



ANÁLISIS DE LA CALIDAD ESPERMÁTICA DE DONANTES EN LOS ÚLTIMOS TREINTA AÑOS EN URUGUAY

CICLO DE METODOLOGÍA CIENTÍFICA II - 2019
GRUPO 34

Tutoras:

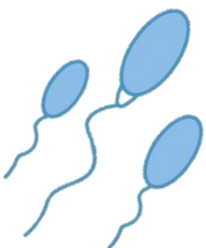
- Prof. Agda. Dra. Rossana Sapiro
- Prof. Adj. Dra. Fernanda Skowronek

Por Fertilab:

- Lic. MSc. Natalibeth Barrera

Estudiantes:

- Br. Carlos Riso Techera
- Br. Lucía Rosa Villagrán
- Br. Gastón Ruiz Ceriani
- Br. Octavio Salazar Vaz
- Br. Valentina Sánchez Díaz
- Br. Maia Silva Saravia



ÍNDICE

Resumen.....	2
Introducción.....	3
Marco Teórico.....	4
Objetivos.....	11
Metodología.....	11
Resultados.....	14
Discusión.....	21
Conclusiones y perspectivas.....	23
Bibliografía.....	24
Agradecimientos.....	26
Anexos.....	27

RESUMEN

Existen evidencias en algunos países que indican una disminución de la calidad espermática ocurrida en los últimos 60 años. Se desconoce si esto ocurre en nuestro país. El objetivo de esta investigación fue conocer la evolución de la calidad espermática en los últimos 30 años en Uruguay. Se analizaron datos de historias clínicas de 365 aspirantes de donantes de semen presuntamente sanos, de 18 a 34 años de edad que se presentaron al laboratorio clínico Fertilab en el periodo comprendido entre 1988 y 2018. De estos individuos solamente 253 contaron con datos de calidad espermática. Las variables analizadas fueron índices de calidad espermática definidos por la Organización Mundial de la Salud (OMS) en el año 2010: volumen de semen, concentración de espermatozoides, motilidad progresiva, vitalidad y morfología. Se realizó un análisis estadístico de correlación entre las variables y el año de obtención de la muestra de semen. Se correlacionaron estos datos con otras variables predictoras: la edad, el consumo de tabaco y el índice de masa corporal (IMC), observando su posible efecto en la calidad espermática. Todos los datos se obtuvieron de las historias clínicas y planillas de registro de la base de datos del laboratorio Fertilab, siempre asegurando el anonimato y la confidencialidad de los datos.

Encontramos un decremento estadísticamente significativo de los parámetros morfología y concentración. En contraposición, no se observó una disminución de la vitalidad, ni del volumen seminal, así como tampoco una relación entre la calidad espermática y las variables edad, consumo de tabaco e IMC.

A partir del análisis realizado concluimos que la calidad espermática en Uruguay ha disminuido en los últimos 30 años en la población de donantes. Futuros estudios deberán realizarse para comprobar si esto es un reflejo de lo que ocurre en la población general y cuáles son las posibles causas.

Palabras clave: infertilidad masculina, uruguay, espermograma

ABSTRACT

In some countries, evidence has shown a decrease in sperm quality over the last 60 years. However, the situation in our country is unknown. The aim of this study is to determine how sperm quality has evolved over the past 30 years in Uruguay. For this purpose, 365 medical records from allegedly healthy sperm donor candidates, aged between 18 and 34 years old, who voluntarily presented to be considered as sperm donors in a fertility clinic between 1988 and 2018, were analyzed. Only 253 of these individuals had records of their sperm parameters.

The variables analyzed were sperm quality parameters defined by the World Health Organization (WHO) in 2010: semen volume, sperm cell concentration, progressive motility,

vitality and morphology. A correlation statistical analysis was performed between seminal parameters and the year of data collection. Semen parameters were associated with other predictive variables: donor's age, tobacco consumption and body mass index (BMI), with the aim of observing whether or not they infer in sperm quality. All data was obtained from the medical records and registration forms from Fertilab Laboratory database, always ensuring the anonymity and confidentiality of the information.

Statistically, a significant decrease in two parameters was found: morphology and sperm cell concentration. In contrast, there was no decrease in vitality, or seminal volume, nor a relationship between sperm quality and the variables age, tobacco consumption and BMI.

From the analysis performed, it was concluded that sperm quality in Uruguay has decreased in the last 30 years in the donor population. Future studies should be carried out to analyze if this is a depiction of what happens in the general population as well as which are the possible causes of this trend.

Key words: male infertility, Uruguay, spermogram

INTRODUCCIÓN

El término infertilidad refiere a la incapacidad de una pareja para lograr un embarazo clínico luego de un año de actividad sexual no protegida ⁽¹⁾. Es un fenómeno multifactorial, ampliamente extendido, que afecta entre el 8% y el 15% de la población en etapa reproductiva. Se describe como un problema de constitución conyugal teniendo un polo femenino y otro masculino ⁽²⁾. En este trabajo nos centraremos en el factor masculino de la infertilidad que, se estima, es determinante de la misma hasta en un 50% de los casos descritos ⁽³⁾⁽⁴⁾.

En los últimos 60 años se ha planteado que la calidad espermática ha sufrido cambios significativos con el paso del tiempo. Si bien esto es objeto de controversia, el deterioro de la calidad del semen fue reportado por primera vez en 1974 por *Nelson y Bunge* ⁽⁵⁾. A partir de ese momento las publicaciones referentes al tema han sido inconsistentes y han disparado un debate internacional acerca de la posibilidad del decrecimiento de los índices de fertilidad masculina. Esta tendencia a la disminución de la calidad del semen ha sido relacionada a factores ambientales, comportamentales y culturales. Dentro de los factores ambientales podemos destacar la exposición a tóxicos y contaminantes y la exposición al calor. Con respecto a factores comportamentales y del estilo de vida, mencionamos especialmente al estrés, la obesidad y el comportamiento sexual, todos los cuales han sido relacionados con el decrecimiento de los índices de fertilidad humana por diversos autores.^{(6) (7)}.

En esta línea, considerando la hipótesis de que la calidad espermática de la población ha ido disminuyendo con el devenir del tiempo debido a la influencia de factores sociales, biológicos, culturales y comportamentales, ⁽¹⁾ nos proponemos analizar datos e índices de funcionalidad espermática obtenidos en los últimos 30 años en una clínica de fertilidad en Uruguay.

La investigación de esta problemática se justifica por la preponderancia creciente que adquiere la infertilidad en el mundo, así como también por el interés de conocer la situación actual en nuestro medio, teniendo en cuenta la ausencia de datos referentes a cambios en la calidad espermática en Uruguay y bajo la premisa de una creciente tendencia mundial de la población masculina a la infertilidad.

