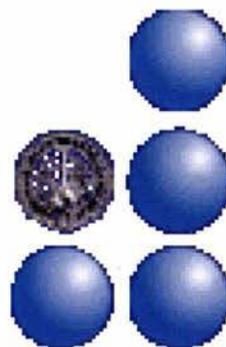


11204



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

---

---

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

**INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN**  
**SALVADOR ZUBIRÁN**

**ASOCIACIÓN DE LAS**  
**ALTERACIONES EN LA ESPERMATOBIOSCOPIA**  
**DIRECTA Y LA INFECCIÓN URETRAL POR**  
*Chlamydia trachomatis Y Mycoplasma hominis*

**“TESIS DE POSTGRADO PARA OBTENER EL DIPLOMA COMO**  
**ESPECIALISTA EN BIOLOGÍA DE LA REPRODUCCIÓN”**  
**“PRESENTA”**

**Dr. Juan Carlos Falcón Martínez**

**Asesores:**

**Dr. Fernando Larrea Gallo**  
**Dr. Alberto Vielma Valdez**

**México, D.F., febrero, 2005**



Universidad Nacional  
Autónoma de México



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

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

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

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

**INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MEDICAS Y NUTRICION  
SALVADOR ZUBIRAN**

**TRABAJO DE TESIS**

**ASOCIACIÓN DE LAS ALTERACIONES EN LA  
ESPERMATOBIOSCOPIA DIRECTA Y LA INFECCIÓN  
URETRAL POR *Chlamydia trachomatis* y *Mycoplasma hominis***

**“PRESENTA”**

**Dr. Juan Carlos Falcón Martínez**



**INCMNSZ**  
INSTITUTO NACIONAL  
DE CIENCIAS MEDICAS Y NUTRICION  
"DR. SALVADOR ZUBIRAN"  
DIRECCION DE ENSEÑANZA  
México, D.F.

A handwritten signature in black ink, appearing to read "Luis Federico Uscanga", is written over the official stamp area.

**Dr. Luis Federico Uscanga**  
Director de Enseñanza

A handwritten signature in black ink, appearing to read "Fernando Larrea", is written over the official stamp area.

**Dr. Fernando Larrea**  
Profesor Titular del Curso en Biología de  
la Reproducción Humana  
Tutor de Tesis

## **AGRADECIMIENTOS**

### **A DIOS**

*Por la salud y la fortuna que me ha prodigado*

### **A mis padres Eloisa y José**

*Mamá gracias por tu infinito amor, tus enseñanzas llenas de valor y tenacidad. A ti padre mi recuerdo eterno.*

### **A Martha**

*Por tu amor incondicional y por la inmensa felicidad que brindas a mi vida, que Dios nos permita formar la familia que tanto anhelamos.*

### **A mi hermano Javier**

*Por tu incondicional apoyo y tu amor a prueba de cualquier adversidad, Dios bendiga a tu preciosa familia.*

### **A mis maestros**

*Por formarme como persona y como médico, por su ejemplo de calidad, profesionalismo, entrega y amor a la ciencia.*

### **A mis pacientes**

*Que son la motivación de mi trabajo y fuente inagotable de enseñanza.*

### **A mis amigos**

*Por estar conmigo en presencia o en espíritu.*

**ESTA TESIS NO SALE  
DE LA BIBLIOTECA**

# ÍNDICE

| <b>CAPÍTULO</b>                             | <b>PÁGINA</b> |
|---|---------------|
| <b>1. ANTECEDENTES.....</b>                 | <b>1</b>      |
| a. Introducción                             |               |
| b. Causas pre testiculares de infertilidad  |               |
| c. Causas testiculares de infertilidad      |               |
| d. Causas post testiculares de infertilidad |               |
| e. Evaluación de la infertilidad            |               |
| <b>2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....</b>   | <b>13</b>     |
| <b>3. JUSTIFICACIÓN.....</b>                | <b>16</b>     |
| <b>4. OBJETIVOS.....</b>                    | <b>17</b>     |
| <b>5. METODOLOGÍA.....</b>                  | <b>17</b>     |
| a. Diseño del estudio                       |               |
| b. Descripción del estudio                  |               |
| i. Criterios de inclusión                   |               |
| ii. Criterios de exclusión                  |               |
| iii. Criterios de eliminación               |               |
| iv. Pregunta de investigación               |               |
| v. Hipótesis de trabajo                     |               |
| vi. Definición de variables                 |               |
| 1. Variables independientes                 |               |
| 2. Variables dependientes                   |               |
| vii. Medición del evento                    |               |
| viii. Estandarización de procesos           |               |
| c. Análisis estadístico                     |               |
| <b>6. RESULTADOS.....</b>                   | <b>20</b>     |
| <b>7. DISCUSIÓN.....</b>                    | <b>35</b>     |
| <b>8. CONCLUSIONES.....</b>                 | <b>36</b>     |
| <b>9. BIBLIOGRAFÍA.....</b>                 | <b>37</b>     |

## 1. ANTECEDENTES

### a. Introducción

La infertilidad afecta al 15% de las parejas y constituye un problema de salud que va en aumento. Se estima que en Estados Unidos (USA) 6 millones de parejas son infértiles. En la mayoría de los casos la mujer es quien contacta al médico y a través de ella se obtienen muestras de semen y cultivos para análisis en el varón.<sup>1</sup> De las parejas afectadas casi el 50% tienen involucrado al factor masculino y cerca del 30% es el origen exclusivo de la infertilidad. El factor masculino es frecuentemente poco considerado para el diagnóstico y por lo tanto no recibe el tratamiento adecuado.<sup>2</sup>

El momento de iniciar dicha evaluación frecuentemente resulta en controversia, debido a que un significativo número de parejas presentan tensión emocional después de sólo unos cuantos meses sin conseguir embarazo. En la mayoría de los casos las parejas acuden a su evaluación después de un largo periodo de intentos fallidos de embarazo y llegan al estudio en edades avanzadas, lo que conlleva a la menor probabilidad de éxito en los tratamientos. Convencionalmente, se considera un periodo de 1 año con vida sexual activa, regular y sin métodos anticonceptivos, la justificación para iniciar el estudio de infertilidad en la pareja.

Después de una valoración inicial del factor masculino, en forma rápida, no invasiva y costo efectiva, pueden ser indicados estudios más específicos. En la última década los avances en el conocimiento de la fisiopatología, de las asociaciones causales y el progreso científico y tecnológico, han permitido al especialista definir con mayor precisión los criterios de anormalidad en el varón. Una causa subyacente puede ser identificada en un alto porcentaje de los casos y subsecuentemente tratada, lo que permite lograr el embarazo sin acudir a técnicas reproductivas costosas e innecesarias.<sup>1</sup>

Una vez identificadas las anormalidades en los parámetros seminales, las alternativas de tratamiento varían en forma importante dependiendo de los deseos de la pareja afectada, los recursos disponibles y el patrón de referencia de los casos que pudiera llevar a centros de segundo o tercer nivel de atención. Las normatividades en el área consideran que los tratamientos más eficaces y de menor costo pueden ser proporcionados solo después de una evaluación completa de la pareja. Cabe mencionar que sólo en el 1.3% de los hombres infértiles se pueden identificar problemas médicos asociados y significativos, no solamente para la infertilidad, sino también para otras esferas de la salud.<sup>3</sup>

La infertilidad es un problema de pareja. El éxito en la concepción depende de muchos eventos nada simples que incluyen a la satisfacción sexual, función eyaculatoria, coordinación apropiada en tiempo con la ovulación, así como una compleja lista de interacciones entre los conductos reproductores femeninos y masculinos. Por lo que la evaluación de ambos sujetos es crítica y debe proceder en forma simultánea.<sup>1</sup>

## **b. Causas pretesticulares de infertilidad**

- i. **Endocrinopatías:** El eje hipotálamo – hipófisis – gónada (HHG) es un complejo sistema integrador necesario para la reproducción normal. El hipotálamo es el centro del eje reproductivo al cual llegan señales aferentes dentro del cerebro y en forma de esteroides y hormonas proteínicas de las glándulas suprarrenales y gónadas. Libera, entre otras, a la hormona liberadora de gonadotropinas (Gn-RH) del núcleo preóptico y arcuato como resultado final de su función integradora. La Gn-Rh se secreta en forma pulsátil y por medio del sistema porta hipofisiario alcanza la hipófisis anterior, en donde estimula la secreción de la hormona luteinizante (LH) y folículo estimulante (FSH). La liberación de LH es modulada por los andrógenos por medio de mecanismos de retroalimentación negativa a nivel hipofisiario e hipotalámico. La liberación de FSH está regulada de manera negativa por la inhibina y la positiva por la activina producidas en las células de Sertoli en el testículo. En este órgano, la LH estimula la producción de testosterona en las células de Leydig; de cualquier forma la FSH es crucial en el inicio y mantenimiento de la espermatogénesis. Ambas gonadotropinas (LH y FSH) son necesarias para la normalidad cuantitativa espermática. Los procesos de retroalimentación en el eje son esenciales en la función gonadal normal y ocurren a múltiples niveles, lo que permite una precisa regulación de la actividad hormonal. Cualquier anomalía en el eje HHG tiene el potencial de impactar negativamente en la fertilidad. En general las alteraciones endócrinas en la infertilidad masculina pueden ser inicialmente evaluadas mediante determinaciones de LH, FSH, prolactina (Prl) y estradiol (E2).<sup>1</sup>
- ii. **Endocrinopatías genéticas:** Éstas aún poco frecuentes afectan considerablemente la fertilidad en el hombre. Son causadas por deleciones, mutaciones o polimorfismos, en los que están involucrados genes específicos que participan en la regulación endócrina o humoral del desarrollo y función sexual.

Las alteraciones de la producción o secreción de Gn-RH ocasionan concentraciones anormalmente bajas en suero de LH y FSH sin una causa anatómica y son genéricamente conocidas como hipogonadismos hipogonadotrópicos,<sup>4</sup> que ocasionan concentraciones bajas de andrógenos y falla en la espermatogénesis.

El síndrome de Kallmann es una alteración ligada al X en infertilidad masculina y ocurre en aproximadamente 1 en 10,000 a 60,000 nacidos vivos.<sup>5</sup> Una mutación inhibitoria en el gen Kal (Xp22.3) resulta en una deficiencia en la secreción de Gn-RH hipotalámica.<sup>6</sup> Estos pacientes característicamente presentan talla alta y anosmia. Debido a la falta de estimulación en los testículos por FSH y LH, la espermatogénesis está ausente, así como la producción de testosterona, con testículos de tamaño prepuberal firmes y pene pequeño. Presentan también asimetría craneofacial, paladar hendido, criptorquidismo. La fertilidad en estos pacientes puede ser lograda con el reemplazo a base de hormona gonadotropina coriónica humana (GCH) y FSH.<sup>1</sup>

Otros defectos en la secreción de Gn-RH o en su receptor que condicionan hipogonadismo hipogonadotrópico pueden ser tratados con terapia de sustitución, como se muestra en la tabla 1.

**Tabla 1. Alteraciones genéticas que condicionan infertilidad masculina y su tratamiento**

| <b>Alteración</b>  | <b>Causa</b>   | <b>Tratamiento</b>  |
|--|--|---|
| <b><i>Secreción Gn-RH</i></b>  |  |   |
| Síndrome de Kallman  | Mutación en gen <i>Kal</i> (Xp22.3) resulta en secreción ↓GnRH                         | reemplazo de FSH y HGC  |
| Defectos del receptor GnRH   | Defectos en proteína-G para GnRH   | reemplazo de FSH u HGC  |
| Secreción ↓GnRH  | Mutación en el gen Convertasa-1 ( <i>PCI</i> )   | reemplazo de FSH y HGC  |
| Síndrome de Prader-Willi   | Mutación en 15q11q13   | reemplazo de FSH y HGC  |
| <b><i>Alteraciones de la función de LH y FSH</i></b>   | Defectos en estructura o defectos del receptor a LH o FSH                              | reemplazo de FSH y HGC sin alteración estructural en LH o FSH           |
| <b><i>Alteraciones de la función de andrógenos</i></b>   |  |   |
| Hiperplasia suprarrenal congénita  | Mutación en genes de enzimas esteroideogénicas   | reemplazo de corticoesteroides, mineralocorticoesteroides, o andrógenos |
| Insensibilidad a andrógenos (Síndrome de Reifenstein, feminización testicular, Síndrome de Lub, Síndrome de Rosewater) | Mutaciones en gen del receptor a andrógenos  | Pueden ser candidatos a TESE-IVF-ICSI                                   |
| Síndrome de Kennedy  | Expansión de poliglutaminas en el dominio de transactivación del receptor a andrógenos |   |
| Deficiencia 5 $\alpha$ -reductasa  | Mutación en el gen de 5 $\alpha$ -reductasa  |   |

*Abreviaturas:* FSH, hormona foliculo estimulante; Gn-RH, hormona liberadora de gonadotropinas; HGC, hormona gonadotropina coriónica humana; ICSI, inyección intracitoplasmática de esperma; IVF, fertilización *in vitro*; LH, hormona luteinizante; TESE, extracción testicular de esperma. Datos.<sup>7 8 9 10 11 12 13 14 15</sup>

- iii. **Endocrinopatías no genéticas:** El crecimiento adenomatoso de la hipófisis es una condición poco común, pero causal de infertilidad masculina. Interfiere con la liberación de gonadotropinas por compresión del sistema porta o por disminución de la secreción de FSH y LH.

La hiperprolactinemia asociada a adenomas hipofisarios interfiere con la liberación pulsátil de Gn-RH y puede causar hipogonadismo con la subsecuente infertilidad. La administración de inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina es causa iatrógena de hiperprolactinemia.

La administración de andrógenos causa supresión de la producción de testosterona endógena. El uso de esteroides anabólicos resulta en retroalimentación negativa a nivel hipotalámico e hipofisario disminuyendo la liberación de LH. La espermatogénesis normal requiere adecuadas concentraciones de testosterona intratesticulares; en pacientes que usan esteroides, la producción de espermatozoides puede estar significativamente reducida o nula. La extensión y reversibilidad de los efectos negativos del uso de esteroides son dependientes de la dosis y duración de la exposición. Se ha señalado que algunos casos con alteraciones en la concentración y motilidad espermática están asociados a la disminución en la relación testosterona/estradiol, casos en los que el tratamiento con inhibidores orales de aromatasas (anastrozole o letrozole) han resultado en un incremento significativo en la concentración y motilidad espermática.<sup>16</sup>

### c. Causas testiculares de infertilidad

- i. **Varicocele:** Esta condición es una causa común y se presenta en el 15% de la población general.<sup>17</sup> En hombres con infertilidad primaria la incidencia se incrementa a 40%<sup>18</sup>, y en infertilidad secundaria hasta el 45%,<sup>19</sup> por lo que es considerada como la causa mejor corregible y más frecuente de infertilidad en el hombre. Esta entidad se define como la dilatación de las venas espermáticas. Estas alteraciones, se localizan más frecuentemente en el lado izquierdo o en forma bilateral, que en el lado derecho en forma aislada y se considera que son producidas por incompetencia valvular venosa<sup>20</sup>. Existen varias teorías acerca de la patofisiología que condiciona infertilidad en estos casos. Una de ellas señala a la deficiente circulación venosa que causa disminución en el intercambio de calor en el cordón espermático, aumento en la temperatura escrotal<sup>21</sup>, siendo ésta la condición asociada con las alteraciones espermáticas<sup>22</sup>. Otra teoría consiste en que algunos metabolitos celulares podrían actuar como gonadotóxicos, siendo pobremente drenados del testículo, condicionando alteraciones en la espermatogénesis<sup>23</sup>.
- ii. **Genéticas:** Las alteraciones genéticas pueden causar subfertilidad en grado variable en el hombre. Éstas pueden estar asociadas con alteraciones en el desarrollo normal del tracto genital, con la espermatogénesis y la disminución de la capacidad de motilidad y fecundación espermática. Las anomalías pueden ser caracterizadas como alteraciones observables en el cariotipo, deleciones de

regiones en los cromosomas que regulan la espermatogénesis o mutaciones específicas.

Las anomalías en el cariotipo son más comunes en la infertilidad masculina (5.8%) que en la población general (0.5%)<sup>24</sup>. Las anomalías de los cromosomas sexuales son más comunes (4.2%) que las anomalías autosómicas (1.5%). Los defectos cromosómicos son subcategorizados como numéricos o estructurales. Las alteraciones numéricas incluyen la delección o duplicación de cromosomas completos. Las estructurales incluyen la delección, inversión, duplicación y translocación de porciones específicas de cromosomas.

El síndrome de Klinefelter (47,XXY) es la causa más común de alteración en los cromosomas sexuales, ocurriendo 30 veces más frecuentemente en hombre infértiles que acuden a valoración en clínicas especializadas<sup>25</sup>. Estos pacientes presentan severa oligozoospermia o azoospermia<sup>26</sup> y representan el 14% de todas las causas de azoospermia.<sup>27</sup> A la exploración genital se encuentran testículos pequeños y firmes, los casos con ginecomastia tienen aumento en el riesgo de cáncer de mama. El 10% de los pacientes son mosaicos (46,XY / 47,XXY) que presentan fenotipos con menor afectación. Estos pacientes son los que tienen grados variables de producción espermática, pero raramente logran paternidad natural<sup>28</sup>. Otras causas menos comunes se muestran en la tabla 2.

