

Alteraciones en el semen de pacientes con problemas de infertilidad

Sánchez Sierra Efraín Mejuyael¹,
Oláez Hernández José Ricardo²,
Ávila Campos Alberto³,
López Martínez Lucio⁴,
Sánchez-Rodríguez, Sergio Hugo⁵

Resumen

La infertilidad afecta aproximadamente al 15% de las parejas en edad reproductiva. Los avances tecnológicos en el área de la medicina reproductiva han logrado resolver algunos de los problemas relacionados con la infertilidad, en base a una serie de análisis clínicos y exámenes físicos que permiten obtener un mejor pronóstico para la resolución de la infertilidad. La andrología ha formado parte de la piedra angular en el diagnóstico y tratamiento de la pareja infértil, así como la integración de nuevas técnicas que permiten observar la alteración en el semen y la medición de la fragmentación de ADN (fADN) espermático.

Objetivo: determinar las alteraciones espermáticas en el semen y relacionar su presencia con la fADN en pacientes con problemas de infertilidad.

Metodología: se analizaron las muestras de semen en base a los lineamientos establecidos por la Organización Mundial de la Salud (OMS) y se analizó la integridad del ADN espermático de cada muestra.

Resultados: de los 55 pacientes en un rango de edad de los 21 a 53 años con una media de 35.4 ± 6.1 años, el grupo más afectado fue el de los 31-35 años de edad. El 73% de los pacientes presentaron por lo menos una alteración espermática, siendo la teratozoospermia la más frecuente en la población afectada con 38 individuos. Todas las alteraciones presentaron una relación con la fADN. La astenoteratozoospermia, oligoteratozoospermia y teratozoospermia, presentaron los índices más altos de fADN espermático con 88, 87 y 86%, respectivamente.

- 1 Biólogo. Clínica de Reproducción Asistida y Cuidado Perinatal (PROGEN).
- 2 Biólogo. Clínica de Reproducción Asistida y Cuidado Perinatal (PROGEN).
- 3 Médico Ginecólogo Obstetra y Perinatólogo. Clínica de Reproducción Asistida y Cuidado Perinatal (PROGEN).
- 4 Maestro en Ciencias Biológicas. Laboratorio de Biología Celular. Unidad Académica de Ciencias Biológicas. Universidad Autónoma de Zacatecas.
- 5 Doctor en Ciencias. Laboratorio de Biología Celular. Unidad Académica de Ciencias Biológicas. Universidad Autónoma de Zacatecas.

Correspondencia:

✉ smdck@hotmail.com

Dr. Sergio Hugo Sánchez-Rodríguez
Fernando Villalpando #80. Col. Ramón López Velarde. Guadalupe, Zacatecas. 98600, México.

Conclusiones: la infertilidad se puede presentar desde temprana edad. La teratozoospermia se presentó en el mayor número de casos afectando el 92%. La mayoría de la población afectada solamente presentó un parámetro alterado. Todas las alteraciones espermáticas presentaron fADN espermático. Las alteraciones que tuvieron los índices más altos de fADN espermático en orden decreciente fueron la astenoteratozoospermia, oligoteratozoospermia y teratozoospermia.

Palabras clave: infertilidad, andrología, semen, fragmentación de ADN, parámetros seminales.

Aberants in the semen of patients with infertility problems

Abstract

Infertility affects approximately 15% of reproductive age couples. Advances in technology and knowledge in the area of reproductive medicine have solved some of the problems related to infertility, based on a series of medical tests and physical exams what permit to obtain a better prognosis for the resolution of infertility. The andrology has been part of the cornerstone in the diagnosis and treatment of the infertile couple, also the integration of new techniques to observe the change in the measurement of semen and sperm DNA fragmentation (DNAf) are of utmost importance.

Objective: To determine alterations in semen and relate their presence with DNA fragmentation in patients with infertility.

Methodology: semen samples were analyzed based on the guidelines established by the World Health Organization (WHO) and sperm DNA integrity was analyzed for each sample.

Results: Of the 55 patients in the age range of the 21-53 years with a mean of 35.4 ± 6.1 years, the group most affected was the 31-35 years old. The 73% of patients had at least one sperm alteration, teratozoospermia being the most prevalent in the affected population

with 38 individuals. All alteration showed a relation with DNAf. The astenoteratozoospermia, oligoteratozoospermia and teratozoospermia, had the highest rates of sperm DNAf with 88, 87 and 86%, respectively.

Conclusions: Infertility is presented from an early age. The teratozoospermia was present in the majority of cases affecting 92%. Most of the affected population presents only one dysfunctional parameter. All sperm abnormalities presented spermatic DNAf. Alterations with the highest rates of sperm DNAf in descending order were the astenoteratozoospermia, oligoteratozoospermia and teratozoospermia.

Key words: infertility, andrology, semen, DNA fragmentation, seminal parameters.

Introducción

La infertilidad se interpreta como la falta o ausencia de embarazo en una pareja tras un año de haber mantenido relaciones sexuales de forma periódica sin protección o uso de anticonceptivos [1, 2, 3, 4].

La infertilidad es un problema que afecta aproximadamente al 15% de las parejas en edad reproductiva y sus causas pueden presentarse de forma unitaria o multifactorial, sin embargo, en muchos casos (10 al 20%), las causas de la infertilidad no pueden ser explicadas. Las causas más comunes de la infertilidad son aquellas relacionadas con alteraciones o deficiencias en cualquiera de los órganos propios de los aparatos reproductores tanto en el hombre como en la mujer [1, 5, 6, 7].

En el caso del varón, las principales causas de la infertilidad son los trastornos hormonales, genéticos, vasculares, procesos inflamatorios e inmunológicos [8]. Mientras que en la mujer, las causas de infertilidad se pueden presentar principalmente por la

falla ovárica, enfermedades tubéricas, cervicales y uterinas [2, 5]. Todas las causas anteriormente mencionadas son debido a una gran variedad de factores. Inherentemente los ámbitos socioeconómicos, ambientales y culturales forman parte del historial clínico de la pareja infértil [8].

En los varones se ha observado que la presencia de agentes tóxicos presentes en el medio ambiente afecta la calidad fecundante y la vida reproductiva, así como factores asociados con el estilo de vida como el consumo de tabaco, alcohol y la obesidad que afectan tanto al hombre como a la mujer [9, 10, 11, 12]. En la actualidad también es conocido que el uso de tratamientos contra el cáncer como la quimioterapia o la radioterapia tiene efectos negativos sobre la fertilidad [13]. Un factor muy importante reflejado en la fertilidad en ambos miembros de la pareja, es la edad, la fertilidad se ve severamente afectada con el paso de los años, reduciéndose la calidad fecundante y, por tanto, disminuye la posibilidad de obtener un embarazo [14, 8]. El factor de edad es mayor en la mujer que en el hombre,

donde la calidad reproductiva de la mujer disminuye considerablemente desde los 30 años, mientras que en hombre se ve mayormente afectada después de los 40 años de edad, además el embarazo a mayor edad también se le atribuye un mayor riesgo para concebir hijos con problemas y enfermedades como trisomías, esquizofrenia, herencia de enfermedades autosómica dominante tales como la acondroplasia, entre otras [15, 8, 16, 17].