MARCO TEÓRICO

La infertilidad es generalmente clasificada como primaria o secundaria. La infertilidad primaria hace referencia a aquella que ocurre en una mujer o un hombre en los que nunca se ha diagnosticado clínicamente un embarazo o que nunca ha participado en el inicio de un embarazo, respectivamente. Por su parte, el término infertilidad secundaria aplica para una mujer o un hombre con imposibilidad concepcional, pero que previamente han tenido hijos ⁽⁴⁾. Esta enfermedad, en cualesquiera sean sus variantes, ha experimentado un importante aumento de su incidencia a nivel mundial. Se calcula que la incidencia de la infertilidad masculina en países industrializados ha aumentado de un 7% a 8% en 1960 a un 20% a 35% en la actualidad, lo cual significa que en un período tan corto como 58 años, la incapacidad de concepción por causa masculina se ha triplicado ⁽⁸⁾. Se ha encontrado que la población masculina es responsable de forma independiente por el 20% a 30 % de los casos de infertilidad, pero que en la totalidad de los casos, el factor masculino contribuiría en hasta el 50%. Por su parte, el factor femenino se estima responsable del 50% de los casos restantes⁽⁴⁾.

El estudio de pacientes con problemas para lograr la concepción, deberá iniciarse tras un año sin alcanzar embarazo manteniendo relaciones sexuales vaginales regulares y no protegidas, y siempre se deberá estudiar en forma simultánea a ambos miembros de la pareja ⁽⁹⁾. Nos centraremos en la consideración del factor masculino de la infertilidad.

En esta línea, el estudio básico del factor masculino de la enfermedad se deberá realizar por medio de la solicitud y análisis del *espermograma*, siendo este la piedra angular del diagnóstico andrológico. El espermograma es el estudio del semen (esperma o eyaculado) que nos brinda información clínicamente útil sobre la espermatogénesis (reflejo de la función tubular del testículo), el estado funcional de las glándulas anexas (vesículas seminales y próstata), la permeabilidad de la vía espermática, así como también la existencia de procesos inflamatorios e

inmunológicos y más pobremente información sobre el estado androgénico. Para lograr aportar esta información y valorar la calidad espermática, el espermograma incluye múltiples y significativas variables funcionales del semen y de las células espermáticas. Estas están representadas por **1- Volumen, licuefacción, viscosidad, apariencia y pH (estudio físico-químico del semen); 2- recuento espermático; 3- Motilidad espermática; 4- Vitalidad espermática; 5- Morfología espermática; 6- Anticuerpos antiespermáticos de superficie; 7- Agregación y aglutinación espermática; 8- Presencia de células redondas** (10).

Dada la importante variabilidad biológica del estudio del semen, a la cual hay que sumarle la variabilidad técnica de la realización del estudio, ha sido necesario la estandarización del protocolo y del análisis del espermograma. La OMS se ha encargado de esto creando pautas generalizables que definen puntos de corte y valores límite de referencia para cada una de las variables que se consideran en el estudio de los espermogramas. Estas pautas se refieren con mayor detalle en la sección de Materiales y Métodos.

Existen diversas evidencias que muestran un deterioro de la función reproductiva masculina en las últimas décadas y esta tendencia está relacionada con la edad, estilo de vida y la exposición a sustancias tóxicas y contaminantes (11).

Edad

A medida que los hombres envejecen, la función y el metabolismo testicular sufren un deterioro progresivo, siendo las gónadas asiento de cambios morfológicos relacionados a la edad. En el conjunto de estos cambios se incluyen la disminución del número de células de Leydig y células de Sertoli, así como también cambios morfoestructurales como ser el estrechamiento de los túbulos seminíferos (12).

Un trabajo de investigación argentino (13) determinó que existen alteraciones en cuanto al volumen seminal, recuento de células espermáticas y motilidad espermática cuanto mayor sea la edad del varón. Específicamente, se observó un punto de quiebre entorno de los 40 años, es decir que por encima de dicha edad prácticamente todos los parámetros seminales se ven alterados. En consonancia con estos resultados, *Johnson S* (14) en un metanálisis publicado en 2014, determinó la misma asociación entre parámetros seminales y la edad. A su vez, este autor menciona que la fragmentación del ADN estaría relacionada a la creciente edad paterna, lo cual podría tener un papel predictor y un rol preponderante en los malos resultados obtenidos en las técnicas de fertilización, en la tasa de embarazo, así como también en las complicaciones en el mismo. Dicha fragmentación y lesión del ADN nuclear estaría determinado por las especies reactivas del oxígeno (ROS) que se acumulan a nivel seminal (15). Otro posible factor explicativo de la

influencia de la edad sobre los trastornos de la espermatogénesis estaría dado por la pérdida de la termorregulación a nivel testicular, proceso secundario a eventos ateroscleróticos ocurridos en la vasculatura gonadal ⁽¹⁵⁾. Asimismo, se ha descrito que, con el pasar del “reloj biológico masculino” ocurriría una desregulación progresiva del eje hipotálamo-hipófiso-gonadal, hecho determinante en la disminución de las concentraciones de testosterona total y testosterona libre, afectando de forma indefectible la capacidad de formación de células espermáticas.

Contaminación ambiental

La contaminación ambiental de los países más industrializados ha demostrado ser un importante determinante influyente en los índices de calidad espermática. De hecho, es destacable que las alteraciones del sistema reproductor masculino resultan ser buenos marcadores de la contaminación ambiental ⁽⁸⁾. Los contaminantes que polucionan el ambiente generan alteraciones directas en la espermatogénesis, sobre todo por un aumento de la afectación del ADN nuclear y su correspondiente grado de fragmentación, e indirectamente por alteraciones hormonales, principalmente modificando las concentraciones de la hormona luteinizante (LH) y la hormona folículo estimulante (FSH) que cumplen roles de trascendencia en la inducción y continuación del proceso espermatogénico normal. Dentro de la amplia gama de contaminantes, se demostró que el plomo es aquel más implicado en la afectación de la espermatogénesis y los parámetros espermáticos ⁽⁸⁾.

En esta línea, se ha comprobado que aún exposiciones cortas (de 2 o 3 meses) a ambientes ampliamente contaminados disminuye de forma significativa los niveles de motilidad espermática. Se destaca, sin embargo, que la exposición a contaminantes tendería a ser un factor reversible: al removerse la exposición a contaminantes la motilidad espermática reanudaría sus valores normales ⁽⁸⁾.

