



Causas, clasificación y pronóstico de infertilidad Masculina

Dr. Hipólito Aparicio Gonzalez

drhipolitoaparicio@hotmail.com

Andrología

Medicina de la Reproducción



FERRING
REPRODUCTIVE HEALTH

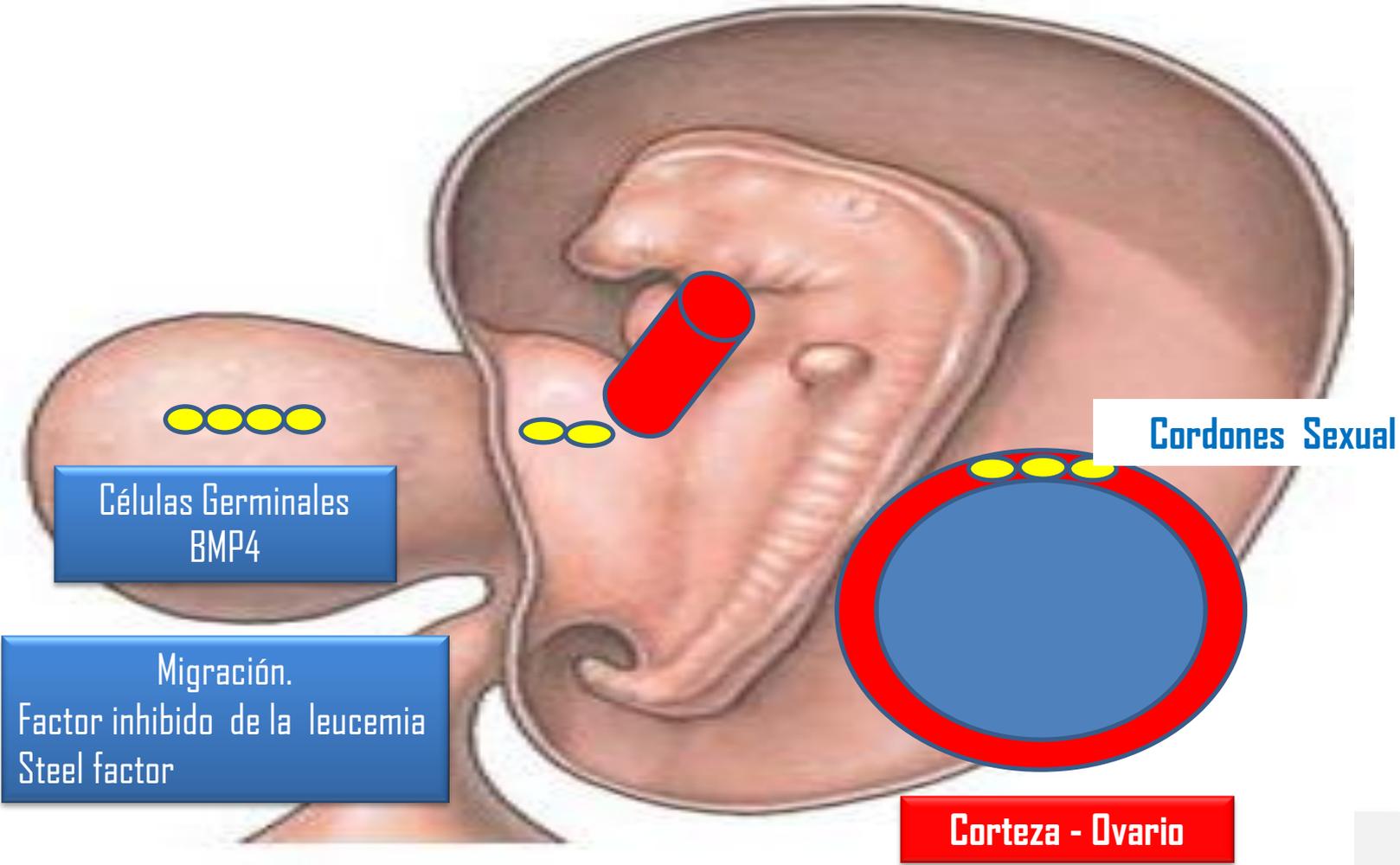


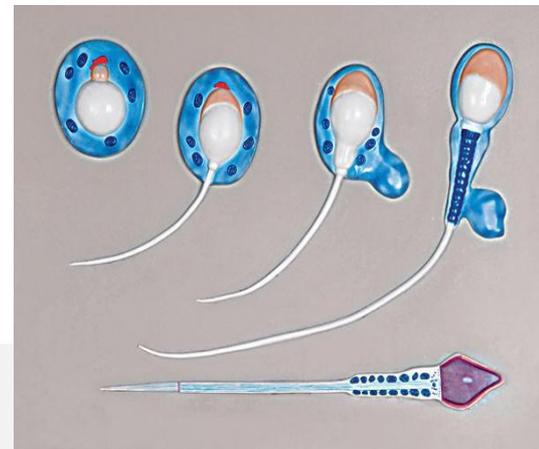
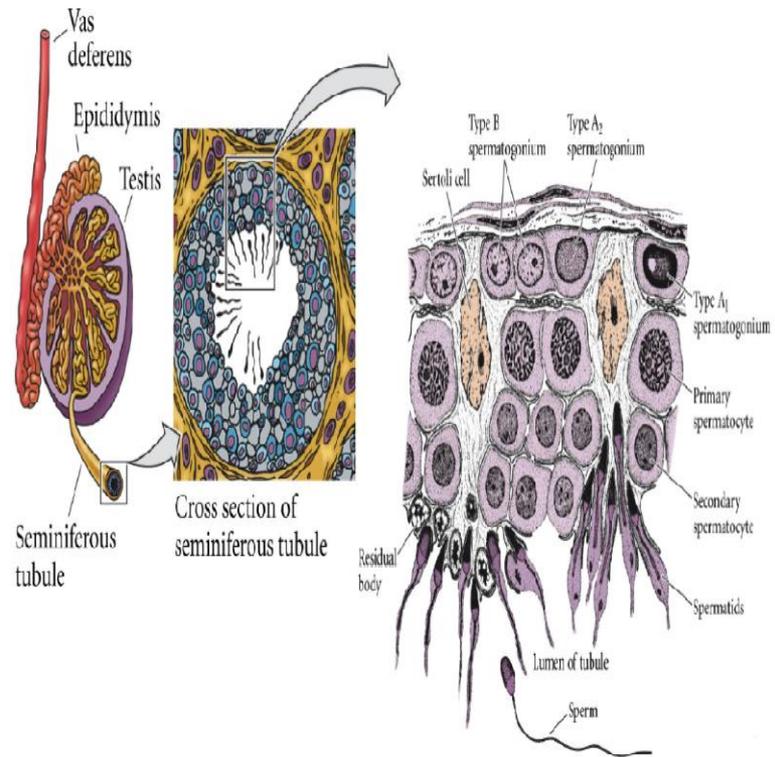
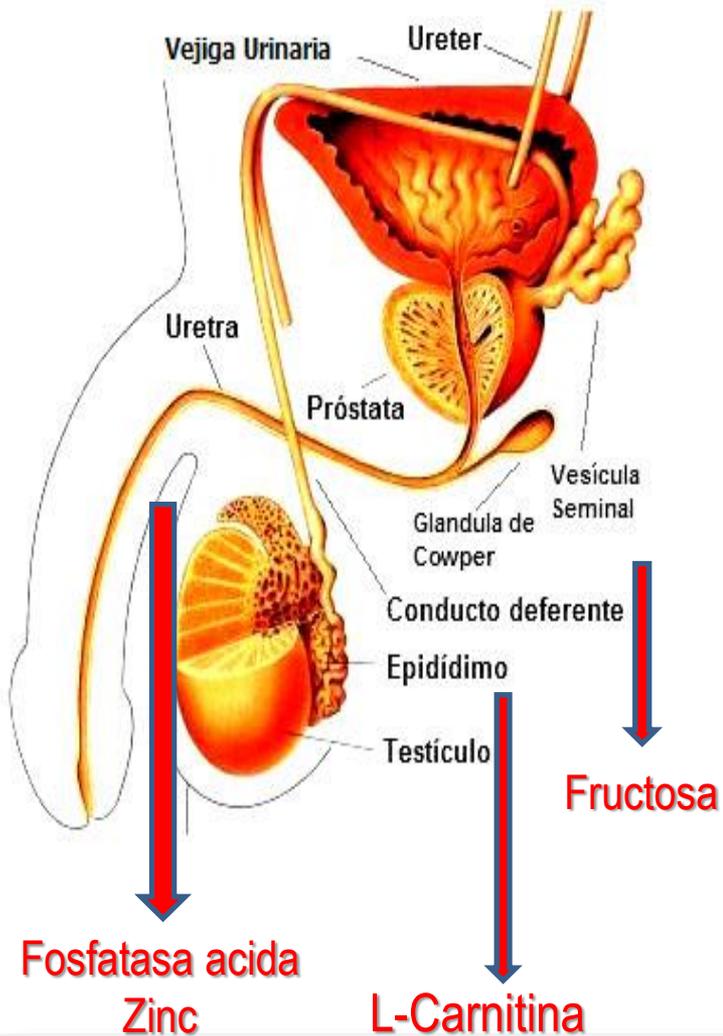
**El contenido de esta presentación es propiedad
de Ferring S.A. de C.V.**

**Queda prohibida la reproducción del contenido sin la autorización
previa**

El contenido es estrictamente académico con fines educativos

5ta semana Embrionaria





IMPORTANCIA DE LA INFERTILIDAD MASCULINA

Human Reproduction Vol.23, No.4 pp. 885-888, 2008

doi:10.1093/humrep/den008

Advance Access publication on February 8, 2008

Intrauterine insemination: how many cycles should we perform?[†]

Inge M. Custers^{1,7}, Pieterneel Steures¹, Peter Hompes², Paul Flierman³, Yvonne van Kasteren⁴, Peter A. van Dop⁵, Fulco van der Veen¹ and Ben W.J. Mol^{1,6}

¹Centre for Reproductive Medicine, Department of Obstetrics and Gynaecology, Academic Medical Centre, Room H4-213, Meibergdreef 9, 1105 AZ Amsterdam, The Netherlands; ²Department of Obstetrics and Gynaecology, Vrije Universiteit Medical Centre, Amsterdam, The Netherlands; ³Department of Obstetrics and Gynaecology, Onze Lieve Vrouwe Gasthuis, Amsterdam, The Netherlands; ⁴Department of Obstetrics and Gynaecology, Medical Centre Alkmaar, Alkmaar, The Netherlands; ⁵Department of Obstetrics and Gynaecology, Catharina Hospital, Eindhoven, The Netherlands; ⁶Department of Obstetrics and Gynaecology, Máxima Medical Centre, Veldhoven, The Netherlands

[†]Correspondence address. Tel: +31-20-5663857; Fax: +31-20-6963489; E-mail: i.m.custers@amc.uva.nl

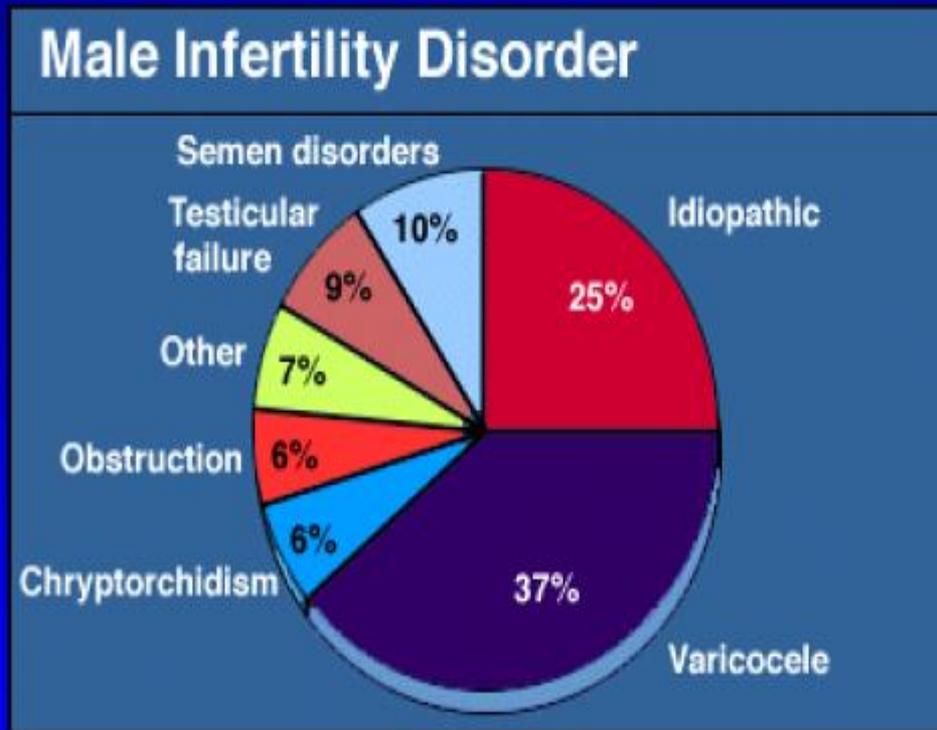
Se estima que la subfertilidad masculina se presenta en un 40 a 50% de las parejas infértiles.