El estudio primario en el hombre de la pareja infértil comienza con el espermograma, espermotobioscopia o seminograma. El espermograma es un estudio predictivo en el cual se valoran las principales características que conforman al semen. En la actualidad el espermograma se realiza según los lineamientos del manual del semen humano de la Organización Mundial de la Salud (OMS o WHO por sus siglas en inglés), a excepción de la evaluación morfológica, la cual se realiza según el criterio estricto de Kruger [3, 18, 19, 20].

El análisis del semen se orienta en cumplir principalmente la valoración de dos parámetros, macroscópico (volumen, apariencia, viscosidad, licuefacción y pH) y microscópico (presencia de otros cuerpos celulares, concentración, movilidad y morfología espermática), ambos reflejan la salud de los órganos propios del aparato reproductor masculino [21, 22, 3]. Los parámetros macroscópicos indican principalmente la función y el estado de salud de las glándulas accesorias como la próstata, vesículas seminales y las glándulas bulbouretrales. En cambio, los parámetros microscópicos radican en la función testicular, producción de espermatozoides, viabilidad de los conductos excretores y la funcionalidad del epidídimo, órgano encargado de la maduración final y movilidad de los espermatozoides [21, 3, 11].

Así mismo, como en cualquier célula del cuerpo humano, los espermatozoides pueden sufrir alteraciones en la integridad de su material genético o

ADN, donde se pueden observar un cierto número de roturas de tipo mono o bicatenario, en este caso se dice que el ADN espermático está fragmentado. La gravedad de este hecho, es que un espermatozoide aparentemente normal, pero con cierto índice de fragmentación puede fecundar a un ovocito para así integrar su carga genética en un mal estado y que posiblemente este llegue a afectar el desarrollo del embrión [23, 24].

La fragmentación de ADN (fADN) espermático puede afectar tanto el proceso del embrión en desarrollo como la posibilidad para obtener un embarazo en parejas sin problemas de infertilidad aparente. En algunas ocasiones aunque se presente fDNA espermático, el ovocito tiene la capacidad de repararlo bajo un cierto umbral, pero si el daño es en medida muy severo y la calidad citoplasmática y genómica del ovocito es baja, probablemente el desarrollo del embrión se vea bloqueado y no se dé un embarazo apropiado [25, 23, 26, 24].

Dentro de las aportaciones más importantes en el campo de la Andrología, cabe destacar, la introducción de la primera clasificación morfológica espermática, así como datos sobre la concentración espermática [20]. Finalmente, la OMS en el año de 1980 publicó su primer manual y actualmente existe la 5ta edición publicada en el 2010 para el estudio y evaluación del semen humano, con la finalidad de establecer un estándar internacional que ayude a las necesidades de los laboratorios que manejan hoy en día los problemas relacionados con la infertilidad [20, 3, 4].

Gracias a los avances en las técnicas de biología molecular y celular, se ha demostrado que el factor masculino no solo interviene en los problemas de infertilidad en la pareja, sino que también puede verse implicado en la predisposición genética de enfermedades, defectos de nacimiento y desarrollo de cáncer a temprana edad en los hijos [27]. Por

esta razón, el estudio del factor masculino cumple con un valor importantemente predictivo, donde la realización de una correcta evaluación de las diferentes propiedades del semen nos proporciona un diagnóstico significativo con el cual podremos tomar la mejor ruta terapéutica para la resolución del problema a tratar [4]. Razón por la cual es de suma importancia estudiar las alteraciones de los espermatozoides y relacionar dichas anomalías con la integridad del ADN [5, 1, 28, 6, 7]. Por lo que el presente estudio pretende determinar las alteraciones en el semen y relacionar su presencia con la fragmentación de ADN en pacientes con problemas de infertilidad.

Material y métodos

Lugar de realización del trabajo: el presente estudio se llevó a cabo en el Laboratorio de Biología de la Reproducción y Perinatología (PROGEN) ubicado en el Hospital San Agustín en el municipio de Guadalupe del Estado de Zacatecas, México.

Pacientes: para la obtención de las muestras, se entregó un consentimiento informativo a cada uno de los pacientes que se consideraron en el estudio. El estudio incluyó un total de 55 pacientes que asistieron a la clínica tanto a consulta como para chequeo general.

Obtención de la muestra de semen: la recolección de datos para el estudio se realizó desde el mes de noviembre de 2012 hasta el mes de Junio 2013. Todas las muestras de semen se obtuvieron en fresco por medio de masturbación. Se les solicitó a los pacientes que de preferencia el día de obtener la muestra tuviera un lapso de 3 a 5 días de abstinencia sexual. Todas las muestras fueron recolectadas en frasco testados para semen humano e inmediatamente después de obtenidas las muestras se transfirieron a un ambiente de 37°C.

Se dividieron los pacientes por grupos de edades, conformado 7 categorías.

Análisis del semen: después de obtenido el semen, las muestras se dejan a temperatura de 37°C por un tiempo de 15 a 45 minutos (licuefacción), posteriormente se procede a su análisis siguiendo los lineamientos de la 5a. edición del manual para el análisis del semen humano de la Organización Mundial de la Salud, a excepción de la morfología, la cual fue evaluada según el criterio estricto de Kruger [18, 3].

El conteo de espermatozoides para la concentración espermática y la movilidad se realizó con el uso de una cámara de Makler® (Madrid, España), así como un contador de células, a un aumento de 10X en un microscopio óptico de luz. Para observar la morfología espermática, se realizó un frotis de semen y se procedió a la tinción de Papanicolaou con lavados y periodos de incubación con: Hematoxilina de Harris, OG6 y AE50, alcohol 96%, agua tridestilada y alcohol absoluto. Una vez teñida la muestra se observó al microscopio a un aumento de 100x bajo aceite de inmersión. Se hizo un conteo de por lo menos 100 espermatozoides para la evaluación de cada parámetro.

Análisis de la fragmentación de ADN espermático: el análisis de la fragmentación de ADN se realizó mediante la técnica SCD con el uso del kit to assess sperm DNA fragmentation in human (Halosperm®, Halotechdna, sl). Se tomó 30 µL de cada muestra de semen diluido a una concentración de 8, 10 o hasta 25x10⁶ espermatozoides por mililitro, para después mezclarla con el tubo epperdorf de agarosa previamente fundida. Después de homogenizar correctamente la muestra, se tomó 20 µL de esta y se colocó sobre un portaobjetos pre-tratado y se cubrió con un cubreobjetos para formar una placa de gel que se enfrió durante 5 minutos en el refrigerador a 4°C. Después el cubreobjetos se retiró

suavemente y el microgel obtenido se incubó con una serie de reactivos:

- 7 minutos: Solución desnaturalizante 80 μ L en 10 mL de agua tridestilada.
- 25 minutos: Solución de Lisis.
- 5 minutos: Lavado con agua tridestilada.
- 2 minutos: 10 mL de alcohol al 70%.
- 2 minutos: 10 mL de alcohol al 90%.
- 2 minutos: 10 mL de alcohol al 100%.
- Secado del microgel.
- 7 minutos: tinción "A" (naranja).
- 8 minutos: tinción "B" (azul).