Dieta

La dieta es otro factor modificable que se ha reconocido como incidente en la condición de fertilidad. Una dieta basada en alimentos de origen vegetal, pescado y pollo se relaciona con un aumento del recuento total de espermatozoides y de la motilidad espermática. En su contraparte, una dieta basada en carne roja procesada o en alimentos ricos en grasas se asocia a una mala calidad seminal ⁽¹⁶⁾. Estudios llevados a cabo en ratones expuestos a dietas ricas en grasas han demostrado la generación de radicales libres de oxígeno (ROS) en cantidades más elevadas respecto a los valores basales encontradas en condiciones control. El efecto dañino de

los ROS determinó un deterioro progresivo de la histoarquitectura testicular conduciendo a la disrupción de los túbulos seminíferos y a la atrofia tubular parcial y completa ⁽¹⁷⁾.

Reconociendo la acción de los radicales libres en la ocurrencia de procesos de daño celular y tisular y su asociación con la incidencia de la infertilidad, se han reportado resultados que relacionan de forma positiva la ingesta de sustancias depuradoras de radicales libres, como son la vitamina C, la vitamina E, caroteno, coenzima Q10, N-acetil-cisteína, zinc y selenio, como factores protectores implicados en la prevención y tratamiento la infertilidad masculina ⁽¹⁶⁾.

Alcohol

En cuanto al consumo de alcohol, se ha demostrado que el mismo tiene efectos adversos sobre el potencial reproductivo aún con la ingesta de cantidades regulares, generando una disminución del recuento total de espermatozoides, porcentaje de espermatozoides con morfología normal e incrementando la fragmentación del ADN ⁽¹⁶⁾.

La exposición directa de las células espermáticas a las concentraciones de alcohol encontradas en el plasma sanguíneo luego de un consumo moderado- intenso ha mostrado ser dañino para las mismas, afectando principalmente su motilidad y morfología de una manera dosis-dependiente. Por su parte, el consumo crónico de alcohol ha demostrado tener efectos negativos y contraproducentes tanto en la calidad del semen como en las concentraciones de hormonas reproductivas masculinas. Estos efectos se explicarían por afectación del eje hipotálamo-hipófiso-gonadal, bloqueando o disminuyendo la producción de la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH) y su consecuente afectación en los niveles séricos de las hormonas LH y FSH. De esta manera, el consumo de alcohol también se encontraría afectando la capacidad de esteroidogénesis testicular, dañando la capacidad funcional de las células intersticiales (de Leydig) así como también la función de las células de Sertoli. Como resultado de estos mecanismos, los procesos de producción y maduración de los espermatozoides se verían perjudicados⁽¹²⁾.

Tabaco

Entre los fumadores, el pico máximo de consumo se da en el entorno de los 20-45 años de edad, siendo el 40% de la población tabaquista individuos de sexo masculino. Dada la alta prevalencia de este tipo de consumo, se estudió el efecto del tabaco sobre la fertilidad y se observó que los componentes del tabaco y cigarrillos determinan la presencia de alteraciones en los parámetros hormonales normales de la espermatogénesis. Es de destacar que, dentro de los más

de 90 componentes químicos del cigarrillo, existen al menos 14 sustancias que presentan un efecto dañino directo sobre la fertilidad ⁽¹⁸⁾.

Se observó que en los fumadores las concentraciones de hormona luteinizante, testosterona y prolactina eran mayores con respecto a las concentraciones encontradas en individuos no fumadores, comprobando de esta manera que las sustancias tóxicas del tabaco tienen un efecto directo sobre los disruptores endócrinos centrales. Esta alteración no se observó en ex fumadores, por lo que se sugiere que el cese del consumo de tabaco regularizaría las concentraciones de estas hormonas.

Dentro de los parámetros espermáticos más afectados por los efectos tóxicos de los componentes del tabaco se destaca la disminución de la vitalidad espermática, la disminución del recuento y motilidad espermática, así como un aumento de la alteración morfológica de los mismos (teratospermia). Existe una relación directa entre los años de consumo tabáquico y la cantidad de espermatozoides en el semen, observando que en los consumidores de tabaco por más de 5 años presentan oligospermia hasta en un 40% de los casos. Los tóxicos tabáquicos también generan cambios a nivel nuclear aumentando el estrés oxidativo y la fragmentación del ADN espermático, cambios que se ven asociados a la incidencia de abortos espontáneos ⁽¹⁸⁾⁽²⁸⁾

Sobrepeso y obesidad

En lo que respecta a las alteraciones metabólicas, se ha determinado la existencia de una relación entre el sobrepeso y obesidad (definidos por la circunferencia abdominal y el índice de masa corporal) y el impacto negativo sobre los parámetros seminales ⁽¹⁾. Se determinó, en este sentido, que la alteración seminal que se presentaba con mayor frecuencia en estos casos es la oligozoospermia. Esta alteración se ve relacionada a una disminución de los niveles circulantes de testosterona (hormona fundamental para la espermatogénesis). Los cambios de concentración hormonal se explican por una alteración en el eje hipotálamo-hipófisis-testículo que se presenta en los varones con un incrementado índice de masa corporal (IMC) y perímetro abdominal. La alteración se produce a consecuencia de que la globulina fijadora de hormonas sexuales se encuentra inhibida por la elevación de las concentraciones de insulina que pueden existir en hombres obesos y con sobrepeso. De forma consecuente existiría un aumento de la biodisponibilidad de andrógenos libres que el tejido graso se ocupa de aromatizar, aumentando así la producción de estrógenos circulantes. La alta sensibilidad del hipotálamo a las hormonas esteroideas permite que la producción de hormona liberadora de gonadotropinas se vea disminuida por el incremento de estrógenos, lo cual quiere decir que se produce una retroalimentación negativa, generando así un descenso de la producción de testosterona. Es

importante mencionar que los estados de hiperinsulinemia e hiperglucemia también presentan un efecto inhibitorio directo en la cantidad y calidad seminal, situación que parece asociarse a la disfunción mitocondrial espermática secundaria a dicho estado lípido-glucémico.

Exposiciones

Pesticidas:

Se observó una relación significativa entre la exposición a pesticidas y las alteraciones de la morfología, motilidad y concentración de células a nivel seminal. Se encontró que los varones expuestos a pesticidas con un promedio de exposición de 5,3 años presentaban oligospermia, astenospermia o teratospermia. Los pacientes expuestos a solventes no mostraron diferencia significativa en estos parámetros ⁽¹⁹⁾ en contraposición de la revisión de *Paparella* ⁽¹¹⁾ que establece una relación entre solventes y fertilidad masculina viéndose alterados la viabilidad espermática que se manifiesta con alteraciones en la morfología, integridad del ADN, condensación de la cromatina y funcionalidad de la membrana plasmática. Las alteraciones también se comprueban a nivel hormonal viéndose que los individuos expuestos a pesticidas y plaguicidas tienen concentraciones de FSH significativamente distintas a la población no expuesta.