**Tabla 2. Anomalías en los cromosomas sexuales que condicionan infertilidad masculina**

| <b>Síndrome</b>          | <b>Cariotipo</b>                             | <b>Fenotipo</b>   |
|--------------------------|--|---|
| Klinefelter              | 46,XY/47,XXY mosaico, 47,XXY–49,XXXY         | Masculino con talla alta, testículos pequeños y firmes,       |
| Disgenesia gonadal mixta | 45,X/46,XY mosaico, posible normal 46,XY     | Masculino, femenino o ambigüedad genital.                     |
| Hombre XX                | 46,XX SRY translocación al brazo corto del X | Masculino con biopsia testicular con solo células de Sertoli. |
| Hombre XYY               | 47,XYY                                       | Masculino.  |

Las células germinales provienen del epiblasto proximal, migran a la base del alantoides y a la cresta urogenital en donde se diferencian. El gen *Fragilis*, cuya actividad es detectable en el epiblasto proximal, es considerado un gen de migración y coalescencia de las células germinales en el alantoides y su expresión está influenciada por las proteínas morfogenéticas óseas (BMP4). Al progresar la migración a la cresta urogenital, disminuye la expresión del gen *Fragilis* y continúa la del gen *Stella*, que se inicia en la base del alantoides y contribuye a

mantener el estado pluripotencial de las células germinales migratorias, silenciando la transcripción de genes somáticos. Cuando estas células llegan a su confluencia final continúan el proceso de diferenciación y aquellas que no logran confluir proceden a muerte celular programada. La inactivación de las BMP4 causa inhibición de los genes *Fragilis* y *Stella*, por lo que condicionan ausencia de células germinales.

El síndrome de ausencia de células germinales o síndrome de células de Sertoli únicas también puede ser ocasionado por una delección del brazo largo del cromosoma Y (Yq11) que incluye la región del factor de azoospermia (AZF) que controla la espermatogénesis<sup>29</sup>. Tres intervalos en la región AZF (AZFa, AZFb, AZFc) han sido identificados y en algunos hombres infértiles se han encontrado microdeleciones que involucran a estas regiones. La incidencia reportada de estas microdeleciones varía de estudio a estudio dependiendo de los criterios de selección de los pacientes, pero se estima que están presentes en un 4% de los hombres con oligozoospermia y la incidencia aumenta hasta un 18% en pacientes con azoospermia idiopática<sup>30</sup>. Algunos autores recomiendan realizar análisis citogenéticos de alta resolución y el estudio de microdeleciones del cromosoma Y en hombres con concentraciones espermáticas inferiores a 5 millones/mL.

Existen otros factores que intervienen en la migración a la cresta urogenital que han sido estudiados principalmente en el ratón, éstos son el factor de transcripción del homeobox del gen 2 (Emx2), GATA-4, Lim 1 y el Lim del homeobox 9 (Lhx9). Mutaciones en los genes para estos factores producen gónadas anormales en el ratón, aunque todavía no han sido implicadas en los síndromes de disgenesia gonadal en humanos.

Tres genes codifican proteínas de interacción que son críticas en la formación de la cresta urogenital en humanos. Los productos del gene supresor del tumor de Wilm's (WT1) que es esencial para la formación renal y gonadal. El factor esteroideogénico 1 (SF1) y el de hipoplasia suprarrenal congénita del cromosoma X (DAX 1), son proteínas esenciales en la diferenciación suprarrenal y gonadal.

El síndrome de Frasier se caracteriza por anomalías renales asociadas a síndrome nefrótico y disgenesia gonadal con estrías gonadales. Si el cariotipo es 46,XY da lugar al proceso denominado como reversión sexual, en donde el gen WT1 está involucrado en las etapas tempranas de determinación sexual. El procesamiento alternativo del producto de transcripción del gen *Wt1* puede resultar en más de 24 isoformas. Mutaciones en 2 de estas isoformas condicionan manifestaciones que demuestran su importancia en la determinación sexual en humanos. Éstas son la KTS- (delección) y KTS+ (presente). En el caso KTS(-) existe una menor producción del determinante sexual en el cromosoma Y (SRY) cuya presencia en la cresta urogenital es crítica en la diferenciación testicular, inhibe a su vez a la sustancia inhibitoria de Müllerianos, que es una hormona glucoprotéica que deriva de las células de Sertoli y causa regresión de los conductos de Müller en el hombre y su presencia es considerada como un marcador temprano de diferenciación sexual. El WT1, KTS (+) debe ser

producido antes o en sincronía con el SRY para inducir adecuadamente la diferenciación gonadal.

En el síndrome de Denys-Drash existe una mutación en WT1 fuera de la región KTS, por lo que se considera KYS (+), que afecta a las gónadas en una etapa posterior de la diferenciación, por lo que éstas presentan una menor afectación que en el síndrome de Frasier. Se produce en forma adecuada la substancia inhibitoria de Müllerianos, por lo que la regresión de estos conductos es normal, pero mantiene alteraciones en la síntesis de testosterona. El cuadro clínico incluye fenotipo predominantemente masculino, pseudo hermafroditismo en grados variables, con mayor incidencia del tumor de Wilms, nefropatía con esclerosis glomerular y mesangial que termina en trasplante renal en la segunda o tercera década de la vida.

El síndrome de WAGR se cree que ocurre por proximidad del WT1 (11p13) a la caja homeótica (PAX6) y otros 2 genes que son expresados en el cerebro embrionario. Estos pacientes presentan tumor de Wilms, aniridia, malformaciones genitourinarias y retraso mental<sup>31</sup>.

Toda pareja con alteraciones genéticas debe ser referida para diagnóstico y consejo genético antes de cualquier intervención dirigida a lograr un embarazo<sup>30</sup>.

- iii. Criptorquidia:** La incidencia de criptorquidia al año de edad es del 0.8%<sup>32</sup>. Muchos de estos hombres son subfértiles, aunque la patofisiología subyacente no ha sido establecida. Existen dos posibles mecanismos, el primero es que la localización anatómica del testículo fuera del escroto resulta en espermatogénesis anormal posiblemente asociada al incremento de la temperatura local. Estos testículos muestran túbulos seminíferos pequeños, disminución en el número de espermatogonias y engrosamiento de la membrana basal al año y medio de edad<sup>33</sup>. Si estos testículos son dejados en la localización ectópica el 69.2% de éstos presentan sólo células de Sertoli en los cortes histológicos cuando son removidos después de la pubertad<sup>34</sup>.

Los hombres con criptorquidia tienen también pobre respuesta a la estimulación con Gn-RH y concentraciones basales menores de LH y testosterona. Si se dejan sin tratamiento, el 50% a 70% de los hombres con criptorquidia unilateral presentan oligozoospermia o azoospermia y en casi todos los casos bilaterales son azoospermicos.

De los hombres en quienes se realiza orquidopexia antes de la pubertad, el 62% y 30% tienen concentraciones espermáticas mayores a 20 millones/ml para la criptorquidia unilateral y bilateral respectivamente<sup>35</sup>.

- iv. Exposición a gonadotóxicos:** Numerosas sustancias y ocupaciones laborales han sido implicadas en la disminución de la calidad seminal. Estos potenciales tóxicos son difíciles de estudiar debido a limitaciones en el tamaño de muestra de

los casos y la presencia de factores confusores de difícil control. Los efectos de estos agentes en general son reversibles si el agente es removido oportunamente.

La radiación y la quimioterapia pueden ocasionar daño permanente al y variable del epitelio germinal. En estos casos se aconseja a los pacientes acudir a centros donde se pueden almacenar muestras de semen antes de iniciar el tratamiento. Los pacientes con azoospermia post quimioterapia tienen 41% de probabilidades de encontrar espermatozoides en los testículos útiles para procedimientos de inyección intracitoplasmática de gametos (ICSI)<sup>36</sup>. Algunos de los agentes gonadotóxicos que más frecuentemente son señalados se muestran en la tabla 3<sup>48</sup>.

**Tabla 3. Agentes gonadotóxicos asociados a infertilidad en el hombre**

|                              |                                       |
|------------------------------|---------------------------------------|
| <b>Fármacos</b>              | <b>Exposición a fuentes de calor</b>  |
| Cimetidina                   | Exposición prolongada baños calientes |
| Sulfasalazina                | Trabajadores de calderas y hornos     |
| Nitrofurantoina              | <b>Radiación</b>                      |
| Esteroides anabólicos        | Terapéutica                           |
| Narcóticos                   | Plantas nucleares                     |
| Quimioterápicos              | <b>Metales pesados</b>                |
| <b>Químicos industriales</b> | Fabricantes de baterías               |
| Solventes orgánicos          | Impresores                            |
| Pesticidas                   | <b>Consumo de tabaco y marihuana</b>  |
|                              | <b>Consumo excesivo de alcohol</b>    |

#### **d. Causas post testiculares de infertilidad**

- i. Obstrucción:** La obstrucción del tracto reproductivo del varón puede ocurrir en los conductos eyaculadores, deferentes y epidídimo. El interrogatorio, la exploración física, los parámetros seminales, auxiliares de gabinete pueden identificar la localización de la obstrucción. En el caso de los conductos deferentes la obstrucción puede ser causada por cirugías inguinales o pélvicas. Las cirugías en los escrotos como la espermatocelectomía, orquidopexia o hidrocelectomía, pueden resultar en obstrucción del epidídimo, aunque también puede ser ocasionada por cuadros infecciosos frecuentes del epidídimo.

Los resultados del análisis seminal varían dependiendo del sitio de obstrucción, la obstrucción completa de los conductos eyaculadores resulta en un volumen reducido en el eyaculado, de características ácidas, fructosa negativo. En estos casos la cuantificación de testosterona y FSH son normales. Los vasogramas y el ultrasonido transrectal son un adyuvante en el diagnóstico, al identificar estructuras dilatadas, quistes, masas o calcificaciones que causen obstrucción. La toma de biopsia por aspiración con guía transrectal de las vesículas seminales

dilatadas que revela numerosos espermatozoides es evidencia de obstrucción de los conductos eyaculadores.

El hallazgo durante el ultrasonido de la agenesia o hipoplasia de las vesículas seminales en forma bilateral son confirmatorias de una entidad congénita (CBAVD). Estas se acompañan de la ausencia de conductos deferentes en forma bilateral y es parte del espectro fenotípico de la fibrosis quística presente en estado de portador en 1 de cada 25 hombres blancos<sup>37</sup>. Esta ausencia congénita de conductos deferentes es la causa más común de obstrucción del sistema de conductos extratesticulares, afectando del 1% al 2% de los hombres con infertilidad<sup>38</sup>. Los casos con obstrucción epididimal idiopática también presentan un riesgo incrementado de fibrosis quística.

- ii. **Infertilidad inmunológica:** La prevalencia de anticuerpos antiesperma se ha observado en 9% a 33% de las parejas infértiles. En 8% a 19% de estas parejas los anticuerpos están presentes en el hombre y 1% a 21% en la mujer<sup>39</sup>. Los factores de riesgo para la formación de anticuerpos antiesperma en el hombre incluyen la vasectomía, cuadros repetidos de epididimitis, aunque frecuentemente la causa es desconocida<sup>40</sup>.

Antes de la formación de espermatozoides en la pubertad se han ya instalado los mecanismos de tolerancia inmunológica a antígenos propios. De manera secundaria los espermatoцитos y los espermias maduros son aislados de las células inmunes en el compartimiento luminal de los túbulos seminíferos por las uniones ajustadas entre las células de Sertoli (barrera hemato-testicular). Se ha considerado que una posible fuga de antígenos específicos del esperma sea la causa de una tolerancia inmunológica tardía a estos antígenos, contribuyendo al desarrollo de auto anticuerpos<sup>41</sup>. Los anticuerpos antiesperma reducen la capacidad fértil, causando aglutinación de los espermatozoides y por lo tanto alterando su movilidad. La penetración espermática a través del moco cervical está también alterada<sup>42</sup>. Se han descrito alteraciones en la interacción del esperma con el ovocito, con la reacción acrosómica<sup>43</sup> y la unión del espermatozoide a la zona pelúcida.<sup>44</sup>

- iii. **Alteraciones de la eyaculación:** La eyaculación consiste en depositar coordinadamente el semen en la uretra prostática (emisión), cierre del cuello vesical, contracción de la musculatura periuretral y del piso pélvico que causa expulsión del semen a través de la uretra (eyaculado). Este proceso es dependiente del sistema nervioso central y periférico.

La emisión es controlada por neuronas del sistema simpático, originadas de la décima vértebra torácica hasta la tercera lumbar que viajan a través de los ganglios paravertebrales. La eyaculación requiere del sistema somático motor en el que intervienen raíces nerviosas de la segunda a cuarta vértebras sacras, por medio de los nervios pudendos que llegan al cuello vesical y a la musculatura del piso pélvico.

Las alteraciones de la eyaculación pueden ser ocasionadas por una emisión deficiente y eyaculación retrógrada, que a su vez pueden ser causadas por alteraciones neurológicas, anatómicas o psicológicas. La falla en la emisión o eyaculación pueden estar asociadas a lesiones en los nervios simpáticos o pélvicos durante cirugías retroperitoneales, como las de disección ganglionar en el cáncer testicular. También, algunos fármacos pueden alterar la eyaculación, como los bloqueadores alfa (eyaculación retrógrada), antidepresivos, antipsicóticos y algunos antihipertensivos<sup>45</sup>.

## e. Evaluación de la infertilidad

- i. **Valoración inicial:** La evaluación del varón en la consulta de infertilidad inicia con una detallada historia clínica y exploración física completa, dirigidas a identificar varios factores de importancia.

La historia de infertilidad provee información importante acerca del factor masculino. Si la mujer tiene antecedentes de otros embarazos con otra pareja y si el hombre nunca ha tenido paternidad con otras parejas, a pesar de tener relaciones sexuales frecuentes, sin método de anticoncepción, son indicadores de posibles alteraciones en el hombre, pero desde luego no descartan otras en la mujer. Se deben interrogar la cantidad y duración de los intentos para lograr embarazo.

En la historia sexual, el clínico debe interrogar aspectos de anticoncepción, ritmo coital, uso de lubricantes y número de parejas sexuales entre muchos otros. El uso de métodos de anticoncepción naturales por largos periodos de tiempo puede enmascarar una infertilidad subclínica de larga evolución. Un aspecto importante es el número de relaciones sexuales, idealmente cada 48 horas en el periodo cercano a la ovulación. Esta frecuencia aseguraría el tener espermatozoides viables en el tiempo crítico para la concepción. La frecuencia excesiva en las relaciones sexuales o de masturbación puede llevar a una relativa depleción del número de espermatozoides en el eyaculado<sup>46</sup>. Frecuentemente las parejas no se percatan del hecho de que los lubricantes comerciales o la saliva disminuyen la motilidad espermática en pruebas *in vitro*, aunque ya se dispone de presentaciones comerciales de lubricantes que no la afectan<sup>1</sup>.

Otra información importante incluye la historia sexual, antecedentes de infecciones genitales, uso de lubricantes durante las relaciones sexuales y desde luego los detalles pertinentes de la historia clínica concernientes a enfermedades en la infancia asociadas a orquitis<sup>47</sup>, cánceres con tratamientos a base de radioterapia o quimioterapia, falta de descenso testicular, torsiones testiculares, traumatismos en genitales y tratamientos quirúrgicos en región inguinal, vesical, escrotos, pelvis o retroperitoneales.

Cualquier enfermedad sistémica debe ser identificada, incluyendo: endocrinológicas, neurológicas, infecciosas, pulmonares, renales o hepáticas,

entre otras. La exposición a tóxicos ambientales, radiaciones, medicamentos, esteroides anabólicos, tabaco, alcohol y drogas deben ser investigados por sus potenciales efectos adversos en la producción espermática.

En general, los factores más importantes que pueden ser detectados en la historia clínica en el hombre pueden ser resumidos en la tabla 4<sup>48</sup>.

**Tabla 4. Antecedentes de importancia en infertilidad**

|   |
|---|
| Dificultad en lograr o mantener la erección         |
| Incapacidad para eyacular o disminución en la misma |
| Lesiones testiculares                               |
| Infecciones de próstata, epidídimo o testículos     |
| Parotiditis   |
| Criptorquidia                                       |

Otros antecedentes de importancia, pero menos frecuentes, incluyen a las alteraciones ya mencionadas de la determinación y diferenciación. Sexual.<sup>1</sup>

La exploración física debe considerar el habitus corporal para identificar datos de virilización apropiada, evidencia de ginecomastia; en el área genital investigar patología en pene y escrotos, particularmente hipospadias y lesiones cutáneas. La forma y el volumen testicular debe ser evaluado, este último es considerado normal cuando se encuentra entre 18 a 20 mL. Debe también ser notada la presencia de masas, induraciones, quistes o vasos anormales<sup>49</sup>. La causa más común de infertilidad es el varicocele, el cual puede ser identificado con relativa facilidad por palpación de los cordones espermáticos, con y sin maniobra de Valsalva<sup>50</sup>.

