0.05$) (Figa-Talamanca et al., 1996). Algunos autores han observado que la temporada afecta la morfología de los espermatozoides (Zhang et al., 2013; Pacey et al., 2014), pero no otros (Gyllenberg et al., 1999; Jorgensen et al., 2001).
- **Obesidad.** No se encontró relación entre la obesidad y la morfología de los espermatozoides (Pacey et al., 2014; Eisenberg et al., 2015) aunque se ha

observado un aumento de tiempo para lograr el embarazo en parejas cuyo índice de masa corporal (IMC) fue $\geq 35 \text{ kg/m}^2$ en comparación con las parejas más delgadas (IMC $< 25 \text{ kg / m}^2$) (Sundaram et al., 2017) (10). Varios estudios han demostrado una asociación negativa entre la concentración de espermatozoides/recuento total de espermatozoides y el aumento del IMC. También se ha informado de un impacto negativo en la morfología, motilidad y fragmentación del ADN de los espermatozoides (13).

- **Cáncer testicular.** Según un estudio reciente, los pacientes con cáncer testicular muestran un aumento de algunas anomalías como: espermatozoides microcefálicos, anomalías de la región post-acrosómica, defectos acrosómicos, residuo citoplasmático excesivo y colas cortas (Auger et al., 2016). Aún no está claro cómo esta enfermedad interfiere con la morfogénesis de los espermatozoides, pero se proponen que intervienen varios mecanismos (como ejemplo, la fiebre durante la enfermedad puede tener un impacto). El reporte seminal más frecuente antes de cualquier tratamiento en pacientes con cáncer testicular es la OAT (Rives et al., 2012). La alteración de la calidad de los espermatozoides antes de cualquier tratamiento, se debe al efecto del propio tumor o porque los tumores de células germinales testiculares son más frecuentes en hombres con otras enfermedades testiculares (Giwercman et al., 1989; Moller et al., 1996; Horwich et al., 2006; Bujan et al., 2013). Además, los tumores de células germinales testiculares están relacionados en parte con el síndrome de disgenesia testicular (Skakkebaek et al., 2001), que también conduce a una espermatogénesis defectuosa.
- **Varicocele.** La evaluación de la morfología del espermatozoide en pacientes con varicocele reveló una disminución de las formas normales (Zumrutbas et al., 2013). Otro estudio (Yeung et al., 2009), de 43 hombres con varicocele se observó que tenían una tasa significativamente mayor de colas en espiral en comparación con 384 pacientes sin varicocele (media $\pm 10.8 \pm 0.9\%$ frente a $9.0 \pm 0.3\%$, respectivamente, $p=0.027$).

- **Infecciones urogenitales.** Zhang y col. (Zhang et al., 2011) mostró una disminución significativa en el porcentaje de formas normales en muestras seminales positivas para *Ureaplasma urealyticum* en comparación con muestras negativas y con controles fértiles (10).

FISIOPATOLOGÍA DE DETERMINADAS ANOMALÍAS ESPERMÁTICAS:

En la teratozoospermia se pueden determinar tres tipos principales de anomalías de acuerdo a la parte del espermatozoide afectada morfológicamente: cabeza, pieza intermedia y flagelo (Chemes, 2000).

Otra clasificación de teratozoospermia las divide en 2 grupos; el primer grupo, consiste en las alteraciones de la cabeza en una mezcla de anomalías espermáticas denominadas teratozoospermia polimórfica. Y el segundo, se caracteriza por un fenotipo específico que afecta a la mayoría de los espermatozoides denominada teratozoospermia sindrómica como la globozoospermia, macrozoospermia o displasia de la vaina fibrosa recientemente denominada múltiples anomalías morfológicas del flagelo espermático (MMAF) (Carrell, Wilcox, Udoff, Thorp, y Campbell, 2001; Ghedir et al., 2014; Kochhar y Ghosh, 2018; Tavalaei, Nomikos, Lai y Nasr- Esfahani, 2018) (22).

ANORMALIDADES DE LA CABEZA

- **Cabezas microcefálicas.** Estos se definen como una cabeza de $<3.5 \mu\text{m}$ de largo y $2.5 \mu\text{m}$ de ancho y, a menudo, se asocian con anomalías acrosómicas (Menkveld et al., 2011). Gandini y col. (2000) destacaron una correlación entre la fragmentación del ADN usando TUNEL y la presencia de cabezas microcefálicas (10).
- **Síndrome de globozoospermia.** La globozoospermia (espermatozoides con cabezas redondas y sin acrosoma) es un síndrome raro (incidencia $<0.1\%$ de

hombres infértiles) responsable de la infertilidad masculina (Holstein et al., 1973). La presencia de un 100% de globozoospermia en el eyaculado define el síndrome total. Una combinación de varios mecanismos defectuosos puede estar involucrada en la formación del espermatozoide durante la espermiogénesis y puede conducir a la falta de formación de acrosomas, que a veces se asocia con anomalías citoesqueléticas (Longo et al., 1987). En la actualidad, solo cinco genes están asociados con seguridad a la globozoospermia en humanos:

1. SPATA 16: En los hombres, la primera mutación identificada responsable de la globozoospermia total fue una mutación homocigótica del gen SPATA 16 (Dam et al., 2007). Este gen se expresa en los tejidos testiculares y codifica una proteína de fusión cuya expresión se localizó mediante inmunofluorescencia en el aparato de Golgi y en la vesícula proacrosómica de las espermátidas, que se fusionan para formar el acrosoma durante la espermiogénesis y cuya función hipotéticamente es la de participar en el mantenimiento de la integridad del acrosoma del esperma.
2. DPY19L2: En 2011, Kosciński et al. (2011) identificaron la delección DPY19L2 como una de las principales causas de globozoospermia (10). En los espermatozoides, la proteína DPY19L2 se encuentra en la membrana nuclear interna y ancla el acrosoma en desarrollo a la envoltura nuclear a través de una placa citoesquelética denominada acroplaxoma. De hecho, en los espermatozoides de pacientes con mutación DPY19L2, la membrana nuclear interna se desestabiliza y luego se separa de la membrana nuclear externa, lo que conduce al desprendimiento completo del acrosoma.
3. PICK1: En los testículos, PICK1 se expresa en gran medida en espermátidas redondas y se localiza en gránulos proacrosomales derivados del aparato de Golgi; el PICK1 está involucrado en el tránsito de vesículas desde el aparato de Golgi al acrosoma.
4. ZPBP1: En humanos, ZPBP1 participa en la interacción espermatozoide-óvulo (unión y penetración) durante la fertilización y se encuentra en la membrana

acrosómica y probablemente interactúa con múltiples proteínas de la matriz acrosómica.

5. CCDC62: Es probable que CCDC62, esté presente en el aparato de Golgi durante las primeras etapas de la espermatogénesis y luego en el acrosoma durante las fases de elongación y maduración; se demostró que se requería CCDC62 para la eliminación del citoplasma y la formación de acrosomas durante la espermiogénesis (5).

- **Macrocefalia.** Causa rara de infertilidad masculina observada en <1% de los casos (5). Los pacientes con síndrome de espermatozoides macrocefálicos tienen espermatozoides macrocefálicos al 100%, con cabezas grandes irregulares, y a veces pieza intermedia y acrosoma anormales y múltiples colas (en promedio 3.6 por cabeza). Presentan infertilidad primaria. El estudio ultraestructural reveló un aumento significativo de 3 veces en el volumen nuclear (Escalier, 1983). Se ha informado una alta tasa de aneuploidía y poliploidía en pacientes con este síndrome (Achard et al., 2007; Perrin et al., 2008; Coutton et al., 2015). Es probable que este síndrome sea el resultado de la no disyunción de los cromosomas o de una citocinesis defectuosa durante la primera o segunda división mitótica. Se han identificado mutaciones homocigóticas en la parte central de la región distal del brazo largo del cromosoma 19: el gen AURKC (Dieterich et al., 2009; El Kerch et al., 2011; Ben Khelifa et al., 2014; Eloualid et al., 2009; El Kerch et al., 2011; Ben Khelifa et al., 2014; Eloualid et al., 2014; al., 2014; Ounis et al., 2015). Este gen participa en la segregación cromosómica y la citocinesis durante la espermatogénesis. Puede haber formas de mosaico con una tasa variable de espermatozoides macrocefálicos y una tasa más baja de aneuploidía en estas situaciones. Cuando el 100% de los espermatozoides se ven afectados por una mutación AURKC identificada, la inyección intracitoplasmática de espermatozoide (ICSI) es ineficaz y está contraindicado, y se puede sugerir la donación de espermatozoides (Perrin et al., 2008). Los casos de macrocefalia, ocurren después del tratamiento con sulfasalazina para la colitis ulcerosa y la enfermedad de Crohn. La anomalía puede desaparecer

cuando se interrumpe el tratamiento o si se reemplaza la sulfasalazina por mesalazina (Toth, 1979; Cosentino et al., 1984) (10). La alta tasa de aneuploidía y fragmentación del ADN, además de otras anomalías de los parámetros espermáticos de los pacientes macrozoospermicos, son las principales causas de infertilidad (5).