Calor:

Se observaron alteraciones de los parámetros espermáticos en pacientes expuestos a altas temperaturas. En individuos con una exposición promedio de 6,2 años, se demostró una alteración significativa de la morfología, en comparación con los no expuestos. En cuanto a la concentración y motilidad la diferencia entre los grupos fue de menor importancia.

Se compararon estos resultados con otros estudios epidemiológicos internacionales donde se llegó a la conclusión que la exposición a las altas temperaturas altera la morfología espermática, siendo esto un factor de riesgo para la infertilidad masculina ⁽¹⁹⁾.

Campos electromagnéticos:

La exposición a los campos electromagnéticos es perjudicial para la reproducción masculina. Este efecto dañino se explica por medio de las radiaciones electromagnéticas que son emitidas por artículos electrónicos. Dichas radiaciones afectan principalmente a las células madres testiculares, dado su alto índice mitótico así como también a aquellas células que sufren meiosis durante la espermatogénesis. Debido al incremento de la utilización y fácil adquisición

de equipos electrónicos de estas características, la exposición a radiaciones electromagnéticas se ha convertido en una importante variable a considerar (11).

Otras variables asociadas a la infertilidad masculina

Consumo de drogas:

El consumo de marihuana, cocaína, opioides y metanfetaminas son drogas de consumo recreativo, en su mayor parte ilegal, que han mostrado una asociación negativa con los índices de fertilidad masculina. El consumo regular de marihuana estuvo asociado a una disminución del recuento y concentración espermática y este efecto negativo se exagera al establecer el uso combinado con otras drogas. El efecto se explicaría por la desregulación del sistema de endocannabinoides endógenos, que resultaría finalmente en el agravio del proceso de espermatogénesis normal (12).

Consumo de cafeína:

La mayor parte de la evidencia con respecto a esta variable señala que no se ha encontrado asociación entre el consumo de café moderado y la infertilidad masculina (12). Sin embargo existen trabajos que demuestran un deterioro de la capacidad reproductiva masculina debido al daño del ADN de las células espermáticas mediado por el consumo excesivo de cafeína (20).

Estrés psicológico:

La inhibición del eje hipotálamo-hipófiso-gonadal mediada por estrés psicológico estaría relacionada con la obtención de bajos índices reproductivos en el hombre. En sus múltiples formas, el estrés activa los mecanismos de respuesta mediados por el sistema nervioso simpático en conjunto con el sistema hipotálamo-hipófiso-suprarrenal, los cuales afectarían la respuesta del eje gonadal, resultando en el decremento funcional de las células de Leydig y de las células espermatogénicas (12).

Múltiples y variados son los factores de riesgo que se han encontrado asociados a la calidad espermática. Ninguno de estos factores puede ser el único justificante de los dramáticos cambios en la incidencia de la infertilidad, siendo este un problema multifactorial. Es, más bien, la exposición simultánea, articulada y sumatoria a estos factores la cual tendría los efectos que se manifiestan en la calidad espermática.

OBJETIVOS

Objetivo general:

- Conocer la evolución de la calidad espermática en los últimos 30 años en Uruguay.

Objetivos específicos:

- Determinar si ha habido una disminución en los índices de la calidad espermática definidos por la OMS (volumen de semen, concentración de células espermáticas, motilidad progresiva, vitalidad).
- Determinar si existe relación entre la edad y la calidad espermática.
- Determinar si el tabaquismo afecta la calidad espermática.
- Determinar si un IMC elevado se relaciona con una disminución de la calidad espermática.

METODOLOGÍA

Población y selección de la muestra

La población de estudio está comprendida por hombres uruguayos de entre 18 y 34 años de edad. Se seleccionó una muestra de 365 aspirantes a donantes de semen del banco de gametos del laboratorio Fertilab, en el periodo comprendido entre 1988 y 2018. De estos, 253 presentaron espermograma.

Criterios de inclusión y exclusión:

Se incluyeron aspirantes a donantes que fueron convocados a través de carteles publicitarios, y plataforma web, exigiendo que fueran presuntamente sanos y que estuvieran dispuestos a pasar una prueba de selección que incluye una historia médica, examen físico y exámenes de laboratorio.

Se excluyeron aquellos individuos que, luego de las entrevistas y examen clínico, presentaron enfermedades crónicas desconocidas hasta el momento (diabetes, hipertensión, enfermedades cardiovasculares, enfermedades pulmonares, enfermedades psiquiátricas, enfermedades hematológicas, enfermedades oncológicas) o aquellos que se negaron a prestar su consentimiento.

Análisis espermático

El estudio de la calidad espermática se llevó a cabo mediante la realización de análisis del semen o espermograma. Esta es una prueba de laboratorio esencial para el análisis de la infertilidad y para el estudio de las enfermedades genitales masculinas.

El espermograma incluye la evaluación de los espermatozoides, el líquido seminal y la presencia de otras células, como leucocitos y bacterias, aportando información fundamental sobre el proceso de espermatogénesis, la función de las células espermáticas y la función de las glándulas accesorias. Las variables de funcionalidad incluidas en el espermograma fueron la apariencia y volumen del semen, el recuento de espermatozoides, la motilidad, morfología, vitalidad y presencia de leucocitos.

Los parámetros incluidos y evaluados en este trabajo fueron el volumen de semen, recuento, motilidad y vitalidad de los espermatozoides (21) (22).

- Volumen de semen: la determinación del volumen del semen fue realizada considerando el peso total de la muestra, asumiendo que la densidad del semen es 1g/mg. Consideraremos como límite de referencia mínimo para el volumen seminal a 1,5 mL (21).
- Recuento de espermatozoides: el número total de espermatozoides por eyaculado y su concentración son parámetros predictores de fertilidad. En eyaculados normales el número total de espermatozoides está correlacionado con el volumen testicular y, por lo tanto, es una medida de la capacidad de los testículos para producir espermatozoides. La concentración de espermatozoides, sin embargo, no es una medida específica de la función testicular, ya que se encuentra influenciada por el volumen de las secreciones de las vesículas seminales y la próstata. Consideraremos como valores límite de referencia para el número de espermatozoides por eyaculado a 39×10^6 células espermáticas, mientras que para la concentración el valor límite será de 15×10^6 espermatozoides por mL (21).
- Motilidad: el grado de motilidad progresiva es un parámetro relacionado con las tasas de fertilidad. Para su evaluación se utilizaron sistemas capaces de distinguir espermatozoides con motilidad progresiva o no progresiva de aquellos sin motilidad. De esta forma, son clasificados como sigue: **“Motilidad “a”:** espermatozoides con motilidad progresiva rápida, a una velocidad de progresión ≥ 25 $\mu\text{m/s}$ a 37°C ; **Motilidad “b”:** espermatozoides con motilidad progresiva lenta, a una velocidad de progresión entre 5 y $25 \mu\text{m/s}$ a 37 grados Celsius; **Motilidad “c”:** espermatozoides con motilidad no

progresiva; **Motilidad “d”:** espermatozoides inmóviles (22).