**ii. Valores de referencia de las variables del semen y su análisis:**

**Análisis del semen:** La evaluación de laboratorio en el hombre inicia con el análisis del semen, el cual provee información útil acerca de las variables contempladas por la OMS. La muestra debe ser colectada por masturbación después de un periodo de 2 a 3 días de abstinencia. Cabe mencionar que largos periodos de abstinencia tienden a disminuir la motilidad y periodos cortos resultan en bajo volumen y concentración. Con las recomendaciones de frecuencia en las relaciones sexuales de cada segundo día, este periodo de abstinencia evalúa los parámetros presentes durante los intentos naturales de concepción. Algunas de las variables consideradas por la OMS<sup>51</sup>, así como algunas de las patologías asociadas<sup>52</sup> se presentan en forma resumida en la tabla 5.

**Tabla 5. Valores de referencia para los parámetros más frecuentemente referidos en el examen del semen humano y algunas condiciones patológicas asociadas**

| Variable                         | Valor de referencia                        | Posible condición patológica  |
|----------------------------------|--|---|
| Volumen (mL)                     | ≥2 mL                                      | Disfunción en la eyaculación, hipogonadismo, mala técnica de colección de la muestra.                       |
| pH                               | ≥7.2                                       | Semen ácido: obstrucción de los conductos eyaculadores, ausencia congénita de conductos deferentes.         |
| Concentración de espermatozoides | ≥20 X 10 <sup>6</sup> / mL                 | Infección, varicocele, criptorquidia, genéticas, endocrinopatías, gonadotóxicos, obstrucción e idiopáticas. |
| Motilidad                        | ≥50% categoría (a+b)<br>≥25% categoría (a) | Infección, anticuerpos antiesperma e idiopáticas.   |
| Morfología                       | ≥30%<br>de formas normales                 | Infección, varicocele, genéticas, criptorquidia, gonadotóxicos e idiopáticas.                               |
| Vitalidad                        | ≥50%                                       | Infección, varicocele, genéticas, criptorquidia, gonadotóxicos e idiopáticas.                               |

- **Colección de la muestra:** Considera 2 a 7 días de abstinencia para disminuir la variabilidad de los resultados, obtenida por masturbación, colectada en contenedor estéril (si se realizará estudio microbiológico), libre de químicos, con boca amplia, de plástico o vidrio, con temperatura de 20 – 40 °C.
- **Proceso:** Se realizará de acuerdo al manual de laboratorio de la OMS para el examen del semen humano, dentro de las primeras 2 horas de obtenida la muestra.
  - **Evaluación macroscópica inicial:** Permitiendo la licuefacción a 37°C por 60 minutos, en el que se evalúa la apariencia, volumen, viscosidad y pH.
  - **Evaluación microscópica:** Los parámetros a evaluar son la concentración, motilidad, morfología, vitalidad, aglutinación de espermatozoides y la presencia de otros elementos celulares distintos.
- **Criterios morfológicos:** La tinción de Papanicolaou es la técnica más utilizada, ya que permite distinguir las diferentes formas. La clasificación propuesta considera las distintas regiones del espermatozoide y toma en cuenta las siguientes categorías:

- Defectos de la cabeza.
  - Defectos del cuello y pieza media.
  - Defectos de la cola.
  - Gotas citoplásmicas mayores al 50% del área de la cabeza.
- **Nomenclatura de algunas variables del semen:**
    - Normozoospermia: Eyaculado normal según los valores de referencia.
    - Oligozoospermia: Concentración de espermatozoides menor al valor de referencia.
    - Astenozoospermia: Motilidad inferior al valor de referencia.
    - Teratozoospermia: Morfología inferior al valor de referencia.
    - Oligoastenoteratozoospermia: Alteración significativa de las 3 variables (se pueden utilizar también combinaciones de sólo dos prefijos).
    - Azoospermia: Ausencia de espermatozoides en el eyaculado.
    - Aspermia: Ausencia de eyaculado.

## 2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Como se mencionó con anterioridad son diversas las publicaciones, ya sea en libros o revistas médicas, que señalan a las infecciones de transmisión sexual como causas de infertilidad en el hombre. De las cuales la infección por *Chlamydia trachomatis* (Chl) y *Mycoplasma hominis* (Mic) son algunas de las más referidas.

El efecto de las infecciones, particularmente por Chl en la fertilidad en el hombre continúa siendo controversial, sin poder establecerse hasta el momento con exactitud su importancia como factor etiológico. A este respecto existen diversas publicaciones que apoyan o no esta asociación, las cuales se resumen en la tabla 6.

La infección por Chl es considerada la infección de transmisión sexual más común en muchos países incluyendo Alemania, Australia y USA. Sólo en el año 2002 en USA fueron informados por el Centro para el Control de Enfermedades (CDC) 834,555 casos. Esta cifra constituyó más del doble de los casos de gonorrea (351,852 casos). De 1987 al 2002, la tasa de infección por este agente se incrementó de 78.5 a 455.4 casos por cada 100,000 habitantes, aunque estas cifras pueden variar de 134.9 a 850.7 por cada 100,000 habitantes según el Estado del que se trate. Si bien estas cifras representan una mayor realización de pruebas diagnósticas, así como una mejoría en el reporte de los casos, también se deben a un incremento real en las tasas de enfermedad. Se considera que la incidencia de Chl es mayor en mujeres que en hombres y esta tendencia ha sido observada en estadísticas desde 1987<sup>53</sup>.

**Tabla 6. Estudios que evaluaron la infección por *Chlamydia* y su asociación con las alteraciones espermáticas**

| <b>Autor</b>                         | <b>n</b> | <b>Sujetos</b>             | <b>Pruebas Evaluadas</b> | <b>Prevalencia Infección</b> | <b>Asociación estadística</b> |
|--------------------------------------|----------|----------------------------|--------------------------|------------------------------|-------------------------------|
| Bornman M, et al. <sup>54</sup>      | 131      | En estudio de infertilidad | ELISA<br>IFD             | 25.2%<br>26%                 | NS                            |
| Penna V, et al. <sup>55</sup>        | 102      | En estudio de infertilidad | ELISA                    | 23%                          | NS                            |
| Ochsendorf F, et al. <sup>56</sup>   | 125      | En estudio de infertilidad | ELISA<br>PCR             | 9%                           | NS                            |
| Eggert-Kruse W, et al. <sup>57</sup> | 197      | En estudio de infertilidad | ELISA                    | 18.8%                        | NS                            |
| Gdoura R, et al. <sup>67</sup>       | 92       | En estudio de infertilidad | PCR                      | 35.9%                        | NS                            |
| Vigil P, et al. <sup>72</sup>        | 284      | En estudio de infertilidad | PCR                      | 38.6%                        | NS                            |
| Diquelou J, et al. <sup>61</sup>     | 100      | En estudio de infertilidad | ELISA                    | 29%                          | p<0.0001                      |
| Zdenek V, et al. <sup>62</sup>       | 627      | Controles sanos            | IFD                      | 21.7%                        | p=0.01                        |
| Hosseinzadeh S, et al. <sup>70</sup> | 642      | En estudio de infertilidad | ELISA                    | 4.9%                         | p<0.05                        |

*Abreviaturas:* n, tamaño de muestra; ELISA, prueba inmunoenzimática; IFD, inmuno fluorescencia directa; PCR, reacción en cadena de la polimerasa; superíndice, referencia bibliográfica.

En un estudio realizado en Sudáfrica con 131 pacientes asintomáticos que consultaron por infertilidad, se observó una prevalencia de infección por Chl del 26.7% en muestras de semen y del 25.2% en muestras uretrales, sin lograr establecer una asociación con las alteraciones observables en el análisis del semen<sup>54</sup>. En otro estudio realizado en Venezuela con 102 pacientes infértiles asintomáticos se encontró una prevalencia de anticuerpo del tipo Ig-A para Chl en el 23% de los casos, sin relación entre la infección o el recuento de leucocitos con las variables seminales. Aunque sí se describió una asociación estadísticamente significativa (p<0.005) con el antecedente de infecciones de transmisión sexual (ITS)<sup>55</sup>.

En otro estudio prospectivo realizado en Alemania con 125 pacientes infértiles la prevalencia de infección por Chl mucho menor (9%) sin encontrar asociación entre la presencia de Chl determinada por ELISA o PCR, con los parámetros seminales de rutina<sup>56</sup>. En ese mismo país, con una muestra de 197 sujetos elegidos en forma aleatoria de una lista de consultantes por infertilidad de pareja, reportó una prevalencia de infección por Chl del 18.8%, sin encontrar ninguna asociación significativa de la infección con los parámetros seminales. Tampoco se informó de alguna asociación de la infección con marcadores de inflamación en las muestras de semen, por lo que los autores concluyeron que no había

evidencias que apoyaran la asociación de infección por Chl con la calidad espermática, aunque sí podría estar asociada a la presencia del factor tubo peritoneal en la mujer<sup>57</sup>.

Se conoce que la presencia de leucocitos en el semen se encuentra en el 10% de los pacientes que acuden a las clínicas de infertilidad. En estos casos, los cultivos para Chl como para otras posibles bacterias patógenas frecuentemente son negativos. En un estudio realizado en Alemania con 200 pacientes, fueron estudiadas como variables la presencia de leucocitos, anticuerpos anti-Chl y los parámetros seminales, sin encontrar asociación<sup>58</sup>.

Otro trabajo de investigación estudió el efecto de la infección por Mic y Chl en 175 hombres con infertilidad, encontrando que la infección por Chl pero no por Mic, fue paradójicamente más frecuente en los pacientes con parámetros seminales normales que en los pacientes con alteraciones en la concentración o en la morfología. La infección por Mic fue más frecuente en los casos con un factor femenino, sin encontrar asociación con las alteraciones en los parámetros seminales<sup>59</sup>.

En contraste, son muy pocos los estudios que han tenido éxito, ya sea a través de métodos directos o indirectos en demostrar una asociación entre la infección por Chl y las alteraciones en los parámetros seminales<sup>60</sup>. Una de las primeras referencias fue publicada en 1989 en 100 muestras de sujetos en estudio de infertilidad comparadas con sujetos controles, mostró una prevalencia por infección con Chl del 29% ( $p < 0.0001$ ) que estuvo asociada con alteraciones en la movilidad espermática ( $p < 0.0001$ ), confirmada por microcinematografía<sup>61</sup>. Otra publicación reciente en 627 muestras de semen de sujetos aparentemente sanos, excluyéndose factores como tabaquismo, abuso del consumo de alcohol, enfermedad concomitantes y el antecedente de lesiones o medicamentos conocidos que afectan la fertilidad, mostró una prevalencia de infección por Chl del 21.7%, asociada a una disminución del 14.4% en las formas normales espermáticas y 6.4% en el volumen de eyaculado, 8.3% en la concentración, 9.3% en la velocidad de movimiento y 7.8% menor motilidad.<sup>62</sup>

Rezacova y col. reportaron que el 62% de los hombres con anticuerpos positivos para Chl del tipo IgA detectados en el plasma seminal cursan con alteraciones en la EBD<sup>63</sup>. Esta asociación también fue reportada por Veznik y colaboradores<sup>64,65</sup>. Otro estudio realizado en Japón en pacientes posiblemente infértiles mostró una prevalencia de anticuerpos anti-Chl del tipo IgA e IgG del 19.3% y 12% respectivamente. La presencia de alguna de estas inmunoglobulinas se asoció con un incremento del 24.1% en el número de leucocitos en las muestras de semen, con disminución en el volumen y disminución en la concentración, aunque sin alcanzar significancia estadística<sup>66</sup>. En otro estudio realizado en 92 hombres miembros de parejas infértiles, se reportó que la infección por Chl puede ocasionar alteraciones en la movilidad espermática pero sin lograr significancia estadística en la asociación<sup>67</sup>. A este respecto otro trabajo de investigación realizado en el Reino Unido con 642 pacientes determinó la presencia de la infección por Chl por medio de PCR, reportó una prevalencia del 4.9% que se asoció significativamente a la presencia de leucocitos en la muestra y mayor volumen en el eyaculado ( $p < 0.05$ )<sup>68</sup>.

También, se han descrito alteraciones espermáticas específicas asociadas a la infección por Chl como lo es la peroxidación de lípidos en la membrana celular en pacientes con anticuerpo IgA positivos, pero sin establecer diferencias en los parámetros seminales entre

los grupos<sup>69</sup>. Otros datos experimentales sobre la aparente influencia negativa de la infección por Chl en los parámetros seminales lo constituye lo reportado por Hosseinzadeh y colaboradores, que incubaron espermatozoides y Chl, observando una significativa disminución en la motilidad<sup>70</sup>. Otros autores han demostrado experimentalmente en conejos el desarrollo de orquitis y anticuerpo antiesperma<sup>71</sup>.

En un estudio realizado en Chile en 284 hombres que acudieron a consulta por infertilidad de pareja, mostró una prevalencia de infección por Chl del 38.6%, sin encontrar diferencias significativas en ninguno de los parámetros espermáticos entre los casos con y sin la infección. Otras pruebas funcionales como son la de unión a la zona pelucida y de reacción acrosómal tampoco mostraron diferencias entre los grupos. Aunque con microscopía electrónica se determinó que los espermatozoides pudieran ser los agentes activos para la diseminación de la infección, estos y otros resultados sugieren que los posibles efectos de Chl en la fertilidad masculina pudieran no estar asociados a alteraciones en la calidad espermática o en la función, pero podrían transmitir la enfermedad a la pareja, causando un proceso inflamatorio ya reconocido, o bien, promoviendo la generación de anticuerpos antiesperma<sup>72</sup>.

### **3. JUSTIFICACIÓN**

Dado el número de estudios sobre Chl es sorprendente la falta de consistencia en la asociación entre la infección y su influencia sobre la calidad del eyaculado, por lo que continúa siendo una pregunta vigente

La razón y motivo para llevar a cabo este estudio fue la falta de consistencia acerca del papel que desempeña la infección por Chl en las alteraciones espermáticas y al desconocimiento del impacto que tiene a este respecto en nuestra población. Por otra parte fue importante establecer si existe esta asociación y sobre todo establecer su magnitud.

Además no se había determinado la frecuencia de infección por Chl y Mic, así como la frecuencia de las alteraciones seminales en la población de hombres que acuden a consulta en nuestro instituto por infertilidad en la pareja, incluyendo la falta de evidencia nuestra población sobre la magnitud de asociación entre las alteraciones seminales y las infecciones por Chl y Mic.

#### 4. OBJETIVOS

Investigar en una muestra de sujetos masculinos que acudieron al INCMNSZ a consulta de infertilidad de pareja, los siguientes aspectos:

- Conocer la frecuencia de infección por Chl y Mic..
- Conocer la frecuencia de espermotobioscopías (EBD) anormales y las frecuencias absolutas de los siguientes parámetros:
  - Volumen del eyaculado.
  - Concentración.
  - Movilidad.
  - Vitalidad.
  - Morfología.
- Calcular el riesgo de alteraciones en la EBD en sujetos con infección por *Chlamydia* y *Mycoplasma*.
- Calcular el riesgo de alteraciones en la EBD en sujetos sin infección por *Chlamydia* y *Mycoplasma*.
- Calcular la fuerza de asociación en sujetos con y sin infección expresada en razón de prevalencias.
- Determinar si dicha asociación es verdadera o no.

#### 5. METODOLOGÍA

- a. **Diseño del estudio:** Se trata de un estudio observacional, transversal, analítico y retrolectivo, cuyo diseño se ve justificado debido a que se estudian exposiciones y enfermedades frecuentes.
- b. **Descripción del estudio:** Se estudiaron hombres que acudieron a la consulta de infertilidad del INCMNSZ durante el año 2003 y que cumplieron con los criterios de ingreso. Se utilizó un enfoque cualitativo y de conveniencia para la muestra, teniendo un tamaño final de 61 sujetos.
  - i. **Criterios de inclusión:**
    1. Sexo masculino
    2. Edad  $\geq 18$  años y  $\leq 55$  años.
    3. Con expediente clínico en la consulta de infertilidad o con estudios anexo al expediente del cónyuge.
    4. Que cuenten con resultados de cultivos para Chl y Mic, así como EBD.
    5. Sin comorbilidad o uso concomitante de fármacos conocidos como gonadotóxicos.
  - ii. **Criterios de exclusión:**
    1. Sujetos con expediente clínico incompleto.

- iii. **Criterios de eliminación:**
  - 1. Por el tipo de estudio no aplica este tipo de criterios.
  
- iv. **Pregunta de investigación:** ¿Existe asociación entre las alteraciones en la EBD y la infección por *Chlamydia* y *Mycoplasma* en sujetos que acuden a consulta por infertilidad en el INCMNSZ?
  
- v. **Hipótesis de trabajo:** En sujetos que acuden a estudio de infertilidad de pareja, las alteraciones en la EBD son más frecuentes en los sujetos con cultivos positivos para Chl y Mic que en los negativos, determinadas en muestras de exudado uretral.
  
