

**UNIVERSIDAD ABIERTA INTERAMERICANA.**

Sede regional Rosario Facultad de Medicina.



***Infecciones seminales en hombres estériles y su relación  
con los parámetros espermáticos.***

Alumna: Pustilnik, Estefania Paola.

Tutor: Garcia, Dario.

Cotutor: Carizza, Carlos.

Febrero, 2006.

**ÍNDICE.**

Resumen .....	pág. 2
Introducción.....	pág. 4
Objetivos.....	pág. 5
Marco teórico .....	pág. 6
Material y Métodos.....	Pág. 11
Resultados .....	pág. 15
Discusión.....	pág. 33
Conclusión.....	pág. 35
Bibliografía.....	pág.37

## RESUMEN.

**INTRODUCCIÓN:** La infertilidad es un problema muy común afectando a 1 de cada 6 parejas. En aproximadamente el 30% de los casos una anomalía es identificada en el hombre y en otro 20% ésta es detectada en ambos miembros de la pareja. (11) Las infecciones seminales tienen un rol considerable como causantes de infertilidad masculina y de allí la importancia de su búsqueda y tratamiento.

**OBJETIVOS:** Estimar la prevalencia de infecciones seminales en hombres que consultan al Centro para la Fertilidad de la Pareja (CEFEP) de la ciudad de Rosario, por infertilidad, determinar cual es el germen que se presenta con más frecuencia y analizar las diferencias en los parámetros espermáticos entre hombres que presentan infección seminal y aquellos que no.

**MATERIAL Y MÉTODOS:** Se analizaron 189 muestras de semen de hombres que concurren al CEFEP por infertilidad de pareja, entre enero de 2004 y junio de 2005.

Se realizaron espermogramas de dichas muestras, las cuales se mantuvieron a 37 grados para permitir su correcta licuefacción previo análisis macroscópico de rutina siguiendo las recomendaciones de la OMS (Organización Mundial de la Salud) (1). La motilidad espermática fue analizada utilizando un analizador de movimiento Hamilton Thorne.

Las variables estudiadas fueron: Volumen del semen eyaculado, pH, concentración de espermatozoides, motilidad, células rápidas, VCL, VAP, VST, LIN, STR, ALH, BCF.

Se realizaron cultivos, para los cuales las muestras fueron sembradas en agar sangre, agar chocolate y agar Mac Conkey; e incubadas por 24-48 hs a 37 grados centígrados.

La investigación de Ureaplasma Urealiticum – Micoplasma Hominis se realizó por cultivo y revelado en medio específico, siguiendo el protocolo del fabricante (Mycoplasma IST 2, BIOMERIEUX, FR). La identificación de Chlamydia Trachomatis se realizó por inmunofluorescencia directa. Para los hongos se utilizaron medios de agar Sabourau-Glucosa. Como método inferencial se usó el Test de Suma de Rangos de Wilcoxon.

**RESULTADOS:** Del grupo en estudio el 23% de los pacientes presentó algún tipo de infección seminal; y el 88% de ellas estaban provocadas por gérmenes bacterianos.

Ninguna de las variables analizadas resultó tener una diferencia significativa entre ambos grupos. Solo se encontró que para las variables VCL, VAP, LIN y STR un 25%

de los pacientes no llegaron a los valores de referencia; y para BCF esto ocurrió para el 75% de los pacientes, pero sin diferenciación de infectados o no.

**CONCLUSIÓN:** Todo hombre que consulta por infertilidad debe realizar de rutina un estudio microbiológico. Un semen normal puede estar infectado.

## **INTRODUCCIÓN.**

La infertilidad es un problema muy común afectando a 1 de cada 6 parejas; y podría definirse como la incapacidad de lograr un embarazo luego de mantener relaciones sexuales sin métodos anticonceptivos (MAC) durante un año. (11)

En aproximadamente el 30% de los casos una anomalía es identificada en el hombre, en otro 20% la anomalía es detectada en ambos miembros de la pareja. Así, existe un factor masculino de infertilidad en el 50% de las parejas aproximadamente. (11)

La evaluación de un hombre componente de una pareja infértil debe incluir una completa historia clínica, examen físico y laboratorios apropiados. (11)

Aún así es difícil hallar un plan racional de tratamiento, y muchos de los que hoy se realizan son empíricos y carentes de documentación que cerciore su eficacia; hecho que las parejas encuentran muy angustiante, especialmente porque por lo general su infertilidad se convierte en el centro de sus vidas. (11)

Entre las alteraciones que podrían causar infertilidad masculina, tenemos: hipogonadismo hipogonadotrópico, mal descenso testicular (18), anomalías estructurales, enfermedades crónicas, varicocele, medicamentos, exposición a químicos, cirugía escrotal o pelviana, alteraciones genéticas e infecciones genitales, etc. (3)

**OBJETIVOS.**

- Estimar la prevalencia de infecciones seminales en hombres que consultan al CEFEP por infertilidad.
- Determinar cual es el germen con mayor prevalencia entre los hombres infectados que consultan al CEFEP por infertilidad.
- Analizar diferencias en los parámetros espermáticos entre hombres que presentan una infección genital y aquellos que no.

## **MARCO TEÓRICO.**

Los mecanismos fisiopatológicos por los que las infecciones genitales en hombres podrían causar infertilidad son:

1. Obstrucción parcial o total de los conductos ( generación de anticuerpos antiespermáticos)
2. Producción de Especies Oxígeno reactivas.
3. Alteraciones en la estabilidad del ADN espermático.
4. Infección propiamente dicha (efecto sobre el espermograma)

### **OBSTRUCCIÓN PARCIAL Y/O TOTAL DE LOS CONDUCTOS.**

Las infecciones agudas o crónicas y las inflamaciones, especialmente del epidídimo, podrían causar una obstrucción parcial o completa del transporte espermático con la respectiva oligozoospermia o azoospermia. (2)

La presión producida en los segmentos distales del epidídimo y en los conductos deferentes podría generar lesiones. A nivel testicular puede destruir parcialmente la barrera hemato-testicular (podría seccionarse), activando el sistema inmunitario de defensa y la producción de anticuerpos antiespermáticos (ASA) (17) se iniciaría. (2)

La oligozoospermia ha sido considerada en todos los casos como resultado de una espermatogénesis deficiente, hoy, la existencia de oligozoospermia obstructiva es aceptada. (15)

La oligozoospermia obstructiva es una condición frecuente causada por un obstáculo parcial del recorrido de las espermátides en los conductos eyaculadores. Un análisis cuantitativo de la biopsia testicular es el único método de diagnóstico. (15)

La obstrucción parcial es definida como la presencia de oligozoospermia con normal o casi normal producción espermática en los túbulos seminíferos. (15)

Los posibles sitios anatómicos de obstrucción son el epidídimo y los conductos deferentes y eyaculadores. El diagnóstico de oligozoospermia obstructiva es apoyado por dos hallazgos: uno; lesiones epididimales en el examen físico posiblemente causando obstrucción; y dos, la falta correlación entre espermátides maduras en la biopsia testicular y la concentración espermática en el análisis seminal. (15)

La frecuencia de oligozoospermia obstructiva es alta y se estima que ocurre en aproximadamente el 20% de pacientes con una concentración espermática  $<5 \times 10^6$  espermatozoides/ml o en un 10% de los pacientes con una concentración espermática  $<10 \times 10^6$  espermatozoides/ml. (15)

La oligozoospermia obstructiva constituye una condición con gran importancia clínica, no solo por su frecuencia sino por su tratamiento e implicaciones pronósticas. (15)

Hay muchas situaciones clínicas que la causan: epididimitis subclínica, obstrucción completa unilateral del canal seminal, obstrucción parcial de los conductos eyaculadores, epididimarios, vesículas seminales, o quistes prostáticos. Otras: anterior cirugía inguino-escrotal o testicular, agenesia unilateral de los vasos deferentes escrotales, etc. (15)

El diagnóstico de la obstrucción unilateral de los vasos deferentes no es fácil, esta basado en datos clínicos, examen físico, ecografía testicular, ecografía transrectal, dosaje hormonal y biopsia testicular. El testículo obstruido es de tamaño normal, con epidídimo aumentado de tamaño o quistes, con determinaciones hormonales normales. (15)

La obstrucción parcial del conducto eyaculador debe ser sospechada en pacientes con anomalías importantes en el recuento de espermatozoides, su concentración, motilidad o morfología. En éstos casos una ecografía prostática transrectal es útil para ambos: el diagnóstico y el tratamiento. (15)

Oligozoospermia obstructiva también es encontrada en pacientes que han sido sometidos a una microcirugía reconstructiva de las partes seminales, las consecuencias son lesiones estenóticas de la anastomosis u obstrucciones secundarias del epidídimo. (15)

Los quistes epididimarios, cuando son múltiples o de un gran tamaño, también pueden causar severa oligozoospermia. (15)

La relación entre varicocele y obstrucción seminal fue establecida hace varios años; el mecanismo patogénico es la compresión del túbulo recto y conducto eferente por venas dilatadas en el testículo. Dicha obstrucción es incompleta e intermitente, dependiendo del grado de dilatación venosa en cada momento. La existencia, en la biopsia testicular, de venas dilatadas, hialinosis de las paredes venosas, distribución parcheada de las alteraciones tubulares, túmulos dilatados y un alto número de espermatozoides maduros confirman esta teoría obstructiva. (15)



En un 24% de los casos la posible causa del proceso obstructivo es desconocida. (15)

### **PRODUCCIÓN DE ESPECIES OXÍGENO REACTIVAS.**

Una causa definida de alteración de la función espermática es el estrés oxidativo creado por la excesiva generación de especies oxígeno reactivas (ROS) por el semen y/o la alteración del sistema de defensa antioxidante en el tracto genital masculino. (3)

Las consecuencias de dicho estrés oxidativo incluyen: pérdida de la motilidad espermática, disminución del potencial fértil del semen y la inducción del daño del ADN en el núcleo espermático. (3)

Los microorganismos patógenos y el daño tisular atraen células sanguíneas de la serie blanca (WBC) o sea leucocitos. Los polimorfonucleares (PMN) contiene una enzima llamada peroxidasa que puede generar gran cantidad del especies oxígeno reactivas. (2)

Estos radicales tiene la función esencial de destruir el patógeno dentro del PMN, pero existe el peligro de que estos radicales, saliendo hacia el medio extracelular, causen daño del tejido circundante. (2)

Los ROS son combatidos por antioxidantes que están normalmente presentes en el plasma seminal y en fluidos secretados a lo largo del tracto genital. En circunstancias normales hay un equilibrio entre la generación de ROS y los antioxidantes. (2)

En caso de activación de los leucocitos (infección) o por su infiltración en los tejidos, la cantidad de ROS generado aumenta y no puede ser contrarrestada por los antioxidantes de los fluidos genitales. La sobre-generación de ROS produce más destrucción en ambos: la membrana espermática y el ADN espermático. (2)

La membrana espermática es rica en ácidos grasos poliinsaturados, necesarios para una óptima motilidad y fluidez, que la hacen muy sensible a los ROS. Además, los sistemas químicos que generan ROS cambian la composición de la membrana, disminuyendo la concentración de ácidos grasos poliinsaturados y aumentando los ácidos grasos saturados que reducen la fluidez y función de la membrana. (2)

De todo lo anterior se desprende la trascendencia de detectar infecciones y junto a ella la gran producción de especies oxígeno reactivas que producen el daño.