- **Cabezas delgadas (clasificación de David modificada) o alargadas (criterio estricto).** Las cabezas alargadas a menudo se asocian con anomalías en la inserción de la cola, material citoplasmático residual y aneuploidías (Prisant et al., 2007). Durante la hipertermia escrotal experimental de 6 a 24 meses de duración se informó una incidencia creciente de cabezas delgadas, del 2 al 10% (Mieusset et al., 1987). También se observó un hallazgo similar en el varicocele con una disminución del 14 al 6.4% después de la embolización ($p < 0.01$) (Prasivoravong et al., 2014) (10).
- **Espermatozoides acefálicos y defectos de la cola no insertada.** Estas anomalías también se denominan síndrome de esperma decapitado o "cabezas de alfiler"; surgen de un defecto en la migración del centriolo distal durante la espermiogénesis. El fenotipo resultante no tiene cabeza, un defecto de unión entre la cabeza y la pieza intermedia, o ambos (10). La proporción de espermatozoides sin cabeza y sin cola en el semen es superior a 30:1, ya que la mayoría de las cabezas son fagocitadas por células de Sertoli. Se ha demostrado que la etiología y patogénesis de los individuos afectados es de origen genético, con cinco genes identificados: SUN5, BRDT, PMFBP1, TSGA10 y HOOK1. La clasificación de los defectos de espermatozoides acefálicos, es la siguiente:
 - Subtipo I: Separación entre los 2 centriolos.
 - Subtipo II: Separación entre el núcleo y centriolo proximal, genes HOOK1, SUN5 y PMFBP1.

- Subtipo III: Separación entre el centriolo distal y vaina mitocondrial, genes TSGA10 y BRDT.

Las capacidades fertilizantes naturales de estos genes se pierden porque casi todos los espermatozoides se parten en dos. La ICSI es la única técnica hasta ahora en la que los espermatozoides anormales o inmóviles tienen la oportunidad de fertilizar ovocitos con éxito. Se pueden predecir tanto los desarrollos embrionarios como los posibles resultados de ICSI de defectos de espermatozoides acefálicos: los espermatozoides que coinciden con la descripción del subtipo II pueden lograr mejores resultados de ICSI que los espermatozoides de los subtipos I y III, que no pueden conseguir el desarrollo de ovocitos y el embarazo clínico (16).

ANOMALÍAS DE LA PIEZA INTERMEDIA

- **Residuo citoplasmático.** Normalmente, un espermatozoide humano retiene una pequeña gota citoplasmática alrededor de la pieza intermedia después del proceso de espermiogénesis. Las gotitas citoplasmáticas fisiológicas tienen un significado funcional y están involucradas en la hiperactivación, la capacitación y la reacción acrosómica (Rengan et al., 2012). La retención de citoplasma excesivo alrededor de la pieza intermedia se debe a una extrusión citoplasmática incompleta. En comparación con la gota citoplasmática típica, el exceso de citoplasma residual contiene niveles elevados de enzimas citoplasmáticas que producen cantidades patológicas de ROS (Gómez et al., 1996; Rengan et al., 2012). El exceso de residuo citoplasmático se define como un área 30% mayor que el área de la cabeza del espermatozoide. La incidencia de exceso de residuo citoplasmático (sin incluir las gotitas citoplasmáticas fisiológicas) es muy baja en hombres fértiles (Auger et al., 2016) (10).

ANOMALÍAS DEL FLAGELO

- **Múltiples anomalías morfológicas de los flagelos de espermatozoides (MMAF).** Definidas como una astenoteratozoospermia resultante de un mosaico de anomalías morfológicas relacionadas principalmente con los flagelos de los espermatozoides, incluidos flagelos ausentes, enrollados, doblados, angulados, irregulares o cortos. Este fenotipo se ha descrito en el pasado como flagelos cortos o displasia de la vaina fibrosa. Baccetti y col. (2005) informaron algunas deleciones en AKAP3 y AKAP4, dos genes que codifican proteínas de la vaina fibrosa. Más recientemente, Ben Khelifa et al. (2014) demostraron que el gen DNAH1, que codifica una cadena pesada del brazo de dineína interna axonemal, está mutado en aproximadamente un tercio de los pacientes que presentan un fenotipo de estas anomalías flagelares grave sin manifestaciones de discinesia ciliar primaria (23). Se han identificado anomalías genéticas que conducen a fenotipos que incluyen colas en ángulo y/o anomalías acrosómicas, como mutaciones de la familia de portadores de solutos 26 (SLC26A8) o septina 12 (SEPT12) (Kuo et al., 2012; Dirami et al., 2013; Coutton et al., 2015). Los espermatozoides enrollados se asocian con el tabaquismo intenso y el varicocele (Yeung et al., 2009). El nivel de expresión de TCP11 (proteína 11 del complejo y humano) es un 70% menor en muestras que contienen altas tasas de espermatozoides con colas enrolladas (Liu et al., 2011). Sus resultados muestran que TCP11 interactúa con ODF1 (un componente principal de las fibras densas externas) que desempeña un papel en la morfogénesis flagelar. En 1977, Eliasson et al., destacó que un defecto congénito de los cilios combinado con un defecto de dineína en la cola, que es la causa de infecciones respiratorias crónicas y esterilidad masculina. Tres de los seis pacientes estudiados tenían situs inversus, correspondiente al síndrome de Kartagener (Eliasson et al., 1977). Cabe destacar que las colas parecían normales bajo microscopía óptica a pesar de los trastornos funcionales (inmovilidad). Las colas gruesas o irregulares a veces se asocian con anomalías periaxonemales (Feneux et al., 1985) (10).

TERAPÉUTICAS UTILIZADAS

El manejo reproductivo, dependerá de las causas fisiopatológicas asociadas al problema espermático, por lo cual el buen diagnóstico clínico es favorecedor del éxito reproductivo. La terapéutica puede ser con tratamiento médico, quirúrgico o con técnicas de reproducción asistida (TRA) o combinación de las mismas.

Actualmente, las TRA ayudan a resolver los problemas de infertilidad en algunas parejas hasta en 50%, y con la ICSI la mayoría de los pacientes independientemente de la etiología, han logrado el éxito reproductivo; por desgracia estas técnicas no están disponibles en algunas regiones, y son de alto costo económico, además que el ingreso a ellas, no garantiza el éxito de bebé sano en casa. Por lo tanto, la mejora de los procedimientos de TRA es particularmente relevante, y esto depende en gran medida de una mejor comprensión de la fisiopatología molecular de la infertilidad (5).

Es importante señalar que en morfologías específicas de los espermatozoides como la globozoospermia, la discinesia ciliar primaria y los defectos importantes de la cola (trastornos morfológicos bastante raros), requieren de ICSI para concebir un embarazo (14). En la globozoospermia, la ICSI sigue siendo un tema de discusión y el uso de la activación de ovocitos debe realizarse con precaución. La ICSI está contraindicada en pacientes con mutaciones AURKC debido al alto e invariable riesgo de aneuploidía. Realizar ICSI en pacientes con espermatozoides acefálicos, tiene un buen pronóstico con esta estrategia terapéutica (5).

Respecto al uso de antioxidantes como manejo de la teratozoospermia, de acuerdo a la evidencia actual, no se puede recomendar ni a favor ni en contra (grado 2 de recomendación).

En pacientes portadores de OAT con alteraciones anatómo-fisiológicas, la cirugía puede ayudar a eliminar la causa de deterioro espermatogénico (como varicocele), a corregir trastornos de vaciado del tracto seminal distal (debido a quiste

intraprostático o estenosis del conducto eyaculatorio), para mejorar los resultados reproductivos al utilizar ICSI.

En metanálisis recientes, se demuestra mejora en la calidad seminal después de la reparación de varicocele palpable (Marmar et al., 2007), posiblemente con una mayor tasa de concepción después de la cirugía que sin cirugía (Agarwal et al., 2007; Marmar et al., 2007; Abdel -Meguid et al., 2011; Baazeem et al., 2011; Kroese et al., 2012), y la disminución del daño al ADN de los espermatozoides (Abdelbaki et al., 2017). Además, la varicocelectomía puede aumentar el nivel total de testosterona en hombres con hipogonadismo con subfertilidad (Chen et al., 2017).

Hasta ahora, no hay evidencia suficiente de estudios de intervención reales de que los cambios en el estilo de vida mejoren la fertilidad masculina. Sin embargo, los autores sugieren que los andrólogos deberían aconsejar a los pacientes con OAT que mejoren su estilo de vida, lo que tendrá beneficios adicionales para la salud. Como ejemplo, se ha sugerido dejar de fumar cigarrillos para mejorar las posibilidades de que la pareja logre el embarazo deseado (grado de recomendación 2).

-Se propone que los hombres obesos subfértiles deben reducir de peso para mejorar las posibilidades de que la pareja logre el embarazo deseado (grado de recomendación 2).

-Se indica reducir el consumo de alcohol (si es excesivo) para mejorar las posibilidades de que la pareja logre el embarazo deseado (grado de recomendación 2).

-No se recomienda el enfriamiento escrotal y los cambios de ropa o condiciones de trabajo que conduzcan a una disminución del calentamiento escrotal como medidas para aumentar la fertilidad masculina (grado de recomendación 1) (11).