Table I. Characteristics of patients undergoing IUI cycles.

	Cases <i>n</i> = 3714 mean (± SD)	% of total	Missing (<i>n</i>)
Female Age (years)	33 (± 4.2)		1
Infertility duration (years)	3.5 (± 2.1)		344
History			7
Primary	2417	65	
Secondary	1290	35	
Diagnosis			0
Unexplained	1609	43	
Cervical	416	11	
Male	1314	35	
Combined	375	11	
Treatment cycles performed			
≥ 1	3714	100	
> 6	430	12	
Use of COH in treatment cycle	Total cycles	7	1067
	<i>n</i> = 15 245		
None	3552	23	
Clomiphene citrate	7775	51	
FSH/HMG	2851	19	

COH, controlled ovarian hyperstimulation.

La esterilidad de causa masculina



INFERTILIDAD



Diagnósticos en andrología



Historia Clínica



Prueba Diagnostica



Espermatobioscopia directa



ANDROLOGO



SEMINOLOGO

HISTORIA CLINICA ANDROLOGICA

Table 1
Infertility history

History of infertility

- Duration
- Prior pregnancies
- Present partner
- Another partner
- Previous treatments (varicocele, IUI, IVF)
- Evaluation and treatments of wife

Sexual history

- Potency
- Lubricants
- Timing of intercourse
- Frequency of intercourse
- Frequency of masturbation

Childhood and development

- Genitourinary congenital anomalies
- Undescended testes, orchiopexy
- Herniorrhaphy
- Y-V plasty of bladder
- Testicular torsion
- Testicular trauma
- Onset of puberty

Medical history

- Systemic illness (ie, diabetes mellitus, multiple sclerosis)
- Previous and current therapy

Surgical history

- Orchiectomy (testis cancer, torsion)
- Retroperitoneal injury Pelvic injury
- Pelvic, inguinal, or scrotal surgery
- Herniorrhaphy
- Y-V plasty, transurethral resection of the prostate

Infections

- Viral, febrile
- Mumps orchitis
- Venereal
- Tuberculosis

Gonadotoxins and medications

- Chemicals (pesticides)
- Drugs (chemotherapeutic, cimetidine, sulfasalazine, nitrofurantoin, alcohol, marijuana, androgenic steroids, narcotics)
- Thermal exposure
- Radiation Smoking

Family history

- Cystic fibrosis
- Androgen receptor deficiency
- Infertile first-degree relatives

Review of systems

- Respiratory infections
- Anosmia
- Galactorrhea
- Impaired visual fields

Occupational history

- Heat
- Vibration
- Stress

Abbreviations: IUI, intrauterine insemination; IVF, in vitro fertilization; Y-V, plasty treatment for bladder neck contracture.

**Manual de laboratorio
de la OMS para el examen
del semen humano
y de la interacción entre
el semen y el moco cervical**

CUARTA EDICIÓN

EDITORIAL MEDICAL
panamericana



ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD

**WHO laboratory manual for the
Examination and processing
of human semen**

FIFTH EDITION



World Health
Organization

Table A1.1 Lower reference limits (5th centiles and their 95% confidence intervals) for semen characteristics

Parameter	Lower reference limit
Semen volume (ml)	1.5 (1.4-1.7)
Total sperm number (10^6 per ejaculate)	39 (33-46)
Sperm concentration (10^6 per ml)	15 (12-16)
Total motility (PR + NP, %)	40 (38-42)
Progressive motility (PR, %)	32 (31-34)
Vitality (live spermatozoa, %)	58 (55-63)
Sperm morphology (normal forms, %)	4 (3.0-4.0)
Other consensus threshold values	
pH	≥ 7.2
Peroxidase-positive leukocytes (10^6 per ml)	< 1.0
MAR test (motile spermatozoa with bound particles, %)	< 50
Immunobead test (motile spermatozoa with bound beads, %)	< 50
Seminal zinc (μmol /ejaculate)	≥ 2.4
Seminal fructose (μmol /ejaculate)	≥ 13
Seminal neutral glucosidase (mU/ejaculate)	≥ 20

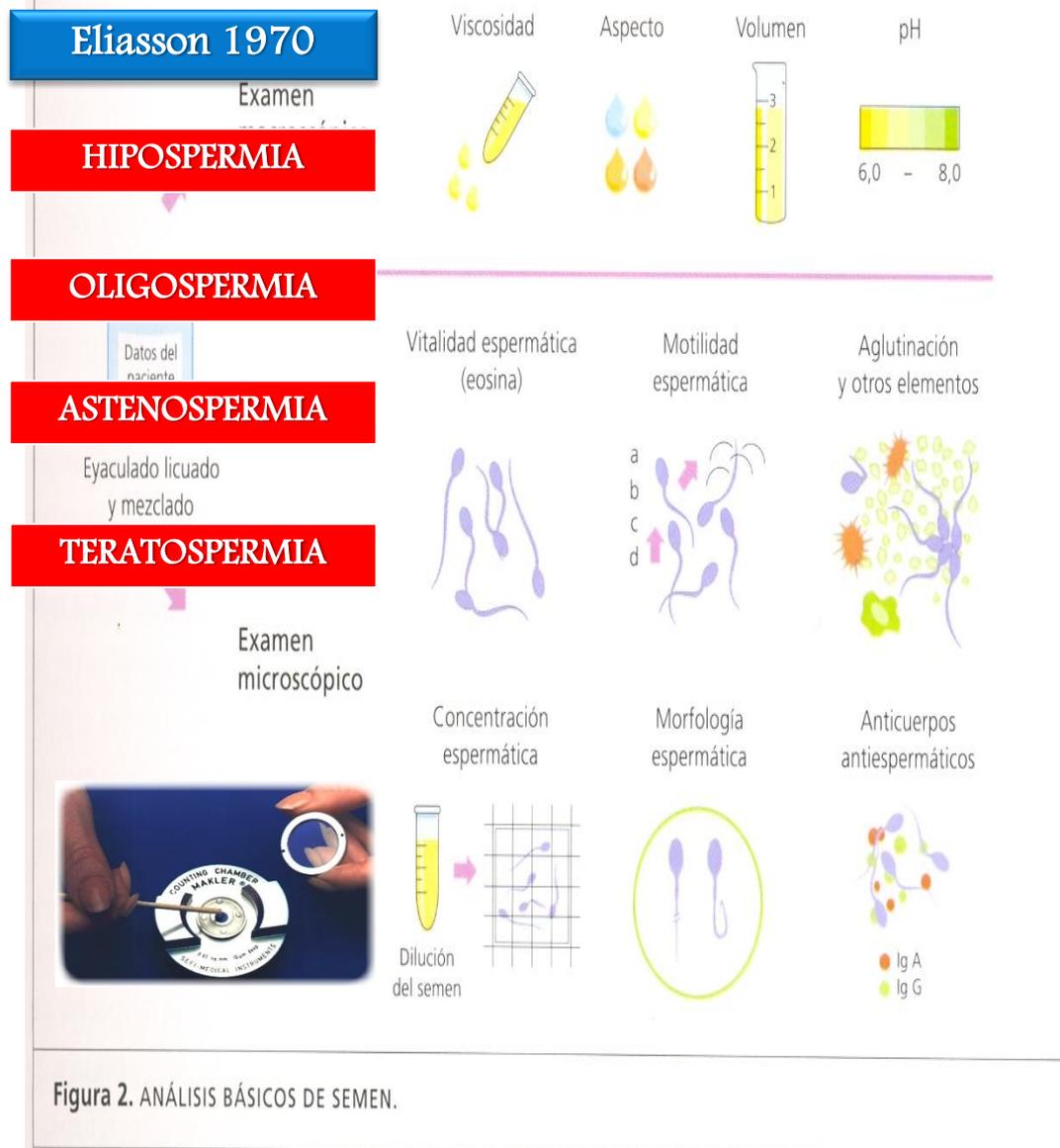


Figura 2. ANÁLISIS BÁSICOS DE SEMEN.

La presencia de leucospermia, Stem cell germinales inmaduras y bacterias



Eyaculado → Color → Pálido
Amarillo
Rojo

Falla → Obstrucción o ausencia de
vesículas seminales

Aglutinación → Mas de 15-30 minutos

Prolongada → Pobre secreción de
próstata



PH

- PH. 7.2-8.0
 - Fructuosa (vesículas seminales)
 - Acido cítrico y fosfatasa ácida (próstata)
- PH < 7.0 + azoospermia probable digénesis de vasos deferentes.
- PH > de 8.0 + leucocitos probable infección

Hipospermía

Volumen < 1.5 cm

Espermatozoides en orina

Eyacuación Retrograda

Cirugía de Próstata

Diabetes Mellitus

- Imipramía 25mg cada 6hs
- Pseudoefedrina 600mg cada 6hs
- Bicarbonato

PH: <7.4

Obstrucción parcial o completa de ductos eyaculatorios
Ausencia de Vesículas seminales

PH:>7.8

- Incapacidad de glandulas accesorias
- Hipogonadismo
- Inflamación
- Consumo de narcóticos

Tabla 1. Etiología y distribución de la infertilidad masculina

Causa no demostrable o síndrome OAT	75%
Varicocele	10%
Infección urogenital	5,2%
Factores inmunológicos	2,3%
Factores adquiridos	2,2%
Anomalías congénitas	2%
Factores sexuales	1,2%
Disturbios endocrinos	0,6%
Otras anomalías	1,5%

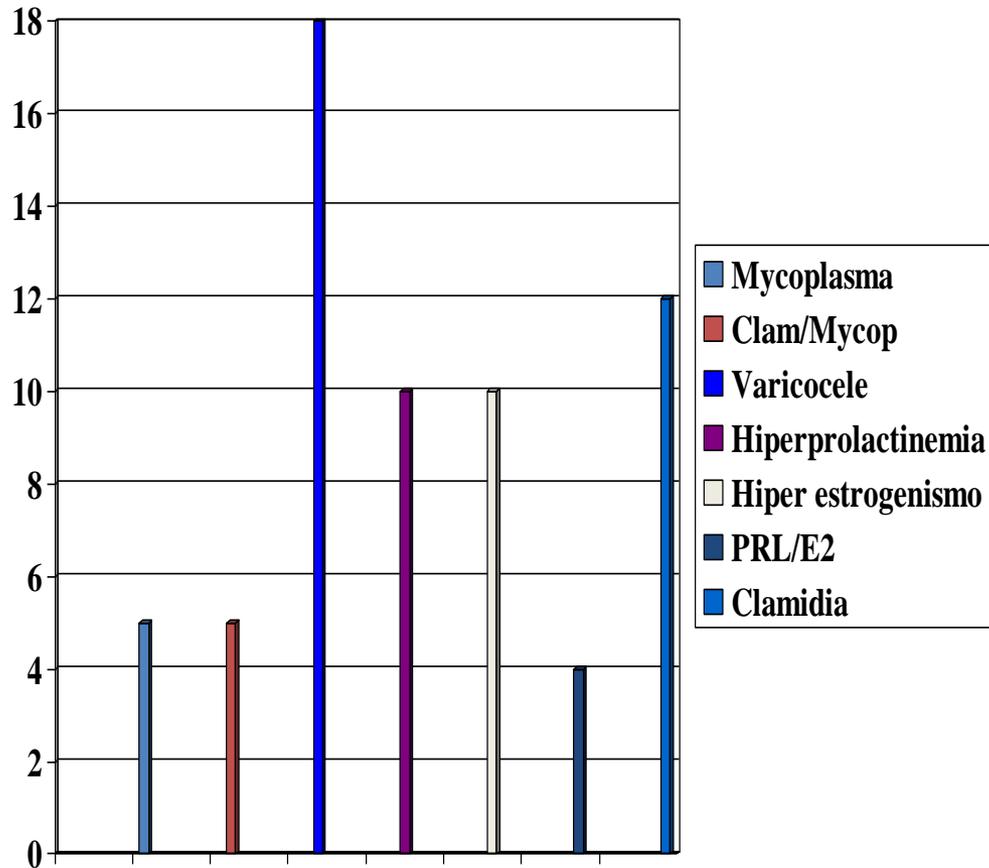
OAT: síndrome oligo-asteno-teratozoospermia.



