



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

Instituto Nacional de Perinatología

ISIDRO ESPINOSA DE LOS REYES

**“CORRELACIÓN ENTRE EL ÍNDICE DE FRAGMENTACIÓN DEL ADN
ESPERMÁTICO Y PARÁMETROS SEMINALES EN PACIENTES CON
INFERTILIDAD EN EL INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGÍA”**

T E S I S

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

PRESENTA

DR. GUILLERMO PEDRAZA RUBIO

DRA. PATRICIA AGUAYO GONZÁLEZ

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

DRA. FELA VANESA MORALES HERNÁNDEZ

Asesora de Tesis

DR. ENRIQUE REYEZ MUÑOZ

Asesor Metodológico



CIUDAD DE MÉXICO

2023



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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



AUTORIZACIÓN DE TESIS:

"CORRELACIÓN ENTRE EL ÍNDICE DE FRAGMENTACIÓN DEL ADN
ESPERMÁTICO Y PARÁMETROS SEMINALES EN PACIENTES CON
INFERTILIDAD EN EL 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. FELA VANESA MORALES HERNÁNDEZ

Asesor de Tesis
Instituto Nacional de Perinatología "Isidro Espinosa de los Reyes"

DR. ENRIQUE REYES MUÑOZ

Asesor Metodológico
Instituto Nacional de Perinatología "Isidro Espinosa de los Reyes"



RESUMEN

INTRODUCCIÓN: La infertilidad es un problema que afecta a 180 millones de personas a nivel mundial y representa el 8 al 12% de las parejas en edad reproductiva. El factor masculino es uno de los principales factores contribuyentes representando hasta el 50% de las parejas que presentan infertilidad o un 10 – 20% como el único factor asociado a infertilidad. La fragmentación del ADN espermático es una herramienta novedosa y puede tener un potencial valor para evaluar la fertilidad masculina

OBJETIVO: Correlacionar el índice de fragmentación del ADN espermático con diferentes parámetros seminales

MÉTODOS: Se trata de un estudio transversal, retrospectivo, en donde se revisaron los expedientes de todos los pacientes a los cuales se les realizó una prueba de fragmentación del ADN espermático en el Instituto Nacional de Perinatología.

El estudio se realizó de acuerdo con las recomendaciones de la declaración de STROBE.

RESULTADOS: Se recolectaron 125 pacientes, la edad promedio fue de 39.4, se encontró un índice de fragmentación del ADN espermático promedio de 17.3, se encontró una correlación significativa bilateral con la edad (correlación de 0.298, p 0.001), concentración espermática (correlación de -0.282, p 0.001), movilidad total (correlación -0.560, p 0.000), movilidad progresiva (correlación -0.526, p 0.000), morfología (correlación -0.361, p 0.000), defecto de cabeza (correlación 0.265, p 0.004), defecto de cola (correlación 0.337, p 0.000), y leucocitos (correlación 0.283, p 0.002).

CONCLUSIONES: Se encontró una correlación del índice de fragmentación del ADN espermático con la edad, la concentración espermática, movilidad total, movilidad progresiva, morfología, defecto de cabeza y defecto de cola.



ABSTRACT

INTRODUCTION: Infertility is a problem that affects 180 million people worldwide and represents 8 to 12% of couples of reproductive age. The male factor is one of the main contributing factors, representing up to 50% of couples with infertility or 10-20% as the only factor associated with infertility. Sperm DNA fragmentation is a novel tool and may have potential value in assessing male infertility.

OBJECTIVE: Correlate the sperm DNA fragmentation index with different semen parameters.

METHODS: This is a cross-sectional, retrospective study, where the records of all patients who underwent a sperm DNA fragmentation test at the National Institute of Perinatology were reviewed. The study was performed in accordance with the recommendations of the STROBE statement

RESULTS: 125 patients were collected, the average age was 39.4, an average sperm DNA fragmentation index of 17.3 was found, a bilateral significant correlation was found with age (correlation of 0.298, p 0.001), sperm concentration (correlation of -0.282, p 0.001), total motility (correlation -0.560, p 0.000), progressive motility (correlation -0.526, p 0.000), morphology (correlation -0.361, p 0.000), head defect (correlation 0.265, p 0.004), tail defect (correlation 0.337, p 0.000) and leukocytes (correlation 0.283, p 0.002).

CONCLUSIONS: A correlation of the sperm DNA fragmentation index with age, sperm concentration, total motility, progressive motility, morphology, head defect and tail defect was found.



DEDICATORIA

A mis padres, Javier Pedraza Chávez y María de Lourdes Rubio Loya, por haberme forjado como la persona que soy en la actualidad; muchos de mis logros se los debo a ustedes entre los que se incluye este. Gracias por siempre motivarme constantemente para alcanzar mis anhelos.

A mis tías, Ma. Guadalupe Pedraza Chávez y Ma. Concepción Pedraza Chávez, al igual que a mis suegros, Esteban Ibarra Ayala y Ma. de Lourdes Estrella Villalón, mis otros padres por el apoyo que siempre me brindaron día a día en el transcurso de cada año de mi especialidad. Gracias por que siempre pude contar con ustedes.

A mi hermano, Javier Benjamín Pedraza Rubio, por sentar en mí las bases de responsabilidad y deseos de superación, en ti tengo el espejo en el cual me quiero reflejar.

A mi esposa, Lourdes Melissa Ibarra Estrella, a ti, que la ayuda que me has brindado ha sido sumamente importante, estuviste a mi lado inclusive en los momentos y situaciones más difíciles, siempre me has apoyado. No fue fácil lograr esta meta, sin embargo, siempre estuviste ahí, motivándome y alentándome. Me ayudaste hasta donde te era posible, incluso más que eso, muchas gracias por todo amor, te amo.

A mi hija, Lourdes Sofía Pedraza Ibarra, el motor de mi vida, tu afecto y tu cariño son los detonantes de mi felicidad, de mi esfuerzo, de mis ganas de buscar lo mejor para ti. Aún con tu corta edad, me has enseñado y me sigues enseñando muchas cosas de esta vida. Fuiste mi motivación más grande para concluir con éxito este proyecto de tesis.

Para ellos es esta dedicatoria de tesis, pues es a ellos a quienes se las debo por su apoyo incondicional.

ÍNDICE

RESUMEN	I
DEDICATORIA.....	IV
ANTECEDENTES.....	1
JUSTIFICACIÓN.....	6
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....	7
HIPÓTESIS.....	8
OBJETIVOS.....	9
SUJETOS Y MÉTODOS.....	10
ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	21
ÉTICA.....	22
RESULTADOS.....	23
DISCUSIÓN.....	29
LIMITACIONES Y/O NUEVAS PERSPECTIVAS DE INVESTIGACIÓN.....	33
CONCLUSIONES.....	34
BIBLIOGRAFÍA.....	35
ANEXOS.....	38



ANTECEDENTES.

La organización mundial de la salud define a la infertilidad como la incapacidad de concebir un embarazo en al menos 12 meses de relaciones sexuales regulares y sin protección (1), es un problema que afecta a 180 millones de personas a nivel mundial y representa el 8 al 12% de las parejas en edad reproductiva (2), siendo en su mayoría parejas que se encuentran en países en vías de desarrollo, con una prevalencia de hasta 1 en cada 4 parejas (3). Entre 1990 y 2017 su prevalencia ha ido aumentando anualmente (1). En los países desarrollados, la proporción de parejas que buscan atención médica llega hasta un 56.1%. La infertilidad y su tratamiento pueden tener un impacto social y psicológico importante, para muchas parejas esta puede causar problemas en sus relaciones interpersonales, al igual que ocasionar estrés y baja autoestima (4), al igual que los tratamientos de reproducción asistida pueden ser estresantes para el paciente ya que implican un precio elevado tanto por el costo de los tratamientos como las horas de trabajo perdidas (5). El lograr realizar un diagnóstico oportuno y un manejo apropiado puede mitigar los factores adversos asociados con la infertilidad (1).

La infertilidad puede ser clasificada como primaria, o secundaria dependiendo si se ha logrado o no un embarazo clínico (3). Dentro del estudio de las parejas infértiles se ha documentado que el factor masculino es uno de los principales factores contribuyentes representando hasta el 50% de las parejas que presentan infertilidad o un 10 – 20% como el único factor asociado a infertilidad (6)(7), su incidencia se incrementa en paralelo con la disminución de la calidad del semen, sin embargo, a pesar de su frecuencia, no se le da la importancia necesaria a su evaluación y tratamiento (2).

La infertilidad masculina debe ser considerada como una alteración del sistema reproductivo, causado principalmente por factores que involucran deficiencias en el semen, condiciones genéticas, defectos anatómicos, padecimientos endócrinos o



anormalidades inmunológicas (2). Esta puede ser ocasionada por diferentes condiciones médicas, tales como hipogonadismo Hipogonadotrópico o criptorquidia, entre otros factores; el objetivo de su evaluación es identificar las condiciones que pueden tener corrección, condiciones que no tienen corrección y que necesitaran apoyo de una técnica de reproducción asistida o condiciones en las cuales el semen del varón no es apropiado y requerirán utilizar una muestra de donante. Dentro de la evaluación inicial de un varón con infertilidad se debe realizar una historia clínica detallada en conjunto con una exploración física completa y un análisis seminal (8). A pesar de realizar esta evaluación, la causa de infertilidad masculina puede continuar sin una explicación hasta en un 50% de los pacientes (2).