VALOR PRONÓSTICO DE LA EVALUACIÓN DE LA MORFOLOGÍA ESPERMÁTICA ANTES DE TRA Y RESULTADOS

La literatura actual muestra que la morfología anormal de los espermatozoides no predice peores resultados reproductivos en todos los tipos de TRA. Debido a estos datos, la Sociedad Americana de Medicina Reproductiva (ASRM) ahora afirma que no existe consenso sobre la influencia de la morfología anormal de los espermatozoides en la selección de un método de TRA en particular (18).

Un metaanálisis reciente demostró que no hubo diferencia en las tasas de embarazo clínico por ciclo de inseminación intrauterina (IIU) al comparar hombres con morfologías de espermatozoides de $>4\%$, $\leq 4\%$ o $<1\%$, para las cuales tasas de embarazo clínico fueron de 14.2%, 12.1%, y 13.9%, respectivamente. Además, Hotaling et al., no encontraron diferencias en las tasas de embarazo mediante FIV o ICSI entre hombres con $>4\%$ y aquellos con $\leq 4\%$ de morfología normal (24).

Aunque algunos estudios encontraron que la tasa de fertilización es igual o mayor con la FIV convencional y/o ICSI, muchos no han encontrado una diferencia estadísticamente significativa en la tasa de embarazo o los resultados del ciclo entre las modalidades de TRA en pacientes con teratozoospermia. Se observan tasas de fertilización más altas con ICSI; sin embargo, no se encontraron diferencias significativas en la tasa división celular, la calidad del embrión, la implantación o la tasa de embarazo entre las diferentes técnicas.

La teratozoospermia aislada no se asoció con una disminución de las tasas de embarazo clínico en casos de FIV con o sin ICSI y desafía la noción de que la morfología del espermatozoide es un parámetro importante del semen para predecir el éxito de la fertilización y el embarazo clínico con FIV (3).

OBJETIVO

El objetivo del presente estudio es analizar si las causas fisiopatológicas encontradas en pacientes evaluados por presentar teratozoospermia pura o en combinación con otras alteraciones seminales, son coincidentes a las reportadas en la literatura internacional.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio retrospectivo, transversal, descriptivo y observacional, de pacientes que acuden a la consulta de Andrología del Instituto Nacional de Perinatología (INPer) para ser evaluados por problema de infertilidad y que presentan teratozoospermia reportada en el primer seminograma realizado en el Laboratorio de Andrología del INPer, en el período del 01 de marzo del 2015 al 31 de marzo del 2019.

En total 648 pacientes ingresaron en el período de tiempo, de los cuales se incluyen 468 pacientes con reporte de morfología normal de 0-3%; y se excluyeron aquellos con morfología normal $\geq 4\%$, azoospermia, los que no lograron dar muestra seminal y no tener datos completos en el expediente electrónico.

Los pacientes a su ingreso al instituto firmaron el aviso de privacidad simplificado de trabajo social con número 2020-56, que es el formato de protección y consentimiento de datos.

Los datos de los pacientes de teratozoospermia se capturaron en hoja de cálculo de EXCEL y las variables recopiladas fueron: fecha de ingreso, edad, tiempo y tipo de infertilidad, reporte del seminograma el cual incluye los siguientes parámetros: volumen, pH, concentración espermática, movilidad progresiva, no progresiva, morfología de 0-3% , los defectos en cabeza, pieza intermedia y flagelo, vitalidad, vacuolas, residuo citoplasmático, acrosoma, prueba de MAR, leucocitos, bacterias, eritrocitos y células inmaduras; perfil hormonal y metabólico, IMC, circunferencia abdominal y tensión arterial.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se realiza análisis estadístico descriptivo dependiendo del tipo de variable, con medidas de tendencia central: promedio, moda, medidas de dispersión desviación estándar (DE) y rango.

Se analizan como grupo total y con base a la morfología presentada (0,1, 2 y 3%).

RESULTADOS

El universo de estudio que ingresó en el período de tiempo descrito fue de 648 pacientes y de éstos se excluyeron 180 por no cumplir con los criterios de inclusión; y quedando la población de 468 pacientes, que se incluyen para el análisis. La prevalencia de la teratozoospermia (sola o acompañada de otra alteración seminal) es de 72.22%.

Los pacientes se analizan como grupo total y posteriormente, se dividen en 4 subgrupos respecto al porcentaje de morfología normal:

- Grupo 1, con morfología de 3%, 87 pacientes.
- Grupo 2, con morfología de 2%, 158 pacientes.
- Grupo 3, con morfología de 1%, 137 pacientes
- Grupo 4, con morfología de 0%, 86 pacientes

El subgrupo con mayor frecuencia fue el de teratozoospermia 2% con 33.76% (Anexos Diagrama 1).

La frecuencia en el grupo total ($n= 468$) en relación al tiempo y tipo de evolución de la infertilidad (reportados en años) primaria y secundaria, es de 55.77% y 44.23% respectivamente; el promedio y la desviación estándar (DE) 5.05 ± 3.35 y 5.0 ± 3.82 años, y el rango de 1 a 19 y 1 a 23 años respectivamente y fueron similares en los cuatro grupos de teratozoospermia (Anexos Tabla 3 y Gráfico 1).

La edad (en años) considerando los grupos, el promedio y DE fue de 36.91 \pm 5.6, 38.44 \pm 5.6, 38.71 \pm 6.8 y 38.12 \pm 7.02 años, con rangos de edad de 24 a 53, 24 a 72, de 26 a 59 y de 25 a 65 años, respectivamente. En el grupo 2 se documentó el mayor rango de edad (Anexos Tabla 4).

Grupo 1: Teratozoospermia 3%

En este grupo en relación a los parámetros seminales los promedio y DE son: volumen seminal de 2.52 \pm 1.46 mL, concentración espermática de 80.84 \pm 42.17 $\times 10^6$ por mL; movilidad progresiva de 58.40 \pm 14.22% y movilidad total 65.77 \pm 11.63%, observando por promedio que los valores seminales de este grupo están dentro de los parámetros considerados normales según el manual de la OMS 2010 (7). En el 90.58% de las muestras seminales encontramos leucospermia, en el 82.89% eritrospermia y con mayor frecuencia observamos bacterias ++/+++ en 40.79% de los reportes del análisis seminal. El test de vitalidad se realiza en 6 pacientes, de los cuales 4 fueron anormales. La prueba de MAR, se realizó en 7 pacientes, resultando uno positivo (Anexos Tabla 5).

Considerando las diferentes partes de la morfología del espermatozoide, se observa el 100% de la alteración morfológica de la cabeza del espermatozoide, reportando las siguientes, cabezas redondas, acintadas y microcabezas, presencia de vacuolas del 10 al 30%. Residuo citoplasmático del 3 al 21%. Y en un paciente identificamos escaso acrosoma. En los seminogramas de estos pacientes, no se reportan resultados de afección del flagelo (Anexos Tabla 6).

En relación a los parámetros metabólicos en este grupo de pacientes hallamos lo siguiente: glucosa normal 79.07%, glucosa alterada en ayunas 18.61%, intolerancia a los carbohidratos 1.16% y >126 mg/dL 1.16%. Hemoglobina glicosilada (HbA1c) $<5.7\%$ 73.47%, con valores entre 5.7 a 6.4% el 26.53% y no hubo pacientes con HbA1c $>6.5\%$. Hiperinsulinemia en 11.29%. Con HOMA alterado 56.45%. Hipocolesterolemia 15.17%, colesterol normal 69.76% e hipercolesterolemia 15.17%. Hipertrigliceridemia en 58.14%, Lipoproteínas de alta densidad (HDL) alterada en 43.55% y lipoproteínas de baja densidad (LDL) elevadas en 58.14%. Hiperuricemia en 19.28%. Pruebas de funcionamiento

hepático anormales en 67.65% de pacientes (Anexos Tabla 7). De acuerdo a la clasificación del IMC, se reporta lo siguiente, peso normal, sobrepeso, obesidad grado 1, 2 y 3, 20%, 47.06%, 25.88%, 7.06% y 0%, respectivamente; encontrando que el sobrepeso tuvo mayor predominio (Anexos Tabla 8 y Gráfico 2). Síndrome metabólico presente en el 43.02% de los pacientes (Anexos Tabla 9).

Parámetros hormonales. Un paciente con deficiencia aislada de hormona luteinizante (LH) <1mUI/mL y un paciente con deficiencia aislada de hormona folículo estimulante (FSH) <1mUI/mL. Baja reserva tubular en cinco pacientes (FSH >7.6 mUI/mL). Testosterona total disminuida en 51.72% (la Sociedad Europea de Urología sugiere un límite de referencia para el nivel normal más bajo de testosterona total de 12.1 nmol/L) (25). Hiperestrogenemia 100%. Hormona estimulante de tiroides (TSH) <2.5 mUI/L 63.01% y 1.53% con hipertiroidismo (Anexos Tabla 10).

Volumen testicular (normal >15 mL) derecho disminuido en 55.95% y un paciente con ausencia quirúrgica; el volumen testicular izquierdo disminuido en el 70.24%. El varicocele lo observamos en 31.33% (Anexo Tabla 11). Infección seminal en 77.91% (Anexos Gráfico 3).