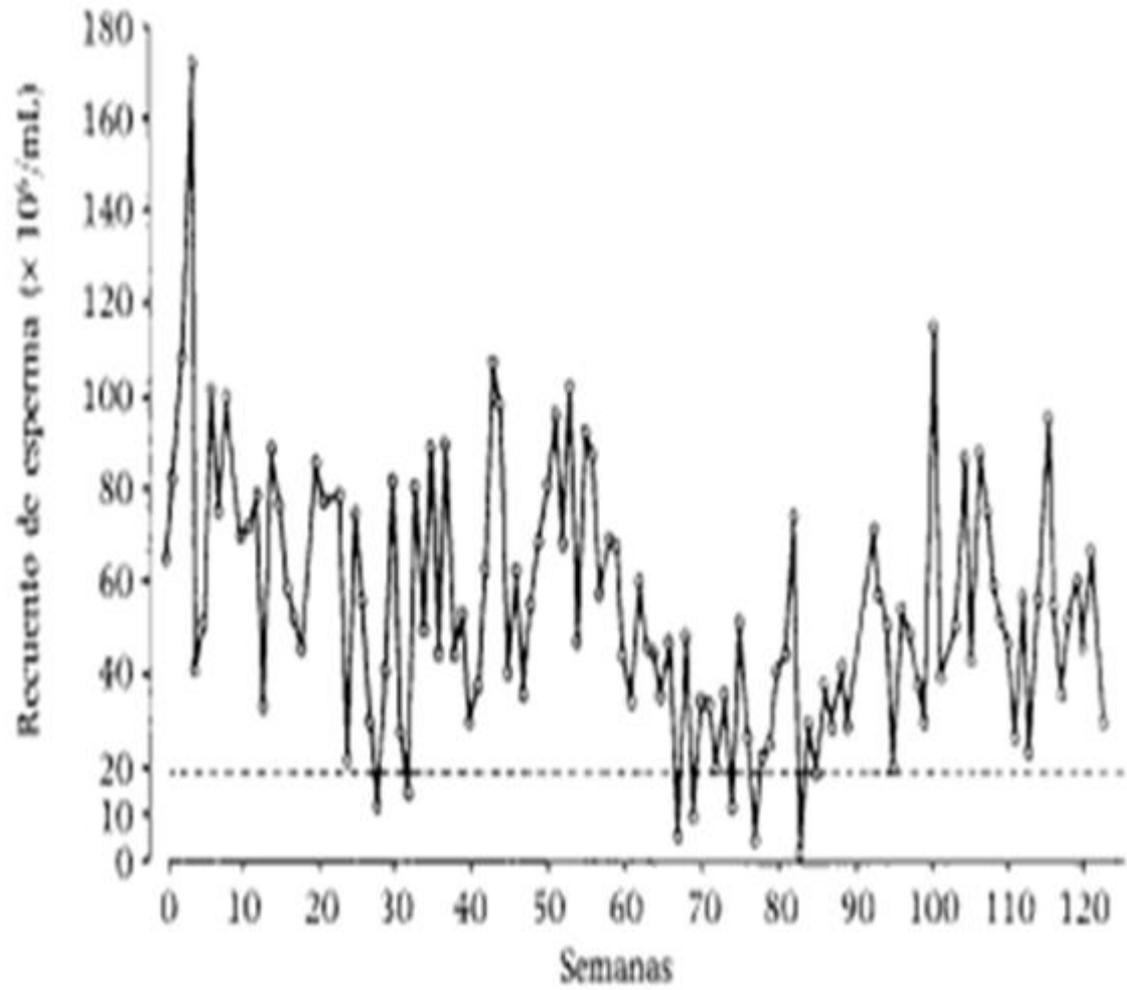
Oligoastenoteratozoospermia

- Varicocele
- Hiperestrogenismo
- Hiperprolactinemia
- Chlamydia
- Mycoplasma y Ureaplasma
- Síndrome de cilio inmóvil
- Anticuerpos antiesperma
- Antibióticos

Oligoastenospermia



107 parejas
42 Pacientes con
Factor Masculino





Recuperación de espermatozoides móviles

Indicaciones:

factor masculino

Éxito: > de 10 millones en fresco
< de 5 millones en fresco ICSI
>5 millones muestra capacitada éxito >18%
3 y 5 millones éxito del 3 al 18%
< de 3 millones éxito < del 3 %
< de 1.5 millones ICSI

Espermiograma



FSH
LH
Testosterona
Estrógenos
PRL
TSH
Glucosa
Insulina
Cultivos Mycoplasma
Ureaplasma
Anticuerpos anti esperma
Perfil prostático



Tratamientos hasta 2 años

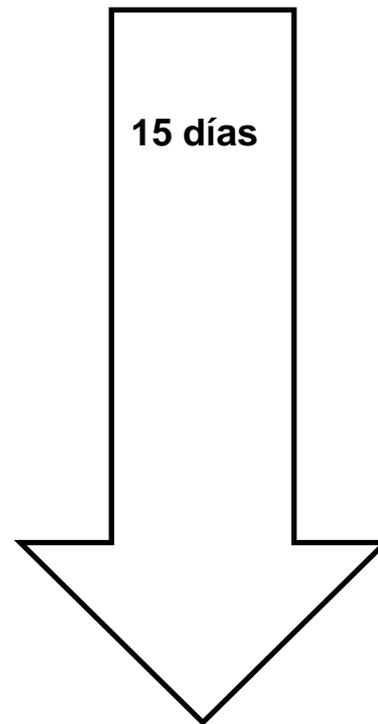


**Oligo-Asteno-Terato-
Zoospermia**

**Mejor calidad
Embrionaria**



15 días



ICSI

Niño en casa 30-35%
Tasas de Prueba positiva 40-50%

Tratamiento Medico de la Esterilidad Masculina

¿ A quien tratar?

Patologías Endocrinas

Hipogonadismo-
Hipogonadotropico

Hiper-prolactinemia

Hiprestrogenismo

Hipotiroidismo

Hiperplasia supra renal
congénita

Infecciones

Clamydia
Mycoplasma
Ureaplasma

Inmunológicos

Anticuerpos
antiespermatozoide

ROS

Peroxidos

Disfunción
Eréctil

Tratamientos Empíricos

AZOOSPERMIA

FSH, LH y Testosterona séricas

FSH BAJA
LH BAJA
TESTOSTERONA BAJA

Hipogonadismo
Hipogonadotropico

No Biopsia

FSH NORMAL
LH NORMAL
TESTOSTERONA NORMAL

Normogonadismo
Normogonadotropico

Biopsia

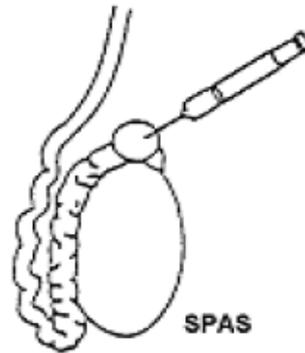
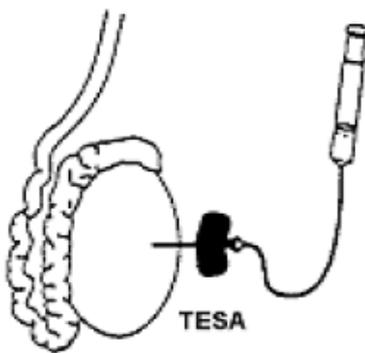
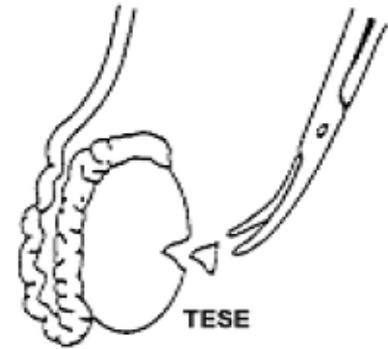
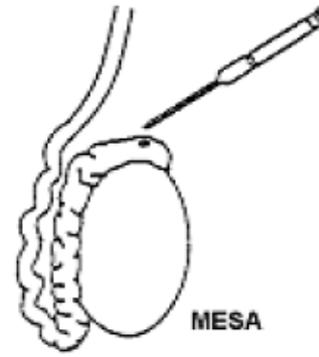
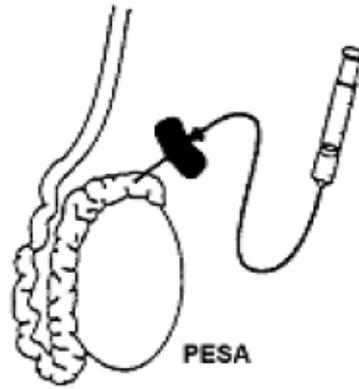
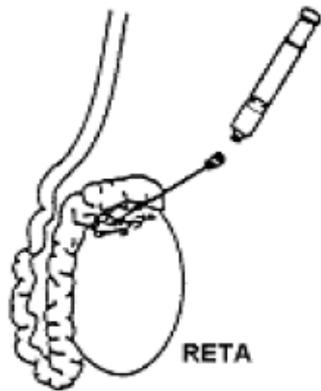
FSH ALTA
LH ALTA
TESTOSTERONA BAJA

Hipogonadismo
Hipergonadotropico

No Biopsia

Volumen testicular >15-20mm³





MESA = microsurgical epididymal sperm aspiration
TESE = testicular sperm extraction
RETA = rete testis aspiration

PESA = percutaneous epididymal sperm aspiration
TESA = testicular sperm aspiration
SPAS = spermatocoele aspiration

Hipogonadismo - Hipogonadotropico



Adquirido

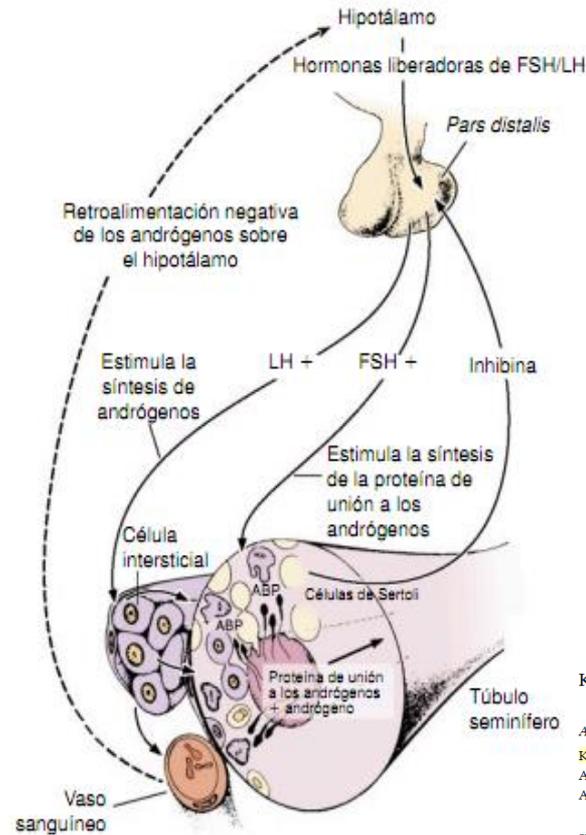


Tumores Hipofisarios

Traumatismos /Hemorragias
Craneoencefálicos

Alteración en producción y
secreción de GnRH.

1 /100000 Prevalencia



Congénito



Síndrome de Kallmann

Alteración en producción y
secreción de GnRH.

Anosmia, paladar hendido y
malformaciones renales

KALI GENE; KALI

Alternative titles: symbols

KALLMANN SYNDROME INTERVAL GENE 1; KALIG1
ADHESION MOLECULE-LIKE, X-LINKED; ADMLX
ANOSMIN 1

HGNC Approved Gene Symbol: *KALI*

Cytogenetic location: Xp22.31 Genomic coordinates (GRCh37): X:8,496,914 - 8,700,226 (from NCBI)

Gene Phenotype Relationships

Location	Phenotype	Phenotype MIM number
Xp22.31	Hypogonadotropic hypogonadism 1 with or without anosmia (Kallmann syndrome 1)	308700



I.M.C mayor de 40kg/m2

Déficit hormonal severo

Volumen testicular

Asociada criptorquidia

Baja concentración de inhibina

Edad de aparición

Pronostico

Tratamiento de Hipogonadismo - hipogonadotropico

Administración pulsátil de análogos GnRH

Administración pulsátil 1.5 a 10 ng. por kg de peso cada 90-120 min. Mediante bomba de infusión subcutánea

Tratamiento

HGC (LH) 1000 -2000UI i.m. 3 veces por semana por 3 meses

Valorar niveles de testosterona (normal)

FSH (HMG) dosis 75-150UI i.m. 3 veces por semana por 3 meses

Tx.. Prolongado 12-18 meses

95% se observan espermatozoides

Solo. > 1.5 millones/ml

Reproducción asistida

FIV-ICSI



idiopática

Insuficiencia renal

Fenotiacina/antidepresivos
tricíclicos/antihipertensivos

Hepatopatías

Hipotiroidismo

Micro/Macrodenoma

Causas

Pergolida/Quinagolida

Cabergolina 0.5mg/lunes-jueves

Bromocriptina 2.5-7.5mg/dl

Tratamiento



Hiperprolactinemia



7% de pacientes con
oligoastenoteratozoospermia

Niveles séricos mayores 12ng/ml



Inhibidor sobre secreción hipotalámica de GnRH.