- vi. **Definición de variables:**
  - 1. **Variables independientes:** Infección por *Chlamydia* y *Mycoplasma* en muestras de exudado uretral.
    - a. **Categoría:** Cualitativa.
    - b. **Escala:** Nominal.
    - c. **Unidad de medición:** Resultado positivo o negativo.
    - d. **Definición operacional:** Establecido como resultado categórico según el reporte de laboratorio para el agente etiológico.
  
  - 2. **Variables dependientes:** Alteración en la EBD.
    - a. **Volumen:**
      - i. Categoría: Cualitativa.
      - ii. Escala: Nominal.
      - iii. Unidad de medición: Normal o anormal.
      - iv. Definición operacional:
        - 1. Normal:  $\geq 2$  mL
        - 2. Anormal:  $< 2$  mL
  
    - b. **Concentración de espermatozoides:**
      - i. Categoría: Cualitativa.
      - ii. Escala: Nominal.
      - iii. Unidad de medición: Normal o anormal.
      - iv. Definición operacional:
        - 1. Normal:  $\geq 20 \times 10^6$  / mL
        - 2. Anormal:  $< 20 \times 10^6$  / mL
  
    - c. **Motilidad espermática:**
      - i. Categoría: Cualitativa.
      - ii. Escala: Nominal.
      - iii. Unidad de medición: Normal o anormal.
      - iv. Definición operacional:
        - 1. Normal:  $\geq 50\%$  categoría (a+b)
        - 2. Anormal:  $< 50\%$  categoría (a+b)

**d. Vitalidad: espermática:**

- i. Categoría: Cualitativa.
- ii. Escala: Nominal.
- iii. Unidad de medición: Normal o anormal.
- iv. Definición operacional:
  1. Normal:  $\geq 50\%$
  2. Anormal:  $< 50\%$

**e. Morfología espermática:**

- i. Categoría: Cualitativa.
- ii. Escala: Nominal.
- iii. Unidad de medición: Normal o anormal.
- iv. Definición operacional:
  1. Normal:  $\geq 30\%$
  2. Anormal:  $< 30\%$

**vii. Medición del evento:**

1. **EBD:** Se determinó en el laboratorio de Biología de la Reproducción Humana del INCMNSZ, según los lineamientos incluidos en el manual de la OMS para el estudio del semen humano. La motilidad se evaluó mediante un proceso automatizado con un equipo Spermalite/SQA-V. En el resto de los parámetros se utilizó el método convencional no automatizado, con tinción a base de eosina al 0.5%, observación en microscopio óptico con objetivo 40x y cámara de Neubauer.
2. **Infeción por *Chlamydia*:** Se determinó por método de captura híbrida en muestra uretral (GEN-PROBE, PACE 2) con reactivos de GEN-PROBE INCORPORATED, San Diego, California. El coeficiente de variación intra-ensayo e inter-ensayo es de 3.0% y 5.7%, respectivamente.
3. **Infeción por *Mycoplasma*:** Se determinó por medio de cultivos especiales con substrato específico a base de urea-Arginina LYO 2. (*Mycoplasma* IST 2; bioMérieux, Lyon, France).

**viii. Estandarización de procesos:** Todas las pruebas son procesadas por personal del INCMNSZ, que tienen grados uniformes de conocimiento y entrenamiento en los procesos.

**c. Análisis estadístico:**

- i. Se calcularon frecuencias absolutas y relativas, medidas de tendencia central y de dispersión para las diversas variables.
- ii. Las variables numéricas continuas entre los grupos se analizarán mediante:
  1. Estadística paramétrica: t de Student para muestras independientes con distribución normal.

- iii. Para evaluar la asociación entre variables categóricas en los grupos:
  - 1. Se utilizó la prueba exacta de Fisher debido a que no se cumplió con los mínimos necesarios para la prueba de  $\chi^2$ .
    - a.  $H_0: P_1 = P_2$
    - b.  $H_1: P_1 \neq P_2$
- iv. Se utilizó estadística descriptiva para los datos categóricos de los grupos.
- v. Se consideró significancia estadística cuando  $p < 0.05$ .

## 6. RESULTADOS

Un total de 61 hombres fueron incluidos en la investigación, de los cuales el 21% y el 61% presentaron cultivos positivos y alteraciones en la EBD, respectivamente, esto en el análisis global cuyos datos concernientes a las variables cuantitativas continuas se muestran en la tabla 7.

**Tabla 7. Resultados globales**

|                                  | Cultivos Positivos* | Cultivos negativos | Significancia estadística <sup>^</sup> |
|----------------------------------|---------------------|--------------------|--|
| Edad                             | 33 ± 6              | 34 ± 8             | p = 0.895                              |
| Volumen de eyaculado             | 3.1 ± 1.3           | 3 ± 1.7            | P = 0.365                              |
| Concentración de espermatozoides | 56 ± 47             | 74 ± 53            | p = 0.307                              |

\*Valores: media ± desviación estándar. <sup>^</sup> Significancia estadística entre pruebas positivas y negativas para las variables específicas.

**Tabla 8. Resultados en los grupos de *Chlamydia* y *Mycoplasma***

| <i>Chlamydia</i>     | Edad     | Volumen   | Concentración |
|----------------------|----------|-----------|---------------|
| Positivos            | 33.8 ± 6 | 3 ± 2.1   | 78.2 ± 70     |
| Negativos            | 34.2 ± 6 | 3.1 ± 1.7 | 70.2 ± 51     |
| Valor p <sup>^</sup> | .895     | .927      | .845          |
| <i>Mycoplasma</i>    |          |           |               |
| Positivos            | 34 ± 6   | 2.8 ± .93 | 48 ± 33       |
| Negativos            | 34.2 ± 7 | 3.1 ± 1.8 | 74.5 ± 54     |
|                      | .935     | .499      | .183          |

\* Valores: media ± desviación estándar. <sup>^</sup> Significancia estadística entre pruebas positivas y negativas para las variables específicas.

Los datos concernientes a la edad, volumen del eyaculado y la concentración espermática de los casos con pruebas positivas o negativas para Chl y Mic se presentan en la tabla 8. La distribución de las frecuencias absolutas para el análisis global y para los grupos de Chl y Mic (positivos o negativos) se presentan en forma de tablas de contingencia (2x2) señaladas como tablas 9, 10 y 11, respectivamente.

La distribución de las frecuencias relativas de infección y de las EBD anormales, así como las medidas de asociación y de significancia estadística para el análisis general, para el grupo Chl y Mic se presentan a continuación.

- a. Resultados generales:
  - I. Frecuencia global de infección: 21 %
  - II. Frecuencia global de alteraciones en la EBD: 61%
  - III. Riesgo de alteraciones en la EBD en sujetos con infección: 0.85
  - IV. Riesgo de alteraciones en la EBD en sujetos sin infección: 0.54
  - V. Razón de prevalencias: 1.57
  - VI. Prueba exacta de Fisher: 0.036
  
- b. Resultados para la infección por Chl:
  - I. Frecuencia de infección: 8 %
  - II. Frecuencia de alteraciones en la EBD: 61%
  - III. Riesgo de alteraciones en la EBD en sujetos con infección: 0.80
  - IV. Riesgo de alteraciones en la EBD en sujetos sin infección: 0.59
  - V. Razón de prevalencias: 1.36
  - VI. Prueba exacta de Fisher: 0.266
  
- c. Resultados para la infección por Mic:
  - I. Frecuencia de infección: 18 %
  - II. Frecuencia de alteraciones en la EBD: 61%
  - III. Riesgo de alteraciones en la EBD en sujetos con infección: 0.91
  - IV. Riesgo de alteraciones en la EBD en sujetos sin infección: 0.54
  - V. Razón de prevalencias: 1.67
  - VI. Prueba exacta de Fisher: 0.019

**Tabla 9. Tabla contingencia global**

|                     | EBD<br>anormal | EBD<br>normal |    |
|---------------------|----------------|---------------|----|
| Cultivo<br>positivo | 11             | 2             | 13 |
| Cultivo<br>Negativo | 26             | 22            | 48 |
|                     | 37             | 24            | 61 |

Abreviaturas: EBD, espermato-bioscopia.

**Tabla 10. Infección por *Chlamydia***

|                     | EBD<br>anormal | EBD<br>normal |    |
|---------------------|----------------|---------------|----|
| Cultivo<br>positivo | 4              | 1             | 5  |
| Cultivo<br>Negativo | 33             | 23            | 56 |
|                     | 37             | 24            | 61 |

**Tabla 11. Infección por *Mycoplasma***

|                     | EBD<br>anormal | EBD<br>normal |    |
|---------------------|----------------|---------------|----|
| Cultivo<br>positivo | 10             | 1             | 11 |
| Cultivo<br>Negativo | 27             | 23            | 50 |
|                     | 37             | 24            | 61 |

Abreviaturas: EBD, espermatobioscopia.

Los resultados de las frecuencias relativas de las distintas alteraciones en la EBD según su asociación con la infección por Chl y Mic y los valores de significancia, se presentan en forma resumida en la tabla 12.

**Tabla 12. Frecuencias relativas de las alteraciones en la EBD**

| Parámetro afectado   | <i>Chlamydia</i> | <i>Mycoplasma</i> |
|----------------------|------------------|-------------------|
| <b>Volumen</b>       | <b>30 %</b>      | <b>30 %</b>       |
| <i>Valor p*</i>      | 0.317            | 0.283             |
| <b>Concentración</b> | <b>20%</b>       | <b>20%</b>        |
| <i>Valor p*</i>      | 0.424            | 0.234             |
| <b>Motilidad</b>     | <b>36 %</b>      | <b>34 %</b>       |
| <i>Valor p*</i>      | 0.328            | 0.025             |
| <b>Vitalidad</b>     | <b>21 %</b>      | <b>21 %</b>       |
| <i>Valor p*</i>      | 0.407            | 0.126             |
| <b>Morfología</b>    | <b>16 %</b>      | <b>18 %</b>       |
| <i>Valor p*</i>      | 0.399            | 0.335             |

\* Valores de significancia estadística para la asociación entre el agente infeccioso y el parámetro específico afectado.

Las frecuencias absolutas de las alteraciones específicas en la EBD consistentes en diferencias en el volumen, concentración, motilidad, vitalidad y morfología se presentan en

el formato de tablas de contingencia y en forma adjunta los datos de las frecuencias relativas, medidas de asociación y de significancia estadística para los grupos específicos.

- a. **Volumen:** Frecuencias absolutas de alteraciones (tablas 13 y 14) y su asociación con la presencia o ausencia de infección. (Tabla 15).

**Tabla 13. Infección por *Chlamydia***

|                     | EBD<br>anormal | EBD<br>normal |    |
|---------------------|----------------|---------------|----|
| Cultivo<br>positivo | 2              | 3             | 5  |
| Cultivo<br>Negativo | 16             | 40            | 56 |
|                     | 18             | 43            | 61 |

**Tabla 14. Infección por *Mycoplasma***

|                     | EBD<br>anormal | EBD<br>normal |    |
|---------------------|----------------|---------------|----|
| Cultivo<br>positivo | 3              | 8             | 11 |
| Cultivo<br>Negativo | 15             | 35            | 50 |
|                     | 18             | 43            | 61 |

Abreviaturas: EBD, espermatobioscopia.

**Tabla 15. Frecuencias relativas y medidas de asociación para alteraciones del volumen en la EBD**

|   | <i>Chlamydia</i> | <i>Mycoplasma</i> |
|---|------------------|-------------------|
| <b>Frecuencia de infección</b>                | 8 %              | 18 %              |
| <b>Frecuencia de alteración en el volumen</b> | 30 %             | 30 %              |
| <b>Riesgo en sujetos con cultivo positivo</b> | 0.40             | 0.27              |
| <b>Riesgo en sujetos con cultivo negativo</b> | 0.29             | 0.30              |
| <b>Razón de prevalencias</b>                  | 1.38             | 0.91              |
| <b>Prueba exacta de Fisher</b>                | p = 0.317        | p = 0.283         |

Abreviaturas: p, valor de significancia estadística.

- b. **Concentración:** Frecuencias absolutas de la alteraciones (tablas 16 y 17) y su asociación con la presencia o ausencia de infección. (Tabla 18).

**Tabla 16. Infección por *Chlamydia***

|                     | EBD<br>anormal | EBD<br>normal |    |
|---------------------|----------------|---------------|----|
| Cultivo<br>positivo | 1              | 3             | 4  |
| Cultivo<br>Negativo | 11             | 46            | 57 |
|                     | 12             | 49            | 61 |

**Tabla 17. Infección por *Mycoplasma***

|                     | EBD<br>anormal | EBD<br>normal |    |
|---------------------|----------------|---------------|----|
| Cultivo<br>positivo | 1              | 10            | 11 |
| Cultivo<br>Negativo | 11             | 39            | 50 |
|                     | 12             | 49            | 61 |

Abreviaturas: EBD, espermatobioscopia.

**Tabla 18. Frecuencias relativas y medidas de asociación para alteraciones de la concentración en la EBD**

|   | <i>Chlamydia</i> | <i>Mycoplasma</i> |
|---|------------------|-------------------|
| <b>Frecuencia de infección</b>                      | 7 %              | 18 %              |
| <b>Frecuencia de alteración en la concentración</b> | 20 %             | 20 %              |
| <b>Riesgo en sujetos con cultivo positivo</b>       | 0.25             | 0.09              |
| <b>Riesgo en sujetos con cultivo negativo</b>       | 0.20             | 0.22              |
| <b>Razón de prevalencias</b>                        | 1.25             | 0.41              |
| <b>Prueba exacta de Fisher</b>                      | p = 0.424        | p = 0.234         |

Abreviaturas: p, valor de significancia estadística.

- c. **Motilidad:** Frecuencias absolutas de la alteraciones (tablas 19 y 20) y su asociación con la presencia o ausencia de infección. (Tabla 21).

**Tabla 19. Infección por *Chlamydia***

|                  | EBD anormal | EBD normal |    |
|------------------|-------------|------------|----|
| Cultivo positivo | 1<br>2      | 2          | 4  |
| Cultivo Negativo | 20          | 37         | 57 |
|                  | 22          | 39         | 61 |

Abreviaturas: EBD, espermatozoides.

**Tabla 20. Infección por *Mycoplasma***

|                  | EBD anormal | EBD normal |    |
|------------------|-------------|------------|----|
| Cultivo positivo | 7           | 4          | 11 |
| Cultivo Negativo | 14          | 36         | 50 |
|                  | 21          | 40         | 61 |

**Tabla 21. Frecuencias relativas y medidas de asociación para alteraciones de la motilidad en la EBD**

|   | <i>Chlamydia</i> | <i>Mycoplasma</i> |
|---|------------------|-------------------|
| <b>Frecuencia de infección</b>                  | 7 %              | 18 %              |
| <b>Frecuencia de alteración en la motilidad</b> | 36 %             | 34 %              |
| <b>Riesgo en sujetos con cultivo positivo</b>   | 0.50             | 0.64              |
| <b>Riesgo en sujetos con cultivo negativo</b>   | 0.35             | 0.28              |
| <b>Razón de prevalencias</b>                    | 1.43             | 2.29              |
| <b>Prueba exacta de Fisher</b>                  | p = 0.328        | p = 0.025         |

Abreviaturas: p, valor de significancia estadística.

- d. **Vitalidad:** Frecuencias absolutas de la alteraciones (tablas 22 y 23) y su asociación con la presencia o ausencia de infección. (Tabla 24).

**Tabla 22. Infección por *Chlamydia***

|                     | EBD<br>anormal | EBD<br>normal |    |
|---------------------|----------------|---------------|----|
| Cultivo<br>positivo | 1              | 2             | 3  |
| Cultivo<br>Negativo | 12             | 46            | 58 |
|                     | 13             | 48            | 61 |

Abreviaturas: EBD, espermatobioscopia.

**Tabla 23. Infección por *Mycoplasma***

|                     | EBD<br>anormal | EBD<br>normal |    |
|---------------------|----------------|---------------|----|
| Cultivo<br>positivo | 4              | 7             | 11 |
| Cultivo<br>Negativo | 9              | 41            | 50 |
|                     | 13             | 48            | 61 |

**Tabla 24. Frecuencias relativas y medidas de asociación para alteraciones de la vitalidad en la EBD**

|   | <i>Chlamydia</i> | <i>Mycoplasma</i> |
|---|------------------|-------------------|
| <b>Frecuencia de infección</b>                | 5 %              | 18 %              |
| <b>Frecuencia de alteración la vitalidad</b>  | 21 %             | 21 %              |
| <b>Riesgo en sujetos con cultivo positivo</b> | 0.33             | 0.36              |
| <b>Riesgo en sujetos con cultivo negativo</b> | 0.21             | 0.18              |
| <b>Razón de prevalencias</b>                  | 1.57             | 2.0               |
| <b>Prueba exacta de Fisher</b>                | p = 0.407        | p = 0.126         |

Abreviaturas: p, valor de significancia estadística.