- **Vitalidad:** la vitalidad espermática es evaluada determinando la integridad de la membrana de estas células por medio de la exclusión tintorial. El método de exclusión tintorial está basada en el principio de que las membranas plasmáticas dañadas así como aquellas pertenecientes a células muertas, permiten la entrada de tinciones permeables a las membranas.

El límite de referencia inferior para la vitalidad (espermatozoides intactos por membrana) es 58% (21).

- **Morfología:** Las muestras de semen humano contienen espermatozoides con distintos tipos de malformaciones. Sin embargo, el aumento de la cantidad de espermatozoides considerados anormales, en algunos casos, podría orientar a la existencia de una espermatogénesis defectuosa y/o enfermedades epididimarias. De esta forma, la determinación del porcentaje de espermatozoides normales nos permite valorar la proporción de aquellas células espermáticas potencialmente fertilizantes, y posibles patologías que puedan asentar en el binomio testículo-epidídimo. Dada la variabilidad morfológica habitual de estas células, se han establecido criterios morfológicos de clasificación que tornan más objetivo el análisis celular. En este sentido, el criterio utilizado y recomendado por la OMS en la actualidad resultan ser los “Criterios Estrictos de Kruger”⁽²¹⁾, estableciendo un valor de referencia límite de 4% de espermatozoides normales.

Recolección de datos:

A partir de la base de datos de Fertilab, se obtuvieron los datos necesarios de las historias clínicas para el análisis de las variables.

Dichas historias fueron disociadas de forma irreversible para los investigadores, con lo cual se aseguró el anonimato y confidencialidad de los datos. La disociación de datos se llevó a cabo por personal ajeno a la investigación.

Se utilizaron planillas de registro para edad, peso, talla, consumo de tabaco, volumen seminal, recuento, motilidad, morfología y vitalidad espermática.

Análisis estadístico

El análisis estadístico se realizó por medio del software Grahpad Prism 8 y el programa estadístico “R”.

Los datos fueron expresados a través de medias aritméticas y sus correspondientes errores estándar.

Se realizó un análisis descriptivo de las características de los donantes.

La relación de las variables clínicas con los parámetros espermáticos fue determinados por medios de modelos de regresión lineal y estudios de correlación, (Pearson o Spearman, dependiendo de la distribución Gaussiana o no de los datos). La comparación entre medias se realizó mediante prueba *t* de Student. Los datos fueron considerados significativos con un $p < 0,05$, a dos colas.

Consideraciones éticas

Si bien este trabajo no incluye la manipulación de muestras biológicas de semen, accede a datos sensibles de los donantes de Fertilab. El acceso a los datos del espermiograma cuenta con el aval personal de cada donante otorgado por medio de la firma del consentimiento informado, o en su contraparte, de no contar con este consentimiento, se analizaron datos disociados.

Los donantes captados con anterioridad al año 2008 solamente cuentan con el consentimiento informado genérico que fue brindado en el momento de la realización de la historia clínica (*ver Anexo 1*), mientras que a los donantes captados con posterioridad a este período cuentan con un consentimiento específico para fines de investigación (*ver Anexo 2*). Para todos aquellos casos en los que no se obtuvo tal consentimiento para fines de investigación se procedió al análisis de datos *irreversiblemente disociados*. De esta manera, los datos identificatorios fueron apartados de los datos clínicos, actividad realizada por personal funcionario de Fertilab.

RESULTADOS

Análisis descriptivo de la muestra

El espacio muestral de este trabajo consistió en un total de 365 individuos uruguayos de sexo masculino, aspirantes a donantes al banco de semen del laboratorio Fertilab. Dicho espacio muestral luego se redujo al número de 253 individuos, siendo éstos seleccionados por poseer estudios de espermograma, mientras que los 112 restantes no lo presentaban. La edad de los donantes estuvo comprendida entre los 18 y 34 años, con una media muestral de edad de 24 años, una media de peso y talla de 75 kilogramos y 177 centímetros, respectivamente.

De los 253 espermogramas analizados, 79 individuos fueron aceptados para el programa de donación, mientras que los 174 restantes fueron rechazados (**Figura 1**). Dentro de los principales motivos de rechazo en un **34%** de los casos se desconocen las causas; en un **13%** fueron rechazados por oligozoospermia, **13%** por mala calidad de la muestra y **13%** por pérdida de interés en el programa de donación. El restante **27%** corresponde a motivos diversos tales como test de criotolerancia insuficiente, test de ureaplasma positivo, patologías psiquiátricas, disfunción tubular, entre otros.

Proporción de individuos rechazados y aceptados

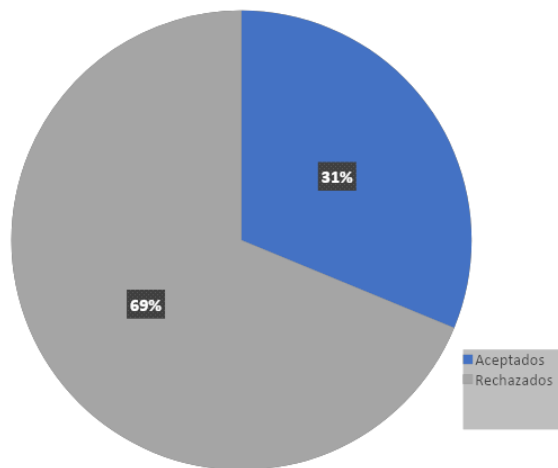


Figura 1. Gráfico circular que representa la proporción de individuos rechazados y aceptados en el programa de donación de espermatozoides.

En la **Figura 2** puede observarse la distribución de la cantidad de espermogramas obtenidos en cada uno de los años analizados en este estudio. Al analizar la representación gráfica observamos una tendencia creciente a partir del año 2013, llegando al pico máximo de obtención de espermogramas en el año 2018 con un total de 32 de estos estudios.

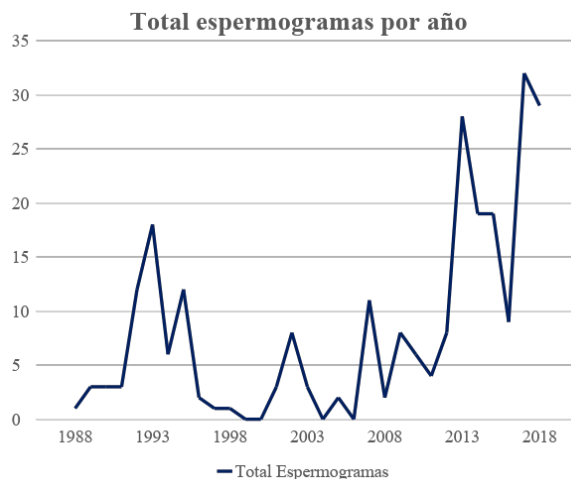


Figura 2. Distribución de la proporción de espermogramas obtenidos en cada período anual desde 1988 hasta 2018.