### **ESTABILIDAD DEL ADN ESPERMÁTICO.**

Otra consecuencia del alto estrés oxidativo es la inducción del daño en el ADN del núcleo espermático. (2) Las especies oxígeno reactivas son conocidas por afectar los lípidos, proteínas y ADN. (12) Los espermatozoides maduros no tiene citoplasma y esto los hace particularmente sensibles a los efectos deletéreos del ROS sobre su ADN; fragmentándolo. (2) La extensión de dicho daño depende del grado de estrés oxidativo, y puede ser estimado determinando el nivel de 8-OH-2-dG en el ADN. (2)

La apoptosis, o muerte celular programada debido a la fragmentación del ADN, esta caracterizada por una serie de cambios morfológicos y químicos que resultan en la eliminación de las células de los tejidos sin desencadenar una respuesta inflamatoria. Un proceso apoptótico alterado se ha visto relacionado con la infertilidad masculina, pero pocos estudios han reportado apoptosis en el semen eyaculado. (12)

Las causas y las consecuencias por las que el estrés oxidativo daña el ADN espermático son todavía poco claras; la evidencia disponible sugiere que sumado a una disminución de la chance de embarazo espontáneo y a una disminución de las posibilidades del nacimiento de un niño vivo luego de IVF/ICSI (fertilización in vitro/inyección intracitoplasmática de esperma); la pérdida temprana del embarazo y un aumento de la morbilidad, incluyendo cáncer en el bebe, podrían incluso estar asociadas con dicho daño. (3)

### **INFECCIÓN PROPIAMENTE DICHA.**

Aunque la prevalencia de infección de las glándulas accesorias masculinas (MAGI) en hombres con calidad anormal del semen varía en distintas regiones del mundo, es generalmente aceptado que sea una causa de infertilidad de la pareja. (2)

El daño tisular causado por infección e inflamación puede perjudicar la función secretoria de las glándulas sexuales accesorias (próstata y vesículas seminales) y del epidídimo. (2)

La deficiencia funcional del epidídimo podría provocar una menor motilidad espermática (astenozoospermia), y ello podría ser evidenciado midiendo los productos de secreción de ésta glándula en plasma seminal. (2)

El deterioro en la secreción de las vesículas seminales resulta en un menor volumen eyaculado (<2ml), disminución de la concentración de fructosa en plasma seminal y descenso del pH del semen. (2)

La próstata es frecuentemente afectada en las infecciones generando un aumento de la viscosidad o la no-licuefacción del plasma seminal. (2)

El semen de hombres con infecciones contiene baja concentración de iones bivalentes del calcio y zinc, que están relacionados en la estabilidad cromática y la condensación del ADN. (2)

Cuando de etiología se habla los, los gérmenes del tracto urinario más comúnmente encontrados son: E.Coli, Klebsiella y Estreptococo grupo D. (2) En cambio, la infección por Chlamydia Trachomatis es la infección bacteriana de transmisión sexual más hallada alrededor del mundo. De acuerdo con la OMS, 90 millones de infecciones por Chlamydia son detectadas anualmente. (6) La prevalencia de la infección por Chlamydia en hombres depende de la edad, número de parejas sexuales y factores socioeconómicos. En hombres la infección por Chlamydia generalmente es asintomática; aunque a veces puede dar algunos síntomas. (6) La manifestación clínica más común es la uretritis no gonocócica, sus síntomas pueden desarrollarse luego de un período de incubación de 7 a 21 días e incluye disuria y leve o moderada secreción uretral clara. Otros síndromes clínicos en hombres incluyen: epididimitis, proctitis, proctocolitis, conjuntivitis, síndrome Reiter, etc. Infertilidad masculina, prostatitis crónica y estrechese uretrales son posibles secuelas de la infección. (12)

Las infecciones asintomáticas son particularmente importantes por el riesgo de transmisión a la mujer resultando en enfermedad inflamatoria pélvica (PID), infertilidad o embarazo ectópico. (6)

Además de la transmisión sexual, la transmisión de Chlamydia Trachomatis por medio de inseminación artificial ha sido demostrada. (6)

El verdadero rol de la Chlamydia Trachomatis en la infertilidad de la pareja es aún tema de debate. La infección por Chlamydia podría ejercer una gran influencia en la fertilidad masculina como causa de uretritis e infección de las glándulas sexuales accesorias en hombres. Las secuelas de la infección ascendente podrían ser: oclusión del sistema canalicular del tracto genital, daño de las células epiteliales involucradas en la espermatogénesis, e inmunoreacciones con la producción de anticuerpos antiespermáticos (ASA) (17). (6)

## **MATERIAL Y MÉTODOS.**

### Material:

Se analizaron 189 muestras de semen de hombres que concurren al CEFEP por infertilidad de pareja, entre enero de 2004 y junio de 2005.

### Muestras de Semen.

Los pacientes mantuvieron una abstinencia sexual de entre 2 y 5 días previo a la recolección de la muestra y lavaron sus manos y genitales con agua y jabón y los secaron correctamente antes de tomar la muestra con una toalla sin previa utilización.

La misma fue recolectada por masturbación en un recipiente estéril administrado por el laboratorio.

### Análisis del Semen.

Las muestras se mantuvieron a 37 grados para permitir su completa licuefacción previo análisis macroscópico de rutina siguiendo las recomendaciones de la OMS (Organización Mundial de la Salud).(1) La motilidad espermática fue realizada utilizando un analizador de movimiento Hamilton Thorne (Hamilton Thorne Researche, Beverly, MA, USA).

Las variables que se analizaron en el estudio fueron: Volumen expresado en ml (mililitros); pH; concentración de espermatozoides expresada en millones por ml; motilidad y células rápidas expresadas en porcentaje (%); velocidad curvilínea (VCL); velocidad promedio (VAP) y velocidad rectilínea (VST) expresadas en um/segundo; linealidad (LIN) y rectitud (STR) en porcentaje; movimiento lateral de la cabeza espermática (ALH) en um, y frecuencia de golpe cruzado (BCF) en Hz.

### Cultivo e Identificación de Microorganismos.

Para el cultivo bacteriológico, las muestras fueron sembradas en agar sangre, agar chocolate y agar Mac Conkey; e incubadas por 24-48 hs. a 37 grados. Cualquier crecimiento de bacterias mayor de 10<sup>3</sup> unidades formadoras de colonias (UFC)/ml de gérmenes patógenos o 10<sup>4</sup> UFC/ml de gérmenes saprofitos en agar sangre fue considerado positivo y se procedió a su identificación y posterior antibiograma. Para el análisis micológico las muestras se sembraron en agar Sabourea-Glucosa.

La investigación de Ureaplasma Urealiticum – Micoplasma Hominis se realizó por cultivo y revelado con medio específico.

La identificación de Chlamydia Trachomatis se realizó por Inmunofluorescencia Directa. Las muestras fueron fijadas con acetona en portaobjeto y enfrentadas con el anticuerpo monoclonal específico marcado con isotiocianato de fluoresceína.

Las evaluaciones realizadas dieron lugar a las siguientes variables:

Variables Cualitativas:

- Infectado: Indica si el paciente estaba infectado o no.

0 = No infectado.

1 = Infectado.

- Bacteriana: Indica si la infección fue provocada por bacterias o por otros gérmenes.

0 = Infección provocada por gérmenes diferentes a las bacterias.

1 = Infección provocada por bacterias.

- Tipo: Tipo de bacteria que provocó la infección.

1 = Estafilococo coagulasa y ADNasa negativo (hemolítico)

2 = Enterobacteria tipo Pantoena Aglomerans

3 = Enterococo Faecalis (beta hemolítico)

4 = Enterococo Faecium

5 = Enterococo tipo E.Coli

6 = Corynobacterium sp

7 = Enterococo sp (beta hemolítico)

8 = Proteus Mirabilis

9 = Estreptococo Neumoniae

10 = Estreptococo alfa hemolítico (Viridans)

11 = Estreptococo alfa hemolítico sp

12 = Enterobacteria tipo Morganella Morganii

13 = Gardnerella Vaginalis

14 = Estreptococo grupo B (Agalactiae)

15 = Enterobacteria tipo Klepsiella Oxytoca

16 = Lactobacillus sp

17 = Estreptococo grupo D (no hemolítico)

18 = Ureaplasma Urealiticum y Mycoplasma Hominis

19 = Chlamydia Trachomatis

- Hongo: Indica si la infección fue provocada por hongos o por otros gérmenes.

0 = Infección provocada por gérmenes diferentes a los hongos.

1 = Infección provocada por hongos.

Variables Cuantitativas:

- Volumen del eyaculado: Cantidad de semen del paciente, en mililitros (ml).
- pH: Evalúa la función de la glándula prostática y vesículas seminales.
- Esp /ml: Concentración de espermatozoides en  $10^6$  células por ml.
- Mot %: Porcentaje de espermatozoides móviles.
- C. Rap %: Porcentaje de células rápidas.
- VCL (Velocidad Curvilínea): Promedio de la velocidad de la cabeza del espermatozoide a través de su trayectoria real, en um/segundo.
- VAP (Velocidad Promedio): Promedio de la velocidad de la cabeza a través de su recorrido promedio, en um/segundo.
- VSL (Velocidad Rectilínea): Promedio de la velocidad de la cabeza del espermatozoide a través de la línea recta que une el primer punto de su trayectoria con el último, en um/segundo.
- LIN (Linealidad): Refleja la trayectoria del espermatozoide, en porcentaje.
- STR (Rectitud): Promedio de la rectitud del movimiento, en porcentaje.
- ALH (Movimiento Lateral de la Cabeza Espermática): Amplitud del movimiento de la cabeza hacia los lados del VAP, en um.
- BCF (Frecuencia de Golpe Cruzado): Tasa promedio de cruces del espermatozoide al VAP, en Hz.