Grupo 2, n= 158: Teratozoospermia 2%

Parámetros seminales. El promedio y DE del volumen, concentración de espermatozoides, movilidad progresiva y total, es de 2.66 ±1.5 mL, 74.14 ±37.83 x10⁶ por mL, 58.40 ±14.22% y 63.11 ±14.1, respectivamente, observando por promedio que los valores seminales de este grupo están dentro de los parámetros considerados normales según el manual de la OMS 2010 (7). El porcentaje de presencia de leucocitos en este grupo es de 70.7%. El reporte de bacterias ++/+++ es lo más prevalente en dicho grupo con 39.86%. El 62.67% presentó eritrospermia. La prueba de vitalidad, se realizó a 17 pacientes y de éstos 8 fueron anormales. En este grupo se realizó la prueba de MAR a 8 pacientes y de éstos uno fue positivo con 100% (Anexos Tabla 5).

Conforme a las partes morfológicas del espermatozoide, se reporta el mayor defecto morfológico en la cabeza del espermatozoide 99.34%, seguido de la pieza intermedia 55%, las alteraciones del flagelo se describieron solo en dos pacientes. De las alteraciones morfológicas de la cabeza hallamos: cabezas alargadas, globozoospermia, vacuolas en 13 pacientes y residuo citoplasmático. La anomalía en el acrosoma se expresó en 7 pacientes siendo lo más frecuente acrosoma reducido en 57.14%. La alteración localizada en pieza intermedia, es el residuo citoplasmático en 11 seminogramas. Alteraciones de flagelos: enroscados y partículas adheridas al flagelo (Anexos Tabla 6).

Respecto a los parámetros metabólicos, se reporta lo siguiente: glucosa normal en 75.95%, glucosa alterada en ayunas 15.82%, intolerancia a los carbohidratos 3.80% y >126 mg/dL 4.43%. HbA1c normal 73.87%, prediabetes 18.02% y diabetes 8.11%. Hiperinsulinemia 16.42%. HOMA anormal 57.46%. Hipocolesterolemia 14.65%, colesterol normal 70.06% e hipercolesterolemia en 15.29%. Hipertrigliceridemia 58.86%. HDL <40 mg/dL 45.57%. LDL altas en 60.79%. Hiperuricemia 14.09%. Pruebas de funcionamiento hepático anormales 59.74% (Anexos Tabla 7). Peso normal 25.32%, sobrepeso 37.97%, obesidad grado 1 24.69%, obesidad grado 2 9.49% y obesidad grado 3 2.43%, existe mayor prevalencia de sobrepeso al igual que en el grupo 1 (Anexos Tabla 8 y Gráfico 2). Con síndrome metabólico en 41.77% de los pacientes (Anexos Tabla 9).

Parámetros hormonales. Ocho pacientes con deficiencia aislada de LH <1 mUI/mL y cuatro pacientes con deficiencia aislada FSH <1 mUI/mL; baja reserva tubular (FSH >7.6 mUI/L) en 6 pacientes. Testosterona total disminuida en 56.69%. Hiperestrogenemia en 96.84%. TSH <2.5 mUI/L 60.14% y en este grupo no encontramos pacientes con hipertiroidismo (Anexos Tabla 10).

Volumen testicular derecho e izquierdo disminuido (<15 cc) 60.9% y 28.2%, respectivamente. Y 35.48% de los pacientes presentaron varicocele (Anexos Tabla 11). Infección seminal en 79.22% (Anexos Gráfico 3).

Grupo 3, n= 137: Teratozoospermia 1%

Parámetros seminales. El promedio y DE del volumen, concentración de espermatozoides, movilidad progresiva y total, 2.55 ± 1.37 mL, $58.87 \pm 41.43 \times 10^6$ por mL, $52.24 \pm 16.61\%$ y $60.96 \pm 14.91\%$, respectivamente, observando por promedio que los valores seminales de este grupo están dentro de los parámetros considerados normales según el manual de la OMS 2010 (7). Leucospermia 94.62%. Más frecuente el hallazgo de bacterias ++/+++ 35.83%. El 93.39% de los seminogramas reportaron eritrospermia. La vitalidad en este grupo se reportó en 21 pacientes y de éstos 11 fueron anormales. La prueba MAR se reportó en 23 pacientes y uno de ellos fue positivo (Anexos tabla 5).

En la morfología de la cabeza del espermatozoide, encontramos el 100% de alteración y las anomalías son: cabezas acintadas, elongadas, redondas, macrocefalia, vacuolas en 14 pacientes de 3-50%. En 13 pacientes se determina acrosoma escaso. Residuo citoplasmático en pieza intermedia del 2-30% en 14 pacientes. Las alteraciones del flagelo no fueron reportadas (Anexos Tabla 6).

Parámetros metabólicos. Glucosa normal 75.74%, glucosa alterada en ayunas 13.97%, intolerancia a los carbohidratos 8.09% y >126 mg/dL 2.2%. HbA1C normal 77.89%, prediabetes 15.79% y diabetes 6.32%. Hiperinsulinemia 12.5%. HOMA alterado 47.75%. Hipocolesterolemia 11.03%, colesterol normal 77.21% e hipercolesterolemia 11.76%. Hipertrigliceridemia 62.34%. HDL alterada (<40 mg/dL) 54.81%. LDL elevado 67.65%. Hiperuricemia 11.02%. Pruebas de funcionamiento hepático anormales 57.83% (Anexos Tabla 7). Peso normal, sobrepeso, obesidad grado 1, 2 y 3, 16.79%, 47.44%, 24.82%, 8.03% y 2.92%, respectivamente. Al igual que en los grupos anteriores el sobrepeso es el más prevalente (Anexos Tabla 8 y Gráfico 2). El síndrome metabólico se presentó en 58.39% de los pacientes (Anexos Tabla 9).

Parámetros hormonales. Tres pacientes con deficiencia aislada de LH <1 mUI/L y 2 pacientes con deficiencia aislada FSH <1 mUI/L; baja reserva tubular en 9 pacientes. Testosterona total disminuida en 50.74%. Hiperestrogenemia en 100%

de los pacientes. TSH <2.5 mU/mL 41.98% e hipertiroidismo 1.46% (Anexos Tabla 10).

Volumen testicular derecho disminuido en 64.44% y un paciente con ausencia quirúrgica testicular derecha. Volumen testicular izquierdo disminuido en 75% de los pacientes. En este grupo el varicocele se reporta en 32.12% (Anexos Tabla 11). Infección seminal en 79.26% (Anexos Gráfico 3).

Grupo 4, n= 86: Teratozoospermia 0%

Parámetros seminales. El promedio y DE del volumen, concentración de espermatozoides, movilidad progresiva y total, 2.6 ± 1.46 mL, $25.79 \pm 26.99 \times 10^6$ por mL, $34.74 \pm 23.48\%$ y $44.71 \pm 22.54\%$, respectivamente, observando por promedio que los valores seminales de este grupo están dentro de los parámetros considerados normales según el manual de la OMS 2010 (7). Leucospermia 54% y eritrospermia 88%. El reporte de bacterias +/-+++ fue el que tuvo mayor predominio en este grupo con 33.75%. La vitalidad se realizó a 36 pacientes y el 61.11% se encontraron anormales. La prueba de MAR se realizó a 2 pacientes, ambos positivos (Anexos Tabla 5).

Al igual que en los grupos anteriores, la mayor prevalencia de alteraciones morfológicas se centró en la cabeza del espermatozoide en el 100% de los análisis seminales, encontrando lo siguiente, cabezas alargadas, microcéfalos y cabeza de alfiler. Observamos vacuolas en 10 pacientes. En 9 pacientes hallamos acrosoma reducido. Residuo citoplasmático en pieza intermedia, reportado en 7 pacientes. En solo un paciente se reporta alteración del flagelo: colas sueltas, enrolladas y partículas adheridas al flagelo (Anexos Tabla 6).

Parámetros metabólicos. Glucosa normal 80.23%, glucosa alterada en ayunas 8.14%, intolerancia a los carbohidratos 6.98% y >126 g/dL 4.65%. HbA1C normal 86.36%, prediabetes 10.61% y diabetes 3%. Hiperinsulinemia 14.17%. HOMA anormal 46.06%. Hipocolesterolemia 10.46%, colesterol normal 75.58% e hipercolesterolemia 13.96%. Hipertrigliceridemia 58.14%. HDL anormal 36.05%. LDL elevada 67.44%. Hiperuricemia 13.58%. Pruebas de funcionamiento hepático

anormales 48.78% (Anexos Tabla 7). Peso normal, sobrepeso, obesidad grado 1, 2 y 3, 15.12%, 61.63%, 19.77%, 3.48% y 0%, respectivamente. Al igual que en los grupos anteriores el sobrepeso es el más prevalente (Anexos Tabla 8 y Gráfico 2). El síndrome metabólico se presentó en 41.86% de los pacientes (Anexos Tabla 9).

Parámetros hormonales. Observamos en un paciente deficiencia aislada de LH <1 mUI/L. Cinco pacientes con baja reserva tubular. Testosterona total disminuida en 57.65%. Hiperestrogenemia en 100% de los pacientes. TSH <2.5 mUI/mL en 44.3%, en este grupo no encontramos hipertiroidismo (Anexos Tabla 10).

Volumen testicular derecho disminuido en 68.67% y dos pacientes con ausencia quirúrgica testicular derecha. Volumen testicular izquierdo disminuido en 77.64% de los pacientes. En este grupo el varicocele se encontró en 41.18% (Anexos Tabla 11). Infección seminal en 77.38% (Anexos Gráfico 3).