En 1992 se realizó el primer reporte de un embarazo exitoso utilizando la técnica de inyección espermática intracitoplasmática, lo que abrió un camino para tratar a la mayoría de los hombres con infertilidad, independientemente de su etiología (6). Con la llegada de esta técnica, es posible concebir un embarazo aun presentando una mala calidad seminal debido a que la capacidad de penetración del espermatozoide se vuelve innecesaria, por lo que actualmente se ha dado un mayor énfasis en la evaluación de la calidad espermática. Estos avances tecnológicos han llevado a tener preocupaciones acerca de la calidad del genoma paterno (6). Una de las limitaciones del análisis seminal es que no es capaz de detectar defectos asociados con los aspectos funcionales del espermatozoide (1), por lo que ha sido de gran interés buscar nuevos métodos para el diagnóstico de la infertilidad masculina y calidad espermática que puedan complementar a los análisis actuales (2) (9).

La evaluación seminal se determina por la espermátobioscopia, la cual depende del observador y por ello puede depender del grado de experiencia del embriólogo es por ello que se han encontrado otros tipos de evaluación como la fragmentación del ADN espermático; esta es una herramienta novedosa y puede tener un potencial valor para evaluar la fertilidad masculina (10). El ADN espermático juega un papel importante en el desarrollo adecuado de un embrión y su integridad es uno de los



determinantes que asegura lograr una fertilización, implantación y embarazo de manera adecuada (11). Este se ha identificado como un parámetro confiable de la calidad espermática al igual que un marcador de la infertilidad masculina y puede ayudar a proveer una evaluación más comprensiva sobre el estatus de fertilidad (1) (12). La idea de que la medición del ADN espermático puede ser una prueba potencialmente útil ha sido planteada desde 1940 (9); en 1980 se introdujo el concepto de la fragmentación del ADN espermático y su relación con resultados reproductivos en humanos, encontrando que los pacientes que acudían a clínicas de infertilidad tenían una fragmentación espermática mayor a aquellos hombres con fertilidad comprobada (2). Actualmente sabemos que el ADN espermático es diferente al encontrado en otras células somáticas, debido a que durante la espermatogénesis las histonas son reemplazadas por protaminas, esto optimiza la cabeza del espermatozoide que ayuda a maximizar su eficiencia hidrodinámica, además de brindar protección al efecto de agentes genotóxicos (9).

Uno de los mecanismos que más se ha relacionado con daño y alteraciones en la integridad del ADN espermático es el estrés oxidativo, este es ocasionado por un desbalance entre las especies reactivas de oxígeno y la capacidad antioxidante y se ha encontrado que niveles elevados de estrés oxidativo se encuentran presentes en un 30 – 80% de los hombres infértiles (6). En técnicas de reproducción asistida, el detectar daño en el ADN espermático puede ayudar en la selección de espermatozoides, la elección de la técnica de reproducción asistida y la predicción de lograr un embarazo (11). Un incremento en la fragmentación del ADN espermático ha demostrado impactar de manera negativa la tasa de embarazo; los datos actuales han encontrado que la posibilidad de lograr un embarazo, ya sea por concepción natural o inseminación intrauterina, se reducen si la muestra seminal contiene una alta fracción de espermatozoides con daño en su ADN, sin importar los parámetros del análisis seminal (10)(6).

Existe una gran variedad de pruebas que pueden ser utilizadas para valorar la fragmentación del ADN espermático, dentro de ellas se pueden categorizar en



aquellas pruebas que utilizan reacciones enzimáticas para marcar el daño en el ADN (ensayo TUNEL), aquellas que realizan una desnaturalización controlada del ADN con depleción de las proteínas intermediarias para encontrar daño en el ADN (ensayo COMETA, ensayo de dispersión de la cromatina, ensayo estructural de la cromatina espermática) y los ensayos que detectan un empaquetamiento anormal en la cromatina utilizando tinciones fluorescentes. El mejor ensayo para cuantificar la fragmentación del ADN espermático y sus puntos de corte óptimos aún no se definen; cualquiera de estas pruebas puede proveer información relevante acerca de la integridad del ADN espermático (2).

Debido a la gran variación de los ensayos para valorar la fragmentación del ADN espermático, diferencias en los diversos estudios realizados y falta de estandarización en las pruebas, las revisiones que se han realizado no han logrado realizar conclusiones robustas acerca del impacto de estas pruebas que tienen sobre la fertilidad (13). Dos de los métodos más ampliamente utilizados, accesibles y baratos para valorar el índice de fragmentación del ADN espermático son el ensayo estructural de la cromatina espermática y el ensayo de dispersión de la cromatina espermática (12). Dentro del Instituto Nacional de Perinatología el ensayo de dispersión de cromatina espermática es la prueba utilizada para la valoración de la fragmentación del ADN espermático.

El ensayo de dispersión de cromatina espermática lo propuso Fernández y colaboradores en su trabajo publicado en 2003, consta de una tecnología fácil de operar, barata y precisa, en donde se utiliza un microscopio óptico para observar los resultados. Este ensayo se basa en el principio de que la estructura de la cromatina espermática se vuelve más relajada posterior a una desnaturalización ácida y esto hace que el anillo de ADN se adhiera a la estructura del núcleo residual y así formar el halo característico de la prueba. Un espermatozoides con alteración en la integridad del ADN no producirá el halo característico (14). Este tipo de estudio es observador dependiente (a diferencia del ensayo estructural de la cromatina espermática) en donde valorar la dispersión involucra analizar al menos 500 células



en representación de la integridad del ADN en toda la muestra, por lo que es crítico utilizar puntos de corte específicos en la población del centro de fertilidad en para poder maximizar el potencial de esta prueba (15)

Debido a la falta de estandarización entre las pruebas disponibles y la incapacidad de estudios pequeños en predecir de una manera adecuada resultados reproductivos, las guías de práctica clínica han sido precavidas en recomendar esta prueba (10). Actualmente solo 3 guías (de la sociedad de medicina traslacional, EHSRE y AUA) realizan recomendaciones para realizar esta prueba son infertilidad no explicada, pérdida gestacional recurrente, hombres con factores de riesgo y falla no explicada a tratamientos de reproducción asistida. Para predecir el éxito de resultados con diferentes técnicas de reproducción asistida se han utilizado diferentes puntos de corte; utilizando el ensayo de dispersión de cromatina se utiliza un punto de corte de 20% para inseminación intrauterina y un punto de corte de 25% para fertilización in vitro (2).

En algunos estudios también se ha encontrado una asociación del índice de fragmentación del ADN espermático con alteraciones en parámetros del seminograma, encontrando una relación inversa con la movilidad y concentración espermática. Los niveles incrementados del índice de fragmentación del ADN espermático se correlacionan con una disminución en la movilidad y concentración espermática, sin embargo, a pesar de que el realizar este tipo de pruebas tienen un valor informativo, puede que no cambien la decisión clínica. Por lo que el objetivo de este estudio es valorar la correlación del índice de fragmentación del ADN espermático, utilizando en ensayo de dispersión de cromatina espermática, con diferentes parámetros seminales en el Instituto Nacional de Perinatología.



JUSTIFICACIÓN.

La infertilidad es un problema que afecta a 180 millones de personas a nivel mundial y representa el 8 al 12% de las parejas en edad reproductiva. Entre 1990 y 2017 su prevalencia ha ido aumentando anualmente. En el Instituto Nacional de Perinatología entre los años 2017 a 2021 se atendieron a un total de 28,195 pacientes en la consulta de infertilidad, lo que representa el 4.7% del total de consultas brindadas en este nosocomio. La infertilidad puede tener un impacto social y psicológico importante, para muchas parejas puede causar problemas en sus relaciones interpersonales, ocasionar estrés y baja autoestima. El lograr un diagnóstico oportuno y un manejo apropiado puede mitigar los factores adversos asociados con la infertilidad.

El factor masculino es uno de los principales factores contribuyentes representando hasta el 50% de las parejas que presentan infertilidad o un 10 – 20% como el único factor asociado a infertilidad, su incidencia se incrementa en paralelo con la disminución de la calidad del semen, sin embargo, a pesar de su frecuencia, no se le da la importancia necesaria a su evaluación y tratamiento. Dentro de la evaluación inicial de un varón con infertilidad se debe realizar una historia clínica detallada en conjunto con una exploración física completa y un análisis seminal. A pesar de realizar esta evaluación, la causa de infertilidad masculina puede continuar sin una explicación hasta en un 50% de los pacientes.

La fragmentación del ADN espermático es una herramienta novedosa y puede tener un potencial valor para evaluar la fertilidad masculina. El ADN espermático juega un papel importante en el desarrollo adecuado de un embrión y su integridad es uno de los determinantes que asegura lograr una fertilización, implantación y embarazo de manera adecuada. Este se ha identificado como un parámetro confiable de la calidad espermática al igual que un marcador de la infertilidad masculina y puede ayudar a proveer una evaluación más comprensiva sobre el estatus de fertilidad.



PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.

¿Cuál es la correlación entre el índice de fragmentación del ADN espermático y parámetros seminales en pacientes con infertilidad en el Instituto Nacional de Perinatología?



HIPÓTESIS.

Se encontrarán mayores alteraciones en los parámetros seminales a mayor índice de fragmentación del ADN espermático.



OBJETIVOS.

OBJETIVO GENERAL

- Correlacionar el índice de fragmentación del ADN espermático con diferentes parámetros seminales

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Correlacionar el índice de fragmentación del ADN espermático con la concentración espermática
- Correlacionar el índice de fragmentación del ADN espermático con la movilidad progresiva espermática
- Correlacionar el índice de fragmentación del ADN espermático con la morfología espermática



SUJETOS Y MÉTODOS.

DISEÑO DEL ESTUDIO

Se trata de un estudio transversal, retrospectivo, en donde se revisaron los expedientes de todos los pacientes a los cuales se les realizó una prueba de fragmentación del ADN espermático en el Instituto Nacional de Perinatología desde octubre del 2016 hasta febrero del 2022.

El estudio se realizó de acuerdo con las recomendaciones de la declaración de STROBE.

LUGAR DE REALIZACIÓN

Departamento de Infertilidad del Instituto Nacional de Perinatología

UNIVERSO DE ESTUDIO

Todo hombre al cual se le realizó una prueba de fragmentación del ADN espermática en el Instituto Nacional de Perinatología.

CRITERIOS DE SELECCIÓN

INCLUSIÓN

- Hombres a los cuales se les haya realizado una prueba de fragmentación del ADN espermático
- Hombres que hayan recibido atención en el Instituto Nacional de Perinatología

EXCLUSIÓN

- No contar con los datos o resultados en el expediente electrónico
- Estudios del mismo paciente diferentes al primer seminograma realizado

ELIMINACIÓN

- Estudios que se hayan realizado fuera del Instituto Nacional de Perinatología



TABLA 1. VARIABLES EN EL ESTUDIO

Variable	Definición operacional	Valores posibles	Unidades	Tipo de variable
EDAD	Años cumplidos por el paciente	10 – 95	Años	Continua
INDICE DE MASA CORPORAL	Asociación entre el peso y la talla de un individuo	10 - 55	Kg/m ²	Continua
INFERTILIDAD	Incapacidad de concebir un embarazo después de 12 meses de relaciones sexuales regulares sin protección	0 = primaria 1 = secundaria	-	Dicotómica
INDICE DE FRAGMENTACION DEL ADN ESPERMÁTICO	Integridad del material genético de una muestra de semen, analizando las roturas o lesiones en las cadenas del ADN de los	0 – 100	%	Continua



	espermatozoides			
DÍAS DE ABSTINENCIA	Días transcurridos entre la última eyaculación y la toma de muestra seminal	0 – 10	Días	Nominal
VOLUMEN ESPERMÁTICO	Volumen total de la muestra seminal entregada	0 – 10	ml	Continua
VISCOSIDAD ESPERMÁTICA	Elasticidad o filancia del semen medido con una pipeta	0 – 5	Cruces	Nominal
PH ESPERMÁTICO	Coefficiente que indica el grado de acidez o basicidad de la muestra espermática	0 – 10	-	Continua
CONCENTRACIÓN ESPERMÁTICA	Cantidad de espermatozoides en una muestra seminal	0 – 500	Millones/ ml	Continua
MOVILIDAD TOTAL ESPERMÁTICA	Porcentaje de espermatozoides móviles en	0 – 100	%	Continua



	una muestra seminal			
MOVILIDAD PROGRESIVA ESPERMÁTICA	Porcentaje de espermatozoides con movilidad progresiva en una muestra seminal	0 – 100	%	Continua
MORFOLOGÍA ESPERMÁTICA	Porcentaje de espermatozoides con tamaño y forma normal en una muestra seminal	0 – 100	%	Continua
DEFECTO DE CABEZA	Porcentaje de espermatozoides con alteraciones en la forma de la cabeza	0 – 100	%	Continua
DEFECTO DE PIEZA MEDIA	Porcentaje de espermatozoides con alteraciones en la forma de la pieza media	0 – 100	%	Continua
DEFECTO DE COLA	Porcentaje de espermatozoides con alteraciones	0 – 100	%	Continua



	en la forma de la cola			
VITALIDAD ESPERMÁTICA	Porcentaje de espermatozoides vivos en la muestra seminal	0 – 100	%	Continua
CELULAS INMADURAS EN MUESTRA SEMINAL	Cantidad de células inmaduras en la muestra seminal	0 – 10	Células por campo	Continua
LEUCOCITOS EN MUESTRA SEMINAL	Cantidad de leucocitos en la muestra seminal	0 – 10	Células por campo	Continua
ERITROCITOS EN MUESTRA SEMINAL	Cantidad de eritrocitos en la muestra seminal	0 – 10	Células por campo	Continua
CELULAS EPITELIALES EN MUESTRA SEMINAL	Cantidad de células epiteliales en la muestra seminal	0 – 10	Células por campo	Continua
PROLACTINA	Hormona secretada por las células lactotropas de la hipófisis anterior	0 – 1000	pg/ml	Continua



HORMONA FOLICULO ESTIMULANTE	Hormona hipofisaria regulada por factores hipotalámicos la cual ayuda a regular la función gonadal masculina y femenina, así como la síntesis de hormonas sexuales	0 – 100	UI/L	Continua
HORMONA LUTEINIZANTE	Hormona hipofisaria regulada por factores hipotalámicos la cual ayuda a regular la función gonadal masculina y femenina, así como la síntesis de hormonas sexuales	0 – 100	UI/L	Continua
TIROTROPINA	Hormona adenohipofisaria que	0 – 100	mUI/ml	Continua



	aumenta la secreción de triyodotironina y tiroxina por la glándula tiroidea			
GLUCOSA	Monosacárido más importante en el metabolismo humano, útil en funciones de reserva y obtención de energía	0 – 400	mg/dl	Continua
INSULINA	hormona liberada por las células beta pancreáticas en respuesta a niveles elevados de glucosa en sangre, controlando funciones energéticas críticas como el metabolismo de la glucosa y lípidos	0 – 100	mcUI/ml	Continua



HOMA-IR	modelo de evaluación homeostática calculado por insulina (mcUI/ml) por glucosa (mg/dl) entre 405 considerando un valor igual o mayor a 2.5 como resistencia a la insulina	0 – 20	-	Continua
COLESTEROL TOTAL	Estructura molecular presente en las células de animales vertebrados y es componente esencial de las membranas plasmáticas y precursor de lipoproteínas	0 – 1000	mg/dl	Continua
TRIGLICERIDOS	Lípido constituido por una molécula de glicerol esterificada	0 – 1000	mg/dl	Continua



	con 3 ácidos grasos			
LIPOPROTEINAS DE ALTA DENSIDAD	Estructuras esféricas subcelulares desarrolladas para el transporte de lípidos insolubles en el torrente sanguíneo	0 – 1000	mg/dl	Continua
LIPOPROTEINAS DE BAJA DENSIDAD	Estructuras esféricas subcelulares desarrolladas para el transporte de lípidos insolubles en el torrente sanguíneo	0 – 1000	mg/dl	Continua

TIPO DE MUESTREO

No probabilístico por conveniencia.

CÁLCULO DEL TAMAÑO DE LA MUESTRA

El cálculo muestral se determinó en base a la fórmula para diferencia de proporciones, considerando una diferencia de al menos el 10% en la movilidad progresiva en varones con índice de fragmentación espermática mayor versus menor de 20, con un alfa de 0.05 y beta de 0.80, considerando una movilidad progresiva del 50% en el grupo de fragmentación espermática mayor de 20, se requieren 35 pacientes por grupo.



Procesamiento de muestra seminal

Las muestras seminales fueron recolectadas en vaso recolector de boca ancha de polipropileno estériles, por método de masturbación, después de 2 a 7 días de abstinencia, la licuefacción se consiguió en baño maría a una temperatura de 37°C después 15 a 60 minutos, los parámetros seminales se evaluaron de acuerdo a las guías de la organización mundial de la salud, la concentración se evalúa utilizando un microscopio óptico de contraste de fases con una magnificación de 40x o 20x por cámara de NeuBauer, la movilidad se evalúa en fresco siguiendo los parámetros de la OMS por movilidad progresiva y no progresiva, la morfología se evalúa con un portaobjeto preteñido con base de acetato de violeta de cresilo y nuevo azul de metileno.