Por último, se dejó secar la laminilla y se observó en el microscopio óptico de luz a 100x con aceite de inmersión. Se realizó un conteo de mínimo 100 espermatozoides, solo aquellas muestras que presentaron un índice de fADN (DFI) espermático $>14\%$ fueron consideradas como fADN espermático positivo.

Tipo de estudio: el estudio es retrospectivo transversal descriptivo. Los datos obtenidos de cada paciente se plasmaron en una computadora utilizando el programa Excel®, se tomaron en cuenta para nuestro estudio los criterios de inclusión como son

concentración, movilidad, morfología, fADN, edad, conjunto de alteraciones, el año y mes en que se atendieron, así como su diagnóstico y su correspondiente número de expediente clínico.

Resultados

Edades en las que se presentó la infertilidad masculina

El rango de edad de varones que asistieron a consulta por problemas de infertilidad fue de los 21 hasta los 53 años, con una media de edad de 35.4 ± 6.1 años. El total de pacientes se dividió en 7 grupos por edades. El grupo que presentó más pacientes con un total de 21, fue entre los 31-35 años de edad, representado el 38%. De 36 a 40 años con 12 pacientes que represento el 21% del total. Con 9 y 8 pacientes, encontramos a los grupos de entre 26-30 y 41-45 años, representado el 16% y 15% respectivamente. Finalmente, encontramos a los grupos de 21-25, 46-50 y 51-55 con 2, 2 y 1 pacientes, presentando el 4%, 4% y 2% respectivamente de la población (**Gráfica 1**).

Gráfica 1. Edades en las que se presentó la infertilidad masculina.

Rango de edades relacionados con la infertilidad en pacientes



Afección de pacientes evaluados

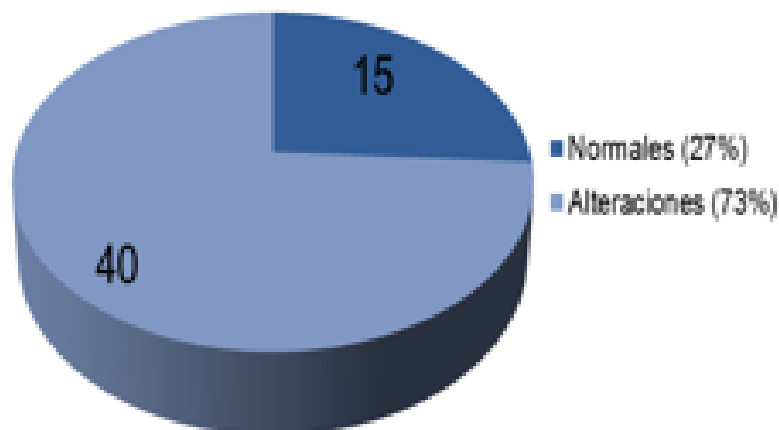


Gráfico 2. Pacientes con problemas de infertilidad que presentan alteración en los parámetros seminales.

Alteraciones más frecuentes en los espermatozoides de pacientes atendidos por problemas de fertilidad

Considerando el 100% de los pacientes que fueron atendidos por problemas relacionados con la fertilidad, 40 pacientes presentaron alguna alteración de los parámetros seminales, conformando el 73% del total de pacientes atendidos, mientras que un total de 15 pacientes que representa un 27% no presentó ninguna alteración en los parámetros de la calidad espermática (**Gráfico 2**).

Del total de los 40 pacientes diagnosticados con alguna alteración, la Oligozoospermia (baja concentración espermática) se presentó en 14 pacientes, representado el 34%; la Astenozoospermia (baja movilidad espermática) se presentó en 9 pacientes representado el 22%; por último, 38 pacientes presentaron Teratozoospermia (morfología afectada), siendo esta alteración la más frecuente representando el 92% de los pacientes afectados (Figuras 1-3). Cabe mencionar que estos resultados muestran que algunos de los pacientes manifiestan dos o más alteraciones (**Gráfico 3**).

Frecuencia de alteraciones en los parámetros seminales

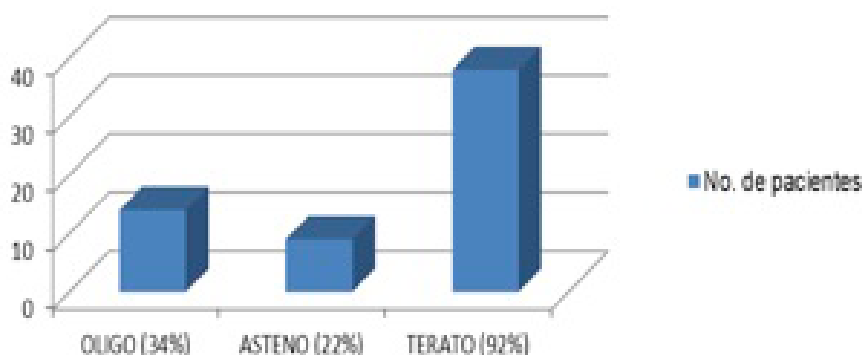


Gráfico 3. Presencia de alteraciones en los parámetros seminales en pacientes con problemas de infertilidad.

Figura 1. Anomalías de la cabeza de espermatozoides de pacientes con infertilidad (cabeza alargada o piriforme, cabeza amorfa, cabeza pequeña amorfa sin acrosoma, cabeza redonda, cabeza grande). Tinción de papanicolaou modificada, fotografía tomada en microscopio óptico de luz a un aumento de 100x.

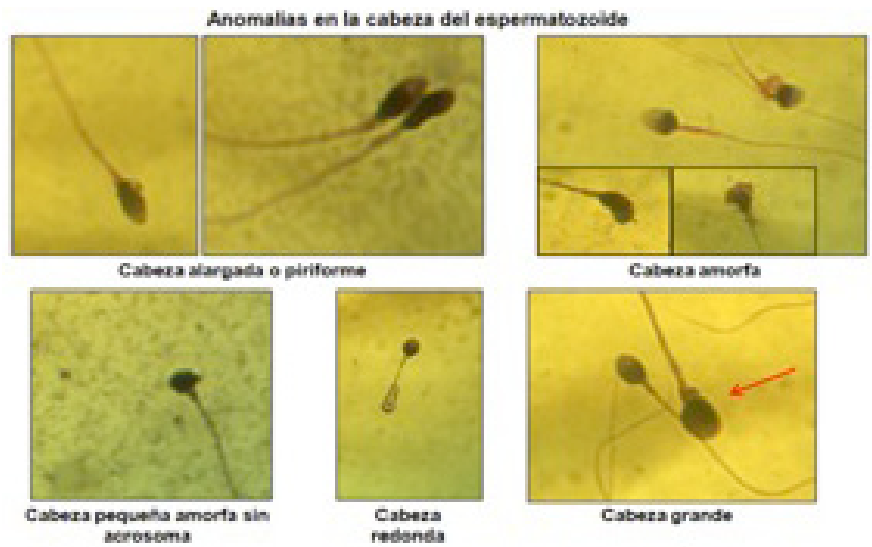


Figura 2. Anomalías de la pieza media (Pm) de espermatozoides de pacientes con infertilidad (Pm engrosa y doblada, Pm delgada o rota, Pm con residuos citoplásmicos). Tinción de papanicolaou modificada, fotografía tomada en microscopio óptico de luz a un aumento de 100x.