DISCUSIÓN

Han destacado las correlaciones entre el porcentaje de formas normales, algunas anomalías funcionales de los espermatozoides y la fertilidad espontánea (10).

Actualmente se demuestra que la morfología anormal de los espermatozoides no predice peores resultados reproductivos en todos los tipos de TRA, debido a esto la ASRM afirma que no existe consenso sobre la influencia de la morfología anormal de los espermatozoides en la selección de un método de TRA en particular. Los estudios existentes le dan más peso de valor pronóstico a la concentración y movilidad espermática, en el objetivo de lograr un embarazo (18).

Con los cambios de los estilos de vida y la génesis de las alteraciones epigenéticas por lo mismo, han hecho que las alteraciones morfológicas de espermatozoides se encuentren incrementadas, y es una de las patologías seminales menos estudiadas.

La prevalencia de teratozoospermia reportada en nuestro estudio es de 72.22% y de esta muestra de pacientes de teratozoospermia, la morfología normal de 2% fue la más prevalente 33.76%. Godoy Morales y col., en el 2012, reportaron teratozoospermia de 5.4%. Siendo más elevada la prevalencia de teratozoospermia en nuestro estudio. En la literatura se reporta como principales causas de infertilidad masculina, oligozoospermia, astenozoospermia, teratozoospermia y azoospermia, lo que en conjunto representa 20 a 25% de los casos (6), pero no describen la prevalencia aislada de cada una de estas alteraciones seminales.

En nuestro estudio observamos que a menor porcentaje de morfología normal se asocia con disminución de la concentración espermática, movilidad total y progresiva. En el estudio de Tapia SR y col., en el 2003, estudiaron una población infértil de 845 análisis de semen encontrando más frecuentemente OAT y astenozoospermia y en menor frecuencia el resto de las alteraciones. La OAT se presentó en un 48.4% y la astenozoospermia en un 14.4% (12). Diversos estudios informan que la teratozoospermia generalmente se asocia con astenozoospermia

(10), y la oligoastenoteratozoospermia (OAT) se reporta con mayor frecuencia en hombres de parejas infértiles, y en la mayoría de los casos se desconoce la etiología (11).

La alteración morfológica de la cabeza del espermatozoide la reportamos del 99.34 a 100% en todos los grupos.

En la literatura, las alteraciones morfológicas se han asociado principalmente a alteraciones anatómico-funcionales como el varicocele, o quistes o litiasis en los conductos de la vía seminal. El varicocele está presente en aproximadamente 35 al 40% de los hombres infértiles. (26). La presencia de varicocele en nuestra población es alta, y en los grupos fluctuó entre 30 y 41% entre los grupos, correspondiendo con lo descrito en la referencia previa.

El IMC proporciona otro vínculo entre la fertilidad y las enfermedades crónicas, ya que los hombres con sobrepeso y obesidad corren el riesgo de sufrir resultados adversos para la salud. La obesidad se asoció con hipospermia, astenozoospermia, teratozoospermia y disfunción eréctil en parejas infértiles. En relación a las alteraciones metabólicas la literatura nos refiere que las alteraciones morfológicas espermáticas pudiesen estar relacionadas a la obesidad (28); y el estudio compara población obesa con no obesa con decremento en la tasa de embarazos de los primeros; nosotros observamos mayor prevalencia de sobrepeso en todos los grupos.

Lo no reportado en la literatura y que nos dimos a la tarea de revisar son los niveles de glucosa, las dislipidemias, síndrome metabólico, ácido úrico (por la excreción del mismo en forma de cristales urinarios), y las alteraciones hepáticas. En todos los grupos que estudiamos encontramos hipertrigliceridemia, LDL, HOMA elevado y más del 50% de los pacientes con pruebas de funcionamiento hepático alteradas. Se sabe que en estas enfermedades metabólicas existe un proceso inflamatorio sistémico; lo cual nos origina el incremento de las ROS, que se sabe que deterioran la membrana, la morfología espermática y producen fragmentación de ADN del espermatozoide, dando como resultado la baja probabilidad de lograr la concepción (19).

Otro hallazgo que parece sustentar el deterioro espermático en nuestra población son los niveles de leucospermia y eritrospermia encontrados en la población, que también deterioran al espermatozoide por el incremento de ROS. Un estudio transversal de 1,689 hombres reveló que el 20% de los hombres con infertilidad primaria tenían infecciones de semen asintomáticas, que se asociaron con alteraciones de la morfología espermática (27). Zhang y col. (Zhang et al., 2011) mostró una disminución significativa en el porcentaje de formas normales en muestras seminales positivas para *Ureaplasma urealyticum* en comparación con muestras negativas y con controles fértiles (10). Nuestro estudio informa un porcentaje de 77 a 79% de infecciones seminales, siendo este resultado mayor a lo reportado en la literatura.

En relación a los niveles hormonales, que tampoco encontramos si existe relación con la teratozoospermia en la literatura, el principal hallazgo fueron los niveles de FSH, y los niveles incrementados de estrógenos; datos que sabemos por fisiología que decremantan los parámetros seminales, principalmente la forma normal espermática. Y suponemos que los niveles alterados de FSH pudiesen relacionarse a la hipotrofia testicular en cada paciente.

Como podemos ver y analizar, existen en el mismo paciente, diferentes alteraciones fisiopatológicas que confluyen para favorecer la presencia de la teratozoospermia y que se espera que con el manejo clínico de estas alteraciones el problema se revierta y mejore el estatus reproductivo de infertilidad en el paciente.

LIMITANTES

En el INPer, a pesar de tener un servicio de Genética Reproductiva, y de enviar a los pacientes a evaluación por las morfologías espermáticas severamente dañadas (morfología normal de 0 y 1%) persistentes, a pesar de la mejoría metabólica u hormonal, no contamos con métodos diagnósticos génicos ni de FISH en espermatozoides para poder integrar estos diagnósticos.

Otra limitante, es no contar en todos los pacientes con la descripción completa de las alteraciones morfológicas espermáticas, al detectarse los problemas de teratozoospermia, ya que esto impide realizar cálculos del índice de teratozoospermia, índice de deformidad e índice de anormalidades múltiples; la justificación de la carencia de la prueba de vitalidad y de la prueba de MAR en algunos pacientes, es que éstas se realizan con base a la movilidad alterada espermática.

CONCLUSIÓN

Después de analizar nuestros datos concluimos que la génesis de la teratozoospermia es multifactorial, y que el manejo de la misma se debe de realizar bajo este sustento, en busca de mejora seminal con el objetivo de lograr el embarazo ya sea de forma espontánea o mediante TRA.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1 Ye Y, Wei X, Sha Y, et al. Loss-of-function mutation in TSGA10 causes acephalic spermatozoa phenotype in human. *Mol Genet Genomic Med.* 2020;8:e1284. <https://doi.org/10.1002/mgg3.1284>

2 Bronson R, Mikhailik A, Schwedes J, Gnatenko D, Hatchwell E. Detection of candidate nectin gene mutations in infertile men with severe teratospermia. *J Assist Reprod Genet.* 2017 Oct;34(10):1295-1302. doi: 10.1007/s10815-017-0985-4. Epub 2017 Jul 8. PMID: 28689229; PMCID: PMC5633573.

3 Shabtaie SA, Gerkowicz SA, Kohn TP, Ramasamy R. Role of Abnormal Sperm Morphology in Predicting Pregnancy Outcomes. *Curr Urol Rep.* 2016 Sep;17(9):67. doi: 10.1007/s11934-016-0623-1. PMID: 27469478.

4 Godoy Morales HS y col. Evaluación de los parámetros seminales en parejas con infertilidad. *Rev Mex Reprod* 2013; 5:178-185.

5 Beurois J, Cazin C, Kherraf ZE, Martinez G, Celse T, Touré A, Arnoult C, Ray PF, Coutton C. Genetics of teratozoospermia: Back to the head. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2020 Dec;34(6):101473. doi: 10.1016/j.beem.2020.101473. Epub 2020 Nov 2. PMID: 33183966.

6 Pandiyan K. *Male infertility a clinical approach.* India: Springer, 2017. 85-106.

7 Organization WH. *WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen.* 5th ed. Geneva; 2010.

8 Vander Borght M, Wyns C. Fertility and infertility: Definition and epidemiology. *Clin Biochem.* 2018; 62 (February): 2-10.

9 Asociación Mexicana de Medicina de la Reproducción citado el 27 de mayo de 2020. Disponible en: <https://ammr.org.mx/situacion-de-la-infertilidad-en-mexico/>

10 Gatimel N, Moreau J, Parinaud J, Léandri RD. Sperm morphology: assessment, pathophysiology, clinical relevance, and state of the art in 2017. *Andrology*. 2017 Sep;5(5):845-862. doi: 10.1111/andr.12389. Epub 2017 Jul 10. PMID: 28692759.

11 Colpi GM, Francavilla S, Haidl G, Link K, Behre HM, Goulis DG, Krausz C, Giwercman A. European Academy of Andrology guideline Management of oligoastheno-teratozoospermia. *Andrology*. 2018 Jul;6(4):513-524. doi: 10.1111/andr.12502. PMID: 30134082.