El índice de fragmentación del ADN espermático se evaluó utilizando la prueba de dispersión de la cromatina espermática utilizando el equipo Halosperm y siguiendo el procedimiento, el semen se diluyó en medio de cultivo para obtener una concentración máxima de 20 millones de espermias por mililitro, se utilizó agarosa y se convirtió a estado líquido colocando en agua a 95 – 100°C por 5 minutos, posterior la temperatura se equilibró a 37°C por 5 minutos. Se prepararon 50 mL de muestra espermática y se le agregó la agarosa y se mezcló. Se depositó la mezcla en una laminilla y se cubre con un portaobjetos sobre una superficie a 4°C por 5 minutos, después se retira el portaobjetos se sumergió la laminilla en solución ácida desnaturizante por 7 minutos y después se colocó en una solución lisis por 25 minutos. Se trata la muestra con agua destilada por 4 minutos y después se fija con solución primero de etanol al 70% por dos minutos y después etanol al 100% por dos minutos. Una vez que se secó la muestra se tiñó con el reagente Diff-Quick. La visualización se realizó utilizando un microscopio con objetivos a 20x y 40x, se contabilizaron 500 espermatozoides identificando aquellos con fragmentación del ADN espermático de acuerdo con las instrucciones del manual y se calculó el índice de fragmentación del ADN espermático dividiendo el número de espermatozoides con fragmentación del ADN espermático entre el número total de espermatozoides y multiplicándolo por 100.



El análisis de las muestras bioquímicas fue realizado en el laboratorio central de perinatología y los resultados obtenidos fueron extraídos en el expediente electrónico.

Se utilizó el programa Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) para realizar el análisis estadístico.



ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

Se utilizó estadística descriptiva para los parámetros generales del estudio y brindar las principales propiedades de los datos observados incluyendo edad, índice de masa corporal, tipo de infertilidad, entre otros.

Se realizó un análisis bivariado para encontrar la relación entre el índice de fragmentación del ADN espermático y su relación con los diferentes parámetros seminales y parámetros bioquímicos, utilizando la correlación de Pearson para las variables paramétricas y Spearman para las variables no paramétricas.

Se dividieron a los pacientes en 2 grupos, el primer grupo compuesto de pacientes con un índice de fragmentación del ADN espermático menor a 20 y el segundo grupo igual o mayor a 20, se realizó una prueba T de Student para diferencia de medias y prueba de Chi cuadrada para diferencias de proporciones entre ambos grupos, se considero significativo una p menor de 0.05.



ÉTICA.

Se trata de una Investigación sin riesgo en donde las maniobras diagnósticas que se utilizaron se consideran de un tipo menor, así que estas no transgreden las normas de la conferencia de Helsinki en su revisión del 2013; al igual no se encuentra conflicto ético, de acuerdo con la NOM-012-SSA3-2012 ya que se considera como un de riesgo mínimo.

Todos los datos obtenidos serán totalmente anónimos preservando la integridad y conservando la confidencialidad de todos los pacientes sujetos al estudio.

La información personal y médica obtenida en el estudio es de carácter confidencial y será utilizada únicamente por el equipo de investigación de este proyecto para analizar y complementar los resultados obtenidos y no estará disponible para ningún otro propósito.



RESULTADOS.

Durante el periodo de estudio se recolectaron 125 pacientes, la edad de los pacientes oscilaba entre 24 y 69 años, con una media de 39.4, el índice de masa corporal de los pacientes se encontraba entre 20 y 40 con una media de 27.8.

Dentro de los parámetros seminales obtenidos se encontró una media del índice de fragmentación espermática de 17.3, con 3.8 días de abstinencia, un volumen de 2.3 mililitros, pH de 6.4, concentración espermática de 60.7 millones por mililitro, movilidad total de 57.9%, movilidad progresiva del 50.2% morfología del 1.3%; dentro de la morfología se encontró una media de defectos de cabeza del 96%, pieza media del 68.1% y cola del 26.9%

Dentro de los parámetros bioquímicos se encontró una media de prolactina de 8.6 ng/ml, tirotropina 2.2 mUI/ml, FSH 4.6 UI/L, LH 2.9 UI/L, glucosa 94 mg/dl, insulina 12 mcUI/ml, HOMA-IR 2.8, colesterol total 188 mg/dl, triglicéridos 169 mg/dl, lipoproteínas de alta densidad 41 mg/dl, lipoproteínas de baja densidad 113 mg/dl.

TABLA 2. VARIABLES DEL ESTUDIO

VARIABLES	MEDIA	DESVIACIÓN ESTÁNDAR
SOCIODEMOGRAFICAS		
EDAD	39.4	8.2
INDICE DE MASA CORPORAL (kg/m ²)	27.8	3.4
SEMINOGRAMA		
ÍNDICE DE FRAGMENTACIÓN ESPERMÁTICA (%)	17.3	12.7
DIAS DE ABSTINENCIA	3.8	0.9
VOLUMEN (ml)	2.3	1.2
VISCOSIDAD (cruces)	0.8	1.2
PH	6.4	3.0
CONCENTRACIÓN (millones/ml)	60.7	41.3
MOVILIDAD TOTAL (%)	57.9	17.8
MOVILIDAD PROGRESIVA (%)	50.2	19.6
MORFOLOGIA (%)	1.3	1.1
DEFECTO CABEZA (%)	96	3.5
DEFECTO PIEZA MEDIA (%)	68.1	21.5
DEFECTO COLA (%)	26.9	15.8



VITALIDAD (%)	46.2	26.1
LEUCOCITOS (células/campo)	2.0	1.3
ERITROCITOS (células/campo)	2.7	3.1
CELULAS INMADURAS (células/campo)	1.8	1.2
CELULAS EPITELIALES (células/campo)	0.4	0.5
BIOQUÍMICAS		
PROLACTINA (pg/ml)	8.6	3.6
TIROTROPINA (mUI/ml)	2.2	1.1
FSH (UI/l)	4.6	3.0
LH (UI/l)	2.9	1.1
GLUCOSA (mg/dl)	94	9.8
INSULINA (mcUI/ml)	12.0	9.5
HOMA	2.8	2.5
COLESTEROL TOTAL (mg/dl)	188.3	38.7
TRIGLICERIDOS (mg/dl)	169.7	85.8
HDL (mg/dl)	41.3	10.3
LDL (mg/dl)	113.8	28.4

Se realizó una correlación de Pearson para relacionar el índice de fragmentación espermática con las diferentes variables del estudio encontrando una correlación significativa bilateral con la edad (correlación de 0.298, p 0.001), concentración espermática (correlación de -0.282, p 0.001), movilidad total (correlación -0.560, p 0.000), movilidad progresiva (correlación -0.526, p 0.000), morfología (correlación -0.361, p 0.000), defecto de cabeza (correlación 0.265, p 0.004), defecto de cola (correlación 0.337, p 0.000), y leucocitos (correlación 0.283, p 0.002).

De igual manera, se realizó una correlación de Spearman encontrando significancia bilateral con edad (correlación 0.269, p 0.002), concentración espermática (correlación -0.400, p 0.000), movilidad total (correlación -0.441, p 0.000), movilidad progresiva (correlación -0.427, p 0.000), morfología (correlación -0.349, p 0.000), defecto de cabeza (correlación 0.229, p 0.012) y defecto de cola (correlación 0.319, p 0.001).



TABLA 3. CORRELACIONES CON EL ÍNDICE DE FRAGMENTACIÓN ESPERMÁTICA

VARIABLES	r*	p
SOCIODEMOGRAFICAS		
EDAD **	0.298	0.001
INDICE DE MASA CORPORAL (kg/m ²)	0.001	0.995
SEMINOGRAMA		
DIAS DE ABSTINENCIA	0.016	0.861
VOLUMEN (ml)	-0.128	0.154
VISCOSIDAD (cruces)	-0.109	0.241
PH	0.052	0.575
CONCENTRACIÓN (millones/ml) **	-0.282	0.001
MOVILIDAD TOTAL (%) **	-0.560	0.000
MOVILIDAD PROGRESIVA (%) **	-0.526	0.000
MORFOLOGIA (%) **	-0.361	0.000
DEFECTO CABEZA (%) **	0.265	0.004
DEFECTO PIEZA MEDIA (%)	0.101	0.303
DEFECTO COLA (%) **	0.337	0.000
VITALIDAD (%)	-0.228	0.296
LEUCOCITOS (células/campo) **	0.283	0.002
ERITROCITOS (células/campo)	0.160	0.081
CELULAS INMADURAS (células/campo)	0.072	0.436
CELULAS EPITELIALES (células/campo)	-0.019	0.840
BIOQUÍMICAS		
PROLACTINA (pg/ml)	-0.058	0.575
TIROTROPINA (mUI/ml)	0.055	0.593
FSH (UI/l)	0.086	0.403
LH (UI/l)	-0.047	0.649
GLUCOSA (mg/dl)	0.015	0.880
INSULINA (mcUI/ml)	-0.030	0.768
HOMA	-0.036	0.725
COLESTEROL TOTAL (mg/dl)	-0.122	0.228
TRIGLICERIDOS (mg/dl)	0.036	0.726
HDL (mg/dl)	-0.019	0.851
LDL (mg/dl)	-0.134	0.186

*Correlación de Pearson o Spearman de acuerdo a la distribución de cada variable.