**Bloquea la fijación del la LH al Receptor a
Leydig**

Baja de testosterona

**Infertilidad, disfunción y disminución de
la libido**

788 Varones infértiles
Tasa embarazo con CC
15.4%
Tasa sin CC del 12.5%

Cochrane reporta de Metanálisis falta significancia estadística

Tamoxifeno tabletas 20mg

Clomifeno tabletas 50mg

Tratamiento

Hiper-estrogenismo

Estrógenos >35 pg/ml

Metformina 500mg cada 8 horas

Feedback negativo

Secreción GnRH

Obesidad
Patología renal
Hepática

Incremento FSH

Incremento LH

Espermatogénesis

Aumento Testosterona

Resistencia a la insulina



Levotiroxina Tabletas
100microgramos

Tratamiento



Hipotiroidismo

<1% INFERTILIDAD MASCULINO

Fisiopatología



Morfología normal

Astenozoospermia

Oligospermia

Hipospermia



ALTERACIONES DE ENZIMAS TESTICULARES Y
EPIDIDIMARIAS

PROLACTINA ELEVADA Y
TESTOSTERONA BAJA

Dexametazona 0.2 a 0.5 mg día



Tratamiento

Hiperplasia Supra renal
Congénita



Feedback negativo

Disminución FSH /LH

21-hidroxilasa



Disminución de cortisol

Incremento secreción de
hormona adrenocorticotropa
(ACTH)

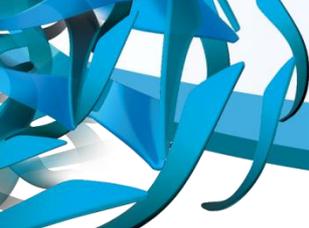
Aumenta secreción adrenal de
andrógenos

ADRENAL HYPOPLASIA, CONGENITAL, WITH PRECOCIOUS PUBERTY,
INCLUDED

ADRENAL INSUFFICIENCY, PROGRESSIVE, AND HYPOGONADOTROPIC HYPOGONADISM, INCLUDED
MINERALOCORTICOID DEFICIENCY, ISOLATED, INCLUDED

Phenotype Gene Relationships

Location	Phenotype	Phenotype MIM number	Gene/Locus	Gene/Locus MIM number
Xp21.2	Adrenal hypoplasia, congenital, with hypogonadotropic hypogonadism	300200	DAX1	300473



N.Gonorrhoeae
Clamidia
Ureaplasma

<35 años

> 35 años

Paperas

Orquiepididimitis

E.Coli
P. Aeruginosa
Serratia
Klebsiella
E: aerogenes

E.Coli
P. Aeruginosa
Serratia
Klebsiella
Enterobacter

Obstrucción de los
conductos eyaculadores

Prostatitis

Infecciones en
infertilidad masculina

Mecanismos
Patógenos actúan sobre



Próstata / Glándulas
sexuales accesorias

Inmunológico

Vía seminal

Stem cell germinal

Espermatozoide
Movilidad
Función
apoptosis

N.Gonorrhoeae
Clamidia
Ureaplasma

Obstrucción de los
conductos eyaculadores
O
Estenosis uretra

Uretritis



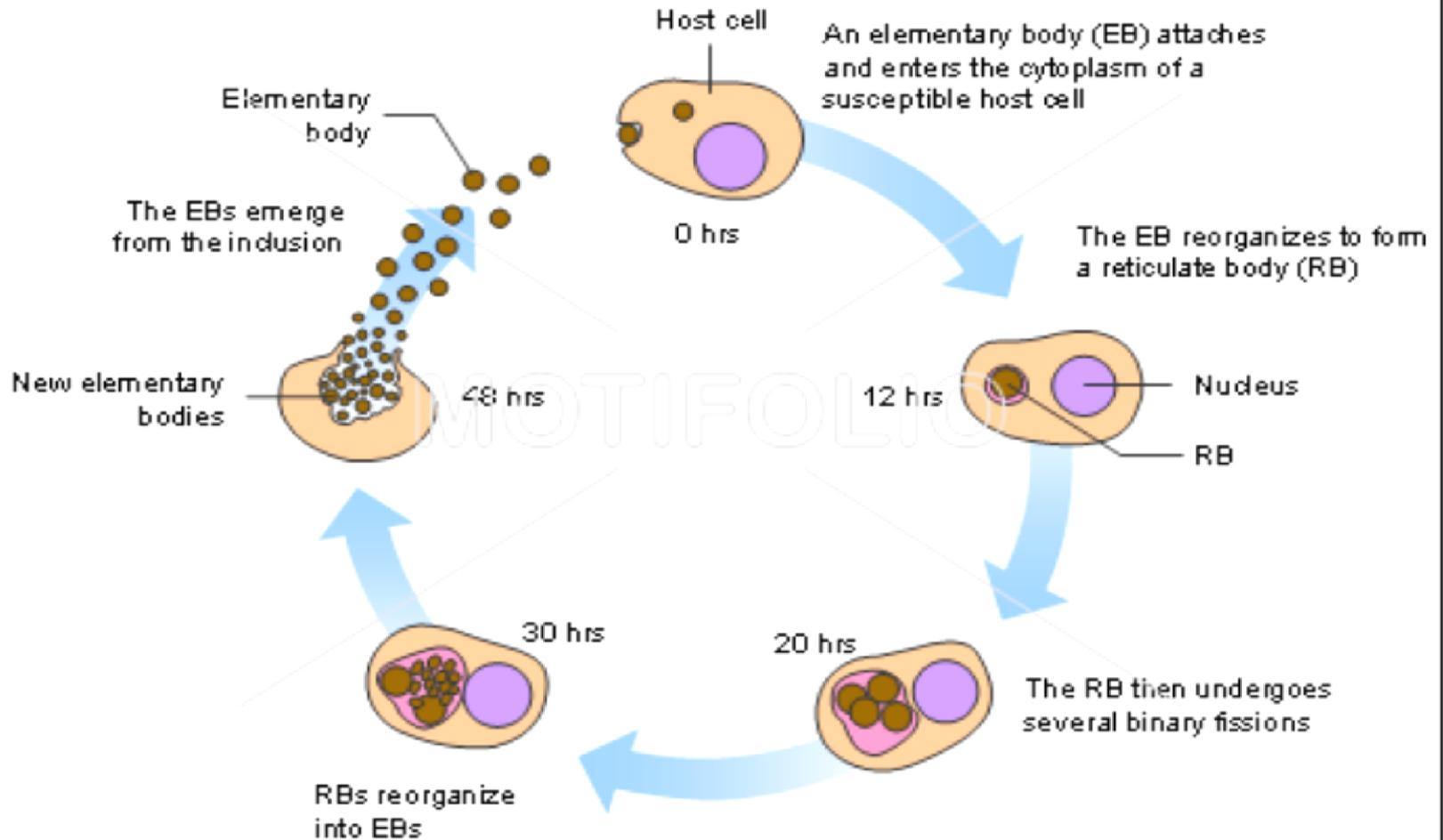
Prevalencia 2%

Asociada a otras Patologías 15%

60% de OAT obstructivas

80% varones infértiles tienen
10000 gérmenes por ml de semen

The chlamydial life cycle



Tratamiento de infecciones

Mycoplasma spp



Eritromicina

Roxitromicina

Neisseria Gonorrhoeae



Ceftriaxona 125mg i.m dosis única

Ciprofloxacina 500mg
Ofloxacina 400mg
Levofloxacino 250mg
DOSIS UNICA

Clamidia trachomatis



Azitromicina dosis unica oral de 1gr

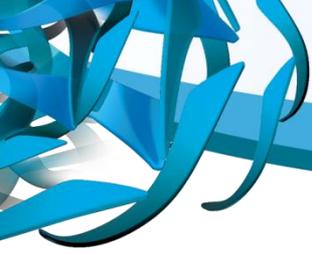
Doxiciclina 100mg cada 12 horas
durante 7 dias

Eritromicina /ofloxacino

Antibióticos

<i>Antibiotic</i>	<i>Effects in human</i>	<i>Class/comment</i>
Nitrofurantoin	reversible reduction of sperm count — spermatogenic arrest at primary spermatocyte level	nitrofurantoin
Erythromycin	impaired motility during treatment	macrolide
Gentamycin	cessation of meiosis at primary spermatocyte level	aminoglycoside
Neomycin	impaired count and motility	aminoglycoside
Chlortetracyclin	strong negative effect on motility	tetracyclin
Sulfasalazine	impaired count, motility and morphology	sulfa
Co-Trimoxazole	impaired count, motility and morphology	sulfa

<i>Antibiotic</i>	<i>Animal data</i>	<i>Class/comment</i>
Spiramycin	spermatogenic arrest	macrolide
Lincomycin	decreased motility	macrolide
Tylosin	decreased motility	macrolide
Penicillin G	spermatogenic arrest	penicillin
Cephalotin	spermatogenic arrest	penicillin
Ampicillin	decreased fertilizing capacity	penicillin
Dicloxacillin	decreased motility	penicillin
Quinolones	decreased motility	inhibit DNA gyrase — so far, no adverse effects reported

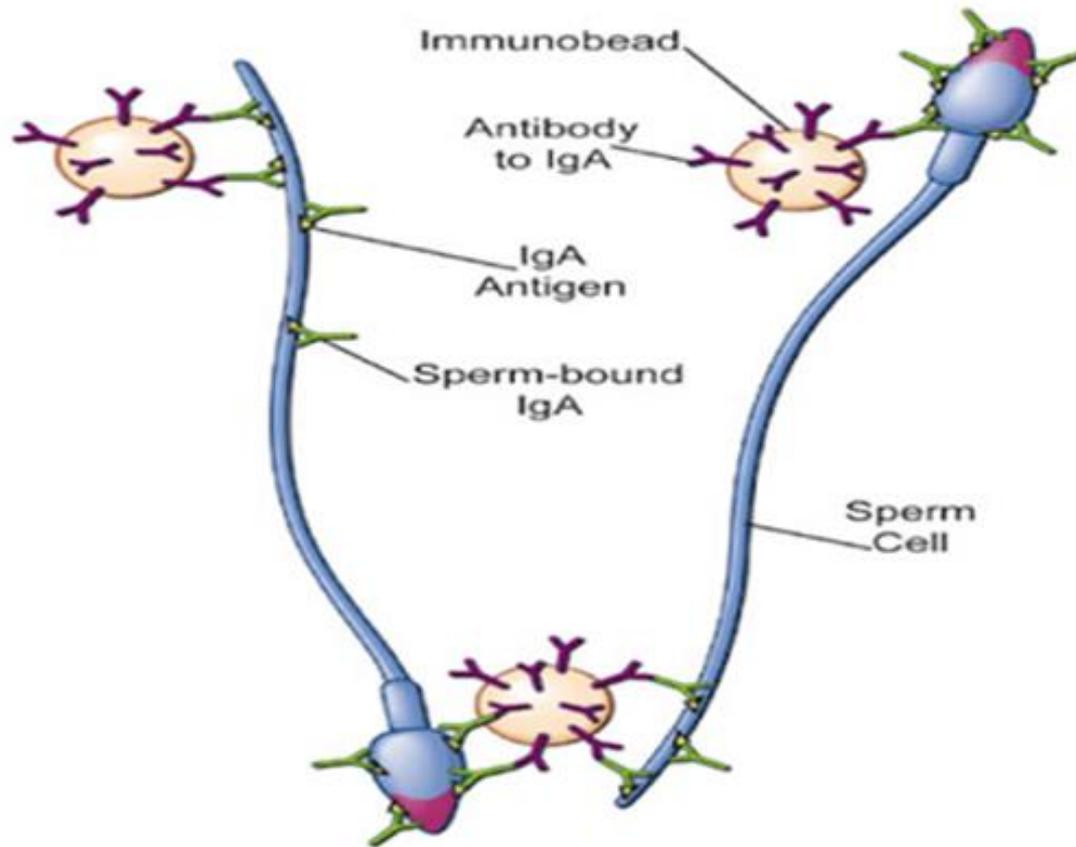


Mechanism of Human Papillomavirus Binding to Human Spermatozoa and Fertilizing Ability of Infected Spermatozoa

Carlo Foresta^{1*}, Cristina Patassini¹, Alessandro Bertoldo¹, Massimo Menegazzo¹, Felice Francavilla², Luisa Barzon³, Alberto Ferlin¹

1 Section of Clinical Pathology and Centre for Male Gamete Cryopreservation, Department of Histology, Microbiology and Medical Biotechnologies, University of Padova, Padova, Italy, **2** Andrology Unit, Department of Internal Medicine, University of L'Aquila, Coppito (L'Aquila), Italy, **3** Section of Microbiology and Virology, Department of Histology, Microbiology and Medical Biotechnologies, University of Padova, Padova, Italy

Anticuerpos Anti-espermatozoides





Alteración de la movilidad espermática asociada con aglutinación



¿Cuándo pensar en anticuerpos anti-espermatozoides?