- e. **Morfología:** Frecuencias absolutas de la alteraciones (tablas 25 y 26) y su asociación con la presencia o ausencia de infección. (Tabla 27).

**Tabla 25. Infección por *Chlamydia***

|                     | EBD<br>anormal | EBD<br>normal |    |
|---------------------|----------------|---------------|----|
| Cultivo<br>positivo | 1              | 3             | 4  |
| Cultivo<br>Negativo | 9              | 48            | 57 |
|                     | 10             | 51            | 61 |

Abreviaturas: EBD, espermatobioscopia.

**Tabla 26. Infección por *Mycoplasma***

|                     | EBD<br>anormal | EBD<br>normal |    |
|---------------------|----------------|---------------|----|
| Cultivo<br>positivo | 2              | 9             | 11 |
| Cultivo<br>Negativo | 9              | 41            | 50 |
|                     | 11             | 50            | 61 |

**Tabla 27. Frecuencias relativas y medidas de asociación para alteraciones de la morfología en la EBD**

|  | <i>Chlamydia</i> | <i>Mycoplasma</i> |
|--|------------------|-------------------|
| <b>Frecuencia de infección</b>                   | 7 %              | 18 %              |
| <b>Frecuencia de alteración en la morfología</b> | 16 %             | 18 %              |
| <b>Riesgo en sujetos con cultivo positivo</b>    | 0.25             | 0.18              |
| <b>Riesgo en sujetos con cultivo negativo</b>    | 0.16             | 0.18              |
| <b>Razón de prevalencias</b>                     | 1.56             | 1.0               |
| <b>Prueba exacta de Fisher</b>                   | p = 0.399        | p = 0.335         |

Abreviaturas: p, valor de significancia estadística.

La comparación entre los sujetos con pruebas negativas y positivas para los cultivos de Chl (Figuras 1 - 8) y Mic (Figuras 9 - 16) en relación a la edad, volumen, concentración, motilidad "a", motilidad "b", vitalidad, morfología espermáticas y concentración de leucocitos en el eyaculado se muestran en las figuras 1-16.

**Figura 1. Comparación de la edad en sujetos con pruebas positivas y Negativas para *Chlamydia***

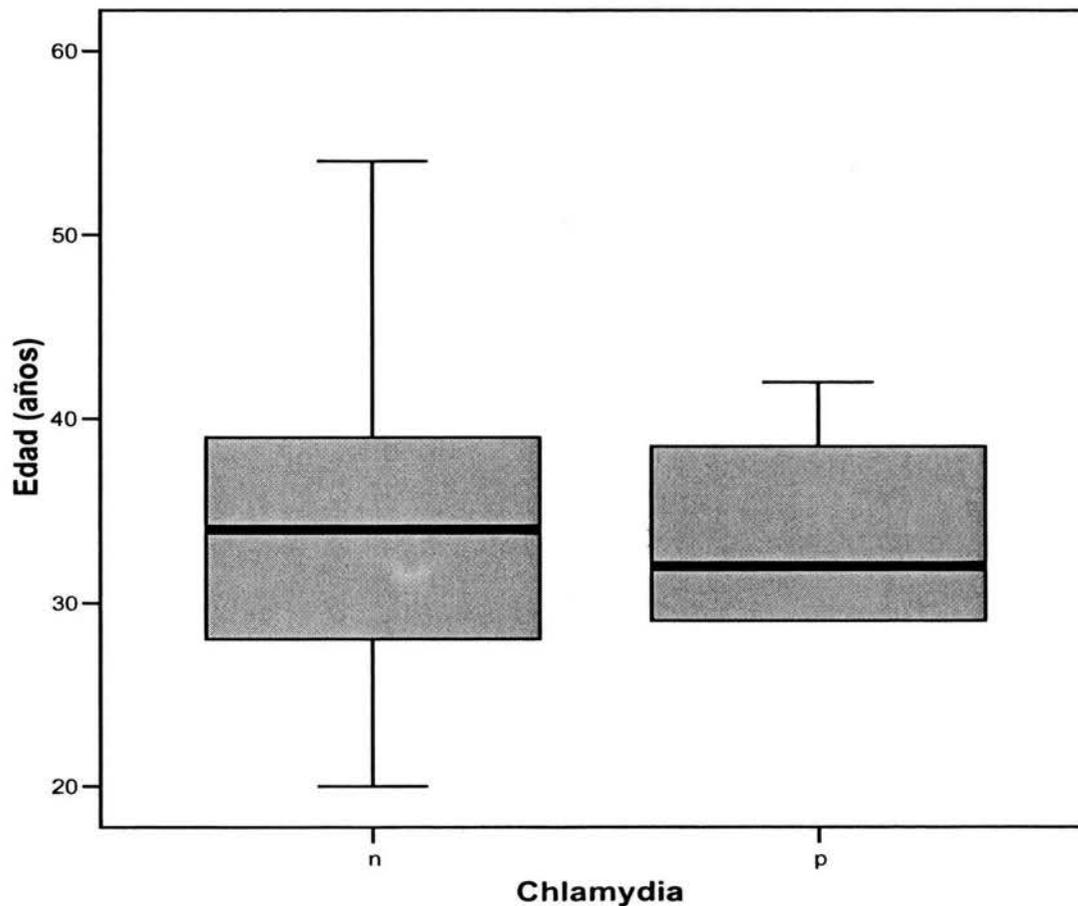


Figura 2. Comparación del volumen en el eyaculado en sujetos con pruebas positivas y Negativas para *Chlamydia*

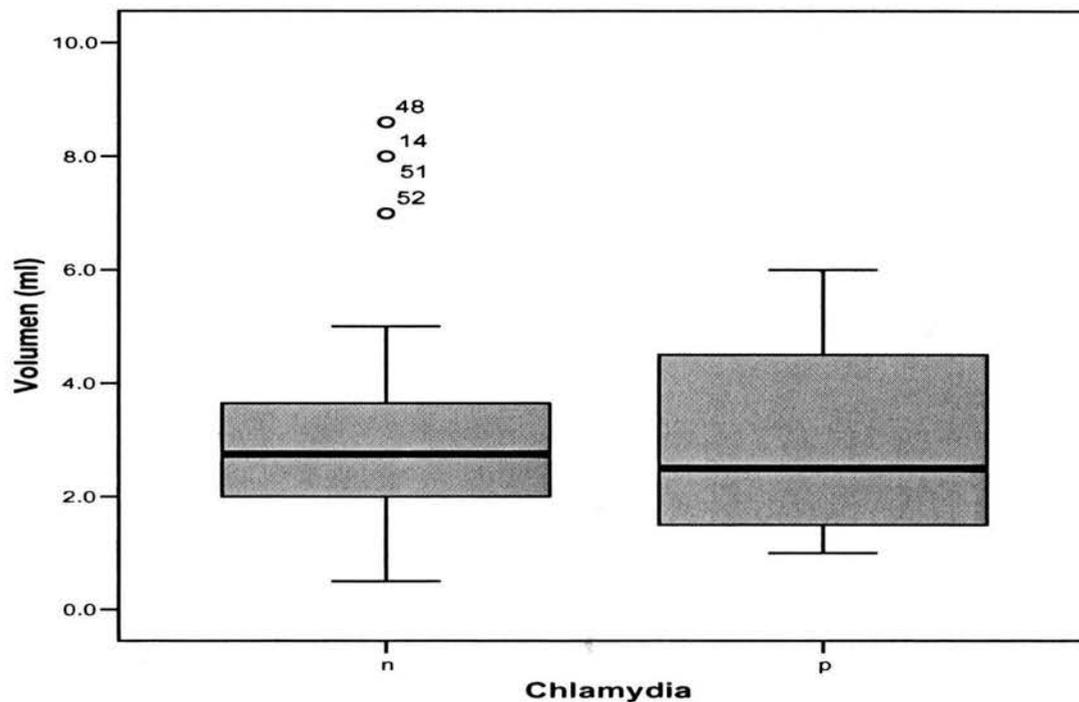


Figura 3. Comparación de la concentración espermática en sujetos con pruebas positivas y negativas para *Chlamydia*

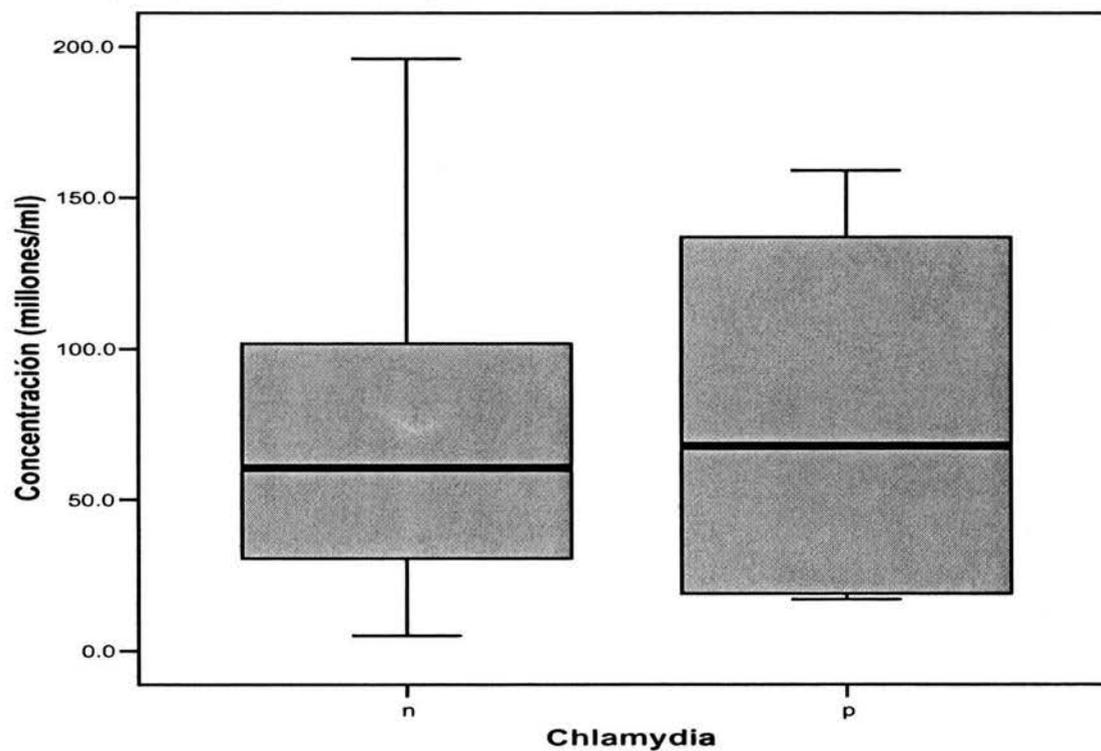


Figura 4. Comparación de la motilidad tipo "a" en sujetos con pruebas positivas y Negativas para *Chlamydia*

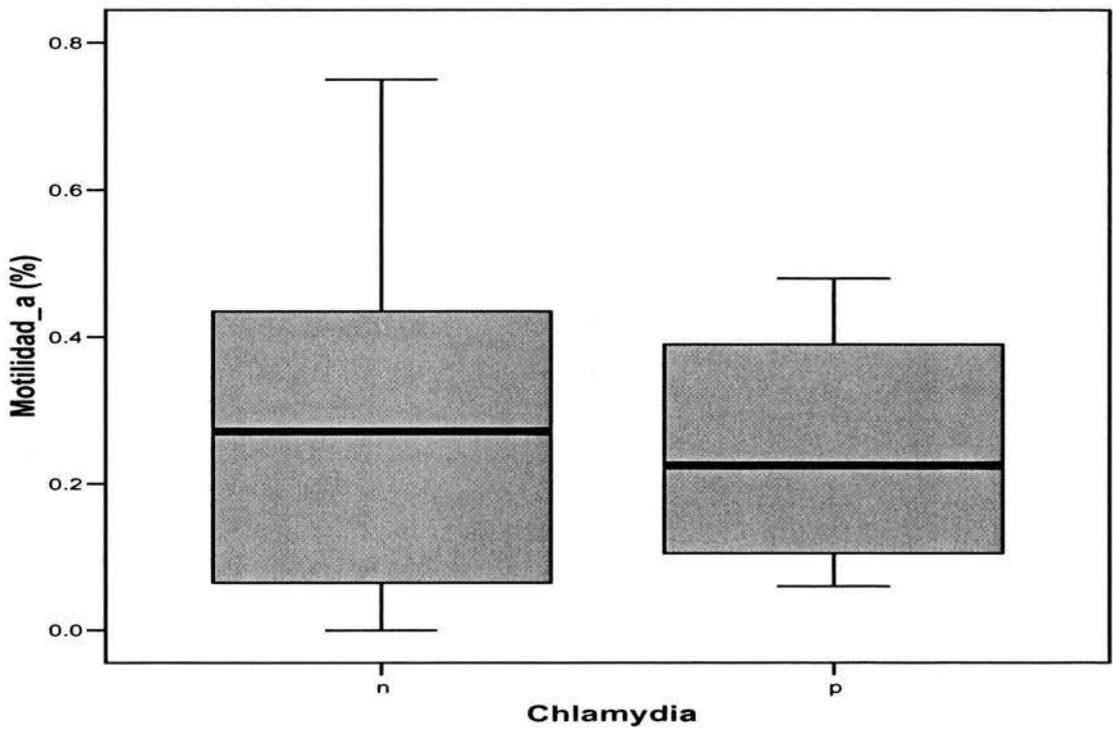


Figura 5. Comparación de la motilidad tipo "b" en sujetos con pruebas positivas y Negativas para *Chlamydia*

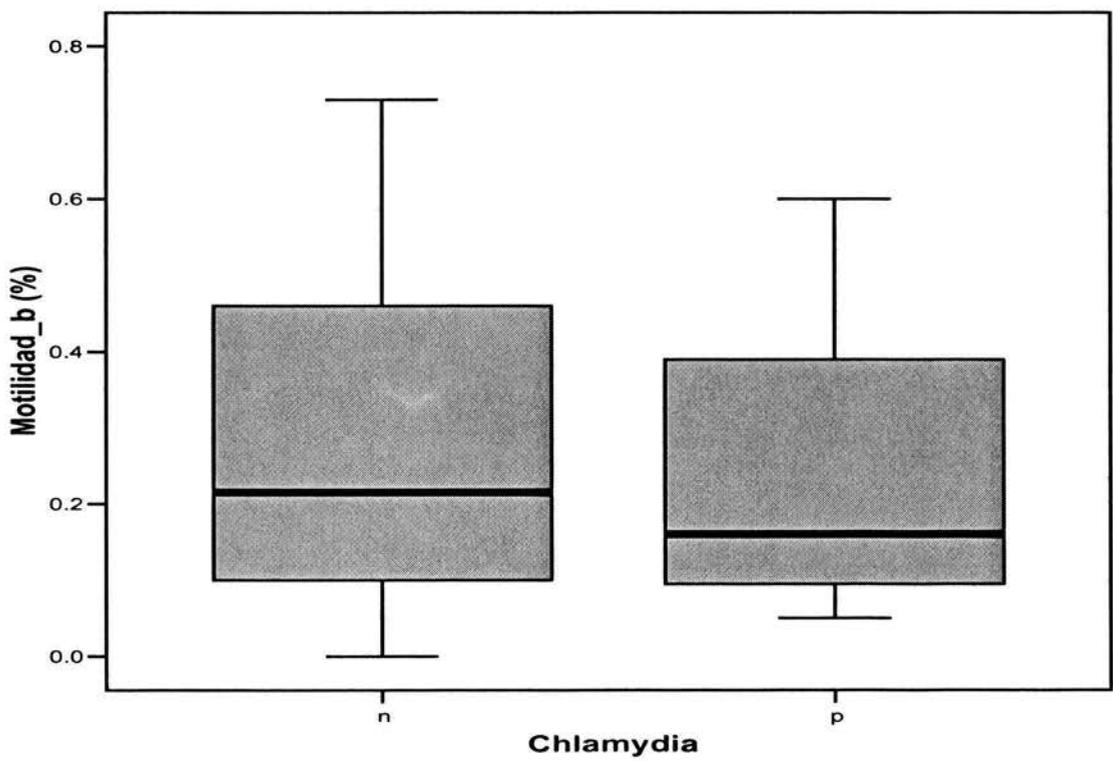


Figura 6. Comparación de la vitalidad espermática en sujetos con pruebas positivas y Negativas para *Chlamydia*