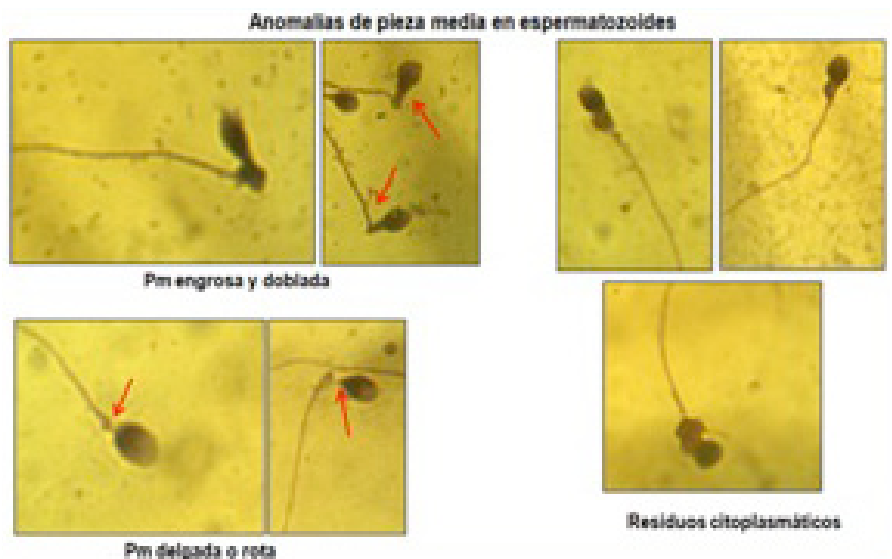
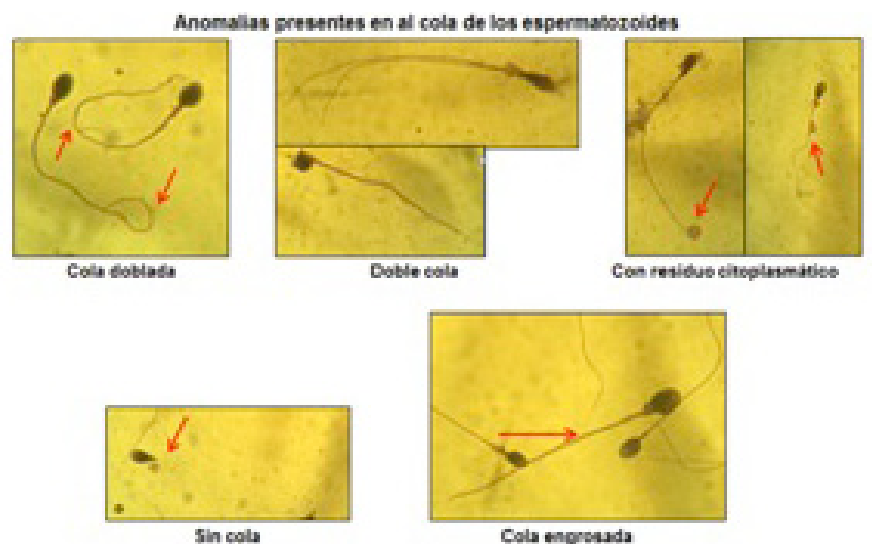
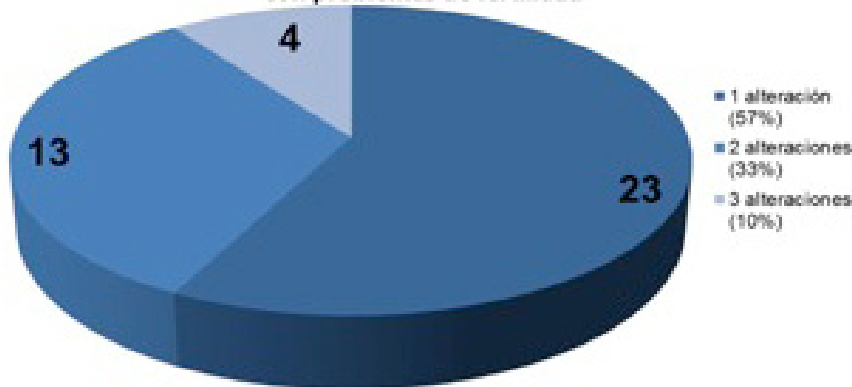


Figura 3. Anomalías en la cola de los espermatozoides de pacientes con infertilidad (cola doblada, doble cola, con residuos citoplásmicos, sin cola, cola engrosada). Tinción de papanicolaou modificada, fotografía tomada en microscopio óptico de luz a un aumento de 100x.



Presencia de dos o más alteraciones en el semen de pacientes con problemas de fertilidad



Número de pacientes respecto a al número de alteraciones que presentaron

Gráfica 4. Presencia de dos o más alteraciones en el semen de pacientes con problemas de fertilidad.

Presencia de dos o más alteraciones en pacientes diagnosticados

Del total de 40 pacientes diagnosticados con alteraciones de los parámetros seminales, 23 presentaron solamente una alteración espermática, representado el 57%, mientras que en el caso de dos alteraciones solo lo presentaron 13 pacientes, representado el 33% de la población a tratar. Por último, solamente 4 pacientes tuvieron tres parámetros seminales alterados, conformando solo el 10% (**Gráfica 4**).

Relación entre las alteraciones de los parámetros seminales alterados con la fragmentación de ADN

La evaluación básica del varón en la pareja infértil se realiza por medio del seminograma o evaluación de los parámetros seminales que nos da una rápida interpretación del estado de capacidad fecundante del varón, sin embargo, en la actualidad se ha incorporado otro parámetro que mide la alteración del

ADN en los espermatozoides, como es la fragmentación del ADN (fADN espermático). La relación entre las diferentes modalidades de las alteraciones y la fragmentación de ADN se tomó solo en aquellos pacientes que presentaron una fragmentación de ADN espermático mayor a 14% en muestras obtenidas de semen, los resultados fueron los siguientes: en la totalidad de la población de pacientes atendidos que fueron 55, la fragmentación de ADN espermático se presentó en 48 individuos representado el 87% del total de la población, para así solo dejar a 7 pacientes que no presentaron fragmentación, representado el 13% de la población en general (**Gráfica 5**). Del 87% de la población afectada por la fragmentación, el 69% de este, conformado por 38 individuos corresponde a los pacientes diagnosticados con algún tipo de alteración en los parámetros seminales. Mientras que el 18% restante con 10 individuos, corresponde a aquellos pacientes que no presentaron alteración alguna en los parámetros seminales (**Tabla 1, Gráfica 5**).

Tabla 1. Presencia de fragmentación de ADN en pacientes con problemas de infertilidad, con y sin alteraciones en los parámetros espermáticos.

| Fragmentación de ADN en población general de pacientes atendidos | | |
|--|------------------|------------|
| | No. De pacientes | Porcentaje |
| Total de pacientes atendidos | 55 | 100% |
| Total de pacientes atendidos con fragmentación | 48 | 87% |
| Pacientes con alteración y fragmentación | 38 | 69% |
| Pacientes sin alteración pero con fragmentación | 10 | 18% |
| Pacientes sin fragmentación | 7 | 13% |

Tabla 2. Fragmentación de ADN en pacientes sin alteraciones en los parámetros seminales.