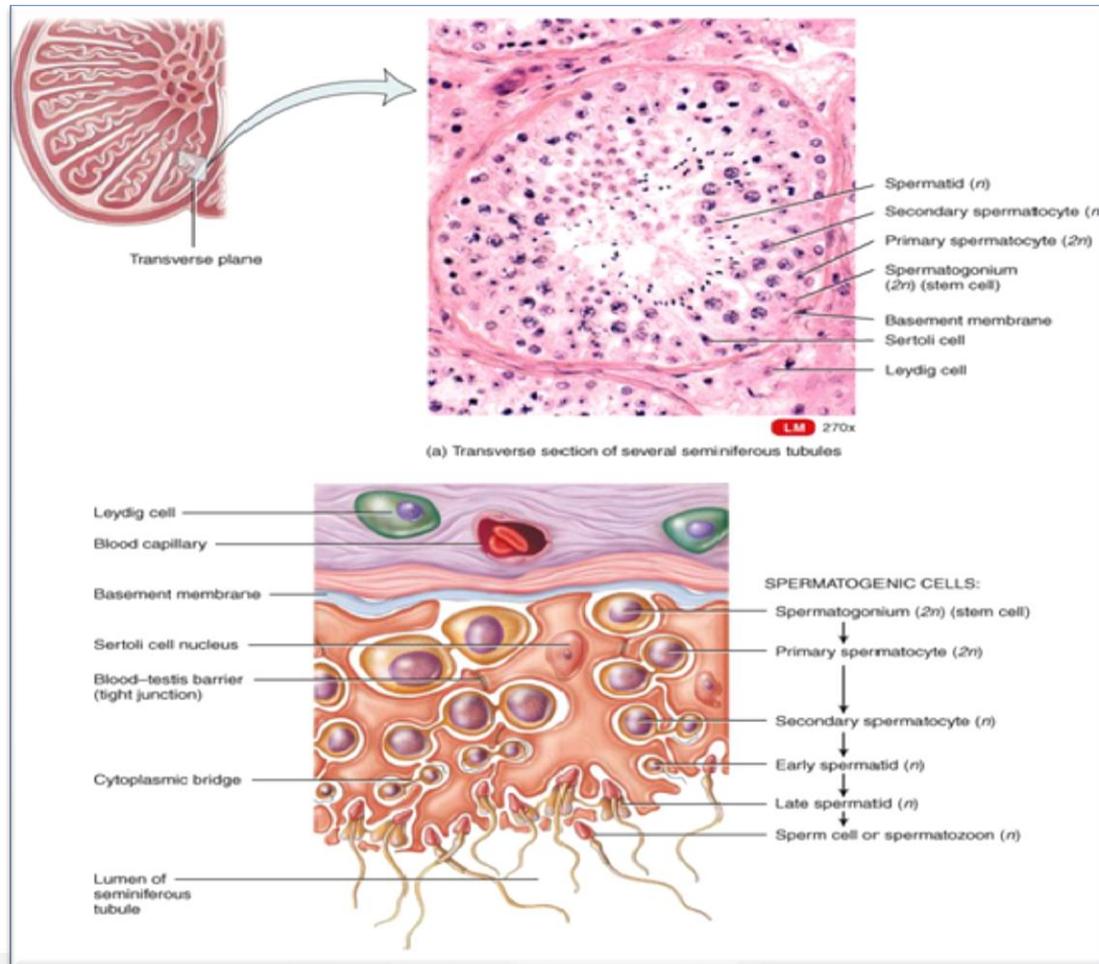


Anomalías en la prueba post-coito



Astenospermia

Barrera Hemato-Testicular



Esta formada por : Inmuno-reguladores y Células de Sertoli



Factores que influyen en la formación de anticuerpos anti-espermatozoide

EN EL HOMBRE

- Lesión en los testículos:
 - ❖ Los testículos no descendidos
 - ❖ Torsión de los testículos
 - ❖ Infección como Orquitis
 - ❖ El cáncer de testículo
 - ❖ La biopsia testicular
 - ❖ Varicocele
- Infección de la glándula prostática

EN LA MUJER

- Leucocitos y macrófagos
- Epitelio estratificado
- Prostaglandina E
- Efecto anticomplementario

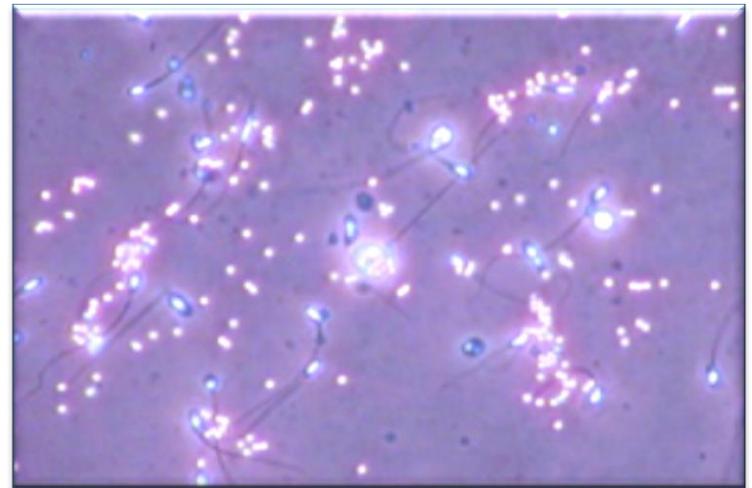
Infecciones

Sitios de acción de los anticuerpos anti-espermáticos

Transporte de espermatozoides	<ul style="list-style-type: none">• Formación de grumos• Aglutinación en el plasma seminal• Inhibición de la migración a través del canal cervical• Avance enlentecido de los espermatozoides en el útero• Destrucción de los espermatozoides por activación
Interacción de los gametos	<ul style="list-style-type: none">• Inhibición de la capacitación espermática y reacción acrosómica• Inhibición de la adherencia de los espermatozoides• Unión y penetración en la zona pelúcida• Inhibición de la fusión de los espermatozoides con la membrana vitelina del ovocito• Inhibición de la activación de los espermatozoides y formación pro nuclear
Desarrollo del embrión	<ul style="list-style-type: none">• Inhibición del clivaje del ovocito fertilizado• Acción directa contra el embrión en desarrollo para reducir la viabilidad

Reacción mixta de aglutinación (MAR) según lo recomendado por la OMS
Prueba directa de microesferas con inmunoglobulinas (direct IBT)
Prueba indirecta de microesferas con inmunoglobulinas (indirect IBT)

**Diagnóstico de anticuerpos anti-espermatozoide.
> 50% de anticuerpos en el semen**





Mientras que el uso de **corticosteroides** puede reducir el número de anticuerpos, **temporalmente restauración de la fertilidad**, es necesario el uso de **dosis muy altas**. Estas altas dosis a menudo **causan efectos secundarios graves** y no es **una manera conveniente de tratar estos problemas**

- Dosis altas : Prednisona 20 mg cada 6 horas por 1mes
- Dosis bajas : Prednisona 15 mg /día de 3 a 12 meses
- Dosis alta: Metilprednisolona 96mg día por 7 días cada mes por 6 meses
- Dosis intermedia cíclica: Prednisona 40mg /día por 10 día o 3 a 6 meses

Parámetros que debemos analizar en el laboratorio de andrología:

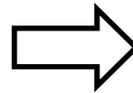
Volumen del eyaculado

El. PH

Concentración de espermatozoides

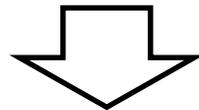
Motilidad del espermatozoide

Morfología del espermatozoide



Cabeza pequeña /amorfa

Fragmentación del DNA nuclear



¿Se asocia?

Oligoastenoteratozoospermia

Los Factores Externos

Varicocele

Fumar

Sueño húmedo

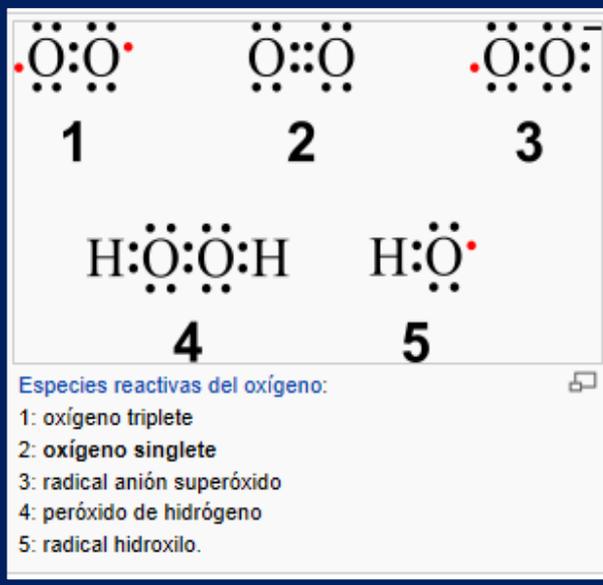
Drogas pesticidas

Radio o
quimioterapia

Infección de glándulas
acesorias

Espermatozoides
anormales o
inmaduros

Enfermedades inflamatorias
aguda y crónicas



Tóxicos
ambientales

Capacitación
espermática IUU o
ART

Estadio
prolongado en
epidídimo

Temperaturas extremas

Fragmentación del DNA

DNA se encuentra unido a un tipo de proteína básicas llamada **protaminas (NUCLEOPROTAMINA)**



Condensado



Protección de Material Genético

Protamina

Ausencia de reparación del DNA

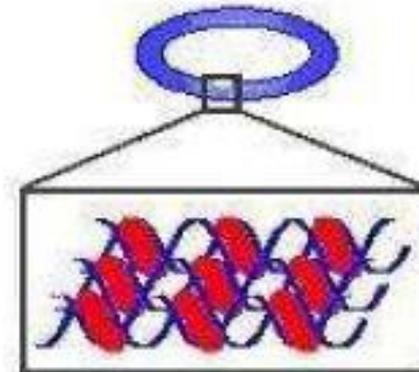
Espermatozoide



Protamina



Pieza Anular



Loop

DNA empaquetado en la cromatina



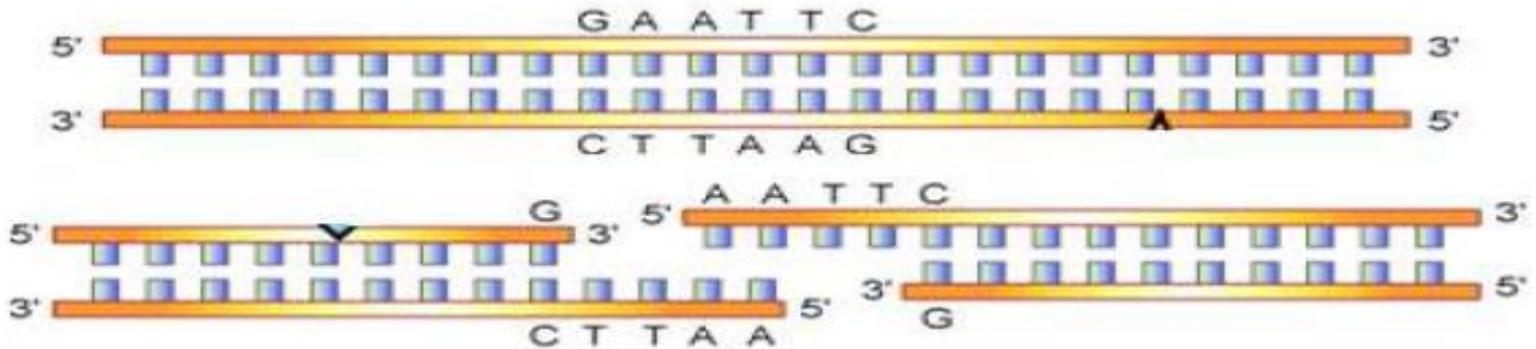
Fractura del DNA: **Nicks**



Cadena simple o doble cadena



FRAGMENTACIÓN DEL DNA



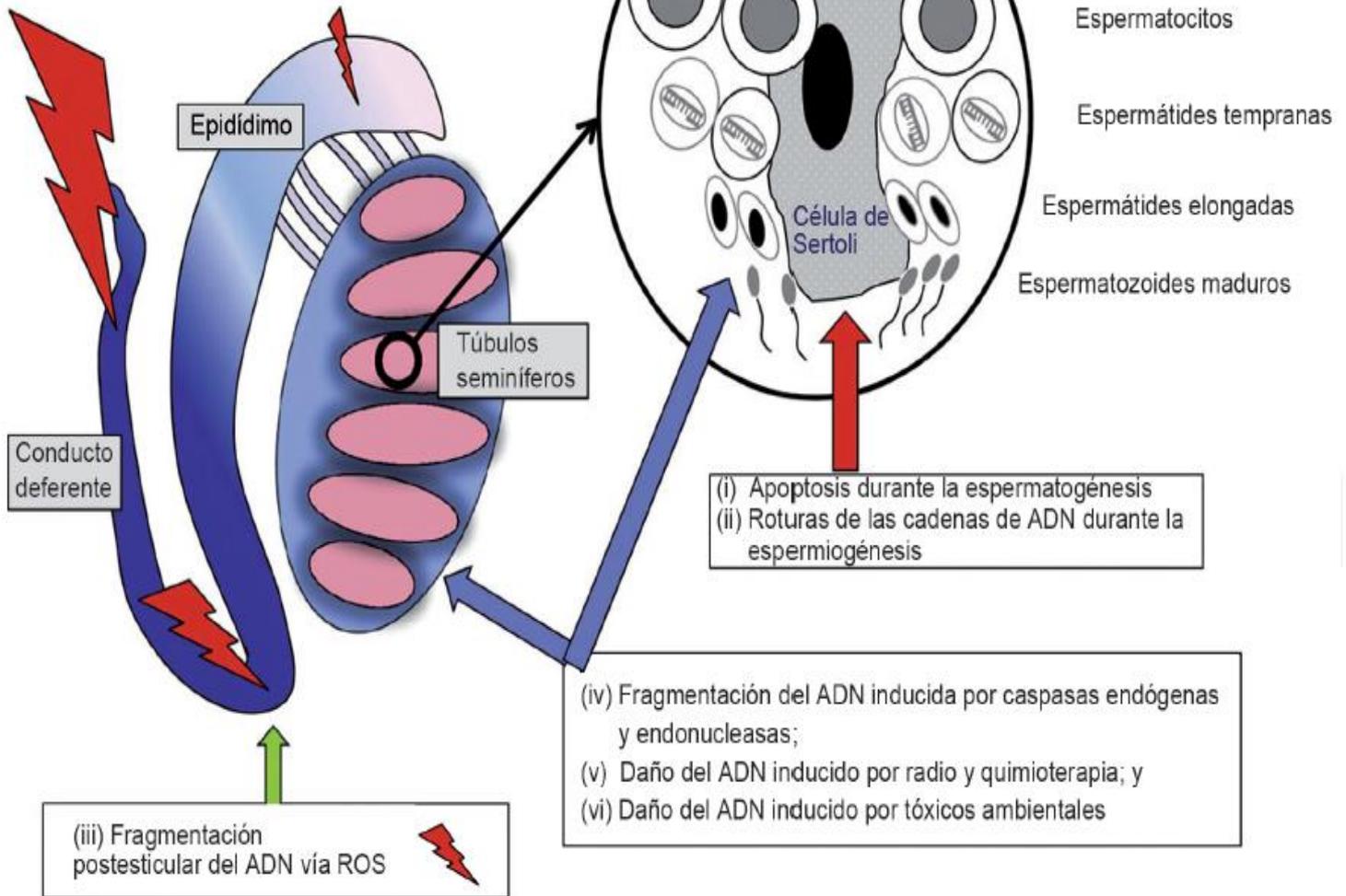


LAS TRES CAUSAS PRINCIPALES QUE PUEDE PROVOCAR NICKS:

- 1.- Estrés oxidativo (EO)
 - 2.- Daño del DNA por torsión
 - 3.- Apoptosis
 - 4.- Factores externos
- 

El daño al ADN en los espermatozoides puede afectar al ADN mitocondrial y al ADN nuclear

Marcadores apoptóticos, por ejemplo, Fas, fosfatidilserina, Bcl-XL y p53



Sperm DNA damage in male infertility: etiologies, assays, and outcomes

Ryan T. Schulte,¹ Dana A. Ohi,¹ Mark Sigman,² and Gary D. Smith^{✉1,3,4,5,6}

¹Department of Urology, University of Michigan, Ann Arbor, MI 48109-0617 USA

²Department of Urology, Brown Medical School, Providence, RI 02912 USA

³Department of Obstetrics and Gynecology, University of Michigan, Ann Arbor, MI 48109-0617 USA

⁴Department of Integrated and Molecular Physiology, University of Michigan, Ann Arbor, MI 48109-0617 USA

⁵Department of Reproductive Sciences Program, University of Michigan, Ann Arbor, MI 48109-0617 USA

⁶6428 Medical Sciences I, 1301 E. Catherine St, Ann Arbor, MI 48109-0617 USA

Gary D. Smith, Phone: +1-734-7644134, Fax: +1-734-9368617, Email: smithgd@umich.edu.

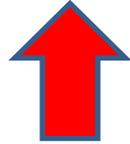
✉ Corresponding author.

Daño del ADN espermático también se encuentra en el 8% de los hombres con parámetros seminales normales

Fragmentación espermática y calidad embrionaria

Mas ciclos de fertilización *in vitro* (FIV)

Cáncer infantil



índices de fragmentación
entre >27 y 30%

Fallas en la fertilización

Mas pérdida gestacional

Mas embarazos logrados por ICSI

Abortos espontáneos



Muerte temprana de embrión

Tasas bajas de implantación embrionaria (>20%),



Principales factores oxidativos

Presión parcial de oxígeno

Temperatura <36 C

Concentración de radicales libres

Concentración de sustancias anti oxidantes

Especies Oxígeno Reactivas
Leucocitos y células germinales

Anti oxidantes del plasma seminal



Peróxido de ácidos grasos polinsaturados



Alteran Membrana acrosomal

Citoesqueleto

Alteración enzimática (ATP) mitocondrial



Alteración movilidad

Capacitación

Fragmentación del DNA

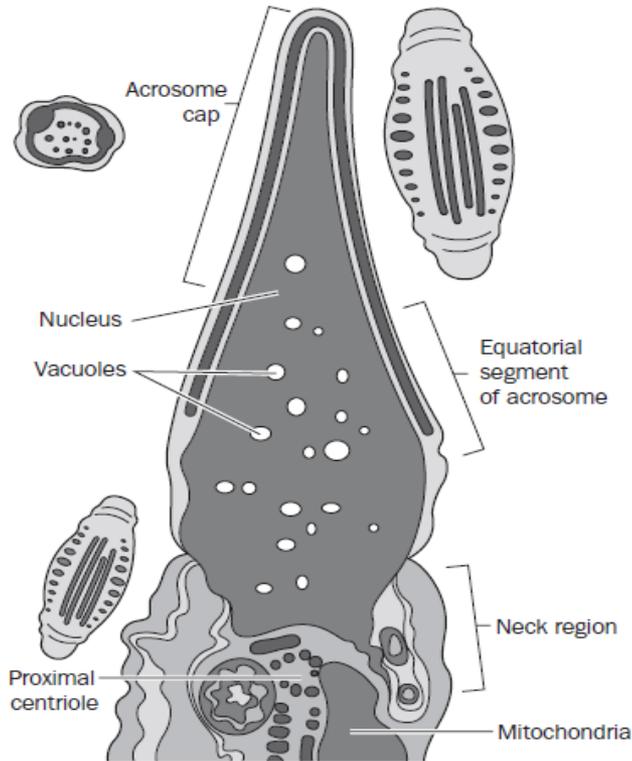


Concentración

Morfología

Vitalidad

La membrana plasmática es rico en ácidos grasos polinsaturados



Efectos de los ROS es la **alteración** de la membrana celular por el proceso denominado **per oxidación lipídica**

susceptibilización progresiva de **hidroperóxidos lipídicos** los cuales descomponen **para formar malonildialdehído (MDA)**.

Pérdida del ácido decosahecanoico de la membrana probablemente sea el resultado de la descomposición de estos ácidos grasos, ruptura enzimática por la fosfolipasa A

Las ROS afectan la fertilidad masculina debido a las alteraciones que se producen en la permeabilidad de la membrana plasmática

RELACIÓN ENTRE EL DFI Y LA EDAD DEL VARÓN

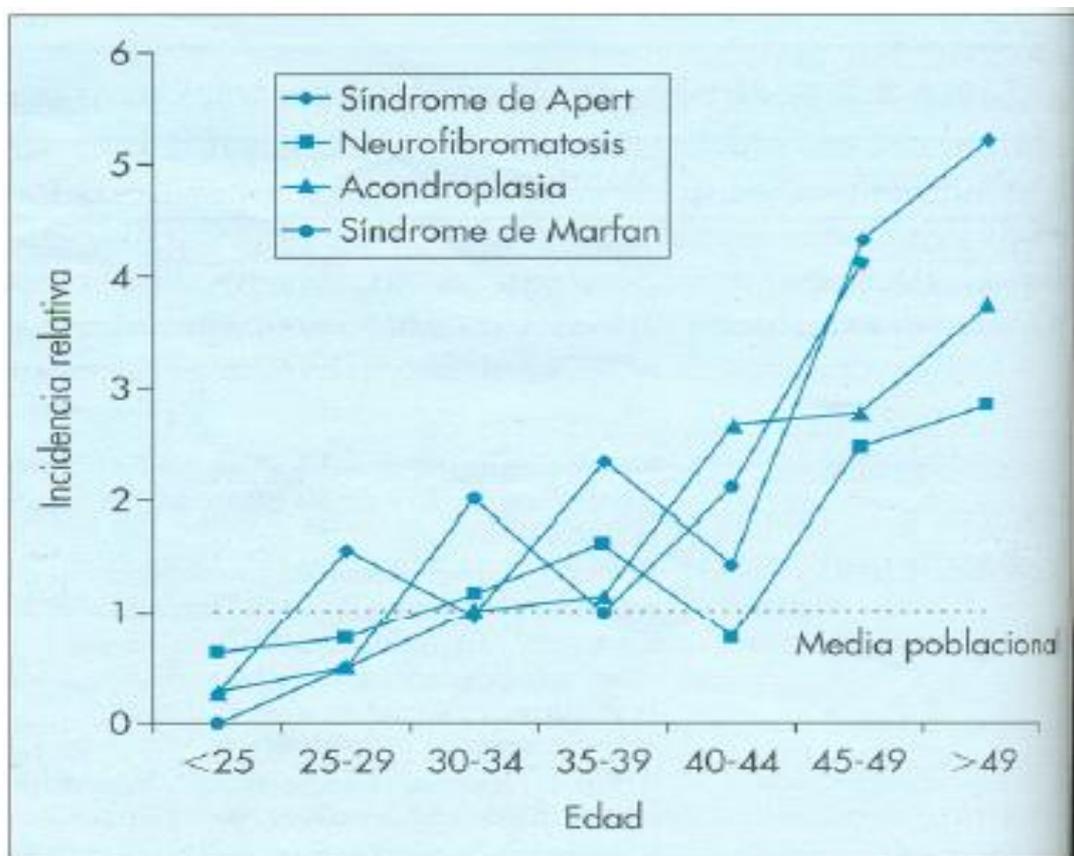


FIGURA 3.10 ■ Efecto de la edad paterna. Para las enfermedades monogénicas, el riesgo de tener un hijo con la enfermedad (eje Y) se incrementa con la edad del padre (eje X).

Cuando las muestras del grupo de varones mayores de 45 años se compararon con aquellas de otros grupos se observó una diferencia significativa en tres parámetros: motilidad, vitalidad, y DFI



Técnicas de estudio de la fragmentación del ADN espermático

Se divide en dos grupos:

Técnica mide la susceptibilidad diferencial del ADN para ser desnaturalizado por diversos tratamientos.

SCSA (Sperm Chromatin Structure Assay)

DBD-FISH (DNA Breakage Detection-Fluorescence In Situ Hybridization)

SCD (Sperm Chromatin Dispersion)

Halosperm

Técnicas tiene como fin marcar las roturas en la cadena de ADN.

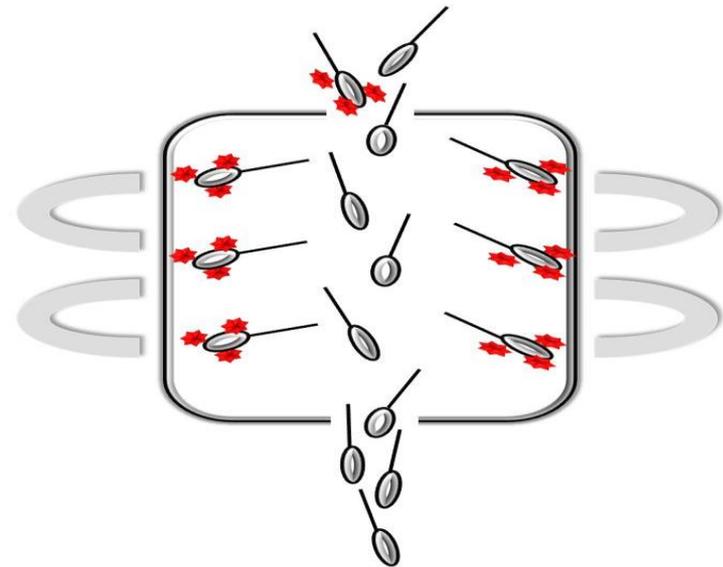
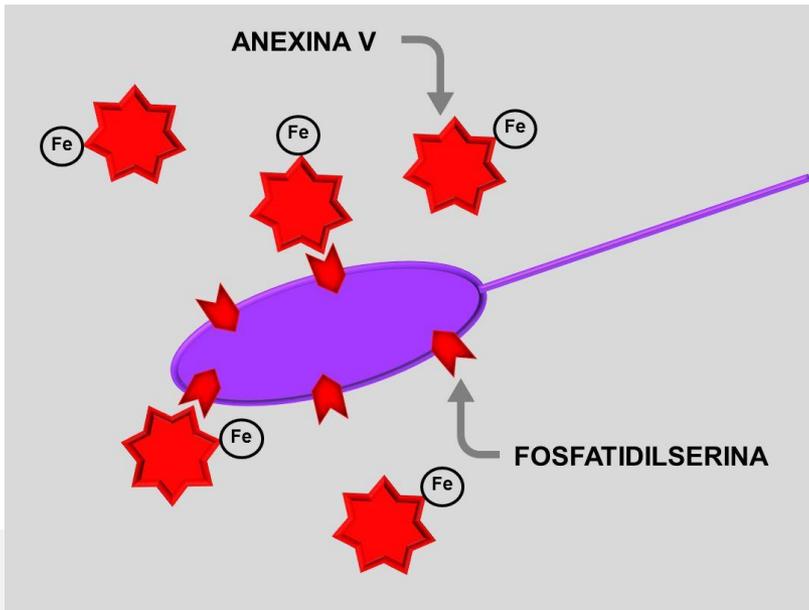
TUNEL (Terminal dUTP Nick-End Labeling)

ISNT (In Situ Nick Translation)

Microesferas anexina-V-conjugadas

Método introducido recientemente con este propósito es el uso de microesferas anexina-V-conjugadas (ANMB Microbead Kit; Miltenyl Biotec, Alemania)