12 Tapia SR y col. Artículo de revisión: Semiología del análisis de semen. *Boletín del Colegio Mexicano de Urología*. Vol. XVIII, Núm. 2 • Abril-Junio 2003 pp 48-52

13 Gunes S, Al-Sadaan M, Agarwal A. Spermatogenesis, DNA damage and DNA repair mechanisms in male infertility. *Reprod Biomed Online*. 2015 Sep;31(3):309-19. doi: 10.1016/j.rbmo.2015.06.010. Epub 2015 Jun 19. PMID: 26206278.

14 De Kretser DM, Loveland KL, Meinhardt A, Simorangkir D, Wreford N. Spermatogenesis. *Hum Reprod*. 1998 Apr;13 Suppl 1:1-8. doi: 10.1093/humrep/13.suppl_1.1. PMID: 9663765.

15 Hao SL, Ni FD, Yang WX. The dynamics and regulation of chromatin remodeling during spermiogenesis. *Gene*. 2019 Jul 20;706:201-210. doi: 10.1016/j.gene.2019.05.027. Epub 2019 May 11. PMID: 31085275.

16 Nie H, Tang Y, Qin W. Beyond Acephalic Spermatozoa: The Complexity of Intracytoplasmic Sperm Injection Outcomes. *Biomed Res Int*. 2020 Feb 10;2020:6279795. doi: 10.1155/2020/6279795. PMID: 32104701; PMCID: PMC7035536.

17 Neto FT, Bach PV, Najari BB, Li PS, Goldstein M. Spermatogenesis in humans and its affecting factors. *Semin Cell Dev Biol.* 2016 Nov;59:10-26. doi: 10.1016/j.semcdb.2016.04.009. Epub 2016 Apr 30. PMID: 27143445.

18 Danis RB, Samplaski MK. Sperm Morphology: History, Challenges, and Impact on Natural and Assisted Fertility. *Curr Urol Rep.* 2019 Jun 15;20(8):43. doi: 10.1007/s11934-019-0911-7. PMID: 31203470.

19 Fu G, Wei Y, Wang X, Yu L. Identification of candidate causal genes and their associated pathogenic mechanisms underlying teratozoospermia based on the spermatozoa transcript profiles. *Andrologia.* 2016 Jun;48(5):576-83. doi: 10.1111/and.12484. Epub 2015 Sep 24. PMID: 26404029.

20 Mehrparvar B, Chashmnia S, Nobakht F, Amini M, Javidi A, Minai-Tehrani A, Arjmand B, Gilany K. Metabolic profiling of seminal plasma from teratozoospermia patients. *J Pharm Biomed Anal.* 2020 Jan 30;178:112903. doi: 10.1016/j.jpba.2019.112903. Epub 2019 Oct 3. PMID: 31605879.

21 Ammar O, Haouas Z, Hamouda B, Hamdi H, Hellara I, Jlali A, Cheikh HB, Mehdi M. Relationship between sperm DNA damage with sperm parameters, oxidative markers in teratozoospermic men. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2019 Feb;233:70-75. doi: 10.1016/j.ejogrb.2018.12.003. Epub 2018 Dec 12. PMID: 30580226.

22 Braham A, Ghedir H, Zidi I, Sallem A, Hajlaoui A, Ajina M, Saad A, Ibal-Romdhane S. Nuclear sperm quality in total polymorphic teratozoospermia and its impact on intracytoplasmic sperm injection outcome. *Andrologia.* 2019 Jun;51(5):e13252. doi: 10.1111/and.13252. Epub 2019 Feb 28. PMID: 30821000.

23 Ray PF, Toure A, Metzler-Guillemain C, Mitchell MJ, Arnoult C, Coutton C. Genetic abnormalities leading to qualitative defects of sperm morphology or function. *Clin Genet*. 2017 Feb;91(2):217-232. doi: 10.1111/cge.12905. Epub 2016 Dec 9. PMID: 27779748.

24 Kohn TP, Kohn JR, Lamb DJ. Role of Sperm Morphology in Deciding Between Various Assisted Reproduction Technologies. *Eur Urol Focus*. 2018 Apr;4(3):311-313. doi: 10.1016/j.euf.2018.07.029. Epub 2018 Aug 22. PMID: 30143470.

25 Dphle GR, Arver S, Bettocchi C, Jones TH, Kliesch S. Male Hypogonadism. *EAU Guidelines Edn*. Presented at the EAU Annual Congress Barcelona 2019. ISBN 978-94-92671-04-2.

26 Fainberg J, Kashanian JA. Recent advances in understanding and managing male infertility. *F1000Res*. 2019 May 16;8:F1000 Faculty Rev-670. doi: 10.12688/f1000research.17076.1. PMID: 31143441; PMCID: PMC6524745.

27 Agarwal A, Baskaran S, Parekh N, Cho CL, Henkel R, Vij S, Arafa M, Panner Selvam MK, Shah R. Male infertility. *Lancet*. 2021 Jan 23;397(10271):319-333. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32667-2. Epub 2020 Dec 10. PMID: 33308486.

28 Murshidi MM, Choy JT, Eisenberg ML. Male Infertility and Somatic Health. *Urol Clin North Am*. 2020 May;47(2):211-217. doi: 10.1016/j.ucl.2019.12.008. Epub 2020 Mar 9. PMID: 32272993.

ANEXOS

Tabla 1. Valores seminales normales: límites de referencia inferiores (percentil 5) (7)

Parámetro	Límite de referencia inferior
Volumen seminal (mL)	1.5
Número total de espermatozoides (10^6 por eyaculado)	39
Concentración espermática (10^6 por mL)	15
Motilidad total (RP+NP, %)	40
Motilidad progresiva (PR, %)	32
Vitalidad (espermatozoides vivos, %)	58
Morfología espermática (formas normales, %)	4
Ph	≥ 7.2
Leucocitos peroxidasa-positiva	< 1.0
Prueba de MAR (espermatozoide móvil con partículas unidas, %)	< 50
Prueba Inmunobead (espermatozoide móvil con cuentas unidas, %)	< 50
Zinc seminal (μmol /eyaculado)	≥ 2.4
Fructosa seminal (μmol /eyaculado)	≥ 13
Glucosidasa neutral seminal (mU/eyaculado)	≥ 20

Tabla 2. Nomenclatura relacionada con la calidad del semen (7)

Aspermia	Sin semen (sin eyacuación retrógrada)
Astenozoospermia	Porcentaje de espermatozoides móviles progresivos (PR) por debajo del límite de referencia inferior
Astenoteratozoospermia	Porcentaje de espermatozoides progresivamente móviles (PR) y morfológicamente normales por debajo de los límites de referencia inferiores
Azoospermia	Ausencia de espermatozoides en el eyaculado (dado como límite de cuantificación para el método de evaluación empleado)
Criptoospermia	Espermatozoides ausentes en preparaciones en fresco pero observados en un sedimento centrifugado
Hemospermia	Presencia de eritrocitos en el eyaculado
Leucospermia (piospermia)	Presencia de leucocitos en el eyaculado por encima del valor umbral
Necrozoospermia	Bajo porcentaje de espermatozoides vivos y alto porcentaje de inmóviles en el eyaculado
Normozoospermia	Número total (o concentración, según el resultado informado)* de espermatozoides y porcentajes de espermatozoides progresivamente móviles (PR) y morfológicamente normales, iguales o superiores a los límites de referencia inferiores
Oligoastenozoospermia	Número total (o concentración, según el resultado informado)* de espermatozoides y porcentaje de espermatozoides progresivamente móviles (PR), por debajo de los límites de referencia inferiores
Oligoastenoteratozoospermia	Número total (o concentración, según el resultado informado)* de espermatozoides, y porcentajes de espermatozoides progresivamente móviles (PR) y morfológicamente normales, por debajo de los límites de referencia inferiores
Oligoteratozoospermia	Número total (o concentración, según el resultado informado)* de espermatozoides y porcentaje de espermatozoides morfológicamente normales, por debajo de los límites de referencia inferiores
Oligozoospermia	Número total (o concentración, según el resultado informado)* de espermatozoides por debajo del límite de referencia inferior

Teratozoospermia	Porcentaje de espermatozoides morfológicamente normales por debajo del límite de referencia inferior
------------------	--

* Siempre se debe dar preferencia al número total, ya que este parámetro tiene prioridad sobre la concentración.

Nota: El sufijo "espermia" se refiere al eyaculado y "zoospermia" a los espermatozoides.

Diagrama 1. Diagrama de flujo de población incluida.