Con respecto a características particulares de la población analizada, el 62% de los individuos declara no ser tabaquista, un 14% sí lo es, faltando datos del restante 23% (**Figura 3**). Por otra parte, refieren no consumir alcohol un 45% de los casos, mientras que el 31% sí lo hace y 24% que se desconoce (**Figura 4**). Es importante tener en cuenta que en la consideración de estas variables, no contamos con criterios estrictos que definan las características ni el tipo de consumo, quedando sujeto a la percepción del individuo entrevistado.

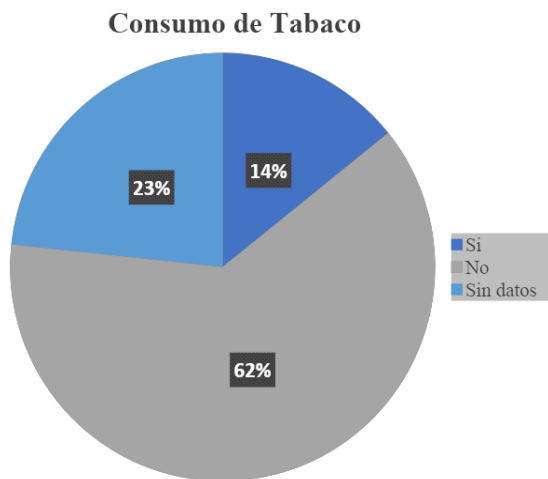


Figura 3. Gráfico circular que representa la proporción de individuos consumidores de tabaco.

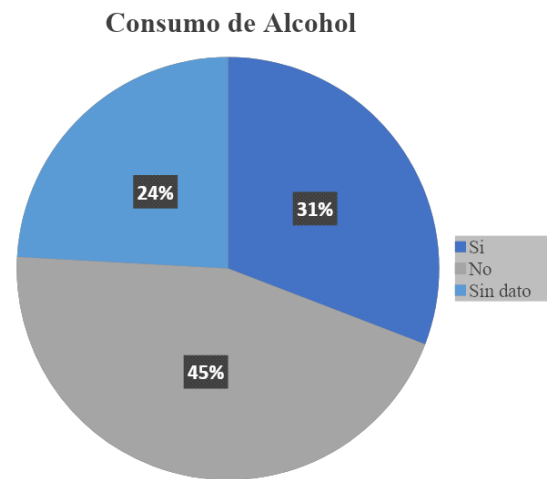


Figura 4. Gráfico circular que representa la proporción de individuos consumidores de alcohol.

Porcentaje de individuos rechazados en el tiempo.

Se realizó un análisis de correlación lineal, con el objetivo de demostrar si el porcentaje de rechazo de individuos aspirantes a participar del programa de donación, aumentó de forma significativa con el pasar de los años (**Fig. 5**). Los resultados obtenidos demuestran la existencia de una correlación positiva entre estas dos variables, relación expresada a través de un coeficiente de determinación (R^2), sugiriendo de esta manera que el porcentaje de rechazos persigue un aumento a lo largo de los años (valor $p = 0,013$). Esta relación establecida podría interpretarse considerando que una posible disminución de la calidad de los parámetros espermáticos ha determinado un aumento de índice de aspirantes rechazados por año.

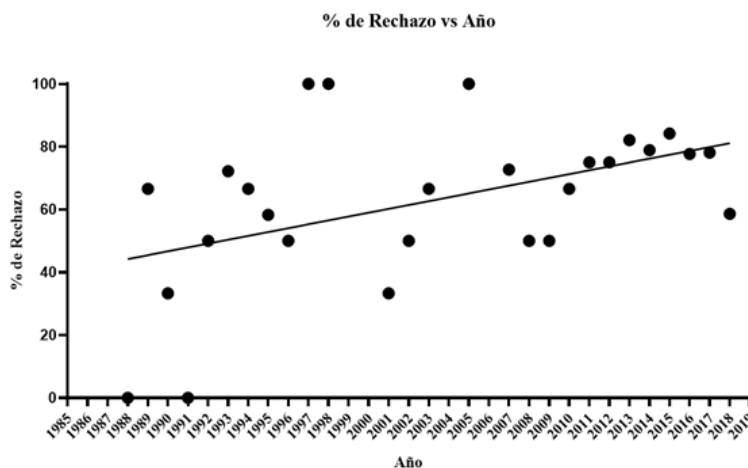


Figura 5. Representación gráfica de la relación entre el porcentaje de rechazos de individuos aspirantes a donantes a lo largo de los años.

Recuento de células espermáticas en el tiempo.

En lo que respecta al análisis de la variación del recuento espermático a lo largo de los años, se realizó un análisis de correlación expresado a través de un coeficiente de determinación de 0,04353, resultado significativo (valor $p = 0,0008$) que demuestra que con el pasar de los años el recuento espermático ha disminuido sustancialmente. En la **Figura 6** se diagrama esta relación. Debemos tener en cuenta que la mayor cantidad de datos obtenidos son resultado de espermogramas realizados en los últimos seis años que se consideran en este estudio (2012-2018), lo cual genera la concentración de datos en un extremo del gráfico, determinando una distribución de cola pesada. El análisis de correlación indicó una correlación negativa entre la concentración de espermatozoides y el año de recolección de la muestra (índice de correlación de Spearman= - 0,211, $p=0,0007$).

Esta relación puede observarse de forma más clara al realizar la comparación de medias que se muestra en la **Figura 7**. En este análisis se dividió la muestra de datos en dos subgrupos: aquellos comprendidos entre 1988 y 2000 y los comprendidos entre 2001 y 2018, y se determinó la media aritmética del recuento de células espermáticas en cada caso. Se observa, entonces, que la media de la concentración de espermatozoides en el primer subgrupo resulta ser 77.03 millones de espermatozoides por mililitro ($D.E \pm 5.41$), mientras que para los individuos del segundo subgrupo resulta de 60.59 millones por mililitro ($D.E \pm 2.872$). Por medio de la prueba de t de Student para comparación de medias se concluye que el recuento espermático fue menor en el segundo subgrupo, confirmando de esta manera, una disminución significativa (P valor = 0.0057) de este parámetro.