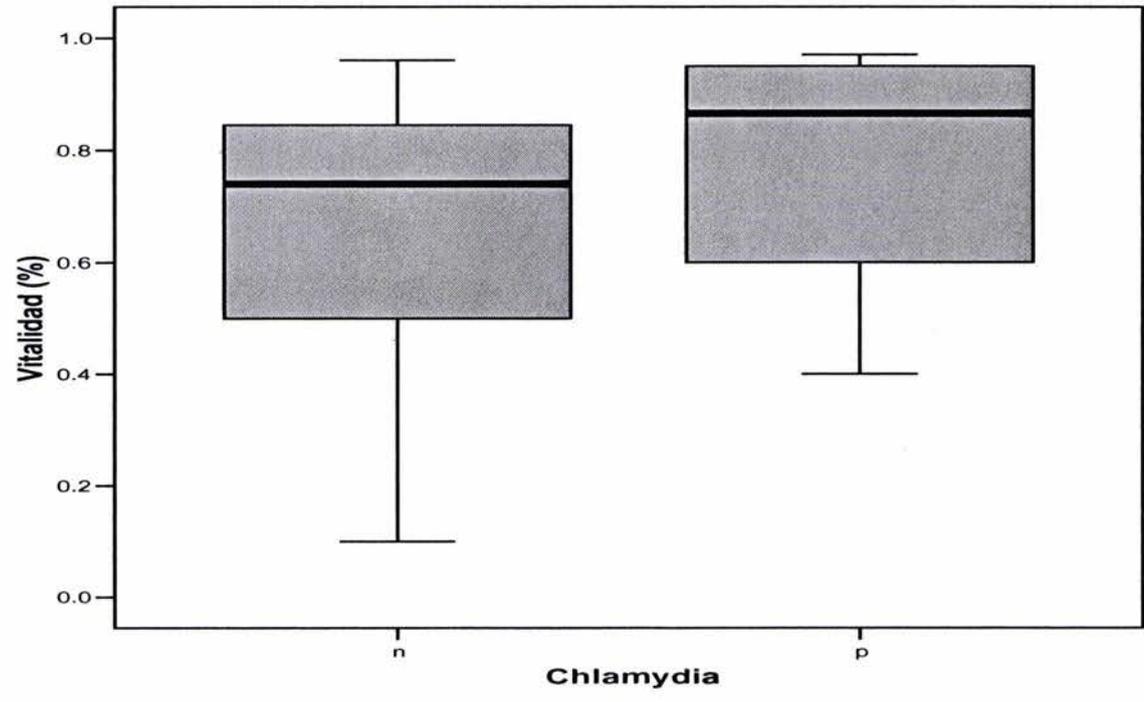


Figura 7. Comparación de la morfología en sujetos con pruebas positivas y Negativas para *Chlamydia*

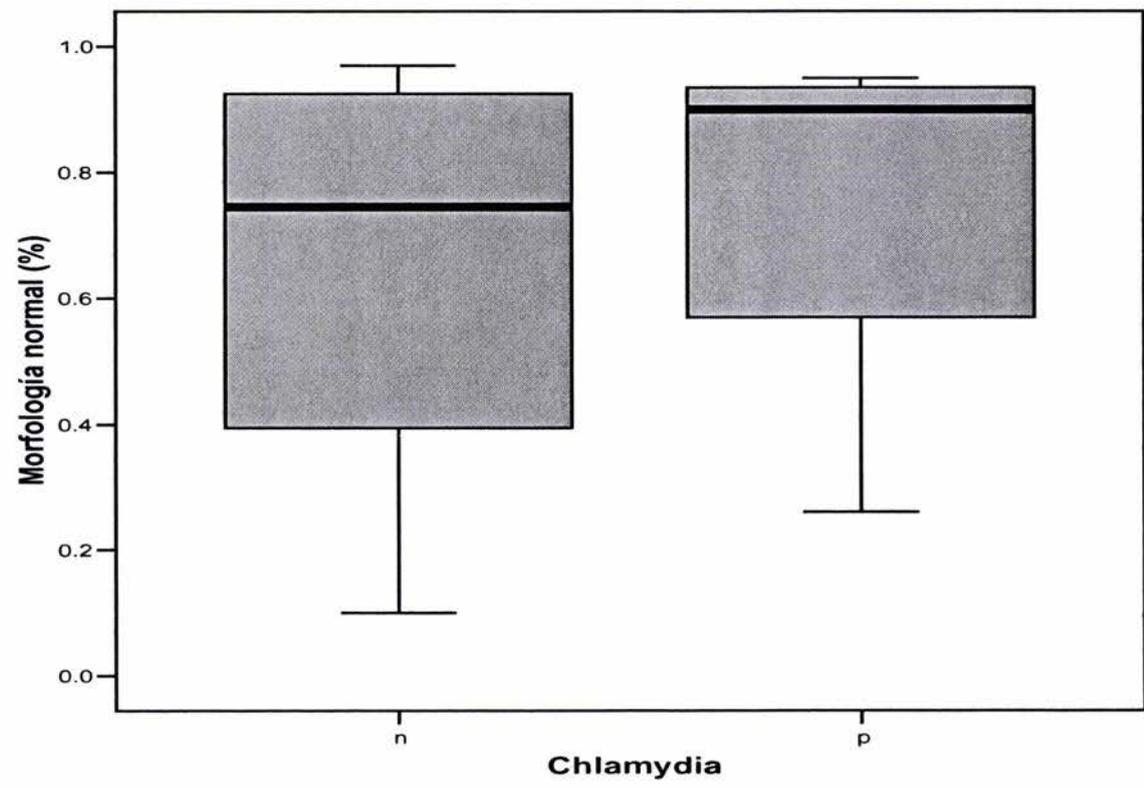


Figura 8. Comparación de de la concentración de leucocitos en el eyaculado de sujetos con pruebas positivas y negativas para *Chlamydia*

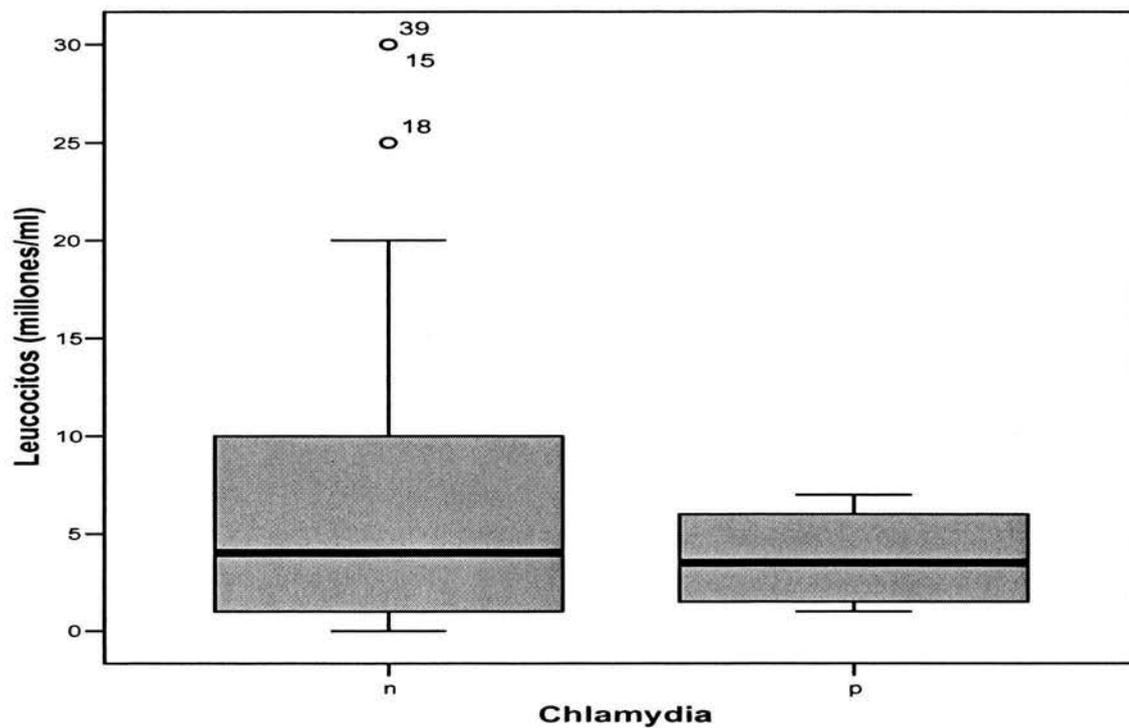


Figura 9. Comparación de la edad en sujetos con pruebas positivas y Negativas para *Mycoplasma*

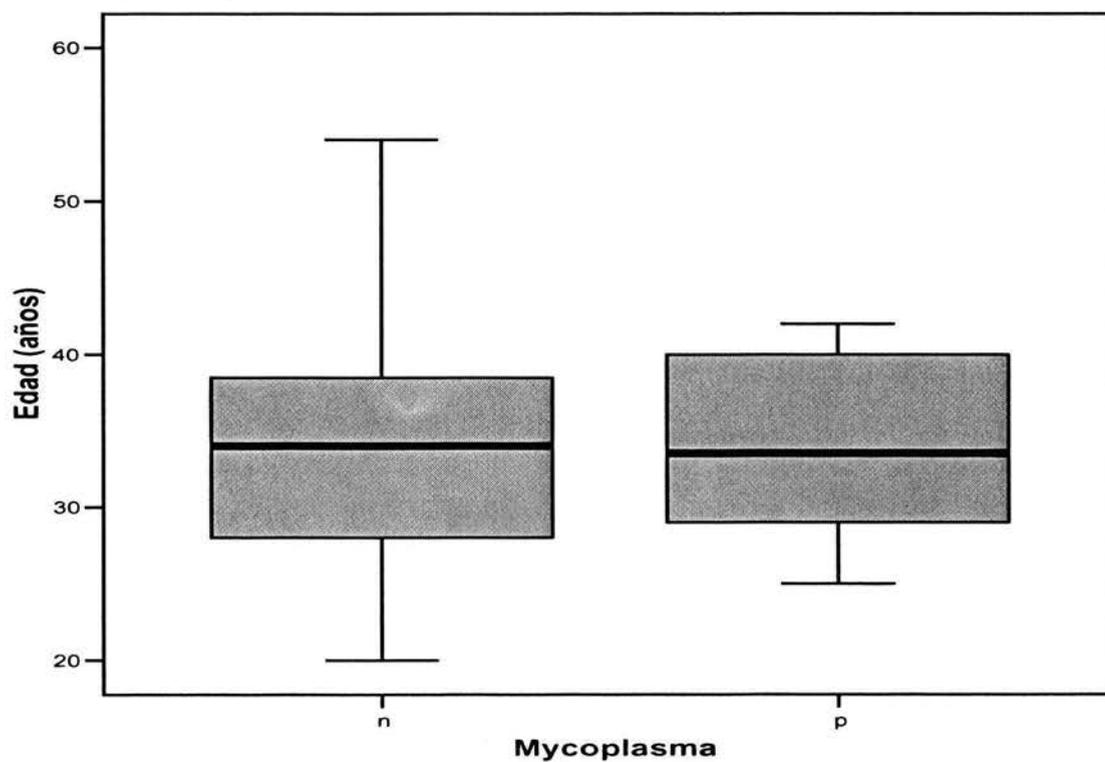


Figura 10. Comparación del volumen en el eyaculado en sujetos con pruebas positivas y negativas para *Mycoplasma*

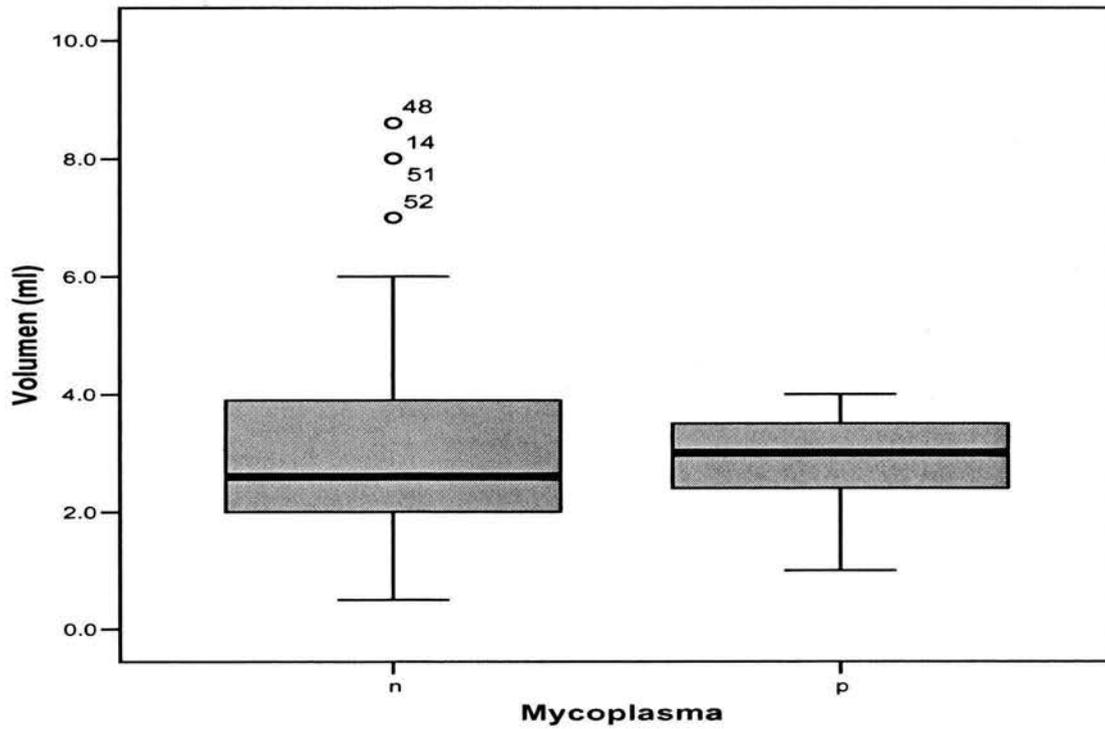


Figura 11. Comparación de la concentración espermática en sujetos con pruebas positivas y negativas para *Mycoplasma*

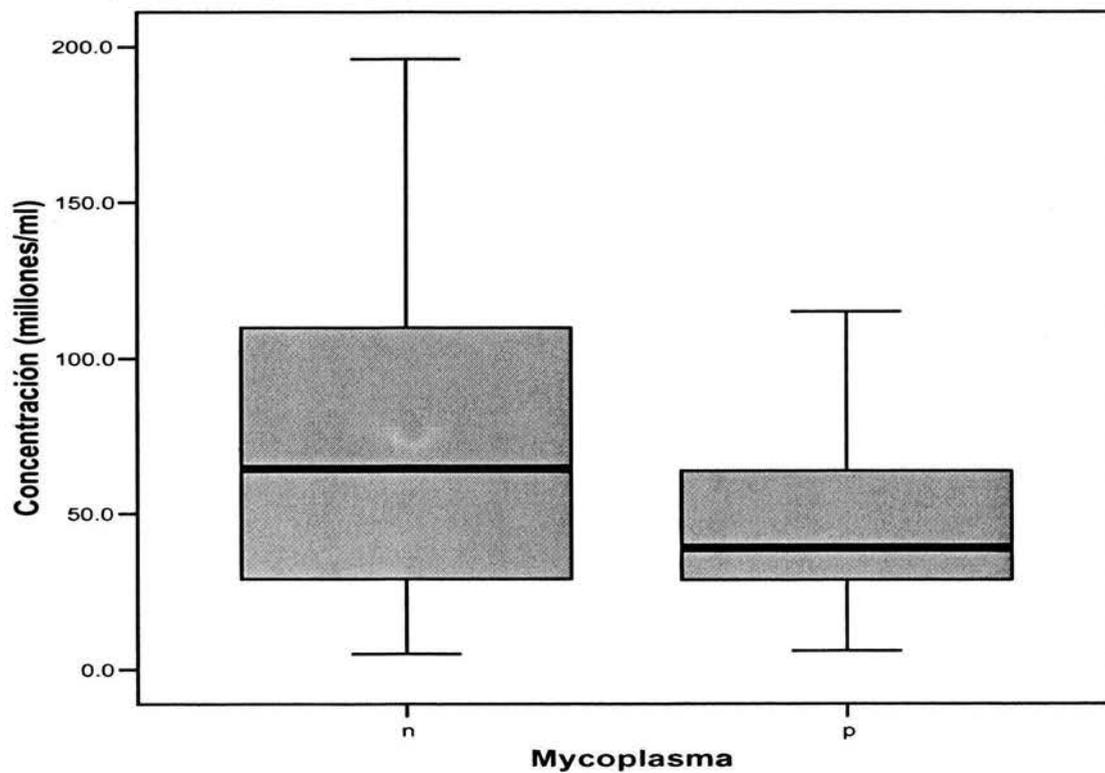


Figura 12. Comparación de la motilidad tipo "a" en sujetos con pruebas positivas y Negativas para *Mycoplasma*