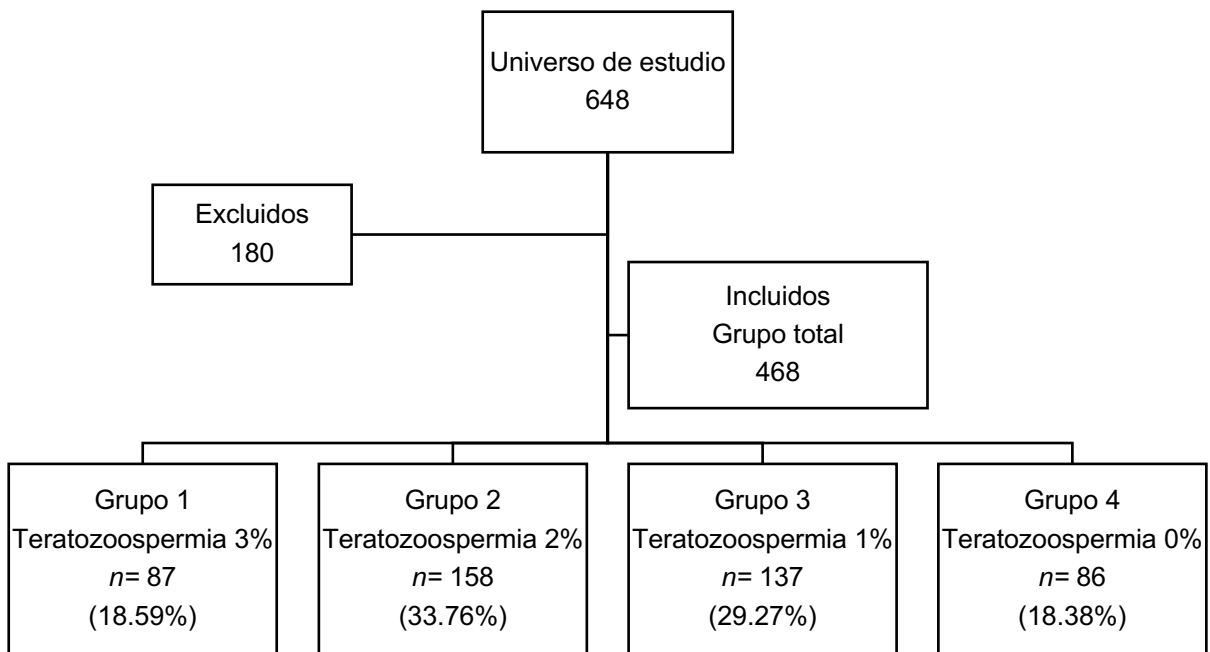


Tabla 3. Tipo y tiempo de infertilidad (frecuencia, promedio±DE y rango).

Tipo de infertilidad	Grupo total 468 pacientes	Grupo 1 (3%) 87 pacientes	Grupo 2 (2%) 158 pacientes	Grupo 3 (1%) 137 pacientes	Grupo 4 (0%) 86 pacientes
Infertilidad primaria	261/468 55.77%	43/87 49.43%	91/158 57.6%	74/137 54.01%	53/86 60.92%
(años)	5.06 ±3.35 1 a 19	4.44 ±3.47 1 a 19	4.92 ±3.04 1 a 14	5.93 ±3.76 1 a 18	4.58 ±2.99 1 a 19
Infertilidad secundaria	207/468 44.23%	44/87 50.57%	67/158 42.4%	63/137 45.99%	33/86 39.08%
(años)	5.04 ±3.82 1 a 23	4.5 ±3.47 1 a 17	5.27 ±3.6 1 a 16	5.02 ±4.06 1 a 23	4.58 ±2.99 1 a 19

Gráfico 1. Tipo de infertilidad

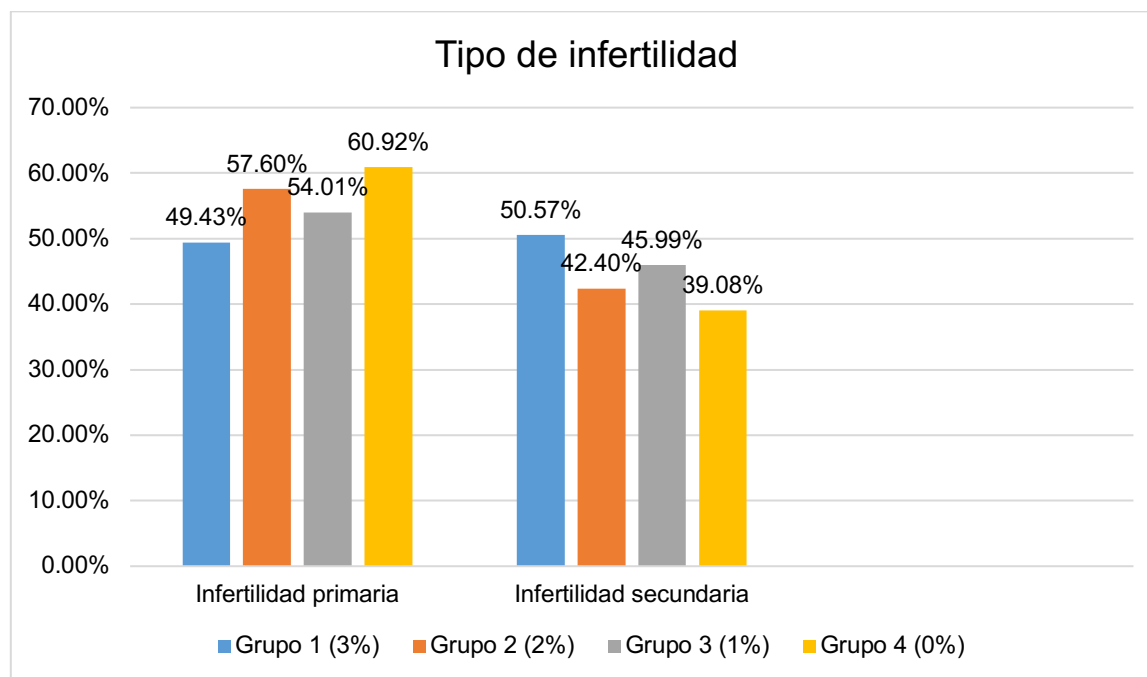


Tabla 4. Edad de los pacientes de los diferentes grupos (promedio±DE y rango).

Edad (años)	Grupo total 468 pacientes	Grupo 1 (3%) 87 pacientes	Grupo 2 (2%) 158 pacientes	Grupo 3 (1%) 137 pacientes	Grupo 4 (0%) 86 pacientes
Promedio	38.12 ±5.7	36.91 ±5.6	38.44 ±6.97	38.71 ±6.8	38.12 ±7.02
Rango	24 a 72	24 a 53	24 a 72	26 a 59	25 a 65

Tabla 5. Parámetros seminales (frecuencia, promedio±DE y rango).

Parámetro	Grupo 1 (3%) 87 pacientes	Grupo 2 (2%) 158 pacientes	Grupo 3 (1%) 137 pacientes	Grupo 4 (0%) 86 pacientes
Volumen (mL)	2.52 ±1.46 0.2 a 7.5	2.66 ±1.5 0.03 a 8	2.55 ±1.37 0.3 a 8	2.6 ±1.46 0.2 a 7.5
pH	7.9 ±0.31 7 a 8.5	7.87 ±0.37 6.5 a 9	7.88 ±0.34 7 a 9	7.91 ±0.43 7 a 9
Concentración espermática (10 ⁶ por mL)	80.47 ±42.71 13 a 87	74.14 ±37.83 2 a 275	58.87 ±41.33 3 a 300	25.79 ±26.99 0.02 a 129
Movilidad total (%)	65.77 ±11.63 13 a 87	63.11 ±14.1 0 a 88	60.96 ±14.91 14 a 93	44.71 ±22.54 0 a 82
Movilidad progresiva (%)	58.40 ±14.22 10 a 86	55.94 ±16.42 0 a 87	52.24 ±16.61 0 a 81	34.74 ±23.84 0 a 78
Movilidad no progresiva (%)	8.06 ±9.64 1 a 68	7.34 ±6.6 0 a 41	8.53 ±7.37 0 a 62	9.97 ±10.26 0 a 63
Inmóviles	34.03 ±11.59 13 a 87	37.58 ±15.04 12 a 100	39.18 ±15.25 2 a 86	55.4 ±22.69 18 a 100
Leucocitos	90.58%	70.70%	94.62%	54%
Bacterias	+++/ 40.79%	++/ 39.86%	+++/ 35.83%	+/ 33.75%
Células inmaduras	71.76%	70.25%	62.96%	51.35%
Eritrocitos	82.89%	62.67%	93.39%	88%

Tabla 6. Alteraciones morfológicas del espermatozoide (frecuencia, promedio±DE y rango).

	Grupo 1 (3%) 87 pacientes	Grupo 2 (2%) 158 pacientes	Grupo 3 (1%) 137 pacientes	Grupo 4 (0%) 86 pacientes
Cabeza	100% 96.14 ±7.61 27 a 98	99.34% 96.88 ±8.17 80 a 98	100% 98.69 ±1.84 91 a 100	100% 99.85 ±0.64 95 a 100
Pieza intermedia	74% 59.83 ±23.21 23 a 98	80% 71.55 ±27.03 2 a 100	78% 71.75 ±12.39 52 a 93	85% 84.71 ±16.18 39 a 99

Tabla 7. Parámetros metabólicos (frecuencia, promedio±DE y rango).