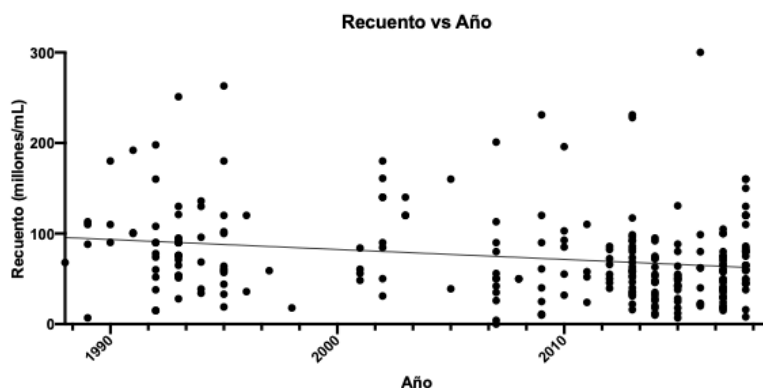


Figura 6. Representación gráfica de la relación entre el recuento de espermatozoides, (expresado en millones por mililitro de semen), de individuos aspirantes a donantes a lo largo de los años.

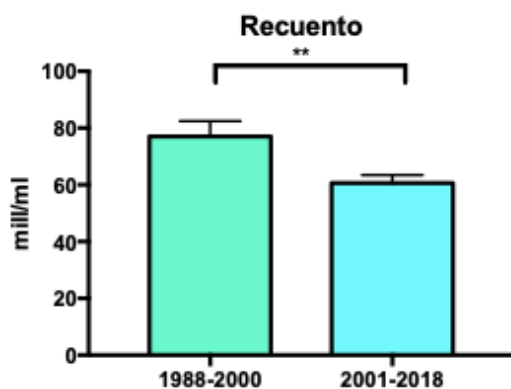


Figura 7. Representación gráfica de la media del recuento espermático en dos subgrupos comprendidos entre los años 1988-2000 y 2001-2018.**p<0,01

Morfología espermática en el tiempo.

Para la observación de la asociación entre la morfología de células espermáticas y su variabilidad en el tiempo, fue necesaria la segmentación de la población en dos grupos: aquellos individuos estudiados entre 1988 y el año 2000, y aquellos estudiados a partir del año 2000 y hasta el 2018. Dicha separación se justifica en los diferentes criterios de valoración morfológica realizados en el laboratorio de andrología de Fertilab. En este sentido, hacia el año 2000 se realizó un cambio de dichos criterios, comenzando a utilizarse los denominados “Criterios estrictos de Kruger”(21). Esto no solo disminuyó los puntos de corte considerados como “normales” sino que implicó ser mucho más estricto a la hora de catalogar al espermatozoide como “normal”. Con respecto al análisis del primer subgrupo de la población, se realizó para éstos un análisis de correlación lineal expresada por medio de un coeficiente de determinación (R^2) de 0,1948 , que expresa una relación significativa (valor $p < 0,0001$), estableciendo una disminución de la cantidad de espermatozoides considerados normales a lo largo del tiempo. Esta relación puede verse diagramada en la **Figura 8**.

De la misma manera, el análisis del segundo subgrupo de la población determinó la existencia de una correlación lineal establecida por un R^2 de 0,2582 que, con un valor $p < 0,0001$, también concluye la disminución del porcentaje de espermatozoides normales a lo largo del tiempo en el período comprendido entre 1988 y 2000 (*Figura 9*).

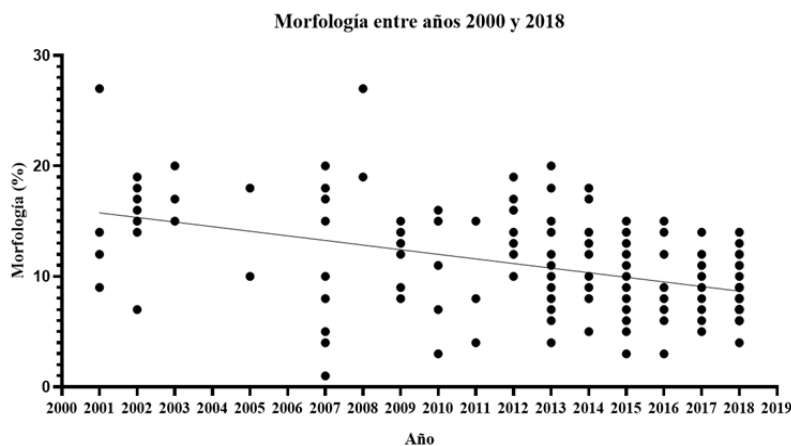


Figura 8. Representación gráfica de la relación entre el porcentaje espermatozoides normales a lo largo de los años en el período comprendido entre 2000 y 2018.

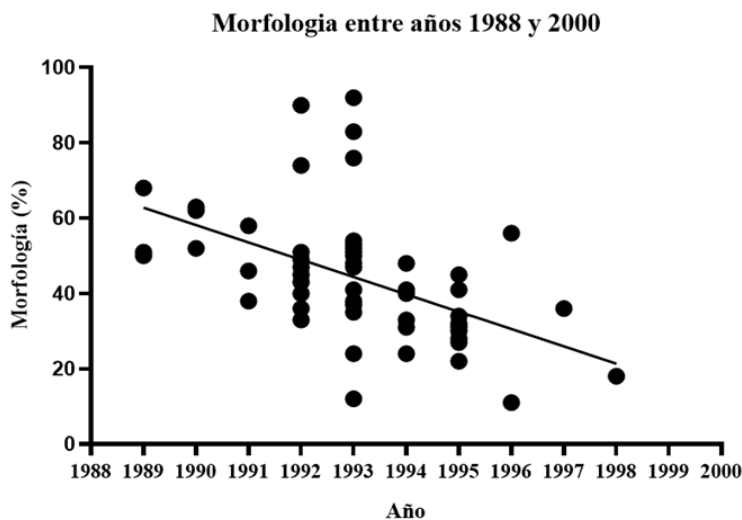


Figura 9. Representación gráfica de la relación entre el porcentaje espermatozoides normales a lo largo de los años en el período comprendido entre 1988 y 2000.

Motilidad espermática progresiva (A+B), volumen seminal y vitalidad espermática en el tiempo.

El examen de la asociación entre la motilidad espermática progresiva y el paso de los años fue determinada por medio de un estudio de correlación lineal que no estableció una relación significativa demostrable en este estudio. Asimismo no se observó evidencia significativa en el

análisis de relación entre volumen y el paso de los años, así como tampoco se halló una relación de significancia para el caso de vitalidad espermática en función de los años.

Edad del donante, IMC y su relación con parámetros espermáticos.