** p estadísticamente significativa



Se dividieron en 2 grupos a los pacientes dependiendo si el índice de fragmentación espermática era menor a 20 (88 pacientes) o igual o mayor a 20 (37 pacientes), se encontró que en los pacientes con un índice de fragmentación espermática menor a 20 presentaron una edad promedio de 43.3 años, movilidad espermática total de 62.8, movilidad progresiva de 52.8 y morfología de 1.4, con defecto de cabeza en un 95.6, mientras que los pacientes con una fragmentación espermática igual o mayor a 20 presentaron una edad promedio de 43.3 años, movilidad espermática total de 46.2, movilidad progresiva de 39.2 y morfología de 0.9 con defecto de cabeza en un 97.1, la concentración espermática era mayor en el grupo 1 en comparación con el grupo dos (64.5 vs 51.7). \geq

TABLA 4. CARACTERÍSTICAS DEL SEMINOGRAMA Y BIOQUÍMICAS DE GRUPOS CON ÍNDICE DE FRAGMENTACIÓN ESPERMÁTICA MAYOR Y MENOR DE 20

VARIABLES	IFE < 20	IFE > 20	p
SOCIODEMOGRAFICAS			
EDAD *	37.8 (+/- 6.97)	43.3 (+/- 9.7)	0.003
INDICE DE MASA CORPORAL (kg/m ²)	27.9 (+/- 3.47)	27.6 (+/- 3.45)	0.698
SEMINOGRAMA			
DIAS DE ABSTINENCIA	3.9 (+/- 1.01)	3.7 (+/- 0.78)	0.170
VOLUMEN (ml)	2.4 (+/- 1.15)	2.0 (+/- 1.34)	0.225
VISCOSIDAD (cruces)	0.9 (+/- 1.26)	0.7 (+/- 1.21)	0.364
PH	6.2 (+/- 3.15)	6.7 (+/- 2.57)	0.375
CONCENTRACIÓN (millones/ml)	64.5 (+/- 35.96)	51.7 (+/- 51.42)	0.172
MOVILIDAD TOTAL (%) *	62.8 (+/- 11.97)	46.2 (+/- 23.41)	0.000
MOVILIDAD PROGRESIVA (%) *	54.8 (+/- 15.44)	39.2 (+/- 24.06)	0.001
MORFOLOGIA (%) *	1.4 (+/- 1.07)	0.9 (+/- 1.10)	0.018
DEFECTO CABEZA (%) *	95.6 (+/- 3.84)	97.1 (+/- 2.43)	0.016
DEFECTO PIEZA MEDIA (%)	68.7 (+/- 18.77)	66.4 (+/- 28.48)	0.693
DEFECTO COLA (%)	26.3 (+/- 16.02)	28.7 (+/- 18.19)	0.545
VITALIDAD (células/campo)	55.8 (+/- 20.03)	41.1 (+/- 28.12)	0.163
LEUCOCITOS (células/campo)	1.9 (+/- 1.12)	2.2 (+/- 1.78)	0.331
ERITROCITOS (células/campo)	2.7 (+/- 3.33)	2.6 (+/- 2.86)	0.942
CELULAS INMADURAS (células/campo)	1.86 (+/- 1.12)	1.91 (+/- 1.40)	0.875
BIOQUÍMICAS			



PROLACTINA (pg/ml)	8.5 (+/- 3.71)	8.8 (+/- 3.69)	0.780
TIROTROPINA (mUI/ml)	2.2 (+/- 1.19)	2.2 (+/- 0.96)	0.741
FSH (UI/l)	4.4 (+/- 2.85)	5.0 (+/- 3.42)	0.378
LH (UI/l)	2.9 (+/- 1.14)	2.8 (+/- 1.24)	0.740
GLUCOSA (mg/dl)	94.1 (+/- 10.72)	94.1 (+/- 7.84)	0.995
INSULINA (mcUI/ml)	11.7 (+/- 8.72)	12.7 (+/- 11.24)	0.645
HOMA	2.8 (+/- 2.50)	3.0 (+/- 2.80)	0.753
COLESTEROL TOTAL (mg/dl)	189.7 (+/- 34.51)	185.3 (+/- 47.35)	0.643
TRIGLICERIDOS (mg/dl)	163.3 (+/- 78.08)	183.74 (+/- 100.94)	0.323
HDL (mg/dl)	41.5 (+/- 10.35)	40.8 (+/- 10.57)	0.759
LDL (mg/dl)	116.6 (+/- 26.47)	107.8 (+/- 32.05)	0.192

* *p estadísticamente significativa*

En cuanto a la técnica de reproducción asistida propuesta para la paciente, la fertilización in vitro se utilizó en 55 pacientes (44%) e inseminación intrauterina en 5 pacientes (4%), mientras que 65 pacientes (52%) no recibieron ningún tratamiento de reproducción asistida. Dentro de los 65 pacientes que no recibieron ningún tratamiento de reproducción asistida las diferentes causas de esto incluyeron que los pacientes aun se encontraban en estudio al momento de la valoración, la pareja se encontraba en estudio de infertilidad, se informó a la paciente el pronóstico reproductivo y decidieron utilizar muestra de donante, se encontraban en espera de realizar una técnica de reproducción asistida, lograron un embarazo espontáneo previo a realizar alguna técnica de reproducción asistida o perdieron seguimiento dentro del Instituto Nacional de Perinatología.



TABLA 5. TÉCNICAS DE REPRODUCCIÓN ASISTIDA UTILIZADAS

TÉCNICA DE REPRODUCCIÓN ASISTIDA			
	IFE < 20	IFE ≥ 20	TOTAL
NO	43 (34.4 %)	22 (17.6 %)	65 (52 %)
IIU	3 (2.4 %)	2 (1.6 %)	5 (4 %)
FIV	42 (33.6 %)	13 (10.4 %)	55 (44 %)
TOTAL	88 (70.4 %)	37 (29.6 %)	125

Dentro del estudio se lograron un total de 27 embarazos clínicos (21.6%), de estos, 14 (11.2%) fueron embarazos espontáneos en pacientes a las cuales no se les sometió a ninguna técnica de reproducción asistida, mientras que 13 (10.4%) fueron logrados por fertilización in vitro, no se logró ningún embarazo con inseminación intrauterina.

TABLA 5. EMBARAZO CLÍNICO POR INDICE DE FRAGMENTACIÓN ESPERMÁTICA

EMBARAZO CLÍNICO			
	IFE < 20	IFE ≥ 20	TOTAL
NO	66 (52.8 %)	32 (25.6 %)	98 (78.4 %)
ESPONTANEO	10 (8 %)	4 (3.2 %)	14 (11.2 %)
IIU	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
FIV	12 (9.6 %)	1 (0.8 %)	13 (10.4 %)
TOTAL	88 (70.4 %)	37 (29.6 %)	125



DISCUSIÓN.

El presente estudio tuvo por objetivo correlacionar el índice de fragmentación espermática con diferentes parámetros seminales, revisando todos los seminogramas a los cuales se les había calculado el índice de fragmentación espermática utilizando el ensayo de dispersión de la cromatina en el Instituto Nacional de Perinatología. De acuerdo con los resultados obtenidos, se encontró que el índice de fragmentación espermática tiene una correlación con la concentración espermática, movilidad total, movilidad progresiva, morfología, defecto de cabeza y defecto de cola.

En nuestro trabajo se recolectaron un total de 125 pacientes, de los cuales la edad promedio fue de 39.4 años y se encontró una correlación de Pearson positiva (0.298, $p < 0.001$). Esta relación es concordante con el meta análisis publicado por González et al en el 2022 (16); en 17 de 19 artículos revisados la edad paterna avanzada se asoció con un incremento significativo del índice de fragmentación del ADN espermático y de estos artículos, aquellos que utilizaban el ensayo estructural de la cromatina espermática y el ensayo de dispersión de cromatina como método de medición mostraban de una manera más confiable esta asociación. En los dos estudios donde no se encontró una asociación con edad se utilizó el ensayo TUNEL para la valoración del índice de fragmentación del ADN espermático.

Dentro del estudio no logramos observar una asociación entre el índice de fragmentación del ADN espermático y el índice de masa corporal de los pacientes, la información acerca de esta asociación es limitada, a pesar de que la etiología de la fragmentación del ADN espermático aun no es del todo clara se cree que puede ser debido a defectos en la espermatogénesis ocasionados, entre otras cosas, por estrés oxidativo; la obesidad es un factor de riesgo el cual puede incrementar el estrés oxidativo y llevar a daño en el ADN. Tam Le et al (17) encontraron una relación significativa entre el índice de masa corporal y la fragmentación del ADN



espermático, teniendo una mayor fragmentación utilizando como punto de corte un índice de masa corporal mayor a 23. Sin embargo, Sepidarkish et al (18) publicaron un meta análisis en donde se incluyeron 14 estudios en donde no lograron encontrar evidencia fuerte del efecto negativo del índice de masa corporal sobre la fragmentación del ADN espermático, las mayores razones por las que no lograron encontrar esta asociación es por la gran heterogeneidad de los estudios incluidos.