Métodos:

Métodos Descriptivos:

Los métodos descriptivos utilizados incluyen el cálculo de diversas estadísticas descriptivas así como también la creación de diferentes gráficos. Dichas estadísticas han sido:

- Media aritmética, moda, desvío estándar, cuartiles, rango intercuartílico, mínimo y máximo, para las variables cuantitativas.
- Frecuencia y proporciones para las variables cualitativas.

Para facilitar la visualización y comparación de los resultados de han presentado:

- Box plots e histogramas para las variables cuantitativas mencionadas anteriormente.
- Gráficos de sectores para las variables cualitativas.

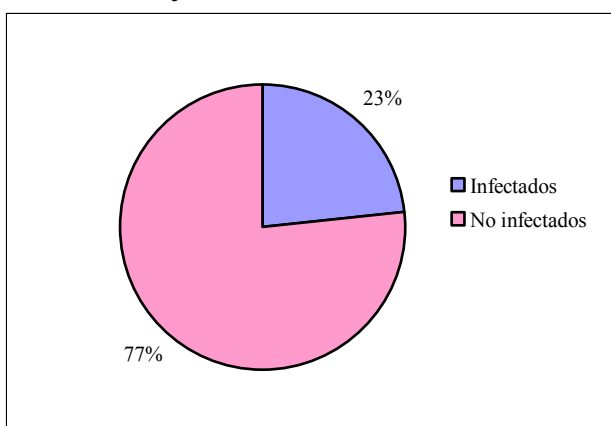
Métodos Inferenciales:

- Test de Suma de Rangos de Wilcoxon: Es el test que se emplea con mayor frecuencia cuando se desea comparar dos muestras independientes y los supuestos del test t de Student no pueden ser satisfechos.

## RESULTADOS.

Del grupo en estudio un **23% de los pacientes presentó algún tipo de infección seminal**; mientras que el 77% restante estuvo conformado por pacientes carentes de infección detectable.

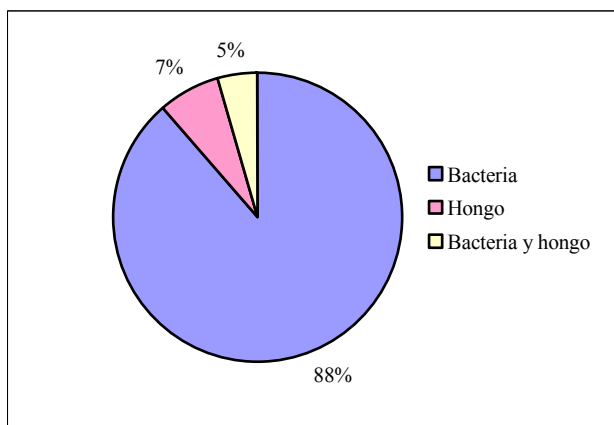
*Gráfico N° 1: Distribución de los pacientes según presencia de infección seminal.*



Fuente: Evaluaciones realizadas a pacientes que consultaron al CEFEP, entre enero del 2004 y junio del 2005, Rosario.

De los 44 pacientes que presentaron algún tipo de infección seminal, el 88% fueron provocadas por bacterias, un 7% por hongos y un 5% por bacterias y hongos conjuntamente.

*Gráfico N° 2: Distribución de los pacientes según germen que provocó la infección seminal.*

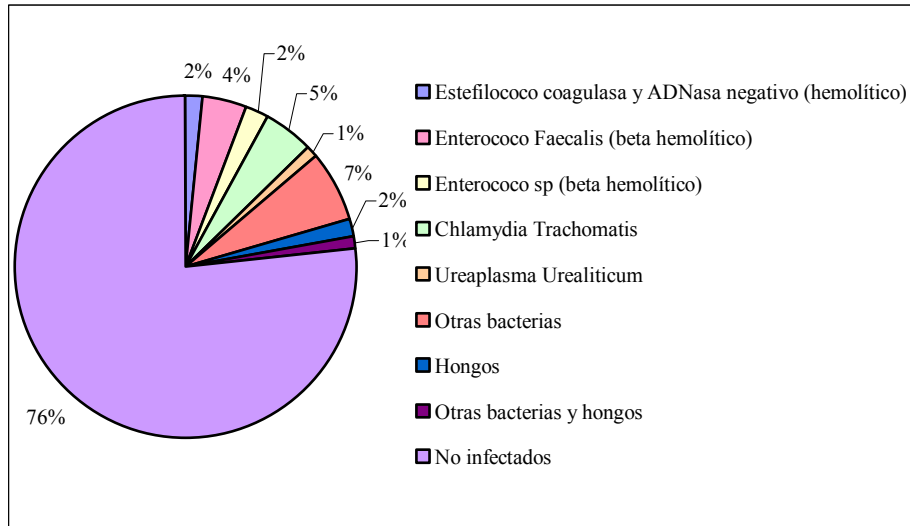


Fuente: Evaluaciones realizadas a pacientes que consultaron al CEFEP, entre enero del 2004 y junio del 2005, Rosario.



Entre aquellos que se detectó presencia de bacterias, se observó que las más frecuentes resultaron ser: Chlamydia Trachomatis, Enterococo Faecalis, Enterococo sp Beta hemolítico), Estafilococo coagulasa y ADNasa negativo (hemolítico), entre otras.

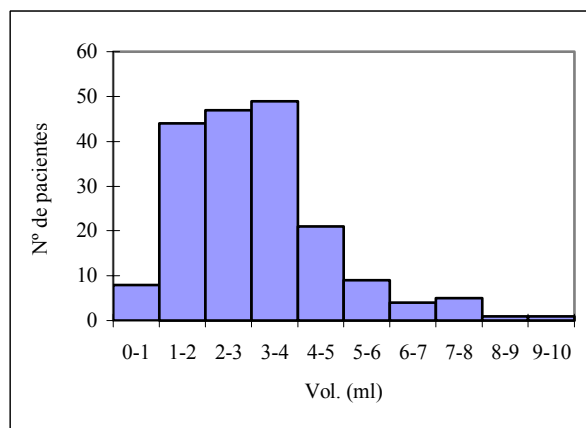
*Gráfico N°3: Distribución de los pacientes según presencia de infección seminal y germen que provocó la infección.*



Fuente: Evaluaciones realizadas a pacientes que consultaron al CEFEP, entre enero del 2004 y junio del 2005, Rosario.

Del análisis del volumen del semen de los pacientes se encontró que el 50% de los mismos presentó entre 0,5 y 3 ml., mientras que el 50% restante presentó entre 3 y 10 ml. de semen, siendo la dispersión del 50% central de las observaciones igual a 2 ml.

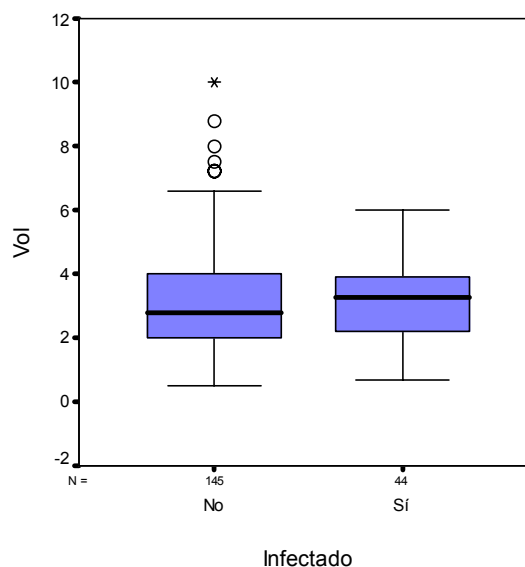
*Gráfico N° 4: Distribución de los pacientes según volumen de semen eyaculado.*



Fuente: Evaluaciones realizadas a pacientes que consultaron al CEFEP, entre enero del 2004 y junio del 2005, Rosario.

Al comparar la cantidad de semen entre pacientes infectados y no infectados, se encontró un valor mediano de 3,25 ml. para el primer grupo y un valor mediano de 2,8 ml. para el segundo. Sin embargo, no se encontraron diferencias significativas entre los niveles medios de semen de infectados y no infectados ( $p = 0,4926$ ).

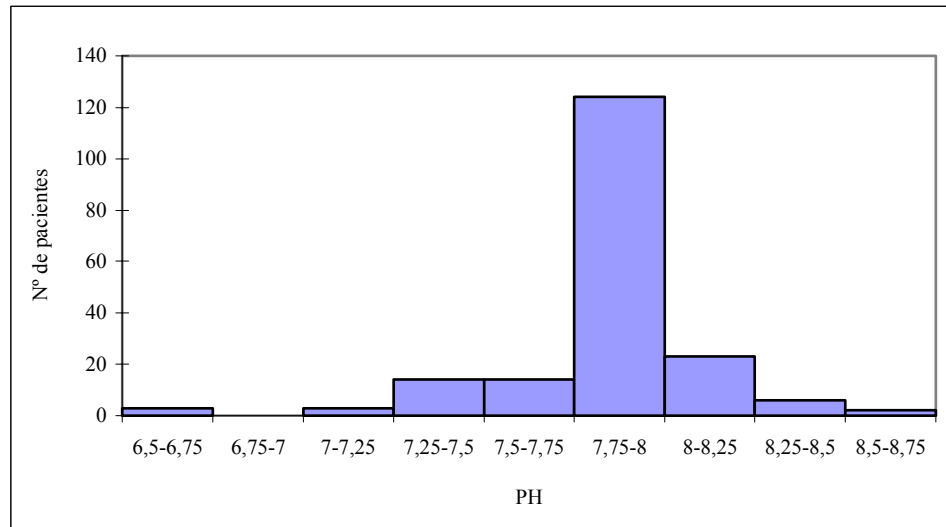
*Gráfico N° 5: Distribución de los pacientes según presencia de infección seminal y volumen de semen eyaculado.*



Fuente: Evaluaciones realizadas a pacientes que consultaron al CEFEP, entre enero del 2004 y junio del 2005, Rosario.

Analizando el medio donde se encuentra el espermatozoide, se encontró un valor promedio de pH de 7,92 el cual se presentó con una desviación estándar de 0,28. Además, la mayoría de los pacientes presentó valores de 8 para este parámetro y en general, los niveles de pH oscilaron entre 6,7 y 8,7.