Expresan fosfatidilserina **Apoptosis**  Microesferas magnéticas





Índice de fragmentación espermático

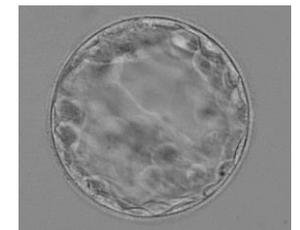
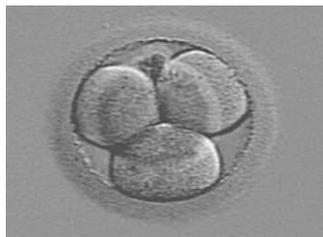
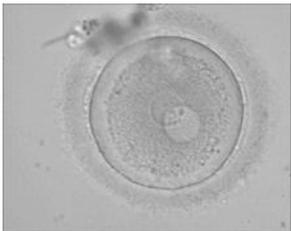
- Menor al 15% tiene excelente potencial
- 15-24% tiene alto potencial
- 25-30% tiene bajo potencial
- Mayor a 40% tiene muy bajo potencial

Se considera que existe incompatibilidad con la fertilidad *in vivo* en casos en donde es mayor del 30%

Impacto del daño en el ADN espermático y los resultados de las técnicas de reproducción asistida (TRA)

Defectos en la cromatina del espermatozoide traen resultados negativos en las técnicas de FIV/ICSI dando lugar a embriones de mala calidad

(bloqueo embrionario efecto paterno tardío , no lograr blastocistos y aborto)



Día 3

Día 5-6 ó

Blastocisto

METODO DE SWIM-UP

VENTAJAS

FACIL DE REALIZAR

MUY COSTEABLE

SE RECUPERA UNA FRACCIÓN PEQUEÑA DE ESPERMATOZOIDES ALTAMENTE MOVILES

DESVENTAJAS

SE RESTRINGE A EYACULADOS CON UNA ALTA CANTIDAD DE ESPERMATOZOIDES MOVILES

BAJOS RENDIMIENTOS

PUEDEN SER MASIVAMENTE DAÑADOS POR EL ROS

DISMINUCION SIGNIFICATIVA DEL % DE ESPERMATOZOIDES CON CROMATINA CONDENSADA

GRADIENTE DE DENSIDAD

VENTAJAS

SE OBTIENE UNA FRACCIÓN ADECUADA DE ESPERMATOZOIDES MOVILES

LOS ESPERMATOZOIDES DE EYACULADOS CON UNA MUY BAJA DENSIDAD ESPERMATICA PUEDEN SER SEPARADOS

BUENOS RENDIMIENTOS

LEUCOCITOS SON ELIMINADOS

EL ROS ES SIGNIFICATIVAMENTE REDUCIDO

DESVENTAJAS

CONSUME UN POCO MAS DE TIEMPO

MAS CARO

POTENCIAL RIESGO DE ENDOTOXINAS

PERCOLL NO PUEDE SER USADO EN FIV/ICSI

Sistema antioxidante

Tres grupos:

Antioxidantes Primarios:

Previene la formación de nuevos radicales libres, transformándolos en moléculas menos perjudiciales

Enzima superóxido dismutasa (SOD) que convierte al O_2 en peróxido de hidrógeno.

La enzima glutatión peroxidasa (GPx) que convierte el peróxido de hidrógeno y los peróxidos lipídicos en moléculas inofensivas antes de que formen radicales libres.

Antioxidantes Secundarios:

Capturan los radicales libres, evitando las reacciones en cadena.

Vitamina E (alpha-tocoferol),

Vitamina C (ascorbato)

Beta caroteno,

Acido úrico,

Bilirrubina y albúmina

Q10

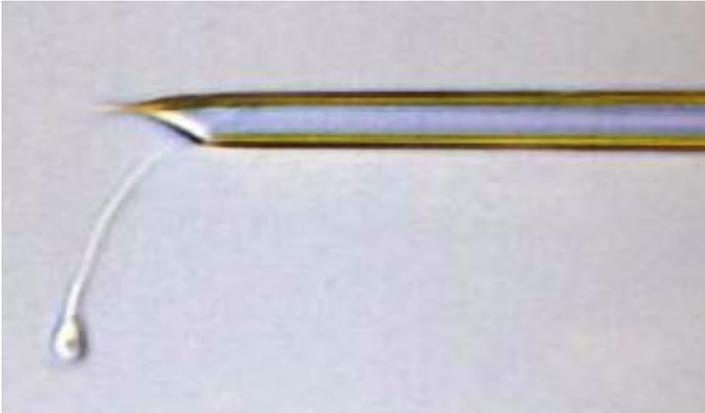
Antioxidantes Terciarios:

Reparan las biomoléculas dañadas por los radicales libres.

Entre ellos tenemos las enzimas reparadoras de ADN

La **Metionina** sulfóxido reductasa.

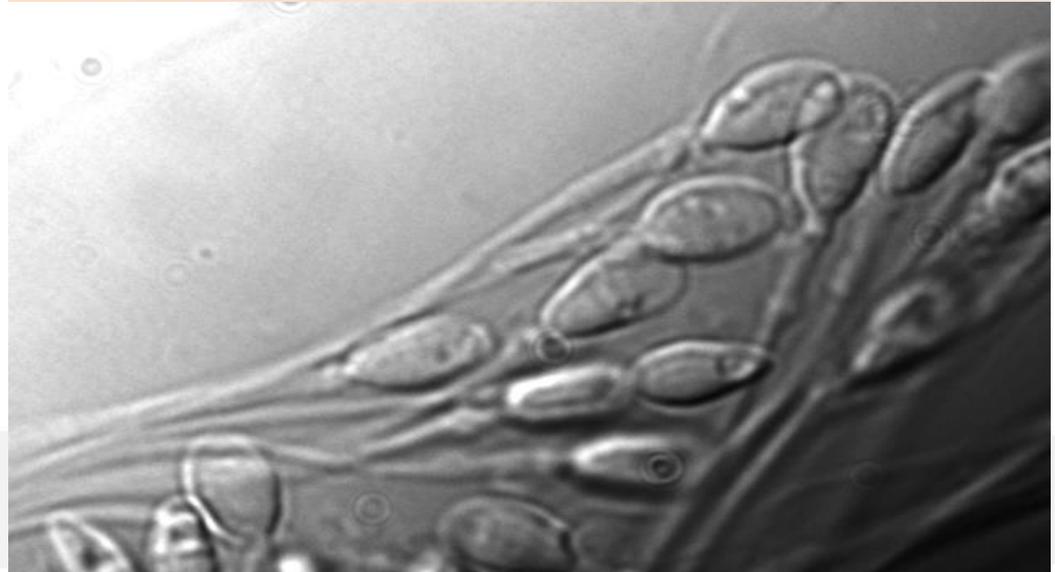
ICSI vs IMSI

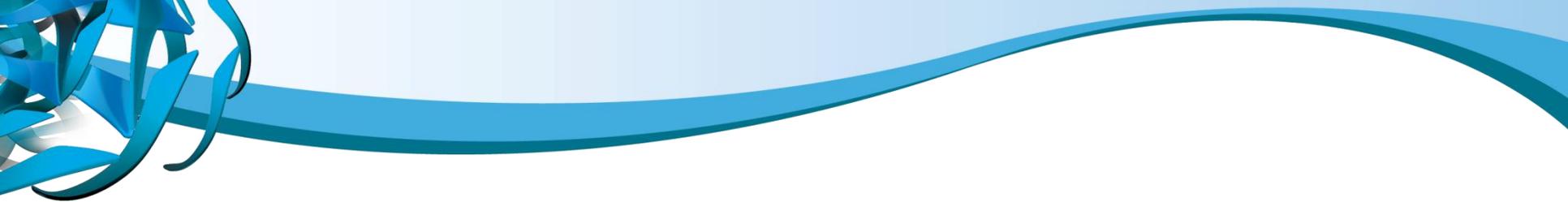


ICSI



IMSI. Selección morfológica de espermatozoides para ICSI a más de 6000 aumentos .



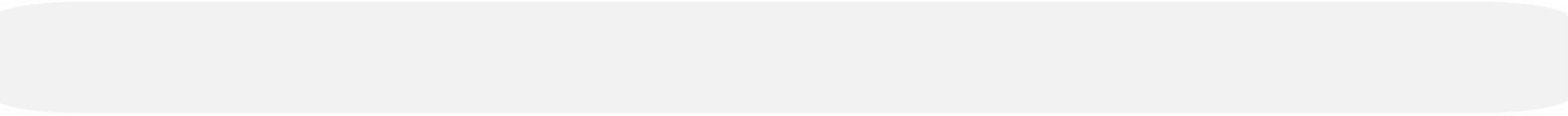


¿ Cuando usar testosterona?

Inhibe la LH y FSH

Se inhibe la Espermatogénesis

Solo para deficiencia de Testosterona y disfunción eréctil





Selenio

Acido fólico

N-aceilcistina

Cinc

Tratamientos Empíricos

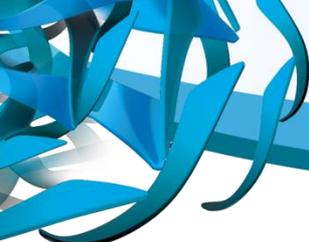
Glutati3n

Carnitina

Licopenos

Vitamina E/C

Metionina



Tratamientos Vitalizante del Espermatozoide

Coenzima Q-10

Cofactor de la cadena
transportadora de electrones
Respiracion celular
Genera ATP

Carnitina

Trasportador de acido grasos

Pentoxifilina

Inhibidor de la
fosfodiesterasa

Aumento AMPc



REDUCCIÓN DE LA FRAGMENTACIÓN DEL ADN ESPERMÁTICO CON ANTIOXIDANTES ORALES

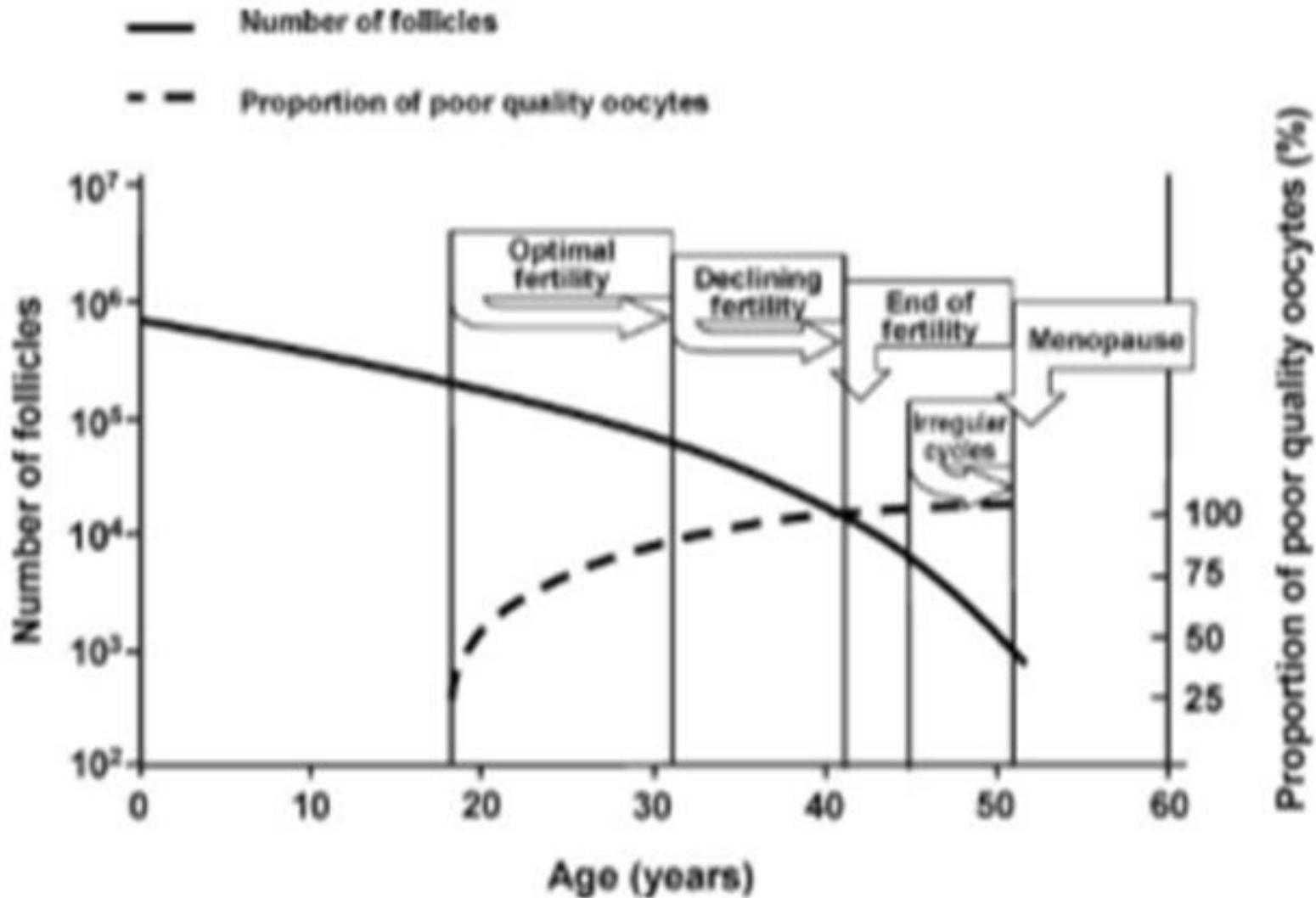
Tratamiento por vía oral consistente en la administración diaria de 1g de vitamina C ,1g de vitamina E y Q10 durante dos meses.