Donde se encontró una correlación estadísticamente significativa fue en la concentración espermática, movilidad total, movilidad progresiva, esto concuerda con lo encontrado por Boushaba et al (19) utilizando el método de dispersión de cromatina en 26 hombres infértiles en Algeria, sin embargo, estos resultados son controvertidos como lo demuestra el trabajo de Khalili et al (20) en donde, a pesar de encontrar esta correlación en pacientes fértiles e infértiles. no logra demostrar esta correlación. De la misma manera, existen resultados controversiales morfología, la razón por la cual puede existir una asociación es debido a que una falla en la estructura del espermatozoide puede provocar un aumento de la fragmentación por una incapacidad para lograr reparar los daños en las cadenas de ADN durante los estadios tempranos en la espermatogénesis. Boushaba no logra encontrar asociación de la fragmentación con la morfología, pero otros estudios, como el publicado por Jakubik-Uljasz et al (21) en donde utilizando un punto de corte del índice de fragmentación del ADN espermático de 18% y utilizando el método de dispersión de cromatina espermática es útil para predecir una morfología normal y anormal, dentro de su análisis se encuentra una relación con defecto de cabeza, pieza media y cola. Dentro de nuestro estudio no logramos identificar una correlación estadísticamente significativa con un defecto de pieza media.

Dentro de nuestro estudio se intentó buscar una asociación de la fragmentación del ADN espermático con diferentes parámetros bioquímicos, incluyendo perfil hormonal, glucosa e insulina y perfil lipídico, esto con base en que los pacientes con obesidad pueden presentar una disminución de la fertilidad, y los pacientes con obesidad pueden tener alteraciones metabólicas tales como cambios en el perfil de



lípidos, resistencia a la insulina o cambios en el perfil hormonal, sin embargo, no encontrar alguna relación significativa en ninguna de estas variables. Existen varios estudios buscando alguna asociación independiente con diferentes marcadores, uno de ellos es el estudio de Jin-Chun Lu et al (22) incluyendo a 1010 hombres con subfertilidad en china, en donde a pesar de encontrar correlación con varias variables utilizando el análisis de correlación de Spearman, cuando se utilizó un análisis de regresión multivariable ninguna de estas variables mostro una correlación independiente. Esto puede ser debido a que se necesitan estudios más grandes y con adecuada metodología para lograr encontrar esta relación.

Existen diferentes razones por las cuales es difícil lograr resultados consistentes en cuanto al uso del índice de fragmentación del ADN espermático con diferentes variables, una de ellas es la gran variedad de pruebas que existen para la medición del índice de fragmentación; en el Instituto Nacional de Perinatología utilizamos la prueba de dispersión de la cromatina como el método de elección para la medición del índice de fragmentación del ADN espermático, sin embargo, Esteves et al (23) nos muestra la dificultad de encontrar un estándar de oro para esta prueba, muchos de los métodos actualmente disponibles valoran diferentes aspectos del ADN, y lo improbable que será que esto exista en un futuro cercano debido a la gran heterogeneidad de los espermatozoides producidos cada 70 – 80 días. Otro problema encontrado en esta prueba son los diferentes puntos de corte que han sido utilizados, dependientes de la prueba utilizada y su correlación con diferentes variables, tales como parámetros seminales o la técnica de reproducción asistida que se propone a los pacientes (inseminación intrauterina o fertilización in vitro), dentro de nuestro estudio utilizamos un punto de corte de 20% para tratar de discriminar a los pacientes con una correlación con parámetros seminales. Esto concuerda con lo encontrado por Esteves et al (2), con puntos de corte que van desde el 16 a 30% y encontrando el 20% como el valor que mejor discrimina a los pacientes infértiles. Todo esto lleva a una gran heterogeneidad de los estudios publicados y a una mayor dificultad para poder interpretar los resultados.



Dentro de nuestro estudio 60 pacientes fueron sometidas a una técnica de reproducción asistida, y se lograron un total de 13 embarazos, todos logrados por fertilización in vitro, además, se encontraron 14 embarazos los cuales fueron logrados de una manera espontánea. A pesar de que no se logró encontrar una relación estadísticamente significativa de la tasa de recién nacido vivos con el índice de fragmentación del ADN espermático por el número de pacientes, Osman et al (24) en su meta análisis encuentran un incremento significativo en la tasa de recién nacido vivo en aquellos pacientes con un índice de fragmentación del ADN espermático bajo en comparación con alto. Existe poca evidencia sobre el método de elección de fertilización influye en estos resultados, se ha tratado de atribuir la preferencia al uso de inyección espermática intracitoplasmática debido a la selección de un espermatozoide morfológicamente normal y móvil, mientras que el utilizar la selección natural que existe en la fertilización in vitro puede ser responsable de seleccionar el espermatozoide con un menor daño. Una de las limitaciones para la relación con la tasa de recién nacido vivo es que, a pesar de que se puede medir el daño en el ADN espermático con diferentes ensayos, no podemos realizar esta medición en el espermatozoide que será seleccionado para la fertilización. En nuestro estudio no contamos con los datos del método utilizado para la fertilización.

Este es el primer estudio que se realiza dentro del Instituto Nacional de Perinatología valorando la relación que existe entre el índice de fragmentación espermática con diferentes parámetros seminales. Una de las fortalezas del estudio es que se incluyeron todas las muestras seminales que contaban con índice de fragmentación espermática. También se agregaron diferentes variables bioquímicas que pudieran presentar una relación independiente. Esperamos que este pueda ser un punto de partida para realizar estudios prospectivos en busca del valor real que puede tener el índice de fragmentación del ADN espermático en la actualidad.



LIMITACIONES Y/O NUEVAS PERSPECTIVAS DE INVESTIGACIÓN.

Dentro de las limitaciones del estudio se encuentra el diseño del estudio que al ser un estudio retrospectivo perdemos el control sobre la clasificación de los grupos y hay más posibilidad de presentar sesgos. Uno de los sesgos encontrados en nuestro estudio es que todo paciente al cual se le hizo una valoración del índice de fragmentación del ADN espermático acudió a la institución en busca de atención por infertilidad, otro sesgo es que no se les realizó esta prueba en el primer seminograma realizado por los pacientes dentro del instituto. Otra de las limitaciones del estudio fue el número limitado de pacientes incluidas, con 125 pacientes, a pesar de que se incluyeron a todos los pacientes que se realizaron esta prueba dentro de la Institución, el número reducido de pacientes que contaban con un índice de fragmentación del ADN espermático igualo mayor a 20 (37 pacientes) limita la posibilidad de encontrar valores estadísticamente significativos con nuestras variables del estudio. Otra limitación del estudio es que no contamos con los datos de las parejas de los pacientes que fueron sometidos a una técnica de reproducción asistida, limitando nuestra capacidad para asociar el índice de fragmentación espermática como la causa de infertilidad. Otra limitación del estudio es que no contamos con otros datos clínicos que se pueden asociar con un aumento del índice de fragmentación del ADN espermático como la presencia de varicocele.

Dentro de las nuevas perspectivas de investigación, se podrían investigar los diferentes puntos de corte en nuestro hospital para asociar el índice de fragmentación espermática con infertilidad utilizando diferentes técnicas de reproducción asistida.



CONCLUSIONES.

Se encontró una correlación estadísticamente significativa del índice de fragmentación del ADN espermático con la edad, la concentración espermática, movilidad total, movilidad progresiva, morfología. Dentro de la morfología los defectos en donde se encontró una correlación fueron defecto de cabeza y defecto de cola.

El índice de fragmentación del ADN espermático es un área prometedora para el estudio de la infertilidad masculina, sin embargo, a pesar de que se ha encontrado una correlación con los diferentes parámetros seminales, no es una prueba que se realice en el abordaje inicial del estudio del varón infértil, las nuevas perspectivas de investigación deben buscar cual es el valor del índice de fragmentación espermática para lograr obtener un recién nacido vivo, de igual manera, la dificultad de estandarizar los valores de la fragmentación espermática radican en la gran variedad de técnicas disponibles para poder calcular este índice, se necesita estandarizar esta prueba para poder obtener resultados más homogéneos al igual que se necesitan estudios aleatorizados de mayor tamaño para evaluar sus implicaciones con la salud e infertilidad masculina.



BIBLIOGRAFÍA.