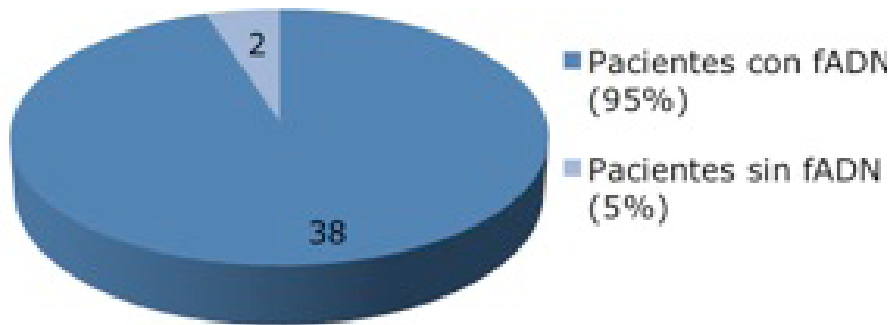
| Fragmentación de ADN en pacientes sin alteraciones | | |
|--|------------------|------------|
| | No. de pacientes | Porcentaje |
| Total de pacientes | 15 | 100% |
| Pacientes con fragmentación | 10 | 67% |
| Pacientes sin fragmentación | 5 | 33% |

Gráfica 5. Presencia de fragmentación de ADN en población general de pacientes con problemas de fertilidad.

Presencia de fragmentación de ADN en población de pacientes con problemas de fertilidad

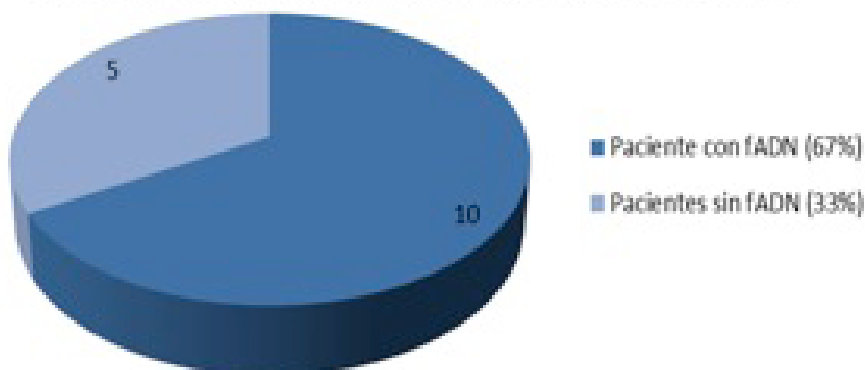


Fragmentación de ADN en pacientes con alteración



No. de pacientes afectados por niveles considerables de fragmentación

Fragmentación de ADN en pacientes sin alteraciones



No. de pacientes afectados por niveles considerables de fragmentación

Gráfico 6. Fragmentación de ADN en pacientes con alguna alteración en los parámetros seminales.

Gráfico 7. Fragmentación de ADN en pacientes sin alteraciones en los parámetros seminales.

Ahora bien, si se considera los 40 pacientes diagnosticados con algún tipo de alteración en los parámetros seminales, 38 de ellos presentaron un índice elevado de la fragmentación, correspondiendo al 95% de esta población afectada. Mientras en el caso de los 15 pacientes que presentaron normozoospermia, solo 10 presentaron un alto índice de fragmentación, representado el 67% de este grupo (**Tabla 2, Gráfico 6-7**).

La expresión de las alteraciones en el semen de pacientes diagnosticados con parámetros anormales en la calidad seminal y su relación con la fragmentación de ADN espermático se dio de la siguiente manera. De forma unitaria la oligozoospermia y astenozoospermia se presentaron solamente en un paciente, representado el 3%, así mismo, en ambas alteraciones se presentó niveles altos de fragmentación. Sin embargo, existieron casos donde no se

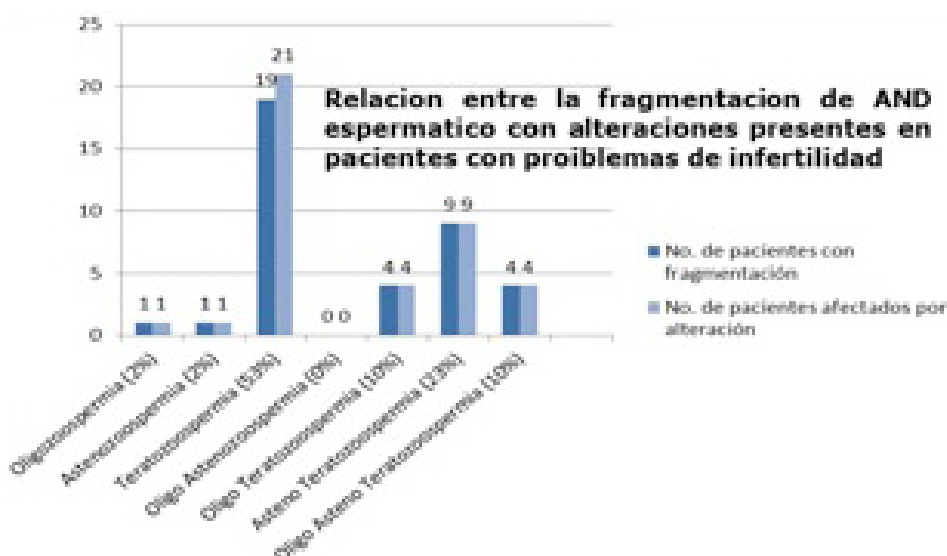
Tabla 3. Presencia de alteraciones en pacientes diagnosticados con alguna anomalía en los parámetros seminales y su relación con la fragmentación de ADN espermático.

| Relación entre alteraciones y fragmentación de ADN espermático | | |
|--|---------------------------------|------------------------------------|
| Alteraciones o conjunto de ellas | No. de pacientes con alteración | No. de pacientes con fragmentación |
| Oligozoospermia (2%) | 1 | 1 |
| Astenozoospermia (2%) | 1 | 1 |
| Teratozoospermia (53%) | 21 | 19 |
| Oligo Astenozoospermia (0%) | 0 | 0 |
| Oligo Teratozoospermia (10%) | 4 | 4 |
| Asteno Teratozoospermia (23%) | 9 | 9 |
| Oligo Asteno Teratozoospermia (10%) | 4 | 4 |

presentaron individuos con algún tipo específico de alteraciones como en el caso de la oligo astenozoospermia (concentración y movilidad afectadas). Por el contrario en el caso de la teratozoospermia, se presentó el número más elevado de pacientes con 21 individuos, representado el 54%, y dentro de estos, 19 fueron diagnosticados con altos niveles de fragmentación. En seguida tenemos la asteno teratozoospermia (movilidad y morfología afectadas) con un total de 9 pacientes, representando el

23% de la población, siendo estos pacientes diagnosticados con un alto índice de fragmentación. Finalmente, en los casos de oligo teratozoospermia (concentración y morfología afectadas) y oligo asteno teratozoospermia (concentración, movilidad y morfología afectadas) presentaron 4 individuos, representado el 10% cada uno de ellos, cabe mencionar que todos los pacientes con este conjunto de alteraciones presentaron un índice considerable de fragmentación (**Tabla 3, Gráfica 8, Figura 4**).