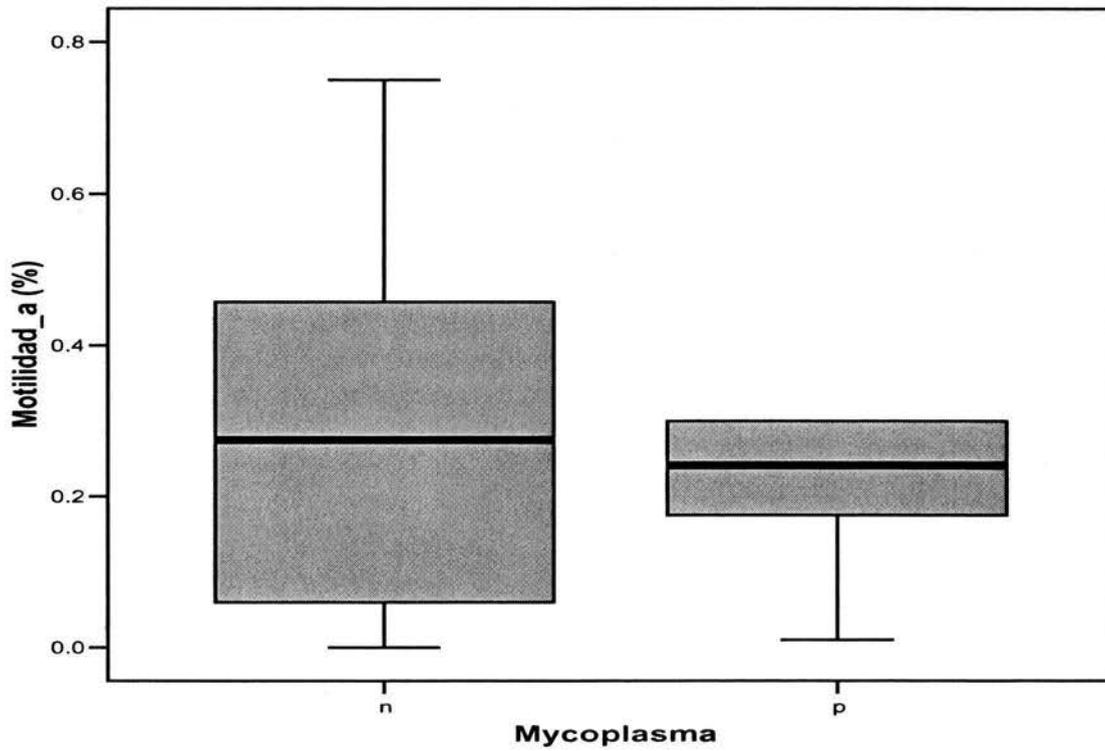


Figura 13. Comparación de la motilidad tipo "b" en sujetos con pruebas positivas y Negativas para *Mycoplasma*

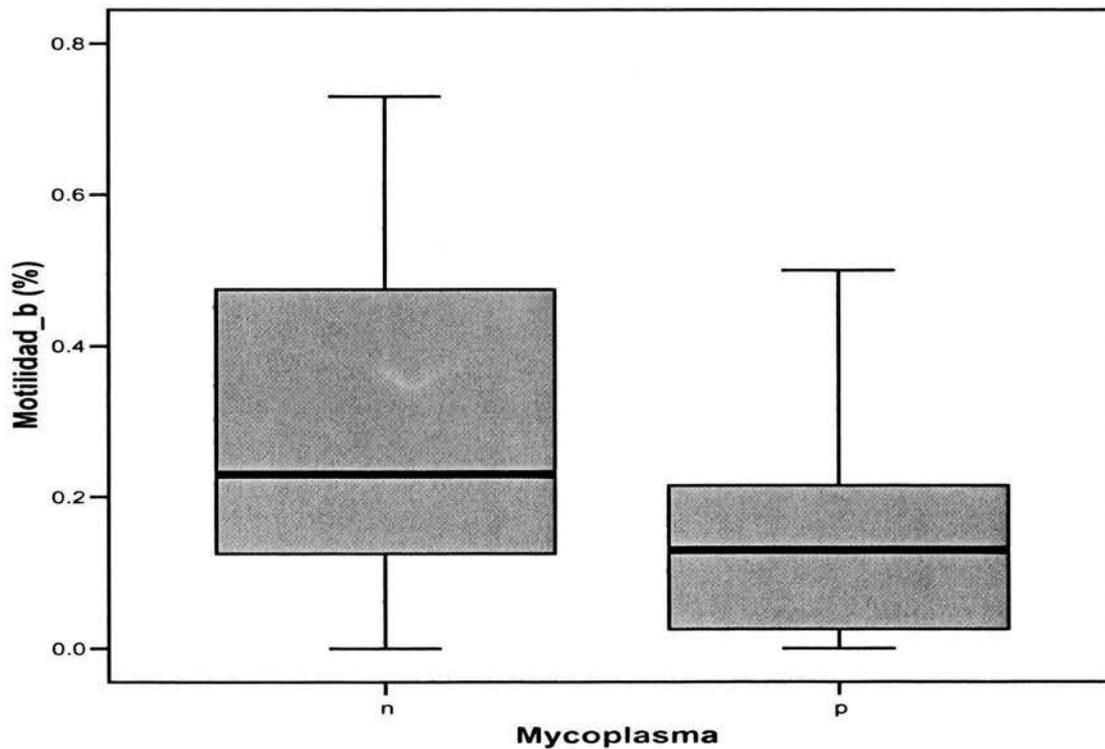


Figura 14. Comparación de la vitalidad espermática en sujetos con pruebas positivas y negativas para *Mycoplasma*

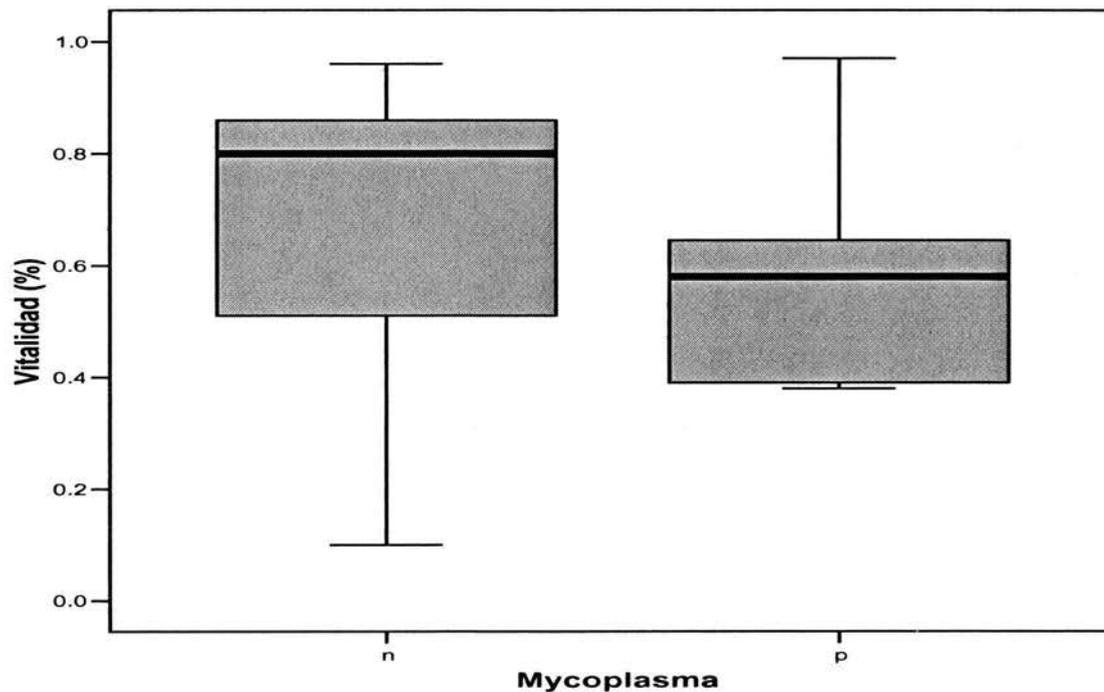


Figura 15. Comparación de la morfología en sujetos con pruebas positivas y Negativas para *Mycoplasma*

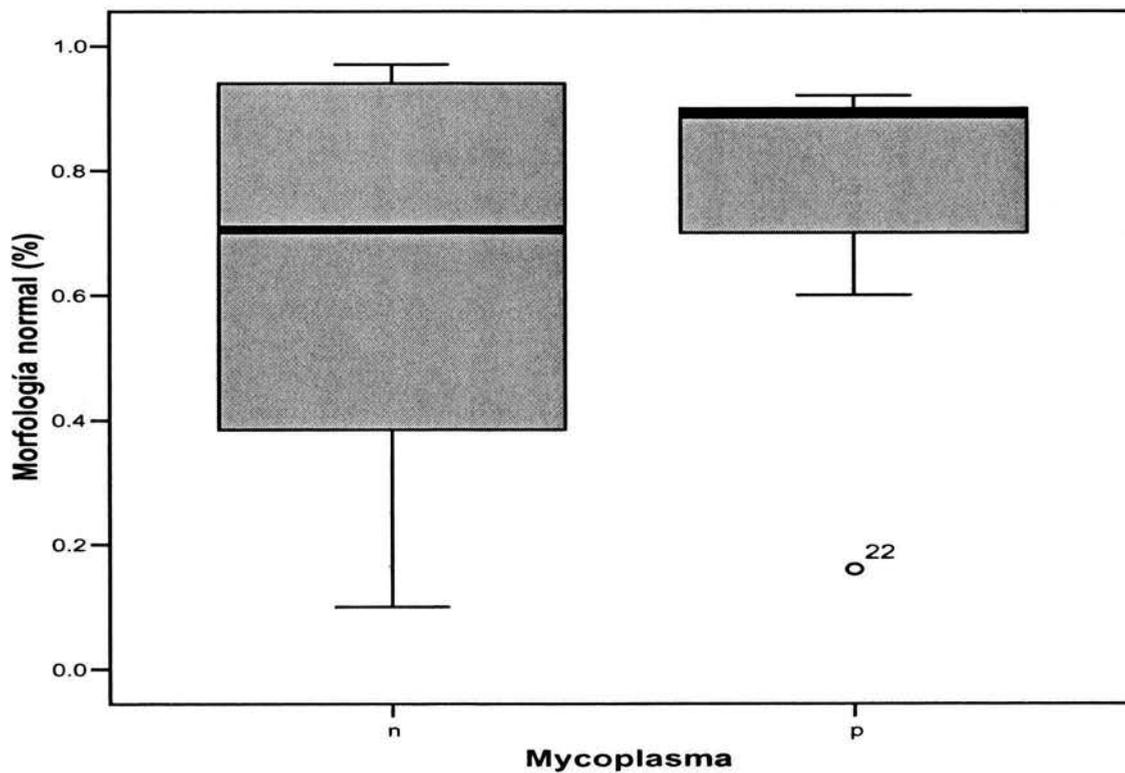
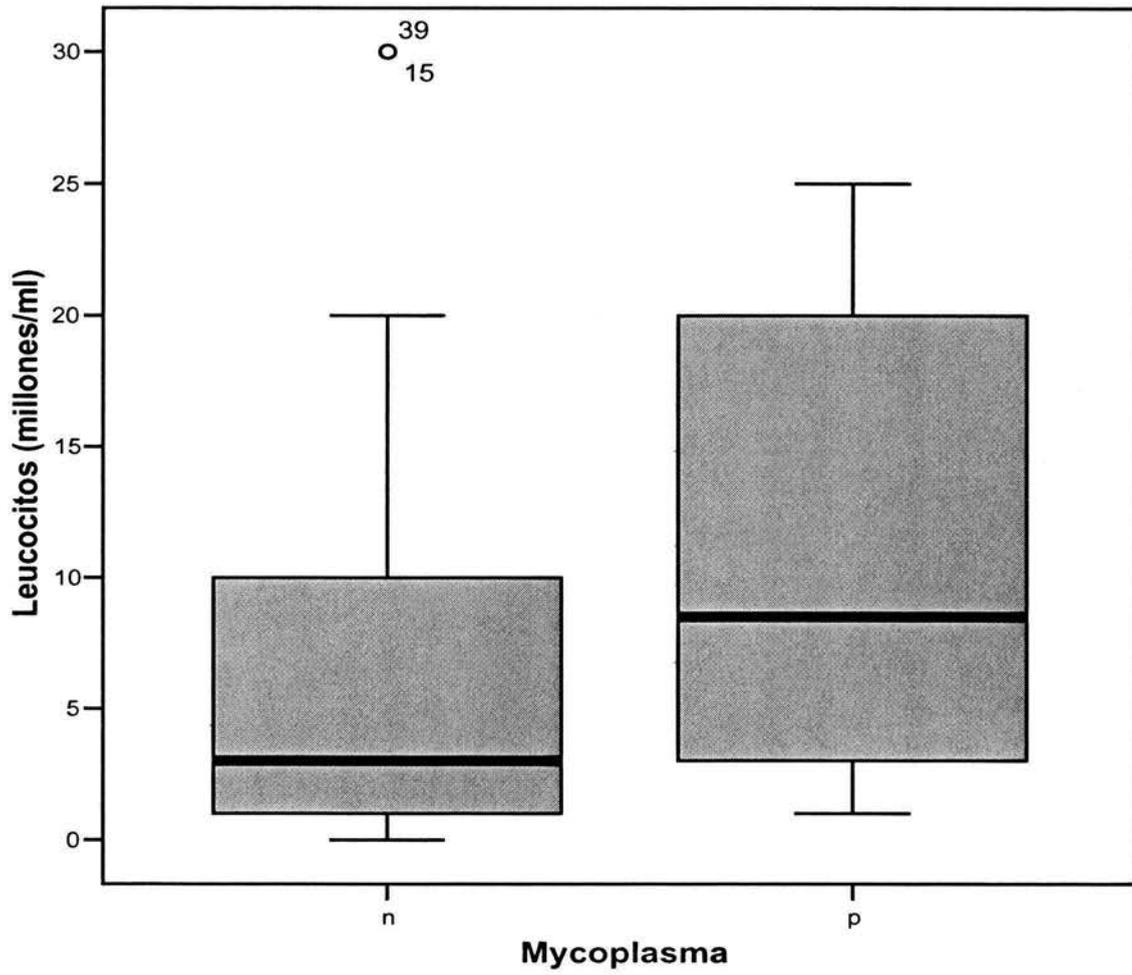


Figura 16. Comparación de de la concentración de leucocitos en el eyaculado de sujetos con pruebas positivas y negativas para *Mycoplasma*



## 7. DISCUSIÓN

En el análisis global la edad entre grupos con y sin infección no mostró significancia estadística, lo cual era indispensable para permitir una adecuada comparación. Tampoco se observaron diferencias en cuanto al volumen de eyaculado y la concentración espermática.

La frecuencia de infección por *Chlamydia* (8%) observada en este estudio fue similar a la reportada por los grupos de Ochsendorf (9%) y Hosseinzadeh (4.9%), quienes también evaluaron sujetos asintomáticos en estudio de infertilidad de pareja.

Se encontró una mayor frecuencia de infección por Mic (18%) que puede estar reflejando el hecho de que se estudió una población que ha pasado por filtros de referencia para acudir a un centro de tercer nivel de atención. Aunque este hecho no se vio reflejado en la frecuencia de Chl, que incluso fue menor a estudios realizados en controles sanos donadores de esperma (21.7%), esta población tampoco constituye el grupo ideal de comparación.

La frecuencia de alteraciones globales en la espermatobioscopia fue notablemente elevada (61%) y refleja el hecho de que esta muestra de sujetos inicia el estudio de pareja con una probabilidad pre prueba alta y acorde a lo reportado internacionalmente (30% a 50%). Por lo que en general se espera que dos tercios de los pacientes que acuden a valoración presenten parámetros espermáticos anormales. Cabe mencionar que por el tipo de estudio no podemos asegurar que estas frecuencias no sean debidas a otras causas clínicas no detectadas al momento de la realización de las pruebas de laboratorio. Si bien los resultados en la razón de prevalencias se interpreta como un exceso en el riesgo de alteraciones en la EBD en sujetos con cultivos positivos (RP = 1.57), en general sólo se considera como clínicamente significativas aquellas mayores a 2 o 3, y aunque la prueba de significancia (Exacta de Fisher,  $p = 0.036$ ) sí es estadísticamente significativa en el análisis global, en el análisis de *Chlamydia* no logró esta significancia ( $p = 0.266$ ) y lo hace sólo a expensas de la observada en el grupo de Mic ( $p = 0.0199$ ). Debido a este resultado, se decidió analizar las alteraciones específicas en la EBD para cada uno de los grupos de infección.

A este respecto, ninguna de las variables analizadas (volumen, concentración, motilidad, vitalidad y morfología) fue estadísticamente significativa en el grupo de Chl. Lo cual concuerda con lo señalado por autores como Bornman<sup>54</sup>, Penna<sup>55</sup> y Gdoura<sup>67</sup>, entre otros.

En cuanto a la infección por Mic sólo se observó significancia estadística ( $p=0.025$ ) para las alteraciones de la motilidad espermática, que también mostró la mayor razón de prevalencias en el estudio, con un valor de 2.29, seguida de reducción en el número de espermatozoides vivos (RP=2), que pudieran ser clínicamente significativas.

En cualquier caso, el agente infeccioso que más se orienta en nuestro estudio a reflejar una asociación con las alteraciones en la EBD y más específicamente en la motilidad espermática es el Mic. Sin embargo, no es posible establecer una relación causal con este diseño de investigación.

Cabe mencionar que la determinación de infección en el presente trabajo de investigación se realizó en muestras de exudados uretrales y aunque no se han reportado diferencias significativas en sus valores de predicción, es su realización sí es considerablemente más molesta para el paciente. Pudiera ser una buena opción considerar a los cultivos seminales como posibles pruebas dirigidas a determinar el factor infeccioso, para lo cual será necesario validar el uso de las pruebas comerciales de laboratorio que se utilizaron en este estudio en dicho tipo de muestra. Su proceso no está contemplado por los autores de los respectivos insertos.