1. Agarwal A, Baskaran S, Parekh N, Cho CL, Henkel R, Vij S, et al. Male infertility. *Lancet*. 2021;397(10271):319–33.
2. Esteves SC, Zini A, Coward RM, Evenson DP, Gosálvez J, Lewis SEM, et al. Sperm DNA fragmentation testing: Summary evidence and clinical practice recommendations. *Andrologia*. 2021;53(2):1–41.
3. Vander Borgh M, Wyns C. Fertility and infertility: Definition and epidemiology. *Clin Biochem*. 2018;62:2–10.
4. Schmidt L. Social and psychological consequences of infertility and assisted reproduction - What are the research priorities? *Hum Fertil*. 2009;12(1):14–20.
5. Vončina SM, Stenqvist A, Bungum M, Schyman T, Giwercman A. Sperm DNA fragmentation index and cumulative live birth rate in a cohort of 2,713 couples undergoing assisted reproduction treatment. *Fertil Steril*. 2021;116(6):1483–90.
6. Vaughan DA, Tirado E, Garcia D, Datta V, Sakkas D. DNA fragmentation of sperm: A radical examination of the contribution of oxidative stress and age in 16 945 semen samples. *Hum Reprod*. 2020;35(10):2188–96.
7. Green KA, Patounakis G, Dougherty MP, Werner MD, Scott RT, Franasiak JM. Sperm DNA fragmentation on the day of fertilization is not associated with embryologic or clinical outcomes after IVF/ICSI. *J Assist Reprod Genet*. 2020;37(1):71–6.
8. Barratt CLR, Björndahl L, De Jonge CJ, Lamb DJ, Martini FO, McLachlan R, et al. The diagnosis of male infertility: An analysis of the evidence to support the development of global WHO guidance-challenges and future research opportunities. *Hum Reprod Update*. 2017;23(6):660–80.
9. Pacey A. Is sperm DNA fragmentation a useful test that identifies a treatable cause of male infertility? *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2018;53:11–9.
10. Reid IR. Recent advances in understanding and managing male infertility [version 1; peer review: 3 approved]. *F1000Research*. 2019;8(May).
11. Pratap H, Hottigoudar SY, Nichanahalli KS, Chand P. Assessment of sperm deoxyribose nucleic acid fragmentation using sperm chromatin dispersion assay. *J Pharmacol Pharmacother*. 2017;8(2):45–9.
12. Heidari M, Darbandi M, Darbandi S, Sadeghi MR. Comparing the different



- methods of sperm chromatin assessment concerning art outcomes. *Turkish J Urol.* 2020;46(5):348–53.
13. Li MW, Lloyd KCK. DNA fragmentation index (DFI) as a measure of sperm quality and fertility in mice. *Sci Rep.* 2020;10(1):1–11.
 14. Qiu Y, Yang H, Li C, Xu C. Progress in research on sperm DNA fragmentation. *Med Sci Monit.* 2020;26:1–11.
 15. Vidya Laxme B, Stephen S, Devaraj R, Mahendran T, Mithraprabhu S, Bertolla RP. Sperm chromatin structure assay versus sperm chromatin dispersion kits: Technical repeatability and choice of assisted reproductive technology procedure. *Clin Exp Reprod Med.* 2020;47(4):277–83.
 16. Gonzalez DC, Ory J, Blachman-Braun R, Nackeeran S, Best JC, Ramasamy R. Advanced paternal age and sperm DNA fragmentation: A systematic review. *World J Mens Health.* 2021;39(1):1–12.
 17. Le MT, Nguyen DN, Le DD, Tran NQT. Impact of body mass index and metabolic syndrome on sperm DNA fragmentation in males from infertile couples: A cross-sectional study from Vietnam. *Metab Open [Internet].* 2020;7:100054. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.metop.2020.100054>
 18. Sepidarkish M, Maleki-Hajiagha A, Maroufizadeh S, Rezaeinejad M, Almasi-Hashiani A, Razavi M. The effect of body mass index on sperm DNA fragmentation: a systematic review and meta-analysis. *Int J Obes.* 2020;44(3):549–58.
 19. Boushaba S, Belaaloui G. Sperm DNA Fragmentation and Standard Semen Parameters in Algerian Infertile Male Partners. *World J Mens Health.* 2015;33(1):1.
 20. Khalili MA, Aghaie-Maybodi F, Anvari M, Talebi AR. Sperm nuclear DNA in ejaculates of fertile and infertile men: correlation with semen parameters. *Urol J [Internet].* 2006;3(3):154–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17559032>
 21. Jakubik-Uljasz J, Gill K, Rosiak-Gill A, Piasecka M. Relationship between sperm morphology and sperm DNA dispersion. *Transl Androl Urol.* 2020;9(2):405–15.
 22. Lu JC, Jing J, Chen L, Ge YF, Feng RX, Liang YJ, et al. Analysis of human sperm DNA fragmentation index (DFI) related factors: A report of 1010 subfertile men in China. *Reprod Biol Endocrinol.* 2018;16(1):1–9.
 23. Esteves SC, Majzoub A, Agarwal A. Technical aspects of sperm DNA fragmentation testing, methods to select sperm with low DNA fragmentation, and usefulness of redox potential measurement in male infertility. *Transl*



Androl Urol. 2017;6(13):S636–9.

24. Osman A, Alsomait H, Seshadri S, El-Toukhy T, Khalaf Y. The effect of sperm DNA fragmentation on live birth rate after IVF or ICSI: A systematic review and meta-analysis. *Reprod Biomed Online* [Internet]. 2015;30(2):120–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rbmo.2014.10.018>



ANEXOS.

TABLA 3. VARIABLES EN EL ESTUDIO

Variable	Definición operacional	Valores posibles	Unidades	Tipo de variable
EDAD	Años cumplidos por el paciente	10 – 95	Años	Continua
INDICE DE MASA CORPORAL	Asociación entre el peso y la talla de un individuo	10 - 55	Kg/m ²	Continua
INFERTILIDAD	Incapacidad de concebir un embarazo después de 12 meses de relaciones sexuales regulares sin protección	0 = primaria 1 = secundaria	-	Dicotómica
INDICE DE FRAGMENTACION DEL ADN ESPERMÁTICO	Integridad del material genético de una muestra de semen, analizando las roturas o lesiones en las cadenas del ADN de los	0 – 100	%	Continua



	espermatozoides			
DÍAS DE ABSTINENCIA	Días transcurridos entre la última eyaculación y la toma de muestra seminal	0 – 10	Días	Nominal
VOLUMEN ESPERMÁTICO	Volumen total de la muestra seminal entregada	0 – 10	ml	Continua
VISCOSIDAD ESPERMÁTICA	Elasticidad o filancia del semen medido con una pipeta	0 – 5	Cruces	Nominal
PH ESPERMÁTICO	Coeficiente que indica el grado de acidez o basicidad de la muestra espermática	0 – 10	-	Continua
CONCENTRACIÓN ESPERMÁTICA	Cantidad de espermatozoides en una muestra seminal	0 – 500	Millones/ ml	Continua
MOVILIDAD TOTAL ESPERMÁTICA	Porcentaje de espermatozoides móviles en	0 – 100	%	Continua



	una muestra seminal			
MOVILIDAD PROGRESIVA ESPERMÁTICA	Porcentaje de espermatozoides con movilidad progresiva en una muestra seminal	0 – 100	%	Continua
MORFOLOGÍA ESPERMÁTICA	Porcentaje de espermatozoides con tamaño y forma normal en una muestra seminal	0 – 100	%	Continua
DEFECTO DE CABEZA	Porcentaje de espermatozoides con alteraciones en la forma de la cabeza	0 – 100	%	Continua
DEFECTO DE PIEZA MEDIA	Porcentaje de espermatozoides con alteraciones en la forma de la pieza media	0 – 100	%	Continua
DEFECTO DE COLA	Porcentaje de espermatozoides con alteraciones	0 – 100	%	Continua



	en la forma de la cola			
VITALIDAD ESPERMÁTICA	Porcentaje de espermatozoides vivos en la muestra seminal	0 – 100	%	Continua
CELULAS INMADURAS EN MUESTRA SEMINAL	Cantidad de células inmaduras en la muestra seminal	0 – 10	Células por campo	Continua
LEUCOCITOS EN MUESTRA SEMINAL	Cantidad de leucocitos en la muestra seminal	0 – 10	Células por campo	Continua
ERITROCITOS EN MUESTRA SEMINAL	Cantidad de eritrocitos en la muestra seminal	0 – 10	Células por campo	Continua
CELULAS EPITELIALES EN MUESTRA SEMINAL	Cantidad de células epiteliales en la muestra seminal	0 – 10	Células por campo	Continua
PROLACTINA	Hormona secretada por las células lactotropas de la hipófisis anterior	0 – 1000	pg/ml	Continua



HORMONA FOLICULO ESTIMULANTE	Hormona hipofisaria regulada por factores hipotalámicos la cual ayuda a regular la función gonadal masculina y femenina, así como la síntesis de hormonas sexuales	0 – 100	UI/L	Continua
HORMONA LUTEINIZANTE	Hormona hipofisaria regulada por factores hipotalámicos la cual ayuda a regular la función gonadal masculina y femenina, así como la síntesis de hormonas sexuales	0 – 100	UI/L	Continua
TIROTROPINA	Hormona adenohipofisaria que	0 – 100	mUI/ml	Continua



	aumenta la secreción de triyodotironina y tiroxina por la glándula tiroidea			
GLUCOSA	Monosacárido más importante en el metabolismo humano, útil en funciones de reserva y obtención de energía	0 – 400	mg/dl	Continua
INSULINA	hormona liberada por las células beta pancreáticas en respuesta a niveles elevados de glucosa en sangre, controlando funciones energéticas críticas como el metabolismo de la glucosa y lípidos	0 – 100	mcUI/ml	Continua



HOMA-IR	modelo de evaluación homeostática calculado por insulina (mcUI/ml) por glucosa (mg/dl) entre 405 considerando un valor igual o mayor a 2.5 como resistencia a la insulina	0 – 20	-	Continua
COLESTEROL TOTAL	Estructura molecular presente en las células de animales vertebrados y es componente esencial de las membranas plasmáticas y precursor de lipoproteínas	0 – 1000	mg/dl	Continua
TRIGLICERIDOS	Lípido constituido por una molécula de glicerol esterificada	0 – 1000	mg/dl	Continua



	con 3 ácidos grasos			
LIPOPROTEINAS DE ALTA DENSIDAD	Estructuras esféricas subcelulares desarrolladas para el transporte de lípidos insolubles en el torrente sanguíneo	0 – 1000	mg/dl	Continua
LIPOPROTEINAS DE BAJA DENSIDAD	Estructuras esféricas subcelulares desarrolladas para el transporte de lípidos insolubles en el torrente sanguíneo	0 – 1000	mg/dl	Continua