Gráfica 8. Presencia y conjunto de alteraciones en pacientes diagnosticados con alguna anomalía en los parámetros seminales y su relación con la fragmentación de ADN espermático.



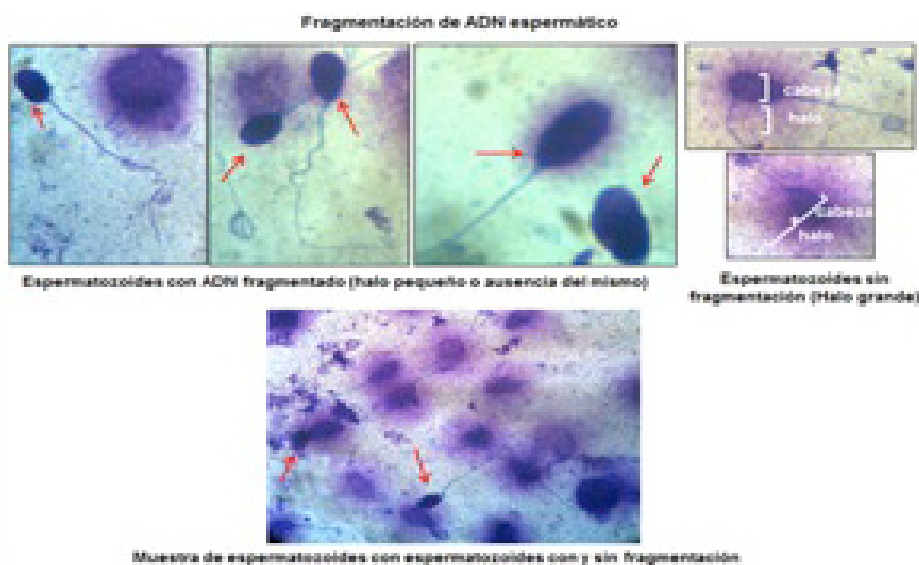


Figura 4. Fragmentación de ADN espermático. En la imagen se muestran las diferencias observadas entre espermatozoides con ADN íntegro y ADN fragmentado (flechas rojas), fotografía tomada en microscopio de luz a 100 X con aceite de inmersión).

Relación de las alteraciones y los índices más altos en fragmentación de ADN espermático.

La alteración que presentó el nivel más elevado de fragmentación fue la astenoteratozoospermia con un índice de fragmentación del 88%, seguido de la oligo teratozoospermia y la teratozoospermia con un 87% y 86% de fragmentación de ADN espermático, respectivamente. Enseguida se posiciona la normozoospermia con dos casos que presentaron un 85% de fragmentación y por último se encuentra con un 80% de fragmentación la oligozoospermia (**Tabla 4, Gráfica 9**).

Discusión

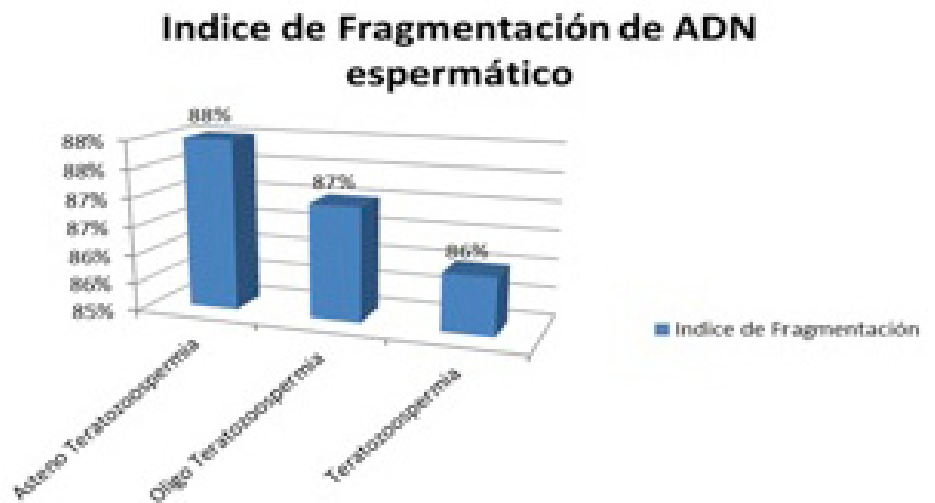
La infertilidad es un problema de salud que afecta al 15% de la población en edad reproductiva, por lo que en el presente estudio se analizaron los parámetros seminales y el estado de la integridad del ADN espermático en varones con problemas de infertilidad, así como la tendencia actual de la incidencia en nuestro Estado.

Los resultados de este estudio, muestran que la edad de las parejas influye considerablemente sobre la posibilidad de concebir hijos, como lo sostiene

Tabla 4. Alteraciones que presentaron los niveles más altos en fragmentación de ADN espermático.

| Alteraciones con niveles más altos de fragmentación de ADN espermático | | |
|--|--------------|-------------------------|
| Alteración | No. De casos | Índice de Fragmentación |
| Astenoteratozoospermia | 1 | 88% |
| Oligo Teratozoospermia | 1 | 87% |
| Teratozoospermia | 1 | 86% |
| Normozoospermia | 2 | 85% |
| Oligozoospermia | 1 | 80% |

Gráfica 9. Alteraciones que presentaron los índices más altos de fragmentación de ADN espermático.



Kidd et al. [29], quienes remarcan en un estudio retrospectivo que la fertilidad del hombre realmente se ve influida por la edad, reduciéndose el margen de embarazo considerablemente. Se observó que la población mayormente afectada es aquella que se encuentra entre las edades de los 31 a los 40 años, que representa el 59% de la población del estudio, con una tendencia todavía mayor entre los 31 y 35 años, esto se respalda con las aportaciones de Dunson et al. [14], en donde muestran como la edad afecta la fertilidad en el hombre a partir de los 30 años de edad. Mientras que otros estudios sostienen que la calidad seminal y capacidad fecundante del varón disminuye a partir de los 34 años de edad, denotándose más remarcado a partir de los 40 [30].

Se observa que a partir de los 30 años con el deterioro gradual de la morfología testicular y la alteración de los parámetros seminales, la calidad fecundante del varón disminuye. Además, se conoce que a mayor edad de los padres, aumenta la probabilidad de sufrir abortos, así como también se puede ver comprometida la salud del hijo por la alta incidencia

de portar algún tipo de enfermedad o síndrome ocasionado por los errores producidos durante las meiosis que se lleva durante la maduración de las células germinales [15, 31].