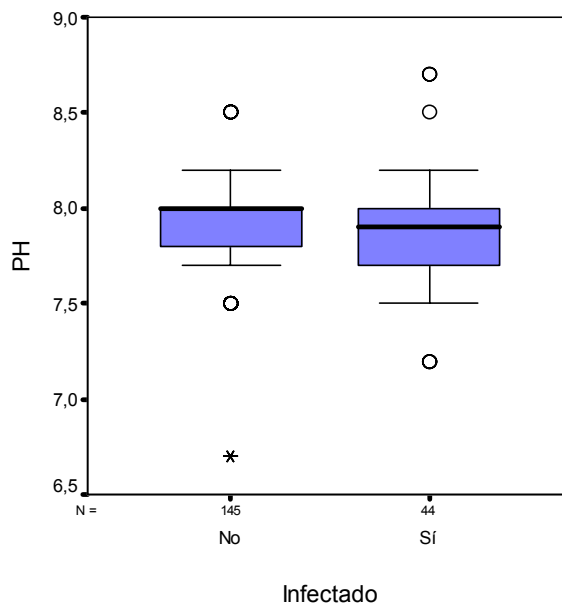
*Gráfico N° 6: Distribución de los pacientes según niveles de pH.*



Fuente: Evaluaciones realizadas a pacientes que consultaron al CEFEP, entre enero del 2004 y junio del 2005, Rosario.

Para los pacientes infectados, el valor medio de pH resultó ser de 7,88 con una dispersión de 0,34, mientras que para el grupo de no infectados, dichos valores fueron de 7,93 y 0,96 respectivamente. Nuevamente, no se detectaron diferencias estadísticamente significativas entre los valores medios de ambos grupos ( $p = 0,0908$ ).

*Gráfico N° 7: Distribución de los pacientes según presencia de infección seminal y nivel de PH.*

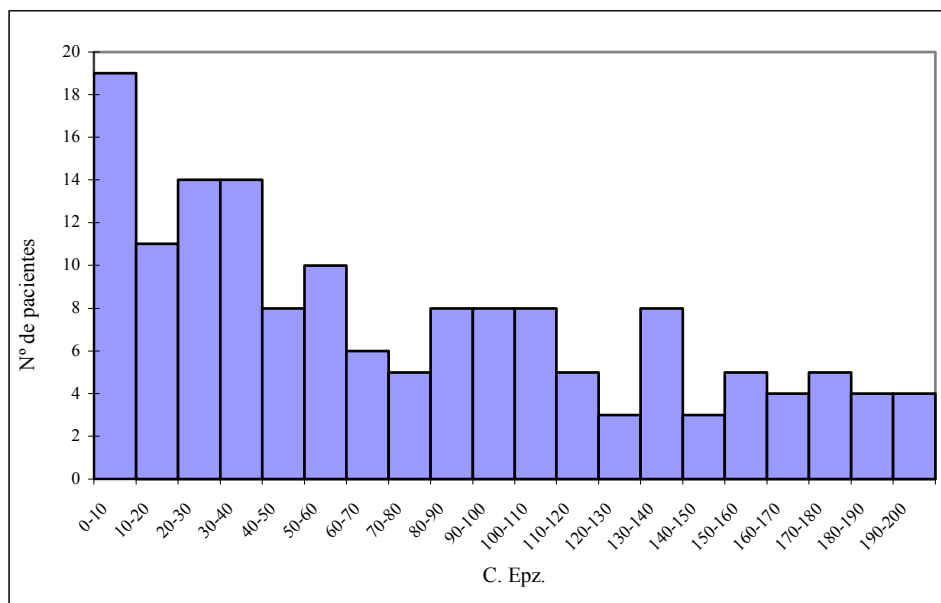


Fuente: Evaluaciones realizadas a pacientes que consultaron al CEFEP, entre enero del 2004 y junio del 2005, Rosario.

Dentro del grupo en estudio conformado por los 189 pacientes originales, se encontraron 15 individuos cuyos valores de espermatozoides móviles resultaron insuficientes como para poder obtener mediciones de los restantes parámetros seminales. Por lo tanto, a partir de este momento, el grupo en estudio queda conformado por los 174 pacientes restantes.

Respecto de la concentración de espermatozoides, se observó que el 50% de los pacientes presentó valores entre  $0,5 \times 10^6$  células/ml. y  $79,75 \times 10^6$  células/ml., mientras que los valores para el 50% restante oscilaron entre  $79,75 \times 10^6$  células/ml. y  $804,1 \times 10^6$  células/ml. Asimismo, la dispersión del 50% central resultó ser de  $122,95 \times 10^6$  células/ml.

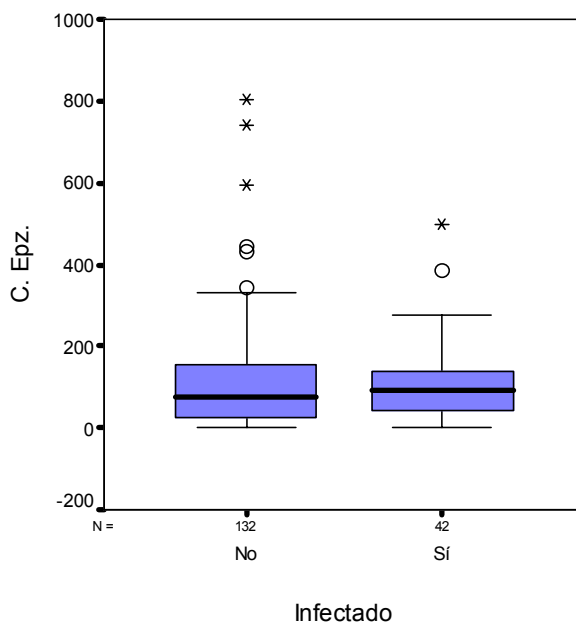
*Gráfico N°8: Distribución de los pacientes según concentración de espermatozoides.*



Fuente: Evaluaciones realizadas a pacientes que consultaron al CEFEP, entre enero del 2004 y junio del 2005, Rosario.

Comparando los valores medios de la concentración de espermatozoides entre los pacientes carentes de infecciones seminales y aquellos que presentaron algún tipo de infección, no se detectaron diferencias significativas entre los mismos ( $p = 0,4884$ ). Para el grupo de los infectados el valor mediano resultó ser de  $90,6 \times 10^6$  células/ml. y para los no infectados dicho valor fue de  $74,7 \times 10^6$  células/ml.

*Gráfico N° 9: Distribución de los pacientes según presencia de infección seminal y concentración de espermatozoides.*

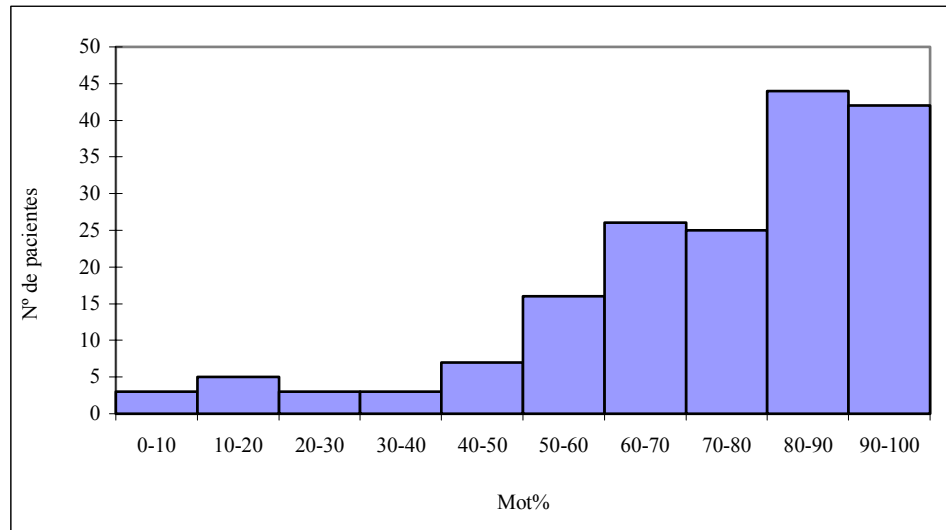


Fuente: Evaluaciones realizadas a pacientes que consultaron al CEFEP, entre enero del 2004 y junio del 2005, Rosario.

Dentro de la concentración de espermatozoides, se analizaron los porcentajes de espermatozoides móviles así como también los porcentajes de células rápidas. Así, se encontró que el 50% de los pacientes presentó como máximo 80% de espermatozoides móviles y el 50% restante presentó entre 80% y 98%. La dispersión del 50% central resultó ser de 28% (Gráfico N° 10).

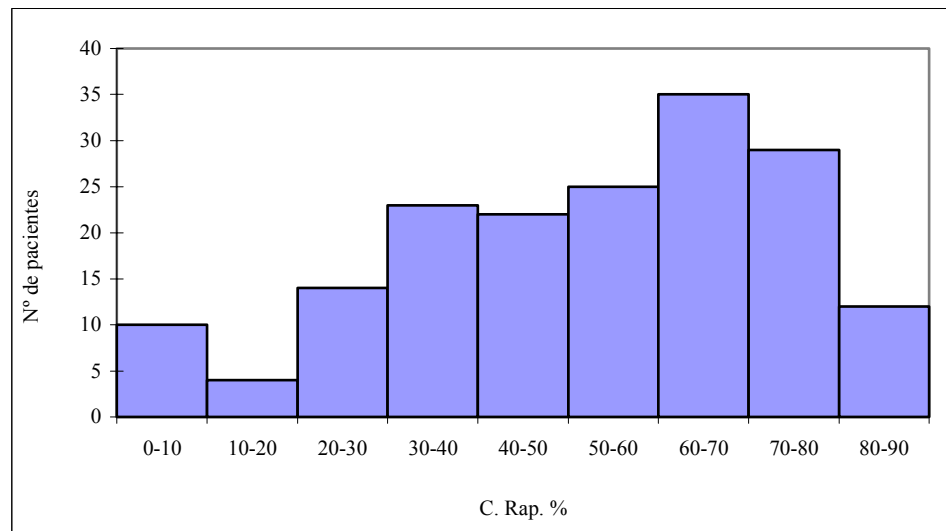
Respecto del porcentaje de células rápidas, se observó que el 50% de los pacientes no superó el 54,5%, mientras que el 50% restante sobrepasó dicho porcentaje. En este caso la dispersión del 50% central fue de 33% (Gráfico N° 11).