En un estudio llevado a cabo por los mismos autores en 38 pacientes con DFI (TUNEL) superior al 15% y dos o más ciclos ICSI sin embarazo, se demostró un descenso del DFI en el 76% de los casos después del tratamiento antioxidante.

En el estudio de Greco .
la fragmentación disminuyó notablemente del 22% al 9% en un grupo de 64 pacientes tras la administración del tratamiento Anterior.



¿ Falta poco para terminar?



Intrauterine insemination

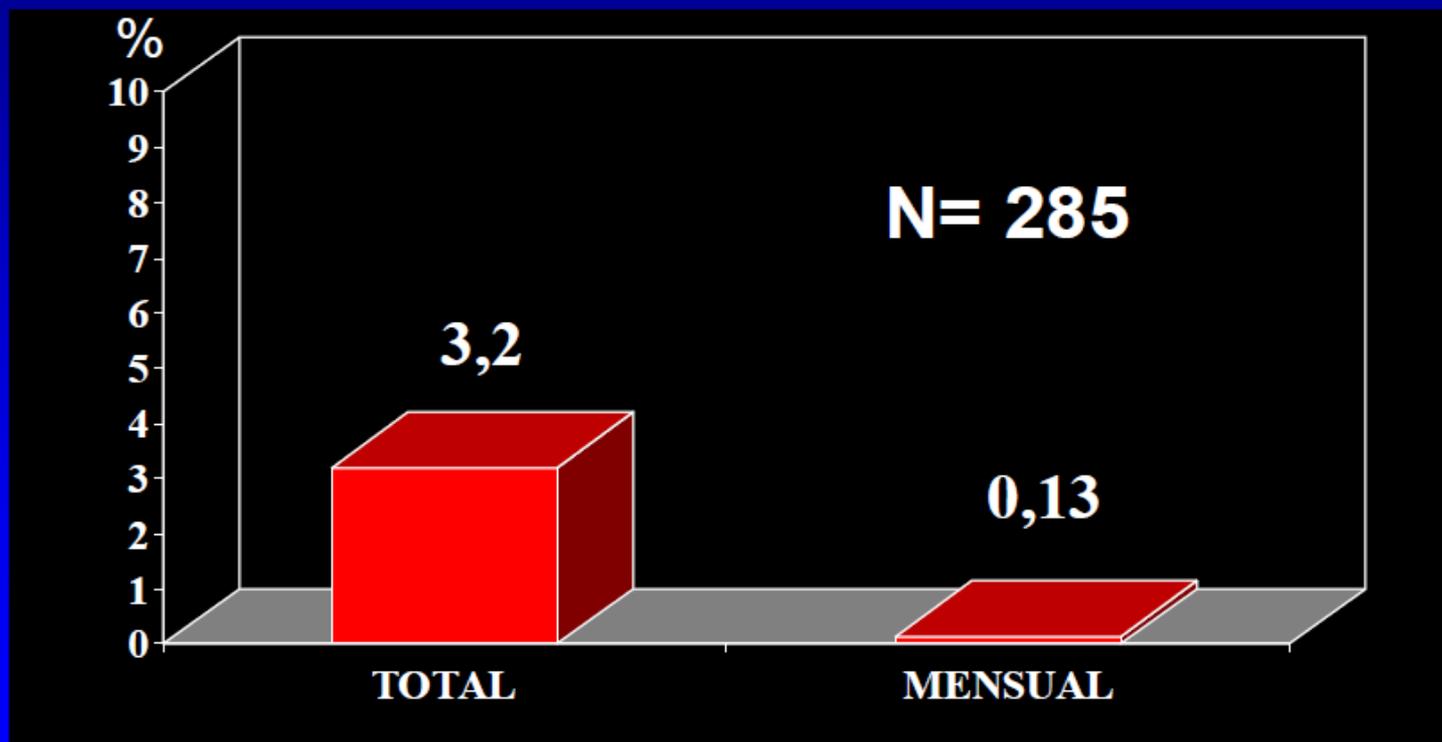
The ESHRE Capri Workshop Group¹

¹Correspondence address: P.G. Crosignani, Fondazione Ospedale Maggiore Policlinico, Mangiagalli e Regina Elena, Via Manfredi Fanti 6, 20122 Milano, Italy; E-mail: piorgio.crosignani@unimi.it

Table 1 IUI cycles performed in Europe using partner's or donor's semen (Andersen *et al.*, 2005, 2006, 2007, 2008)

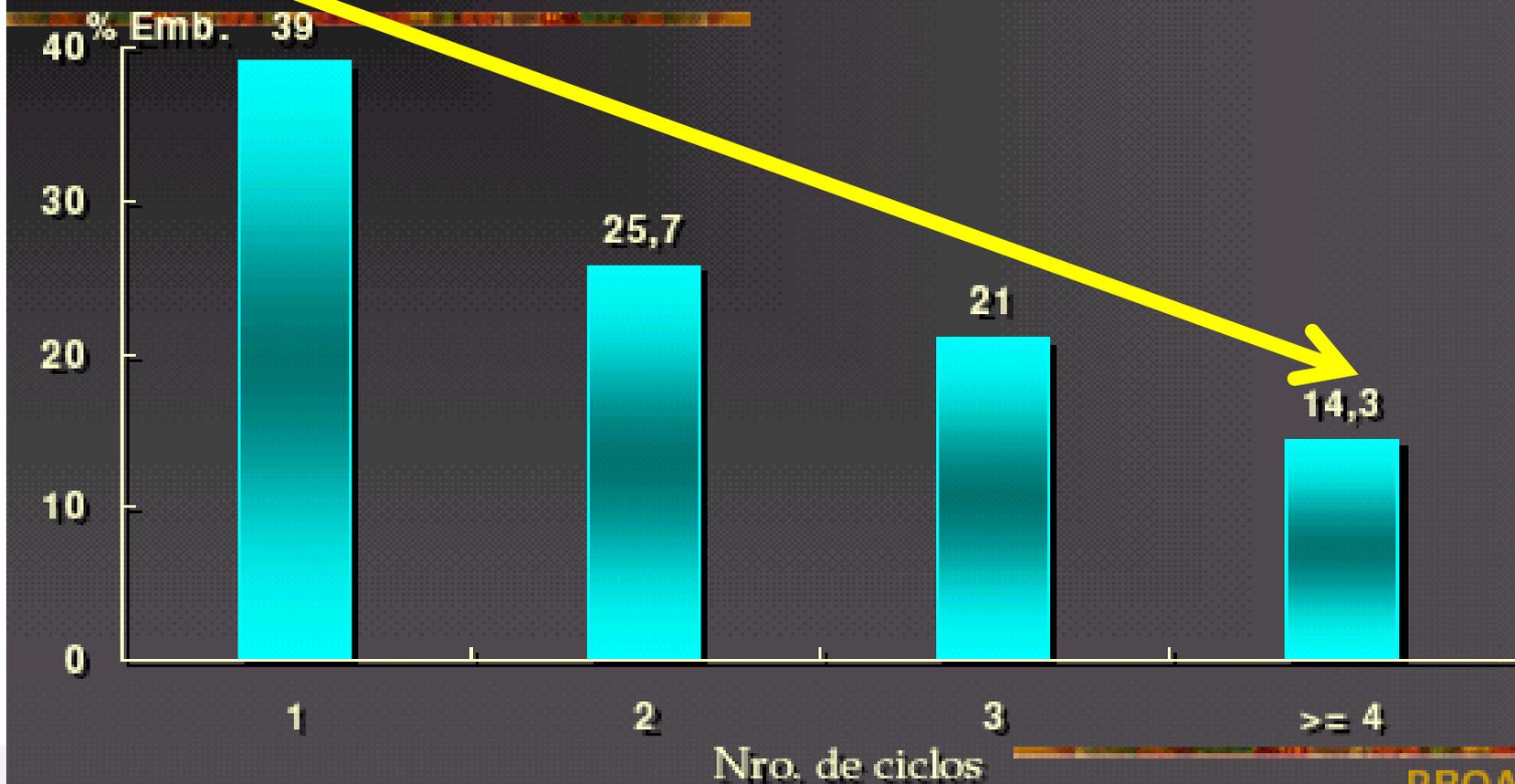
	2001	2002	2003	2004
IUI partner				
Countries	15	16	18	19
Cycles	52 939	78 505	82 834	98 388
Pregnancies (%)	6696 (12.6)	8961 (11.4)	9995 (12.1)	12 216 (12.4)
Singleton births (%)	5826 (88.8)	6553 (88.7)	3880 (86.9)	10 499 (86.9)
Multiple births (%)	732 (11.2)	831 (11.3)	585 (13.1)	1582 (13.1)
IUI donor				
Countries	15	17	16	15
Cycles	14 185	14 779	16 743	17 592
Pregnancies (%)	2307 (16.3)	2327 (15.7)	2620 (15.6)	3108 (17.7)
Singleton births (%)	1980 (89.6)	1928 (90.0)	2283 (88.6)	2686 (88.2)
Multiple births (%)	230 (10.4)	215 (10.0)	294 (11.4)	360 (11.8)

**TASA DE EMBARAZO ESPONTÁNEO EN LISTA DE ESPERA DE IAD
POR FACTOR MASCULINO GRAVE (seguimiento de 2 años)**

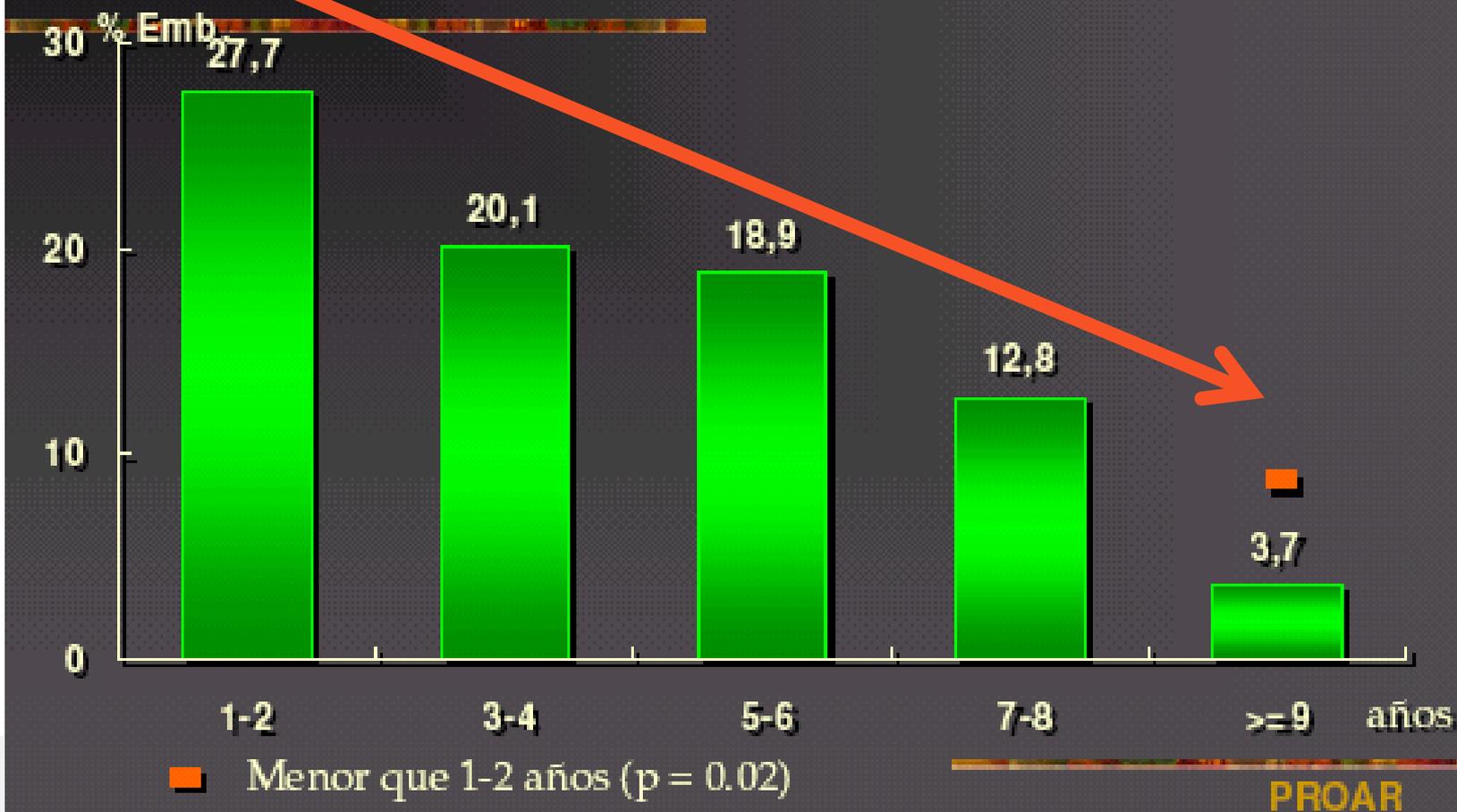


Matorras et al, 1996

EMBARAZOS SEGUN NUMERO DE CICLOS INSEMINADOS



TASA DE EMBARAZO SEGUN TIEMPO DE ESTERILIDAD





Gracias