TABLA 4. VARIABLES DEL ESTUDIO

VARIABLES	MEDIA	DESVIACIÓN ESTÁNDAR
SOCIODEMOGRAFICAS		
EDAD	39.4	8.2
INDICE DE MASA CORPORAL (kg/m ²)	27.8	3.4
SEMINOGRAMA		
ÍNDICE DE FRAGMENTACIÓN ESPERMÁTICA (%)	17.3	12.7
DIAS DE ABSTINENCIA	3.8	0.9
VOLUMEN (ml)	2.3	1.2
VISCOSIDAD (cruces)	0.8	1.2
PH	6.4	3.0
CONCENTRACIÓN (millones/ml)	60.7	41.3
MOVILIDAD TOTAL (%)	57.9	17.8
MOVILIDAD PROGRESIVA (%)	50.2	19.6
MORFOLOGIA (%)	1.3	1.1
DEFECTO CABEZA (%)	96	3.5
DEFECTO PIEZA MEDIA (%)	68.1	21.5
DEFECTO COLA (%)	26.9	15.8
VITALIDAD (%)	46.2	26.1
LEUCOCITOS (células/campo)	2.0	1.3
ERITROCITOS (células/campo)	2.7	3.1
CELULAS INMADURAS (células/campo)	1.8	1.2
CELULAS EPITELIALES (células/campo)	0.4	0.5
BIOQUÍMICAS		
PROLACTINA (pg/ml)	8.6	3.6
TIROTROPINA (mUI/ml)	2.2	1.1
FSH (UI/l)	4.6	3.0
LH (UI/l)	2.9	1.1
GLUCOSA (mg/dl)	94	9.8
INSULINA (mcUI/ml)	12.0	9.5
HOMA	2.8	2.5
COLESTEROL TOTAL (mg/dl)	188.3	38.7
TRIGLICERIDOS (mg/dl)	169.7	85.8
HDL (mg/dl)	41.3	10.3
LDL (mg/dl)	113.8	28.4



TABLA 3. CORRELACIONES CON EL ÍNDICE DE FRAGMENTACIÓN ESPERMÁTICA

VARIABLES	r*	p
SOCIODEMOGRAFICAS		
EDAD **	0.298	0.001
INDICE DE MASA CORPORAL (kg/m ²)	0.001	0.995
SEMINOGRAMA		
DIAS DE ABSTINENCIA	0.016	0.861
VOLUMEN (ml)	-0.128	0.154
VISCOSIDAD (cruces)	-0.109	0.241
PH	0.052	0.575
CONCENTRACIÓN (millones/ml) **	-0.282	0.001
MOVILIDAD TOTAL (%) **	-0.560	0.000
MOVILIDAD PROGRESIVA (%) **	-0.526	0.000
MORFOLOGIA (%) **	-0.361	0.000
DEFECTO CABEZA (%) **	0.265	0.004
DEFECTO PIEZA MEDIA (%)	0.101	0.303
DEFECTO COLA (%) **	0.337	0.000
VITALIDAD (%)	-0.228	0.296
LEUCOCITOS (células/campo) **	0.283	0.002
ERITROCITOS (células/campo)	0.160	0.081
CELULAS INMADURAS (células/campo)	0.072	0.436
CELULAS EPITELIALES (células/campo)	-0.019	0.840
BIOQUÍMICAS		
PROLACTINA (pg/ml)	-0.058	0.575
TIROTROPINA (mUI/ml)	0.055	0.593
FSH (UI/l)	0.086	0.403
LH (UI/l)	-0.047	0.649
GLUCOSA (mg/dl)	0.015	0.880
INSULINA (mcUI/ml)	-0.030	0.768
HOMA	-0.036	0.725
COLESTEROL TOTAL (mg/dl)	-0.122	0.228
TRIGLICERIDOS (mg/dl)	0.036	0.726
HDL (mg/dl)	-0.019	0.851
LDL (mg/dl)	-0.134	0.186

*Correlación de Pearson o Spearman de acuerdo a la distribución de cada variable.

** p estadísticamente significativa



TABLA 4. CARACTERÍSTICAS DEL SEMINOGRAMA Y BIOQUÍMICAS DE GRUPOS CON ÍNDICE DE FRAGMENTACIÓN ESPERMÁTICA MAYOR Y MENOR DE 20

VARIABLES	IFE < 20	IFE > 20	p
SOCIODEMOGRAFICAS			
EDAD *	37.8 (+/- 6.97)	43.3 (+/- 9.7)	0.003
INDICE DE MASA CORPORAL (kg/m ²)	27.9 (+/- 3.47)	27.6 (+/- 3.45)	0.698
SEMINOGRAMA			
DIAS DE ABSTINENCIA	3.9 (+/- 1.01)	3.7 (+/- 0.78)	0.170
VOLUMEN (ml)	2.4 (+/- 1.15)	2.0 (+/- 1.34)	0.225
VISCOSIDAD (cruces)	0.9 (+/- 1.26)	0.7 (+/- 1.21)	0.364
PH	6.2 (+/- 3.15)	6.7 (+/- 2.57)	0.375
CONCENTRACIÓN (millones/ml)	64.5 (+/- 35.96)	51.7 (+/- 51.42)	0.172
MOVILIDAD TOTAL (%) *	62.8 (+/- 11.97)	46.2 (+/- 23.41)	0.000
MOVILIDAD PROGRESIVA (%) *	54.8 (+/- 15.44)	39.2 (+/- 24.06)	0.001
MORFOLOGIA (%) *	1.4 (+/- 1.07)	0.9 (+/- 1.10)	0.018
DEFECTO CABEZA (%) *	95.6 (+/- 3.84)	97.1 (+/- 2.43)	0.016
DEFECTO PIEZA MEDIA (%)	68.7 (+/- 18.77)	66.4 (+/- 28.48)	0.693
DEFECTO COLA (%)	26.3 (+/- 16.02)	28.7 (+/- 18.19)	0.545
VITALIDAD (células/campo)	55.8 (+/- 20.03)	41.1 (+/- 28.12)	0.163
LEUCOCITOS (células/campo)	1.9 (+/- 1.12)	2.2 (+/- 1.78)	0.331
ERITROCITOS (células/campo)	2.7 (+/- 3.33)	2.6 (+/- 2.86)	0.942
CELULAS INMADURAS (células/campo)	1.86 (+/- 1.12)	1.91 (+/- 1.40)	0.875
BIOQUÍMICAS			
PROLACTINA (pg/ml)	8.5 (+/- 3.71)	8.8 (+/- 3.69)	0.780
TIROTROPINA (mUI/ml)	2.2 (+/- 1.19)	2.2 (+/- 0.96)	0.741
FSH (UI/l)	4.4 (+/- 2.85)	5.0 (+/- 3.42)	0.378
LH (UI/l)	2.9 (+/- 1.14)	2.8 (+/- 1.24)	0.740
GLUCOSA (mg/dl)	94.1 (+/- 10.72)	94.1 (+/- 7.84)	0.995
INSULINA (mcUI/ml)	11.7 (+/- 8.72)	12.7 (+/- 11.24)	0.645
HOMA	2.8 (+/- 2.50)	3.0 (+/- 2.80)	0.753
COLESTEROL TOTAL (mg/dl)	189.7 (+/- 34.51)	185.3 (+/- 47.35)	0.643
TRIGLICERIDOS (mg/dl)	163.3 (+/- 78.08)	183.74 (+/- 100.94)	0.323
HDL (mg/dl)	41.5 (+/- 10.35)	40.8 (+/- 10.57)	0.759
LDL (mg/dl)	116.6 (+/- 26.47)	107.8 (+/- 32.05)	0.192

* p estadísticamente significativa



TABLA 5. TÉCNICAS DE REPRODUCCIÓN ASISTIDA UTILIZADAS

TÉCNICA DE REPRODUCCIÓN ASISTIDA			
	IFE < 20	IFE ≥ 20	TOTAL
NO	43 (34.4 %)	22 (17.6 %)	65 (52 %)
IIU	3 (2.4 %)	2 (1.6 %)	5 (4 %)
FIV	42 (33.6 %)	13 (10.4 %)	55 (44 %)
TOTAL	88 (70.4 %)	37 (29.6 %)	125

TABLA 5. EMBARAZO CLÍNICO POR ÍNDICE DE FRAGMENTACIÓN ESPERMÁTICA

EMBARAZO CLÍNICO			
	IFE < 20	IFE ≥ 20	TOTAL
NO	66 (52.8 %)	32 (25.6 %)	98 (78.4 %)
ESPONTANEO	10 (8 %)	4 (3.2 %)	14 (11.2 %)
IIU	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
FIV	12 (9.6 %)	1 (0.8 %)	13 (10.4 %)
TOTAL	88 (70.4 %)	37 (29.6 %)	125