*Gráfico N° 10: Distribución de los pacientes según porcentaje de espermatozoides móviles.*



Fuente. Evaluaciones realizadas a pacientes que consultaron al CEFEP, entre enero del 2004 y junio del 2005, Rosario.

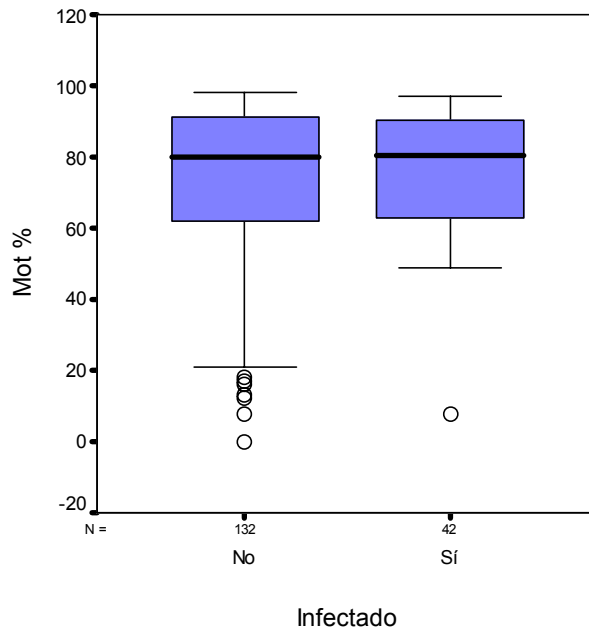
*Gráfico N° 11: Distribución de los pacientes según porcentaje de células rápidas.*



Fuente: Evaluaciones realizadas a pacientes que consultaron al CEFEP, entre enero del 2004 y junio del 2005, Rosario

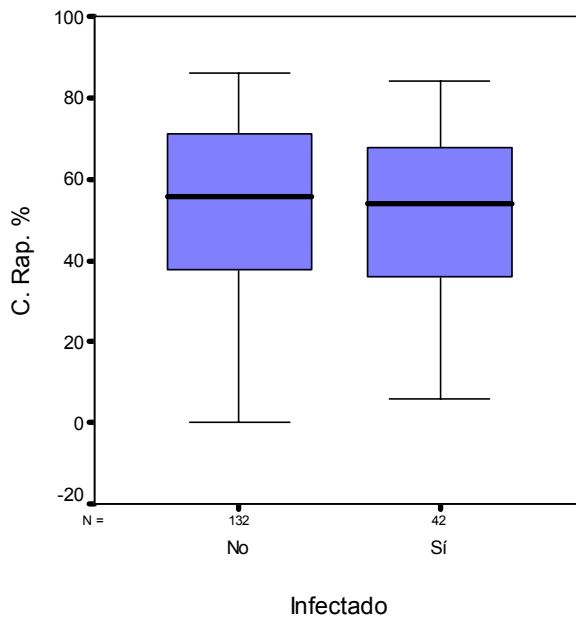
Los valores medianos para los pacientes clasificados en infectados y no infectados resultaron ser de 80% y 80,5% espermatozoides móviles y 54% y 55,5% células rápidas respectivamente. En ambos casos las diferencias encontradas no resultaron ser estadísticamente significativas ( $p = 0,9832$  para la variable Mot % y  $p = 0,5760$  para la variable C. Rap. %).

*Gráfico N° 12: Distribución de los pacientes según presencia de infección seminal y porcentaje de espermatozoides móviles.*



Fuente: Evaluaciones realizadas a pacientes que consultaron al CEFEP, entre enero del 2004 y junio del 2005, Rosario

*Gráfico N° 13: Distribución de los pacientes según presencia de infección seminal y porcentaje de células rápidas.*

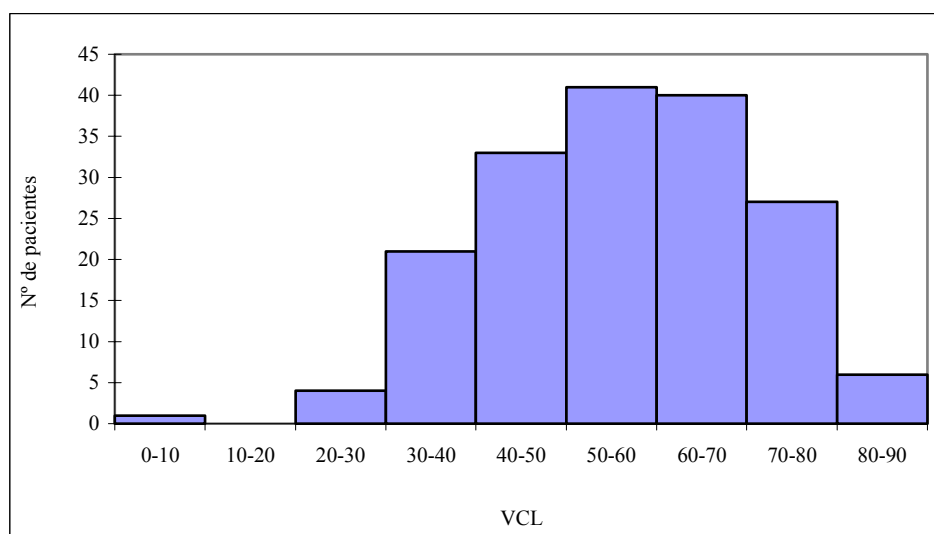


Fuente. Evaluaciones realizadas a pacientes que consultaron al CEFEP, entre enero del 2004 y junio del 2005, Rosario

En relación a la Velocidad Curvilínea (VCL), se observó un valor promedio de 56,19 um por segundo (Valor de referencia: > 45 um por segundo), el cual se presentó con una desviación estándar de 15 um por segundo. Sin embargo, es importante mencionar que un 25% de los pacientes del grupo en estudio presentaron valores de VCL inferiores o iguales a 44,8 um por segundo (Gráfico N° 14).

Del análisis comparativo entre infectados y no infectados, no se hallaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos ( $p = 0,2458$ ), siendo los valores medios de 54,18 um por segundo y de 56,83 um por segundo para infectados y no infectados respectivamente y sus desviaciones estándares de 13,05 y 15,57 um por segundo (Gráfico N° 15).

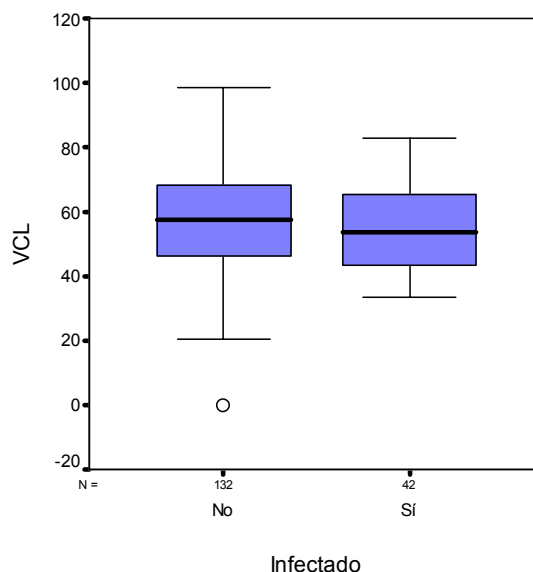
*Gráfico N° 14: Distribución de los pacientes según niveles de VCL.*



Fuente: Evaluaciones realizadas a pacientes que consultaron al CEFEP, entre enero del 2004 y junio del 2005, Rosario



*Gráfico N° 15: Distribución de los pacientes según presencia de infección seminal y niveles de VCL.*

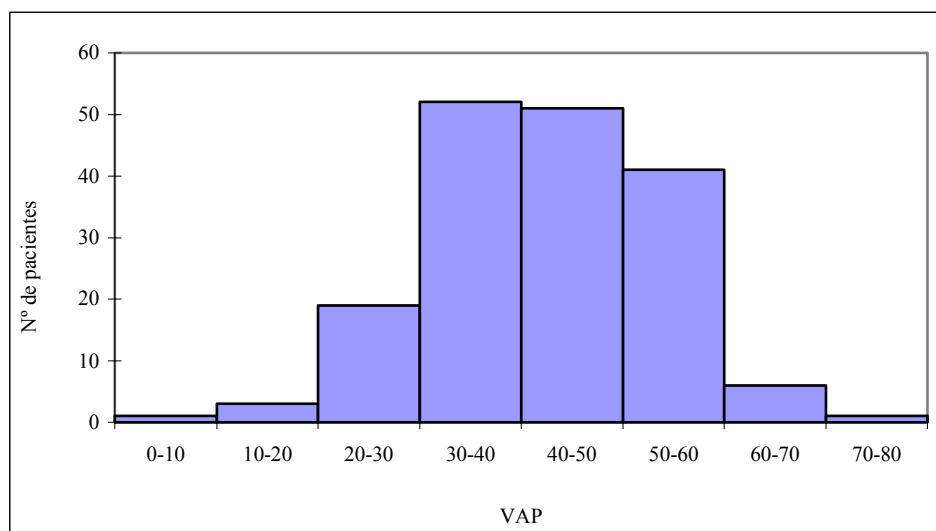


Fuente: Evaluaciones realizadas a pacientes que consultaron al CEFEP, entre enero del 2004 y junio del 2005, Rosario

Siguiendo con el estudio de los parámetros seminales, se analizó la velocidad promedio de la cabeza del espermatozoide a través de su recorrido promedio (VAP). Así, se encontró un valor medio de 41,7 um por segundo con una desviación estándar de 11,33 um por segundo (Valor de referencia: > 35 um por segundo) (Gráfico N° 16). Nuevamente, se encontró un 25% de pacientes con valores de este parámetro inferiores al de referencia.

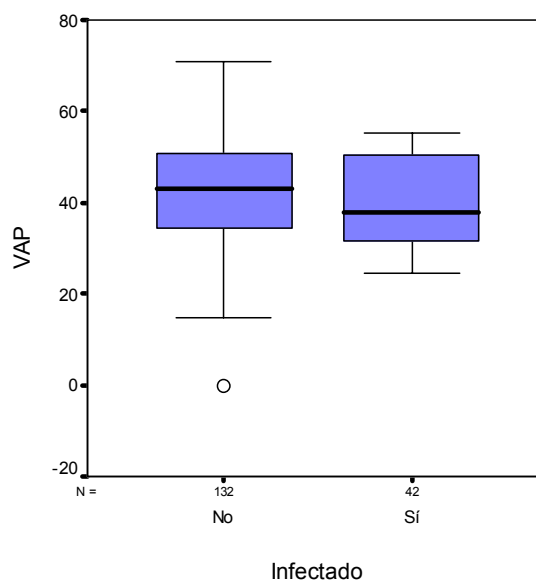
Al igual que en los casos anteriores, no se detectaron diferencias estadísticamente significativas en los niveles medios de VAP entre pacientes infectados y aquellos que no lo estaban. Los niveles medios resultaron ser de 39,81 um. por segundo y de 42,3 um. por segundo para infectados y no infectados respectivamente (Gráfico N° 17).