Parámetro	Grupo 1 (3%) 87 pacientes	Grupo 2 (2%) 158 pacientes	Grupo 3 (1%) 137 pacientes	Grupo 4 (0%) 86 pacientes
Glucosa (mg/dL)	93.28 ±8.92 76 a 126	97.65 ±28.97 76 a 325	95.41 ± 22.27 50 a 297	97.33 ±29.53 72 a 330
Colesterol (mg/dL)	187.85 ±37.49 101 a 312	191.09 ±40.42 105 a 311	192.55 ± 34.59 114 a 300	195.90 ±34.41 109 a 281
Triglicéridos (mg/dL)	203.62 ±132.24 4 a 794	202.39 ±148.24 29 a 1081	199.07 ±116.81 41 a 823	208.07 ±146.62 44 a 841
Lipoproteínas de alta densidad (mg/dL)	40.74 ±9.98 23 a 85	41.01 ±9.39 21 a 75	40.41 ±9.44 24 a 78	42.83 ±9.46 27 a 70
Lipoproteínas de baja densidad (mg/dL)	107.43 ±32.63 36.6 a 218	116.59 ±86.17 29.2 a 1110	111.41 ±30.41 114 a 206.8	107.46 ±35.93 10.8 a 176.4
Hemoglobina glucosilada (%)	5.36 ±0.35 4.5 a 5.9	5.71 ±1.02 4.9 a 12	5.49 ±0.55 4.5 a 7.6	5.46 ±0.71 4.3 a 9.7
Insulina (mU/mL)	13.25 ±5 2 a 33.1	14.34 ±11.33 2 a 65.2	14.57 ±10.65 2.13 a 61.5	14.41 ±13.87 2 a 85.6
HOMA	3.28 ±2.23 0.4 a 8.85	3.72 ± 3.05 0.3 a 18.1	3.54 ±3.01 0.12 a 17.81	3.08 ±2.80 0.43 a 17.3
Ácido úrico (mg/dL)	6.72 ±1.23 4.4 a 9.9	6.62 ± 1.28 4 a 11.1	6.67 ±1.15 4.2 a 9.4	6.49 ±1.39 3.7 a 11.5
Pruebas de funcionamiento hepático	67.65%	59.74%	57.83%	52.7%

Tabla 8. Obesidad.

IMC	Grupo 1 (3%) 87 pacientes	Grupo 2 (2%) 158 pacientes	Grupo 3 (1%) 137 pacientes	Grupo 4 (0%) 86 pacientes
Normal 18.5 a 24.9	20%	25.32%	16.79%	15.12%
Sobrepeso 25 a 29.9	47.06%	37.97%	47.44%	61.63%
Obesidad grado 1 30 a 34.9	25.88%	24.69%	24.82%	19.77%
Obesidad grado 2 35 a 39.9	7.06%	9.49%	8.03%	3.48%
Obesidad grado 3 ≥40	0%	2.43%	2.92%	0%

Gráfico 2. Obesidad.

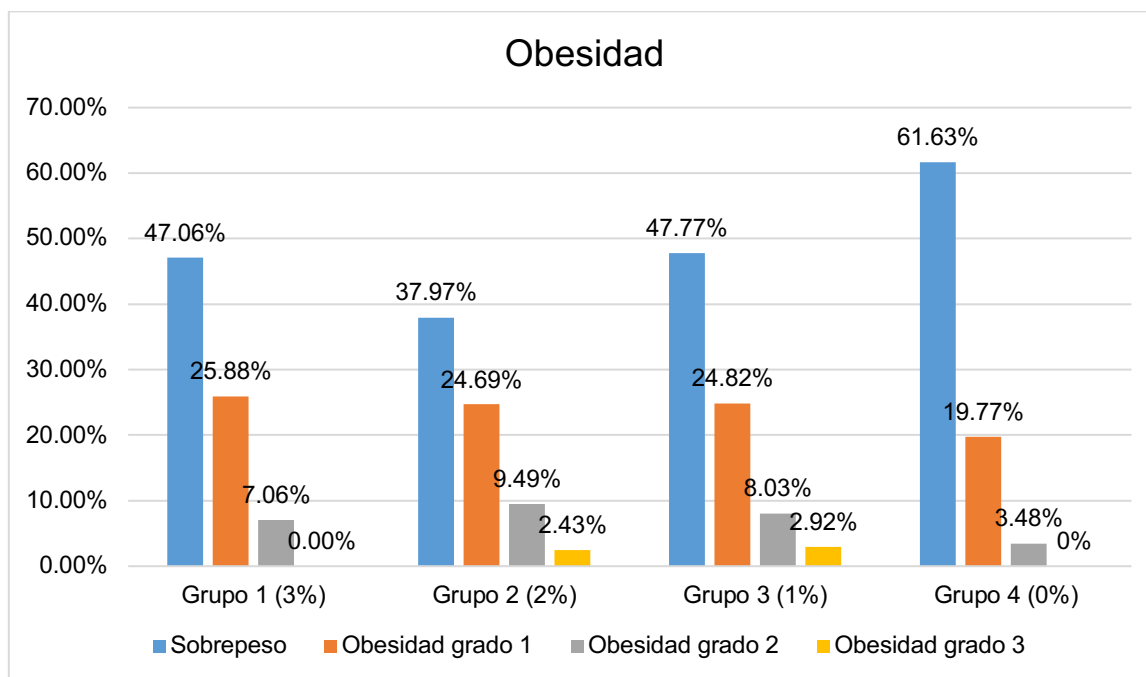


Tabla 9. Síndrome metabólico.

	Grupo 1 (3%) 87 pacientes	Grupo 2 (2%) 158 pacientes	Grupo 3 (1%) 137 pacientes	Grupo 4 (0%) 86 pacientes
Síndrome metabólico	43.02%	41.77%	58.39%	41.86%

Tabla 10. Parámetros hormonales (promedio±DE y rango).

Parámetro	Grupo 1 (3%) 87 pacientes	Grupo 2 (2%) 158 pacientes	Grupo 3 (1%) 137 pacientes	Grupo 4 (0%) 86 pacientes
Hormona luteinizante (mUI/mL)	2.57 ±1.28 0.89 a 8.6	2.53 ±1.27 0.73 a 10.2	2.97 ±1.58 0.63 a 11.3	3.08 ±1.64 0.72 a 10.3
Hormona folículo estimulante (mUI/mL)	3.60 ±2.55 0.89 a 8.6	3.48 ±1.88 0.7 a 11.5	4.22 ±3.47 0.9 a 28.6	5.29 ±4.18 1.18 a 23.9
Testosterona total (nmol/L)	12.73 ±6.04 5.65 a 48.7	12.05 ±3.95 3.92 a 26.3	11.78 ±3.78 2.24 a 26.6	11.95 ±4.47 4.44 a 25.7
Estradiol (pg/mL)	53.81 ±52.79 20 a 399	45.40 ±16.85 11.8 a 124	44.65 ±14.69 20 a 104	44.53 ±19.24 20 a 144
Prolactina (ng/mL)	4.58 ±6.82 3.2 a 51	10.10 ±6.16 1.8 a 54.1	12.06 ±20.66 3.5 a 224	10.24 ±5.46 3.93 a 30.5
Globulina fijadora de hormonas sexuales (nmol/L)	13.63 ±11.67 11.1 a 82	28.6 ±10.91 3 a 63	30.40 ±12.3 7.4 a 70.8	29.24 ±11.84 12 a 71
Índice de andrógenos libres (%)	22.88 ±18.07 20.6 a 109.7	45.53 ±18.04 7.4 a 116.8	42.40 ±16.31 14.84 a 143	43.79 ±14.66 14.51 a 85.49
Triyodotironina (ng/dL)	111.16 ±27.69 52.5 a 223	111.37 ±22.44 46.4 a 243	108.66 ±25.67 0.99 a 192	105.34 ±26.35 1.09 a 158
Hormona estimulante de tiroides (mU/mL)	2.56 ±1.75 0.25 a 9.76	2.58 ±1.46 0.55 a 7.52	2.39 ±1.20 0.08 a 6.27	2.46 ±1.28 0.4 a 9.48
Tiroxina libre (ng/dL)	1.17 ±0.23 0.82 a 2.62	1.15 ±0.17 0.85 a 1.95	1.13 ±0.18 0.77 a 2.2	1.11 ±0.22 0.11 a 1.7

Tabla 11. Volumen testicular y varicocele (frecuencia, promedio±DE y rango).

	Grupo 1 (3%) 87 pacientes	Grupo 2 (2%) 158 pacientes	Grupo 3 (1%) 137 pacientes	Grupo 4 (0%) 86 pacientes
Volumen testicular derecho (cc)	14.5 ±4.99 3.88 a 32.25	14.22 ±3.86 0.93 a 26.88	13.82 ±4.52 2.89 a 26.31	12.89 ±4.46 2.31 a 25.67
Volumen testicular izquierdo (cc)	14.10 ±2.24 2.93 a 24	13.35 ±3.77 6.35 a 28.78	12.62 ±4.07 3.54 a 23.07	11.74 ±4.12 1.71 a 21.69
Varicocele				
Total	31.33%	35.48%	31.62%	41.18%
Derecho	4%	4.45%	2.27%	0%
Grado 1	100%	100%	100%	
Grado 2	0%	0%	0%	
Grado 3	0%	0%	0%	
Izquierdo	96%	95.55%	97.72%	100%
Grado 1	29.17%	23.26%	20%	28.57%
Grado 2	33.33%	39.53%	48.57%	39.29%
Grado 3	37.5%	37.21%	31.43%	32.14%
Bilateral	0%	18.18%	16.28%	20%
Grado 1		30%	28.57%	28.57%
Grado 2		60%	57.14%	42.86%
Grado 3		10%	14.29%	28.57%

Gráfico 3. Infecciones seminales.