Sin embargo, en este trabajo las parejas jóvenes (<30 años) no quedaron fuera del estudio, con un aumento de casos de infertilidad en parejas cada vez más jóvenes, posiblemente, esto es debido a que en la actualidad, los cambios socioeconómicos, el estilo de vida, el medio ambiente, etc., son factores que han influido no solo en la calidad de vida de los seres humanos, sino también en su capacidad fecundante. Como es el caso reportado por Rubes et al. [32], quienes demuestran cómo una población joven (18 años) de varones con hábitos de fumar, se ve mayormente afectada en algunos parámetros seminales, así como la presencia de una tasa mayor de aneuploidías en los espermatozoides en comparación con un grupo de la misma edad, sin el hábito de fumar. Un factor que predispone a la infertilidad es aquel que está relacionado con la obesidad. La obesidad tiene efectos negativos en la fertilidad tanto en el hombre como en la mujer, en el hombre se conoce

que la obesidad causa niveles bajo de testosterona acarreado otros problemas como una mala espermatogénesis, así como la disfunción eréctil [33]. México es considerado como el país número uno en obesidad en el mundo de acuerdo a la Organización de las Naciones Unidas para la alimentación y la agricultura, es probable que un número significativo de la población mexicana padezca en algún momento de su vida, algún problema relacionado con la fertilidad [34].

Otro factor ambiental que interviene en la vida reproductiva de los seres humanos, es el reportado por Naha et al. [35], quienes muestran que existe un deterioro en la morfología, conteo y movilidad normal de los espermatozoides por exposición al plomo, visto en trabajadores de una fábrica de baterías. Esto nos dice que es posible, que la existencia de algún factor medioambiental relacionado con nuestro entorno, este provocando la incidencia en casos de parejas con problemas de infertilidad.

Con respecto a la evaluación de los parámetros seminales, los resultados obtenidos muestran una mayor frecuencia en la alteración morfológica de los espermatozoides, siendo este un parámetro muy importante sobre las tasas de fertilidad, registrándose hasta el 92% de la población del estudio afectada. Resultados similares fueron encontrados por Morelli et al. [19], quienes reportaron que la mayor parte de una población fue afectada por la teratozoospermia, hasta el 70.8%. Caso contrario fue con las modalidades de alteraciones espermáticas, donde Morelli et al. y otros autores como Tapia y Rojas [19, 21] reportan a la oligoastenoteratozoospermia como la alteración más frecuente, mientras que en el presente estudio la oligoastenoteratozoospermia se presentó entre las modalidades de menor frecuencia, así dejando en primer lugar a la astenoteratozoospermia y la teratozoospermia, como las modalidades con el mayor número de casos en pacientes afectados en nuestro estudio. Independien-

temente, de las distintas modalidades de alteración espermática, podemos concluir, que la morfología espermática se encuentra como la alteración más frecuente en gran parte de los estudios de infertilidad en varones, pudiéndose proponer que la morfología espermática es un parámetro susceptible a cambios o alteraciones.

En el presente estudio se obtuvo, que la presencia de una sola alteración es más frecuente que en el caso de dos o tres, siendo muy escasos los casos donde se reportaron con más de dos parámetros seminales afectados, esto se apoya con los resultados de Morelli et al. [19], quienes obtuvieron la misma tendencia por número de alteraciones, caso contrario es el de Tapia y Rojas [21], quienes obtuvieron como resultado, que la oligoastenoteratozoospermia se presentó en la mayoría de los casos, representado los tres parámetros afectados.

En este estudio se muestra que la fADN espermático está asociada con parejas que sufren de infertilidad, siendo que el 87% del total de la población diagnosticada presentó un índice de fADN espermático considerable, esto coincide con Zini et al. [36], quienes demostraron que existe un mayor rango de fADN espermático y ADN desnaturalizado en aquellos pacientes que presentan infertilidad con aquellos varones fértiles que se tomaron como control en el estudio, atribuyendo así, que la integridad del ADN espermático en varones con infertilidad está altamente comprometida.

Los resultados en el estudio muestran una tendencia mayor entre la fragmentación de ADN espermático y la presencia de alteraciones de los parámetros seminales, siendo que el 95% del grupo de pacientes afectados por algún tipo de alteración presentó un índice moderado (>14-30%) o severo (>30%) de fADN espermático, mientras que el grupo que no presentó alteración alguna en los parámetros seminales solo se vio afectado el 67%. Aportaciones

similares fueron realizadas por Tandara et al. [37], quienes tomando en cuenta un DFI espermático mayor a 30%, encontraron una relación entre la fADN y una valoración menor en los estándares de los parámetros seminales.

En nuestro estudio todos los parámetros seminales tuvieron una relación con la fADN espermático. Aunque en el caso de la presencia de formas anormales de espermatozoides (teratozoospermia), se tuvo una relación mayor con los niveles altos de fADN espermático, lo que coincide con los resultados obtenidos por Mehdi et al. [38], que muestran una mayor incidencia en niveles altos en el DFI espermático en muestras obtenidas con Teratozoospermia diagnosticada al compararlas con muestras de pacientes con normozoospermia y astenozoospermia.

Conclusiones

En la actualidad no se tiene bien claro si las alteraciones en los parámetros comprendidos en la evaluación del semen (concentración, movilidad y morfología) tienen una relación estrecha con el daño genético. El presente estudio muestra una relación entre la alteración de los parámetros evaluados en el semen con el daño al ADN espermático.

El presente estudio señala un rango amplio en la infertilidad en cuanto a la edad de 21 a 53 años, donde la teratozoospermia en sus diferentes modalidades fue la alteración más frecuente, con un parámetro seminal afectado del 92%. Así mismo, todas las alteraciones espermáticas presentaron fADN espermático.

Aún falta un gran número de parámetros, factores y causas a investigar, que nos permitan contribuir en el conocimiento que complementa el entendimiento de esta afección, para que se den nuevas altera-

tivas terapéuticas por las cuales se pueda abordar este padecimiento que afecta en gran medida la fertilidad del varón.

Referencias

1. Vite, VJA., Ortiz, NDA., Hernández, MI., Tovar, RJM. Análisis epidemiológico de la infertilidad en una población mexicana. *Ginecol y Obstet Mex.* 2005; 73: 360-364.
2. Abhijit, NM., Pattan, SR., Dighe, NS., Kuchekar, BS., Parjane, SK., Gaware, VM., Deithankar, AS. Female infertility-causes and their diagnostic tests: A review. *IJPRD* 2010; 8: s/n p.
3. World Health Organization (WHO). WHO laboratory manual for the Examination and processing of human sperm. 5a ed. WHO PRESS. 2010; 271p.
4. Jonge, C. Semen Analysis: looking for an upgrade in class. *Fertility and Sterility* 2012; 97(2): 260-266.
5. Makar, S., Toth, TL. The evaluation of Infertility. *Am J Clin Patho.* 2002; 117: 95-103.
6. Alanis, FJ., Pérez, RMA. Histeroscopia en infertilidad. Diagnóstico y tratamiento. *Ginecol Obstet Mex.* 2008; 76 (11): 679-684.
7. Roupa, Z., Polikandrioti, M., Sotiropoulou, P., Faros, E., Koulouri, A., Wozniak, G., Gourni, M. Causes of infertility in women at reproductive age. *HSJ* 2009; 3 (2): 80-87.
8. Rosas, MF. Infertilidad masculina. Causas, diagnóstico y tratamiento. *OFFARM.* 2007; 26 (7): 70-75.
9. Adelman, MM., Cahill, EM. Atlas of Sperm Morphology. 1a ed. Chicago: ASCP. 1989; 123p.
10. Brugo-Olmeda, S., Chilik, C., Kopelman, S. Definición y causas de infertilidad. *Revista Colombiana de Obstetricia y Ginecología* 2003; 54 (4): 227-248.
11. Elder, K., Dale, B. *In-Vitro* Fertilization. 3a ed. New York: Cambridge University Press. 2011; 277p.
12. Tapia, SR. Una visión actual de la infertilidad masculina. *Rev Mex Reprod.* 2012; 4 (3): 103-109.
13. Macaluso, M., Wright-Sharp, TJ., Chandra, A., Johnson, R., Satterwhite, CL. et al. A public health focus on infertility prevention, detection, and management. *Fertility and Sterility* 2008; 93 (1): 16e 1-10.
14. Dunson, DB., Baird, DD., Colombo, B. Increased Infertility with Age in men and women. *American College of Obstetricians and Gynecologists* 2004; 103 (1): 51-56.
15. Kühnert, B., Nieschlag, E. Reproductive functions of the ageing male. *Human Reproduction Update* 2004; 10 (4): 327-339.
16. American Society for Reproductive Medicine. Age-Related fertility decline: a committee opinion. *Fertility and Sterility* 2008; 90 (3): 154-155.
17. Cocuzza, M., Athayde, KS., Agarwal, A., Sharma, R., Pagani, R., Cucon, Am., Srougi, M., Hallak, J. Age-Related increase of Reactive Oxygen Species in neat semen in healthy fertile men. *J. Urology* 2008; 71 (3): 490-494.