*Gráfico N° 16: Distribución de los pacientes según niveles de VAP.*



Fuente: Evaluaciones realizadas a pacientes que consultaron al CEFEP, entre enero del 2004 y junio del 2005, Rosario

*Gráfico N° 17: Distribución de los pacientes según presencia de infección seminal y niveles de VAP.*



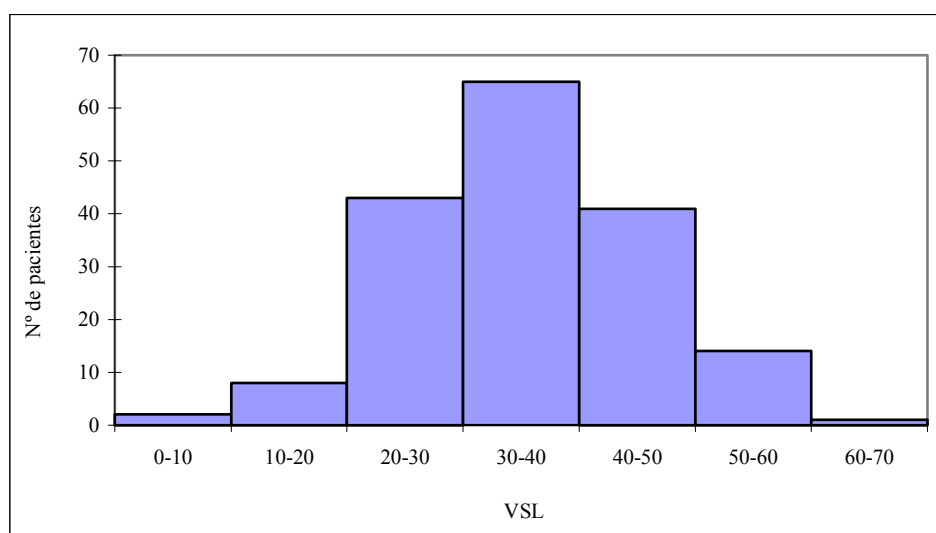
Fuente: Evaluaciones realizadas a pacientes que consultaron al CEFEP, entre enero del 2004 y junio del 2005, Rosario

Otro de los parámetros de interés resultó ser la Velocidad Rectilínea (VSL), es decir, el promedio de la velocidad de la cabeza del espermatozoide a través de la línea recta que une el primer punto de su trayectoria con el último. Para este parámetro, el valor

promedio resultó ser de 35,38 um por segundo y su desviación estándar de 10,51 um por segundo (Valor de referencia: > 25 um por segundo) (Gráfico N° 18).

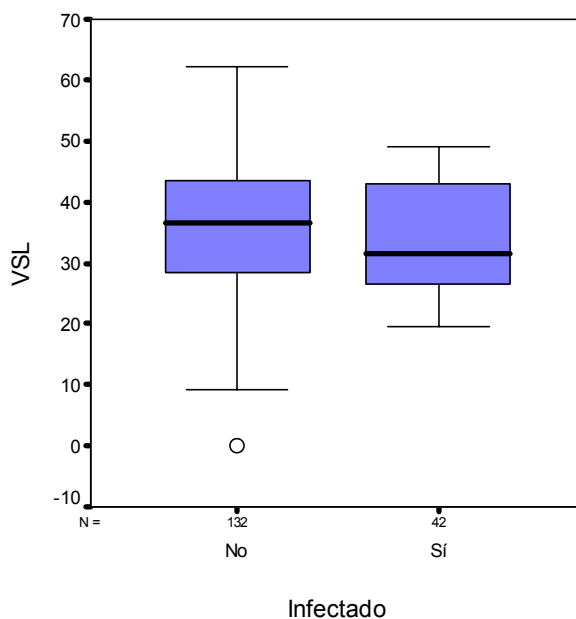
Los niveles medios de VSL en pacientes infectados y no infectados resultaron ser de 33,52 um por segundo y 35,97 um por segundo respectivamente, sin embargo, estos valores no resultaron ser estadísticamente diferentes ( $p = 0,1155$ ) (Gráfico N° 19).

*Gráfico N° 18: Distribución de los pacientes según niveles de VSL.*



Fuente: Evaluaciones realizadas a pacientes que consultaron al CEFEP, entre enero del 2004 y junio del 2005, Rosario

*Gráfico N° 19: Distribución de los pacientes según presencia de infección seminal y niveles de VSL.*

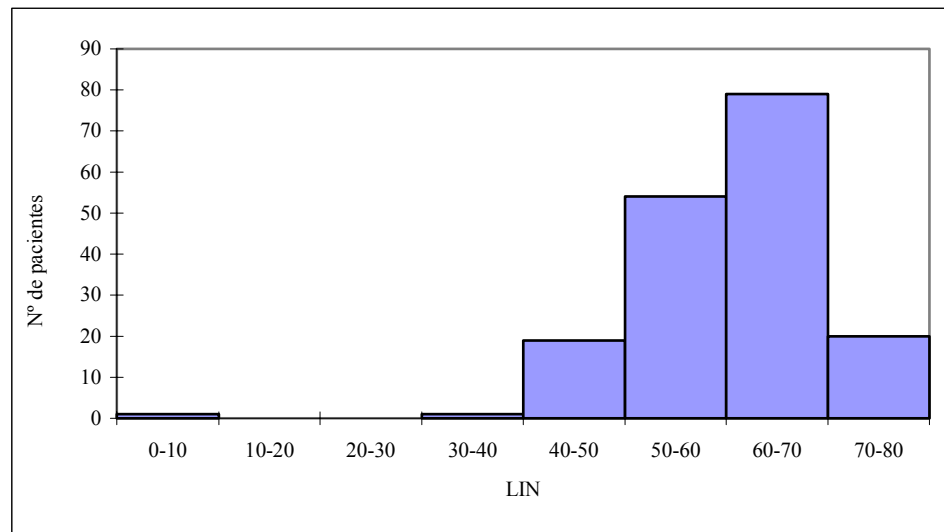


Fuente: Evaluaciones realizadas a pacientes que consultaron al CEFEP, entre enero del 2004 y junio del 2005, Rosario

Respecto de la Linealidad (LIN), que refleja la trayectoria del espermatozoide, se observó que el 50% de los pacientes presentaron niveles de a lo sumo 62%, mientras que el 50% restante superó dicho porcentaje (Valor de referencia: > 58%). Además, la dispersión del 50% central resultó ser de 11%. Sin embargo, un 25% de los pacientes del grupo en estudio no superó el 56% para este parámetro (Gráfico N° 20).

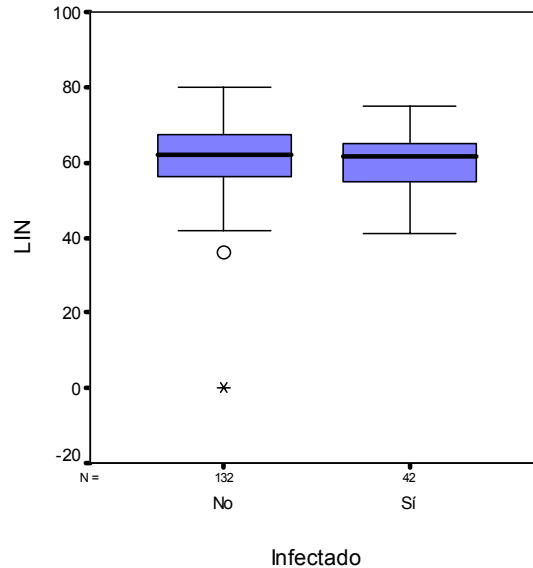
Acerca de las diferencias en los niveles medios de Linealidad entre infectados y no infectados, no resultaron estadísticamente significativas ( $p = 0,5999$ ). Para el grupo de los infectados se observó que el 50% no superó el 61,5% y en el caso de los no infectados, el 50% presentó valores inferiores a 62% (Gráfico N° 21).

*Gráfico N° 20: Distribución de los pacientes según niveles de LIN.*



Fuente: Evaluaciones realizadas a pacientes que consultaron al CEFEP, entre enero del 2004 y junio del 2005, Rosario

*Gráfico N° 21: Distribución de los pacientes según presencia de infección seminal y niveles de LIN.*



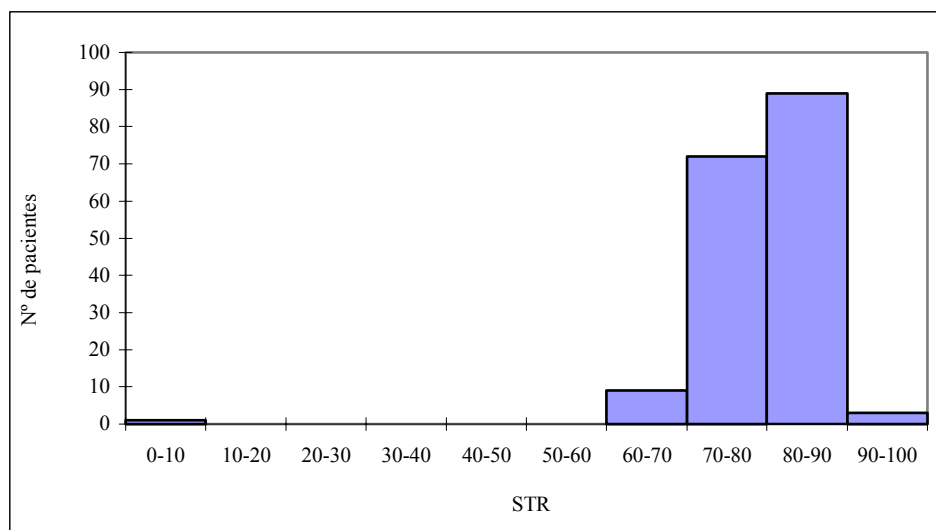
Fuente: Evaluaciones realizadas a pacientes que consultaron al CEFEP, entre enero del 2004 y junio del 2005, Rosario

Del análisis de la Rectitud (STR), se observó que el 50% de los pacientes presentaron valores entre 0% y 81%, mientras que el 50% restante presentó valores entre 81% y 95% (Valor de referencia: > 80%), siendo la dispersión del 50% central igual a 8%.