## **8. CONCLUSIONES**

En hombres que acuden a consulta de infertilidad de pareja en el INCMNSZ, la frecuencia de Chl y Mic fue en general menor a la reportada por otros autores en poblaciones de estudio similares, y menor a la informada en otros centros de salud tercer nivel en nuestro país.

En este estudio no se encontró evidencia que permita establecer una asociación de la infección por Chl con alteraciones en el volumen del eyaculado, concentración, motilidad, vitalidad y morfología espermática.

Sólo se observó una asociación estadísticamente significativa entre la infección por Mic con la disminución en la motilidad espermática que se vió reflejada en una razón de prevalencias de 2.3 que pudiera ser a su vez clínicamente significativa. Debido al diseño del estudio no es posible establecer una relación causal.

Serán necesarias futuras investigaciones, con diseños metodológicos más sólidos y tamaño de muestra adecuado, que permitan dilucidar con mayor precisión y claridad el papel que juegan estas infecciones en la subfertilidad masculina en nuestra población.

## 9. BIBLIOGRAFÍA

- <sup>1</sup> Sigman M, Lipshultz LI, Howards SS. Evaluation of the subfertile male. In: Lipshultz LI, Howards SS, eds. *Infertility in the male*. 3d ed. St. Louis: Mosby, 1997:173-93.
- <sup>2</sup> Poland ML, Moghissi KS, Giblin PT, Ager JW, Olson JM. Variation of semen measures within normal men. *Fertil Steril* 1985;44:396-400.
- <sup>3</sup> Kolettis PN, Sabanegh ES. Significant medical pathology discovered during a male infertility evaluation. *J Urol* 2001;166:178-80.
- <sup>4</sup> Seminara SB, Oliveira LM, Beranova M, Hayes FJ, Crowley Jr. WF. Genetics of hypogonadotropic hypogonadism. *J Endocrinol Invest* 2000;23:560-5.
- <sup>5</sup> Bick D, Franco B, Sherins RJ, Heye B, Pike L, Crawford J, et al. Brief report: intragenic deletion of the KALIG-1 gene in Kallmann's syndrome. *N Engl J Med* 1992;326:1752-5.
- <sup>6</sup> Franco B, Guioli S, Pragliola A, Incerti B, Bardoni B, Tonlorenzi R, et al. A gene deleted in Kallmann's syndrome shares homology with neural cell adhesion and axonal path-finding molecules. *Nature* 1991;353:529-36.
- <sup>7</sup> Weiss J, Axelrod L, Whitcomb RW, Harris PE, Crowley WF, Jameson JL. Hypogonadism caused by a single amino acid substitution in the beta subunit of luteinizing hormone. *N Engl J Med* 1992;326:179-83.
- <sup>8</sup> Wu SM, Leschek EW, Rennert OM, Chan WY. Luteinizing hormone receptor mutations in disorders of sexual development and cancer. *Front Biosci* 2000;5:D343-52.
- <sup>9</sup> Simoni M, Gromoll J, Hoppner W, Kamischke A, Krafft T, Stahle D, et al. Mutational analysis of the follicle-stimulating hormone (FSH) receptor in normal and infertile men: identification and characterization of two discrete FSH receptor isoforms. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:751-5.
- <sup>10</sup> Griffin JE. Androgen resistance: the clinical and molecular spectrum. *N Engl J Med* 1992;326:611-8.
- <sup>11</sup> Quigley CA, De Bellis A, Marschke KB, el Awady MK, Wilson EM, French FS. Androgen receptor defects: historical, clinical, and molecular perspectives. *Endocr Rev* 1995;16:271-321.
- <sup>12</sup> Casella R, Maduro MR, Lipshultz LI, Lamb DJ. Significance of the polyglutamine tract polymorphism in the androgen receptor. *Urology* 2001;58:651-6.
- <sup>13</sup> Roux N, Young J, Misrahi M, Schaison G, Milgrom E. Loss of function mutations of the Gn-RH receptor: a new cause of hypogonadotropic hypogonadism. *J Pediatr Endocrinol Metab* 1999;12(suppl 1):267-75.
- <sup>14</sup> Jackson RS, Creemers JW, Ohagi S, Raffin-Sanson ML, Sanders L, Montague CT, et al. Obesity and impaired prohormone processing associated with mutations in the human prohormone convertase 1 gene. *Nat Genet* 1997;16:303-6.
- <sup>15</sup> Smeets DF, Hamel BC, Nelen MR, Smeets HJ, Bollen JH, Smits AP, et al. Prader-Willi syndrome and Angelman syndrome in cousins from a family with a translocation between chromosomes 6 and 15. *N Engl J Med* 1992;326:807-11.
- <sup>16</sup> Pavlovich CP, King P, Goldstein M, Schlegel PN. Evidence of a treatable endocrinopathy in infertile men. *J Urol* 2001;165:837-41.
- <sup>17</sup> Belloli G, D'Agostino S, Pesce C, Fantuz E. Varicocele in childhood and adolescence and other testicular anomalies: an epidemiological study. *Pediatr Med Chir* 1993;15:159-62.
- <sup>18</sup> Pryor JL, Howards SS. Varicocele. *Urol Clin North Am* 1987;14:499-513.
- <sup>19</sup> Jarow JP, Coburn M, Sigman M. Incidence of varicoceles in men with primary and secondary infertility. *Urology* 1996;47:73-6.
- <sup>20</sup> Dubin L, Amelar RD. Varicolectomy 986 cases in a twelve-year study. *Urology* 1977;10:446-9.
- <sup>21</sup> Saypol DC, Howards SS, Turner TT, Miller Jr. ED. Influence of surgically induced varicocele on testicular blood flow, temperature, and histology in adult rats and dogs. *J Clin Invest* 1981;68:39-45.
- <sup>22</sup> MacLeod JHR. The effect of hyperperexia on spermatozoa counts in men. *Endocrinology* 1941;28:780.
- <sup>23</sup> Peng BC, Tomashefsky P, Nagler HM. The cofactor effect: varicocele and infertility. *Fertil Steril* 1990;54:143-8.
- <sup>24</sup> Johnson MD. Genetic risks of intracytoplasmic sperm injection in the treatment of male infertility: recommendations for genetic counseling and screening. *Fertil Steril* 1998;70:397-411.
- <sup>25</sup> De Braekeleer M, Dao TN. Cytogenetic studies in male infertility: a review. *Hum Reprod* 1991;6:245-50.
- <sup>26</sup> Gordon DL, Krmpotic E, Thomas W, Gandy HM, Paulsen CA. Pathologic testicular findings in Klinefelter's syndrome. 47,XXY vs 46,XY-47,XXY. *Arch Intern Med* 1972;130:726-9.
- <sup>27</sup> Therman ESM. *Human chromosomes: structure behavior and effects*. 3rd edition New York: Springer-Verlag; 1993.
- <sup>28</sup> De Braekeleer M, Dao TN. Cytogenetic studies in male infertility: a review. *Hum Reprod* 1991;6:245-50.

- <sup>29</sup> Tiepolo L, Zuffardi O. Localization of factors controlling spermatogenesis in the nonfluorescent portion of the human Y chromosome long arm. *Hum Genet* 1976;34:119-24.
- <sup>30</sup> Foresta C, Moro E, Ferlin A. Y chromosome microdeletions and alterations of spermatogenesis. *Endocr Rev* 2001;22:226-39.
- <sup>31</sup> McLaughlin D, Donahoe P. Sex determination and differentiation. *N Engl J Med* 2004;350:367-78.
- <sup>32</sup> Lipshultz LI. Cryptorchidism in the subfertile male. *Fertil Steril* 1976;27:609-20.
- <sup>33</sup> Leissner J, Filipas D, Wolf HK, Fisch M. The undescended testis: considerations and impact on fertility. *BJU Int* 1999;83:885-91.
- <sup>34</sup> Job JC, Toub Blanc JE, Chaussain JL, Gendrel D, Roger M, Canlorbe P. The pituitary-gonadal axis in cryptorchid infants and children. *Eur J Pediatr* 1987;146(suppl 2):S2-5.
- <sup>35</sup> Rogers E, Teahan S, Gallagher H, Butler MR, Grainger R, McDermott TE, et al. The role of orchiectomy in the management of postpubertal cryptorchidism. *J Urol* 1998;159:851-4.
- <sup>36</sup> Chan PT, Palermo GD, Veeck LL, Rosenwaks Z, Schlegel PN. Testicular sperm extraction combined with intracytoplasmic sperm injection in the treatment of men with persistent azoospermia postchemotherapy. *Cancer* 2001;92:1632-7.
- <sup>37</sup> Quinzii C, Castellani C. The cystic fibrosis transmembrane regulator gene and male infertility. *J Endocrinol Invest* 2000;23:684-9.
- <sup>38</sup> Daudin M, Bieth E, Bujan L, Massat G, Pontonnier F, Mieuisset R. Congenital bilateral absence of the vas deferens: clinical characteristics, biological parameters, cystic fibrosis transmembrane conductance regulator gene mutations, and implications for genetic counseling. *Fertil Steril* 2000;74:1164-74.
- <sup>39</sup> Heidenreich A, Bonfig R, Wilbert DM, Strohmaier WL, Engelmann UH. Risk factors for antisperm antibodies in infertile men. *Am J Reprod Immunol* 1994;31:69-76.
- <sup>40</sup> Collins JA, Burrows EA, Yeo J, YoungLai EV. Frequency and predictive value of antisperm antibodies among infertile couples. *Hum Reprod* 1993;8:592-8.
- <sup>41</sup> Clarke GN, Elliott PJ, Smaila C. Detection of sperm antibodies in semen using the immunobead test: a survey of 813 consecutive patients. *Am J Reprod Immunol Microbiol* 1985;7:118-23.
- <sup>42</sup> Barratt CL, Dunphy BC, McLeod I, Cooke ID. The poor prognostic value of low to moderate levels of sperm surface-bound antibodies. *Hum Reprod* 1992;7:95-8.
- <sup>43</sup> Bandoh R, Yamano S, Kamada M, Daitoh T, Aono T. Effect of sperm-immobilizing antibodies on the acrosome reaction of human spermatozoa. *Fertil Steril* 1992;57:387-92.
- <sup>44</sup> Liu DY, Clarke GN, Baker HW. Inhibition of human sperm-zona pellucida and sperm-oolemma binding by antisperm antibodies. *Fertil Steril* 1991;55:440-2.
- <sup>45</sup> Shaban SF, et al. Treatment of abnormalities of ejaculation. In: LipschultzLI, HowardsSS, editors. *Infertility in the male* St Louis: Mosby; 1997. p. 423-38.
- <sup>46</sup> Wilcox AJ, Weinberg CR, Vaird DD: Timing of sexual intercourse in relation to ovulation. *N Engl J Med* 333:1517, 1995
- <sup>47</sup> Freeman B. Mumps virus. In: BurrowsW, FreemanBA, editors. *Textbook of microbiology* Philadelphia: WB Saunders; 1979. p. 1001-3.
- <sup>48</sup> Penzias A. Infertility contemporary office-based evaluation and treatment. *Obstetrics and Gynecology Clinics* 2000; 27: 300-20.
- <sup>49</sup> Chipkevitch E, Nishimura RT, Tu DG, Galea-Rojas M. Clinical measurement of testicular volume in adolescents: comparison of the reliability of 5 methods. *J Urol* 1996;156:2050-3.
- <sup>50</sup> Naughton CK, Nangia AK, Agarwal A. Pathophysiology of varicoceles in male infertility. *Hum Reprod Update* 2001;7:473-81.
- <sup>51</sup> WHO laboratory manual for the examination of human semen and sperm-cervical mucus interaction. 4th edition. Cambridge, UK: New York, NY: Published on behalf of the World Health Organization [by] Cambridge University Press; 1999.
- <sup>52</sup> Victor M, Merrill M, Larry I. Male factor infertility. *Endocrinology and Metabolism Clinics* 2003 Sept;32(3): 101-17.
- <sup>53</sup> Centers for Disease Control and Prevention. *Sexually Transmitted Disease Surveillance 2002 Supplement, Chlamydia Prevalence Monitoring Project*. Atlanta, GA: U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, October 2003.
- <sup>54</sup> Bornman S, Ramuthaga N, Mahomed F, Greeff S, Crewe-Brown H, Reif S. Chlamydial infection in asymptomatic infertile men attending an andrology clinic. *Arch Androl.* 1998 Nov-Dec;41(3):203-8.

- 
- <sup>55</sup> Penna S, Cermeno J, Salazar N. IgA antibodies to *Chlamydia trachomatis* and seminal parameters in asymptomatic infertile males. *Arch Androl.* 2001 May-Jun;46(3):189-95.
- <sup>56</sup> Ochsendorf F, Özdemir K, Rabenau H. *Chlamydia trachomatis* and male infertility: *chlamydia*-IgA antibodies in seminal plasma are *C. trachomatis* specific and associated with an inflammatory response. *J Eur Aca Derm* 1999 March;12(2):143-52.
- <sup>57</sup> Eggert-Kruse W, Buhlinger-Gopfarth N, Rohr G, Probst S, Aufenanger J, Naher H, Runnebaum B. Antibodies to *chlamydia trachomatis* in semen and relationship with parameters of male fertility. *Hum Reprod.* 1996 Jul;11(7):1408-17.
- <sup>58</sup> Habermann B, Krause W. Altered sperm function or sperm antibodies are not associated with chlamydial antibodies in infertile men with leucocytospermia. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 1999 Jan;12(1):25-9.
- <sup>59</sup> Soffer Y, Ron-El R, Golan A, Herman A, Caspi E, Samra Z. Male genital mycoplasmas and *Chlamydia trachomatis* culture: its relationship with accessory gland function, sperm quality, and autoimmunity. *Fertil Steril.* 1990 Feb;53(2):331-6.
- <sup>60</sup> Bollmann R, Engel S, Petzold R. *Chlamydia trachomatis* in andrologic patients, direct and indirect detection. *Infection* 2001; 29: 113–18.
- <sup>61</sup> Diquelou Y, Pastorini E, Feneux D, Gicquel M. The role of *Chlamydia trachomatis* in producing abnormal movements by spermatozoa. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 1989;18(5):615-25.
- <sup>62</sup> ZDENEK V, LEOPOLD P, DRAHOMIRA S. *Chlamydiae* in the ejaculate: their influence on the quality and morphology of sperm. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2004; 83: 656–60.
- <sup>63</sup> Rezacova J, Masata J, Pribylova M. *Chlamydia trachomatis* and its effect on male fertility. In: *Chlamydial Infections: Proceedings of the Tenth International Symposium on Human Chlamydial Infections, June 16–21, Antalya, Turkey, 2002.*
- <sup>64</sup> Veznik Z, Svecova D, Pospisil L, Diblikova I. Direct demonstration by immunofluorescence of *Chlamydiae* in animal and human semen. *Vet Med–Czech* 1996; 41: 201–6.
- <sup>65</sup> Veznik Z, Pospisil L, Svecova D, Zajicova A. *Chlamydie v ejakula'tech. Chlamydia in ejaculates.*] (In Czech. *Remedia Klin Mikrobiol* 1998; 2: 79–82.
- <sup>66</sup> Tokuda N, Kumazawa J, Naito S, Matsumoto T, Komatsu K. *Chlamydia trachomatis* infection in male infertility--the clinical usefulness of the detection of antibodies against *Chlamydia trachomatis*. *Nippon Hinyokika Gakkai Zasshi.* 1999 Jun;90(6):608-13.
- <sup>67</sup> Gdoura R, Keskes-Ammar L, Bouzid F, Eb F, Hammami A, Orfila J. *Chlamydia trachomatis* and male infertility in Tunisia. *Eur J Contracept Reprod Health Care.* 2001 Jun;6(2):102-7.
- <sup>68</sup> Hosseinzadeh S, Eley A, Pacey A. Semen quality of men with asymptomatic chlamydial infection. *J Androl.* 2004 Jan-Feb;25(1):104-9.
- <sup>69</sup> Segnini A, Camejo I, Proverbio F. *Chlamydia trachomatis* and sperm lipid peroxidation in infertile men. *Asian J Androl.* 2003 Mar;5(1):47-9.
- <sup>70</sup> Hosseinzadeh S, Brewis IA, Eley A, Pacey AA. Co-incubation of human spermatozoa with *Chlamydia trachomatis* serovar E causes premature sperm death. *Hum Reprod* 2001; 16: 293–9.
- <sup>71</sup> Pospisil L, Diblikova I, Veznik Z, Zraly Z, Horova J, Budikova M. Production of anti sperm antibodies associated with *Chlamydia* infection in rabbits. *Vet Med-Czech* 2000, 2002; 45: 163–70.
- <sup>72</sup> Vigil P, Morales P, Tapia A, Riquelme R, Salgado M. *Chlamydia trachomatis* infection in male partners of infertile couples: incidence and sperm function. *Andrologia.* 2002 Jun;34(3):155-61.