18. Kruger, TF., Acosta, AA., Simmons, KF., Swanson, RJ., Matta, JF., Oehninger, S. Predictive value of abnormal sperm morphology in vitro fertilization. *Fertility and Sterility* 1988; 49 (11): 112-117.
19. Morelli, SS., Seungdamrong, A., McCulloh, DH., McGovern, PG. Abnormal sperm count and motility on semen analysis are not sufficiently predictive of abnormal Kruger morphology. *Fertility and Sterility* 2010; 94 (7): 2882-2884.
20. Kruger, TF., Franken, DR. *Atlas of Human Sperm Morphology Evaluation*. 1a ed. Tygerbeg: Taylor & Francis. 2004; 83p.
21. Tapia, SR., Rojas, RJ. *Semiología del análisis de semen*. El colegio Mexicano de Urología A.C. 2003; 17 (2): 48-52.
22. Remohí, J., Cobo, A., Romero, J., de los Santos, MJ., Pellicer, A. *Manual práctico de esterilidad y reproducción humana: Laboratorio de reproducción asistida*. 3a ed. Madrid: McGraw-hill Interamericana. 2008; 378p.
23. Muriel, L., Garrido, N., Fernández, JL., Remohí, J., Pellicer, A., Santos, MJ., Meseguer, M. Value of the fragmentation level, as measured by the sperm chromatin dispersion test, in the outcome of in vitro fertilization and intracytoplasmic sperm injection. *Fertility and Sterility* 2006; 85 (2): 371-382.
24. Sakkas, D., Álvarez, JG. Fragmentación del ADN espermático: mecanismos de origen, repercusión en los resultados en los resultados reproductivos y análisis. *Revista Mexicana de Medicina de la Reproducción* 2011; 3(4): 160-175.
25. Agarwal, A., Allamaneni, SSR. Alteraciones de la cromatina espermática en la etiopatogenia de la infertilidad masculina. *Rev Int Androl*. 2005; 3 (1): 31-37.
26. Benchaib, M., Lornage, J., Mazoyer, C., Leujeune, H., Salle, B. Sperm deoxyribonucleic acid fragmentation as a prognostic indicator of assisted reproductive technology outcome. *Fertility and Sterility* 2007; 87 (1): 93-100.
27. Greco, E., Iacobelli, M., Rienzi, L., Ubaldi, F., Ferrero, S., Tesarik, J. Reduction of the Incidence of Sperm DNA Fragmentation by Oral Antioxidant Treatment. *Journal of Andrology* 2005; 26 (3): 349-353.
28. Cortés-Gutiérrez, El., Daula-Rodríguez, MI., López-Fernández, C., Fernández, JL., Gosálvez, J. Evaluación del daño en el DNA espermático. *Actas Urol Esp*. 2007; 31 (2): 120-131.
29. Kidd, SA., Eskenazi, B., Wyrobek, AJ. Effects of male age on semen quality and fertility: a review of the literature. *Fertility and Sterility* 2001; 75 (2): 237-48.
30. Stone, BA., Alex, A., Werlin, LB., Marrs, RP. Age thresholds for changes in semen parameters in men. *Fertility and Sterility* 2013; 100 (4): 952-8.
31. Mintzioti, G., Lambrinoudaki, I., Kolibionakis, EM., Ceausu, I., Depypere, H., Erel, CT., Pérez-López, FR. et al. EMAS position statement: Late parenthood. *Maturitas* 2013; 76 (2): 200-204.
32. Rubes, J., Lowe, X., Moore, D., Perreault, S., Slott, V. et al. Smoking cigarettes is associated with increased sperm disomy in teenage men. *Fertility and Sterility* 1998; 70 (4): 715-723.
33. Pasquali, R., Patton, L., Gambineri, A. Obesity and infertility. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2007; 14 (6): 482-487.
34. Organización de las Naciones Unidas para la alimentación y la agricultura (FAO). Disponible en: <http://www.fao.org/docrep/018/i3300e/i3300e.pdf>. [Consultado 5 de junio de 2013].
35. Naha, N., Bhar, RB., Mukherjee, A., Chowdhury, AR. Structural alterations of spermatozoa in the persons employed in lead acid battery factory. *Indian J Physiol Pharmacol*. 2005; 49 (2): 153-162.
36. Zini, A., Bielecki, R., Phang, D., Zenzes, MT. Correlation between two markers of sperm DNA integrity, DNA desnaturation and DNA fragmentation, in fertile and infertile men. *Fertility and Sterility* 2001; 75 (4): 674-677.
37. Tandara, M., Bajic, A., Tandara, L., Šunj, M., Jurišić, Z., Jukic, M. Correlation between proportions of sperm with DNA fragmentation assessed by halosperm test and values of standard quality parameters of semen and possible impacts on embryo quality. *Idrav Vestn*. 2013; 82: 298-307.
38. Mehdi, M., Khantouche, L., Ajna, M., Saad, A. Detection of DNA fragmentation in human spermatozoa: correlation with semen parameters. *Andrologia* 2009; 41 (6): 383-386.

Opina sobre este artículo:



<http://medicalia.org.es/>

Los médicos disponen de una red social para intercambiar experiencias clínicas, comentar casos y compartir conocimiento. También proporciona acceso gratuito a numerosas publicaciones. **¡Únase ahora!**

Publish with iMedPub

<http://www.imedpub.com>

- ✓ Es una revista en español de libre acceso.
- ✓ Publica artículos originales, casos clínicos, revisiones e imágenes de interés sobre todas las áreas de medicina.

Archivos de Medicina

Se hace bilingüe.

Para la versión en inglés los autores podrán elegir entre publicar en Archives of Medicine:

<http://www.archivesofmedicine.com>

o International Archives of Medicine:
<http://www.intarchmed.com>