Cabe mencionar que un 25% de los pacientes presentaron valores inferiores al 76% (Gráfico N° 22).

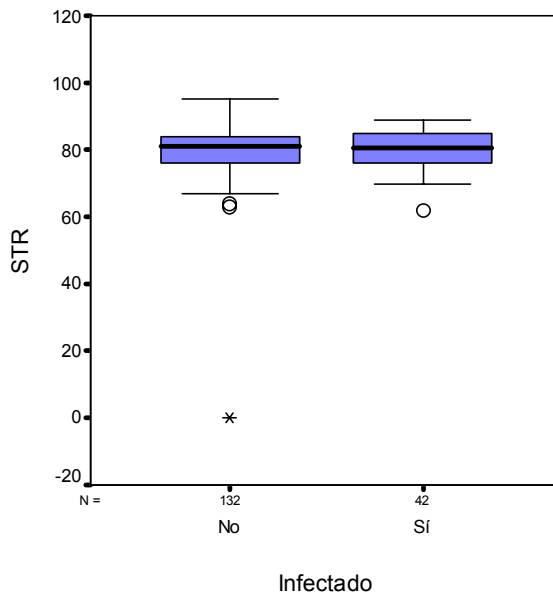
Para los pacientes infectados, el valor mediano resultó ser de 80,5%, mientras que para los no infectados dicho valor resultó ser de 81%. Nuevamente, estas diferencias no resultaron estadísticamente significativas ( $p = 0,6243$ ) (Gráfico N° 23).

*Gráfico N° 22: Distribución de los pacientes según niveles de STR.*



Fuente: : Evaluaciones realizadas a pacientes que consultaron al CEFEP, entre enero del 2004 y junio del 2005, Rosario

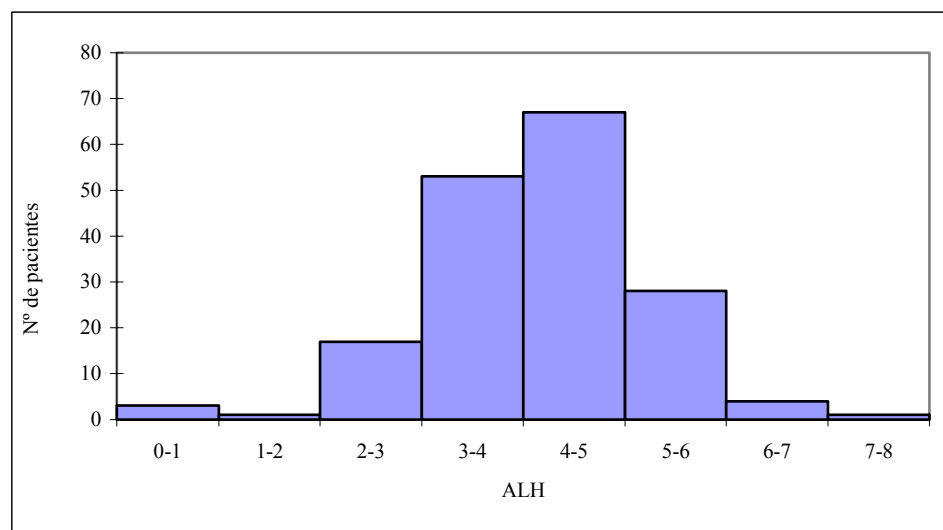
**Gráfico N° 23:** *Distribución de los pacientes según presencia de infección seminal y niveles de STR.*



Fuente: Evaluaciones realizadas a pacientes que consultaron al CEFEP, entre enero del 2004 y junio del 2005, Rosario

Por otra parte, se analizó el Movimiento Lateral de la Cabeza Espermática (ALH) que mide la amplitud de la cabeza hacia los lados del VAP. En promedio, se observó un valor de 4,18 um., valor que se presentó con una dispersión de 1,10 um. (Valor de referencia: > 3 um.). En general, los niveles de ALH oscilaron entre 0 y 7,20 um. para los pacientes que conformaron el grupo en estudio.

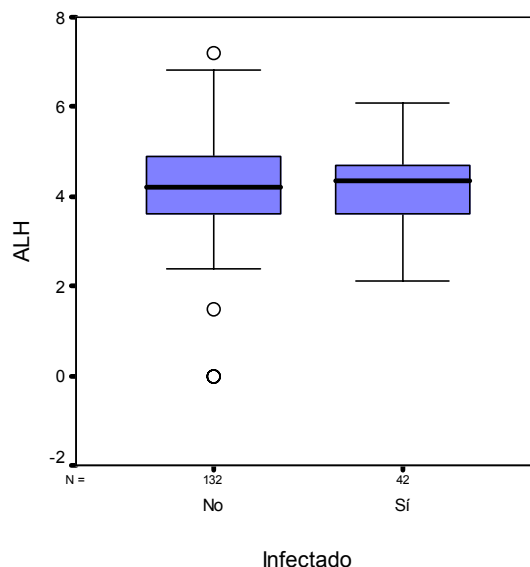
**Gráfico N° 24:** *Distribución de los pacientes según niveles de ALH.*



Fuente: Evaluaciones realizadas a pacientes que consultaron al CEFEP, entre enero del 2004 y junio del 2005, Rosario

Al clasificar a los pacientes en infectados y no infectados, se observaron valores medios de 4,23  $\mu\text{m}$ . y 4,17  $\mu\text{m}$ . para cada uno de los grupos respectivamente, sin detectarse diferencias estadísticamente significativas entre los mismos ( $p = 0,8603$ ).

*Gráfico N° 25: Distribución de los pacientes según presencia de infección seminal y niveles de ALH.*

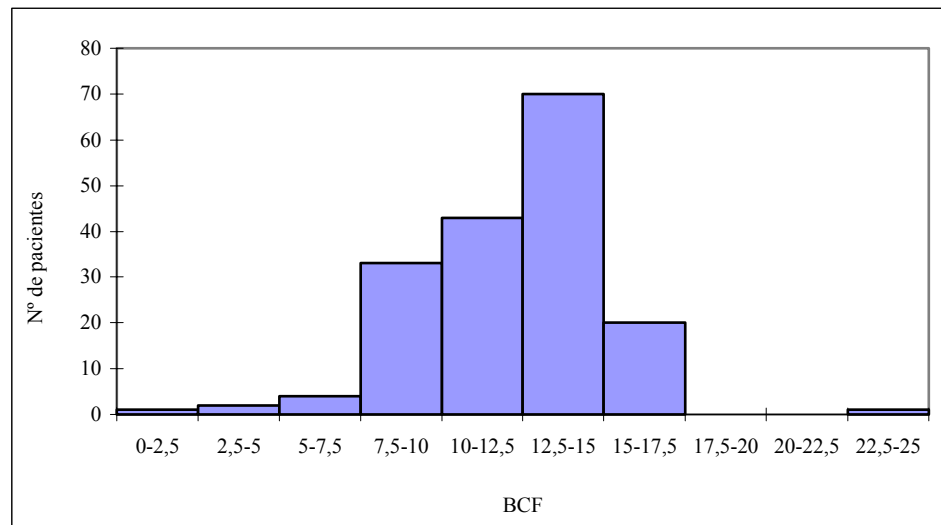


Fuente: Evaluaciones realizadas a pacientes que consultaron al CEFEP, entre enero del 2004 y junio del 2005, Rosario

Finalmente, se consideró la Frecuencia de Golpe Cruzado (BCF), tasa promedio de cruces del espermatozoide al VAP. Para este parámetro, el valor medio resultó ser de 12,19 Hz.. Además, en promedio, las observaciones se alejaron de su valor medio en 2,85 Hz. (Valor de referencia: > 15 Hz.). Es importante mencionar que el 75% de los pacientes presentaron valores inferiores a 14,13 Hz. y sólo un 25% superó dicho valor.



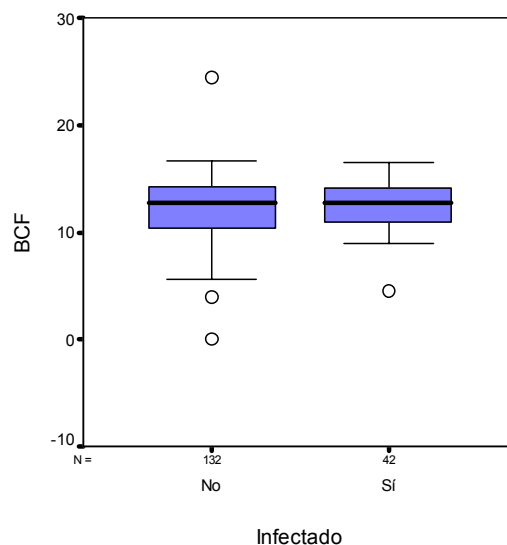
*Gráfico N° 26: Distribución de los pacientes según niveles de BCF.*



Fuente: Evaluaciones realizadas a pacientes que consultaron al CEFEP, entre enero del 2004 y junio del 2005, Rosario

Para aquellos que presentaron algún tipo de infección seminal, el valor medio de este parámetro resultó ser de 12,36 um. con una dispersión de 2,38 um., mientras que para aquellos carentes de infecciones dichos valores fueron de 12,14 um. y 2,99 um. respectivamente. Las diferencias encontradas entre ambos grupos no resultaron estadísticamente significativas ( $p = 0,7396$ ).

*Gráfico N° 27: Distribución de los pacientes según presencia de infección seminal y niveles de BCF.*



Fuente: Evaluaciones realizadas a pacientes que consultaron al CEFEP, entre enero del 2004 y junio del 2005, Rosario

## DISCUSIÓN.

Uno de los objetivos de este trabajo fue determinar la prevalencia de infección seminal en pacientes que consultaban a un centro de fertilidad para la pareja.

Luego del análisis de los datos se determinó que un 23% de los pacientes presentaban una infección seminal, y dentro de ella el 5% estaba causado por *Chlamydia Trachomatis* como representante del grupo de mayor tamaño.

*Chlamydia Trachomatis* está asociada a epididimitis y/o prostatitis que pueden producir estenosis del sistema de conductos; orquitis o un deterioro de la función de las glándulas sexuales accesorias. Recientes evidencias sugieren que puede causar infertilidad masculina por actuar directamente en el semen, puesto que su incubación con éste ha reportado disminución de la motilidad espermática y aumento del número de semen no viable. Últimamente también se ha subrayado la importancia de la apoptosis en semen y su relación con la capacidad fertilizante del espermatozoide. (16)

El otro objetivo fue comparar los distintos parámetros espermáticos entre el grupo de pacientes infectados y los no infectados para ver si existía algún tipo de diferencia.

El análisis del semen es uno de los tests de laboratorio más importantes disponibles para la evaluación del paciente infértil. Estudios han sugerido que el análisis computarizado del semen (CASA) puede determinar con precisión y seguridad la cinemática del semen.

(11)

Aunque el análisis del semen constituye un componente esencial de la evaluación del paciente infértil, puede fallar en la determinación de defectos sutiles presentes en éste.

(11)

Como resultado de este estudio se vio que ninguno de los parámetros espermáticos tuvo diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos.

Al momento de comparar nuestros resultados; hallamos que en la bibliografía las opiniones son muy dispares, y que los efectos de la infección por *Chlamydia* en los parámetros espermáticos en hombres son controversiales. (16)

Recientemente, Veznik et al. evaluó los parámetros espermáticos en hombres sin y con infección por *Chlamydia*. Los pacientes con infección presentaban los valores de volumen del plasma seminal, motilidad y velocidad disminuidos en relación a los observados en los pacientes sin infección. Por otro lado, Hosseinzadeh et al. no pudo confirmar que la infección por *Chlamydia* se asocie con alguna anomalía en los

parámetros espermáticos. En contraposición, Chlamydia determinada por PCR (reacción en cadena de la polimerasa) fue asociada con un significativo aumento en la concentración de leucocitos y en el volumen eyaculado a diferencia de las muestras PCR negativas. No hubo diferencia en el porcentaje de motilidad entre ambos grupos. (16)

Las razones de éstas discrepancias no son claras. Puede estar relacionado con los diferentes métodos (inmunofluorescencia vs PCR) usados para detectar Chlamydia en las muestras de semen y/o los tipo de respuesta inflamatoria desarrollados en cada paciente. Quizás relacionado con el hecho de que el PCR es muy sensible y puede haber detectado pequeñas concentraciones de Chlamydia en algunas muestras sin ningún efecto negativo sobre los parámetros espermáticos. (16)

Volviendo al apartado de la leucocitospermia, se la define como una concentración de leucocitos en semen  $>$  o igual  $10^6/ml$ . El aumento en la concentración de leucocitos en semen es un indicador de infección o inflamación del tracto genital. (14)

Nuevamente existe controversia en cuanto a los efectos de la leucocitospermia. Numerosos reportes que han sido publicados indicando efectos deletéreos en los parámetros espermáticos (Wolff et al, Geyter et al, Sukcharoen et al, Vicino et al, Arata de Bellabarba et al, Diemer et al.) mientras otros han hallado que los leucocitos no tiene influencia negativa alguna. (14)

Mientras que en éste estudio no hallamos diferencias significativas entre el grupo de pacientes infectados y no infectados; en otros (Seda Yilmaz et al) encontraron que la motilidad de células rápidas y la concentración espermática eran significativamente más reducidas en el grupo con leucocitospermia comparado con el no-leucocitospérmico. Los valores totales de motilidad eran similares en ambos grupo; mientras que para Wolff et al estaban influenciados negativamente. (14)

Los efectos de la leucocitospermia varían entre los diferentes parámetros espermáticos en distintos estudios. Esto puede estar causado por los distintos métodos involucrados en los efectos de los leucocitos en la función espermática; como el número de células involucradas, su grado de activación, el nivel de generación de especies reactivas del oxígeno, etc. (14)

## CONCLUSIÓN.

Las infecciones seminales pueden causar infertilidad, y es una de las primeras causas a diagnosticar en un paciente que nos consulta por incapacidad para tener un hijo.

Como resultado de éste trabajo vemos que los parámetros espermáticos no suelen alterarse ante la presencia de infección; punto que nos dificulta su diagnóstico.

De esto podemos sacar algunas premisas fundamentales:

Primero, que el 23% de los pacientes de éste trabajo padecían una infección y que dicho 23% era totalmente asintomático, cuestión fundamental a tener en cuenta puesto que los pacientes con síntomas consultan al urólogo.

Segundo y más importante aún es que un espermograma de rutina no hace diagnóstico definitivo de infección ya que ésta no causa alteraciones del semen, salvo importantes infecciones activas. Así, un semen normal puede estar infectado por Chlamydia, Mycoplasma, Enterococo, etc y disminuir el potencial fértil de un individuo por todas las razones que se han enumerado a lo largo del trabajo.

Tercero, es importante promover que el componente femenino de una pareja infértil se haga un cultivo del moco cervical, puesto que en el hombre puede que no se desarrolle la infección por la presencia de ciertos componentes del semen, como antígeno prostático específico que funciona como un antibiótico, y la mujer al ser carente de éste tipo de sustancias permitir el desarrollo de la infección.

Cuarto, que ni aún extremando el análisis del movimiento del espermatozoide (CASA) éste se ve alterado, en presencia de infecciones.

De esto surge: por qué si las infecciones seminales son causa de infertilidad el semen no se ve alterado en un espermograma?

Actualmente es tema de debate y ningún estudio ha sido aún concluyente en esto. Se cree que es consecuencia de la producción, por parte de los gérmenes y de los leucocitos infiltrados por de la infección y/o inflamación, de especies oxígeno reactivas. La sobregeneración de ROS produce destrucción tanto en la membrana espermática como el ADN espermático. La membrana espermática es rica en ácidos grasos poliinsaturados, necesarios para una óptima motilidad y fluidez, que la hacen más sensible a las ROS. Además, los sistemas químicos que generan ROS cambian la composición de la membrana, disminuyendo la concentración de ácidos grasos poliinsaturados y aumentando los ácidos grasos saturados que reducen la fluidez y

función de la membrana. También recordemos que los espermatozoides maduros no tiene citoplasma y esto los hace particularmente sensibles a los efectos deletéreos del ROS sobre su ADN, fragmentándolo. (2)

Finalmente y para concluir:

- Todo hombre que consulta por infertilidad debe realizar más de un espermograma.
- Por lo menos uno de ellos esté acompañado de un cultivo.
- Un semen normal no es sinónimo de fertilidad, sino que es sinónimo de un aparato reproductor sano.
- Son necesarios nuevos estudios que evidencien el verdadero efecto de la infecciones a nivel molecular, y de la mano con ello el desarrollo de nuevos métodos de laboratorio capaces de detectarlo y ponerlo al alcance de la rutina diagnóstica.

## **BIBLIOGRAFÍA.**

- 1) WHO laboratory manual for the examination of human semen and sperm-cervical mucus interaction. 4<sup>th</sup> ed. Cambridge: Cambridge University Press; 1999.
- 2) F.H Comhaire, A.M.A Mahmoud, C.E Depuydt, et al. Mechanisms and effects of male genital tract infection on sperm quality and fertilizing potential: The andrologist viewpoint. *Human Reproduction Update*. 1999; Vol 5 (Nro 5): 393-398.
- 3) ESHRE Capri Workshop Group. Diagnosis and treatment of the infertile couple: missing information. *Human Reproduction Update*. 2004; Vol 10 (Nro 4): 295-307.
- 4) S Oehming, M.D. Strategies for the infertile man. *Seminars in Reproductive Medicine*. 2001; Vol 19 (Nro 3): 231-237.
- 5) D Sakkas, Ph D and M Tomilson, Ph D. Assessment of sperm competence. *Seminars in Reproductive Medicine*. 2000; Vol 18 (Nro 2): 133-139.
- 6) J Paavonen and W Eggert-Kruse. Chlamydia Trachomatis: impact on human reproduction. *Human Reproduction Update*. 1999; Vol 5 (Nro 5): 433-447.
- 7) W Eggert-Kruse, G Rohr, T Demiraka, et al. Chlamydia serology in 1303 asymptomatic subfertile couples. *Human Reproduction*. 1997; Vol 12 (Nro 7): 1464-1475.
- 8) L Karsen, T Scheike, T Kold Jensen, et al. Computer assisted semen analysis parameters as predictors for fertility of men from the general population. *Human Reproduction*. 2000; Vol15 (Nro 7): 1562-1567.
- 9) S.S Howards, MD. Treatment of male infertility. *The New England Journal of Medicine*. 1995; Vol 332 (Nro 5): 312-317.
- 10) F Jeffrey, MD Peipert, et al. Genital Chlamydia infections. *The New England Journal of Medicine*. 2003; Vol 349 (Nro 25): 2424-2430.
- 11) K.P Mallella, R.K Sharma, S.S.R Allamaneni, et al. Identification of male factor infertility using a novel semen quality and reactive oxygen species levels. *Clinics*. 2005; Vol 60 (Nro 4): 317-324.

- 12) X Wang, R.K Sharma, S.C Sikka, et al. Oxidative stress is associated with increased apoptosis leading to spermatozoa DNA damage in patients with male factor infertility. *Fertility and Sterility*. 2003; Vol 80 (Nro 3): 531-535.
- 13) R Levy, M.P Layani-Milan, S Giscard D' Estaing, et al. Screening for Chlamydia Trachomatis and Ureaplasma Urealyticum infection in semen from asymptomatic male partners of infertile couples prior to in vitro fertilization. *International Journal of Andrology*. 1999; Vol 22: 113-118.
- 14) S Yilmaz, M Kofuturk, G Kilic, et al. Effects of leukocytospermia on semen parameters and outcomes of intracytoplasmic sperm injection. *International Journal of Andrology*. 2005; Vol 28: 337-342.
- 15) I Galmés Belmonte and M Nistal Martín de Serrano. Partial obstruction of the seminal path, a frequent cause of oligozoospermia in men. *Human Reproduction*. 1998; Vol 13 (Nro 12): 3402-3405.
- 16) A Satta, A Stivala, A Garozzo, et al. Experimental Chlamydia Trachomatis infection causes apoptosis in human sperm. 2006; Vol 21 (Nro 1): 134-137.
- 17) MJ Munuce, C Bregni, C Carizza, et al. Semen culture, leukocytospermia, and the presence of sperm antibodies in seminal hyperviscosity. *Arch Andrology*. 1999; Vol 42 (Nro 1): 21-28.
- 18) C Carizza, A Antiba, J Palazzi, et al. Testicular maldescent and infertility. *Arch Andrology*. 1990; Vol 22 (Nro 3): 285-288.