El estudio de la relación entre la edad de los aspirantes a donantes y su posible relación con los parámetros espermáticos considerados (volumen seminal, recuento espermático, morfología y motilidad) se realizó por medio de un análisis de correlación que no demostró una relación significativa. (valor $p > 0,05$). Lo mismo sucede al comparar estas variables con el IMC del individuo.

Por ello podemos concluir que no se halló evidencia significativa de que exista una relación entre la edad y el IMC con las distintas variables de calidad espermática de la muestra de individuos considerada.

Consumo de sustancias y su relación con parámetros espermáticos.

Para establecer la existencia de una posible afectación de los parámetros de calidad espermática a partir del consumo de sustancias tóxicas como el alcohol y el tabaco, se realizó la comparación de medias mediante un test de t Student con el objetivo de analizar si diferentes características del aspirante a donante (consumo de tabaco y consumo de alcohol) podían predecir la presencia de variaciones en los parámetros de calidad espermática considerados (recuento, motilidad A + B, morfología y vitalidad).

Vitalidad: el análisis de la relación entre la vitalidad espermática y su afectación con el consumo de tabaco y alcohol no se logró realizar debido a que se contaba con un número insuficiente de datos para establecer un análisis representativo.

Recuento y motilidad A+B: con respecto a estas variables no se encontraron evidencias significativas de que el consumo de tabaco o alcohol pudieran predecir y afectar los valores que toman dichas variables.

Morfología: el estudio de la morfología de las células espermáticas y su relación con el consumo de tabaco no demostró una asociación significativa. En contraposición, el consumo de alcohol si demostró ser significativa para predecir la morfología espermática. (Valor $p = 0,0039$).

DISCUSIÓN

En este trabajo nos propusimos analizar si han existido modificaciones en la calidad del semen en los últimos años en nuestro país. Para ello elegimos una población de donantes de semen que voluntariamente se aproximan al laboratorio Fertilab y que, de cumplir con los requisitos clínicos y sociales son incorporados en el grupo de donantes.

Comenzando por la valoración de la cantidad de ingresos al programa de donación de semen, este estudio ha comprobado la existencia de un aumento representativo de la proporción de individuos rechazados. Debemos destacar que, en el correr de los años, los criterios de aceptación han sido históricamente flexibilizados por la OMS en sus distintas publicaciones^{(23),(24)}, por lo que no esperaríamos encontrar un tan marcado aumento de la cantidad de individuos rechazados. Sin embargo, como fue comentado, los resultados obtenidos son contrapuestos a lo anteriormente planteado, con lo cual podemos inferir que tales cambios en la cantidad de ingresos al programa de donación podrían explicarse, entre otras cosas, a la disminución de los diferentes parámetros de calidad espermática analizados, en especial el recuento espermático.

Variación de los índices de calidad espermática con el transcurso del tiempo

Hemos constatado que con el pasar de los años el recuento espermático ha disminuido sustancialmente y de forma mantenida, siendo la oligozoospermia una de las principales causas de rechazo analizadas. Tanto el análisis de correlación lineal como la comparación de medias para esta variable determinaron resultados de significancia en este estudio.

Acerca de la variación de la morfología de las células espermáticas, este estudio comprobó que el porcentaje de espermatozoides considerados normales también ha sufrido una marcada disminución, tal y como ha establecido el análisis de correlación aplicado para esta variable.

No se encontraron evidencias estadísticamente significativas que sustenten la hipótesis de afectación de la motilidad progresiva, vitalidad espermática y volumen seminal a lo largo del tiempo.

Estos resultados sugieren que, en Uruguay, al igual que en otros países como Estados Unidos, países europeos y asiáticos^{(5),(6),(7)}, podemos, en principio, afirmar la existencia de una tendencia al decremento de la calidad espermática, sobre todo basada en la concentración de células espermáticas. Dicho resultado se contrapone a lo propuesto por autores como Oliva A⁽²⁵⁾,

Tortolero I⁽²⁶⁾, quienes con sus trabajos demostraron que la tendencia al desmejoramiento de la calidad seminal no se presentaba en países de América del Sur como Argentina, Venezuela y Brasil. No obstante, es importante destacar la inexistencia de estudios que sean ampliamente extrapolables a la población general de estos países, así como tampoco existen trabajos que describan la situación actual en materia de fertilidad y calidad seminal en esta región del globo.

Merece la pena subrayar que no existieron modificaciones significativas en el volumen seminal, lo cual contribuye a reafirmar el resultado de una disminución neta de la concentración de espermatozoides en el eyaculado a lo largo de estos 30 años.

Edad y su relación con los índices de calidad espermática:

Este estudio no comprobó un desmejoramiento de los índices de calidad espermática en relación con la edad de los individuos analizados. Al no observar tal decremento, debemos recordar y destacar que las edades analizadas están comprendidas entre los 18 y 34 años, siendo la media muestral de 24 años. En esta franja etaria, no se esperaría encontrar una disminución significativa de estos parámetros, siendo esperable este decremento a partir de los 40 años.⁽¹³⁾

Índice de Masa Corporal y su relación con los índices de calidad espermática:

El índice de masa corporal tampoco resultó ser una buena variable predictora de los índices de calidad espermática en este estudio. Debe considerarse que la media de IMC en la muestra analizada fue de 23.61 (D.E $\pm$ 3.59), correspondiendo la mayor parte de los individuos a la categoría “normopeso”, con lo cual en este estudio no fue posible comprobar la ya conocida asociación ⁽¹⁾ de parámetros espermáticos y un IMC elevado. ⁽²⁷⁾

Consumo de sustancias tóxicas y su relación con índices de calidad espermática:

Al analizar estos resultados, debemos tener en cuenta que su interpretación se encuentra influenciada por la ausencia de criterios específicos en la definición de categorías de consumo, así como la falta de datos de consumo que no fueron contemplados en la historia clínica de algunos individuos.

Al valorar el consumo de alcohol y su influencia sobre la calidad espermática, tal y como lo sugiere la bibliografía^{(12),(16)} hemos encontrado una correlación entre dicho consumo y la morfología espermática, no así con los parámetros de recuento, motilidad y vitalidad.

Por otra parte, en relación al consumo de tabaco, en este estudio el mismo no generó diferencias significativas en ninguno de los parámetros de calidad espermática. Insistimos en el desconocimiento de la cantidad de consumo por parte de los donantes, no pudiendo de esta manera

establecer una categorización de dicho consumo y los posibles efectos dosis-dependiente que éste podría determinar. ⁽¹⁸⁾⁽²⁸⁾

Limitaciones del estudio:

Creemos importante destacar que la muestra considerada en este estudio está distribuida en forma heterogénea, con una mayor concentración de datos en los últimos 6 años, lo cual determina que, al analizar las variables de calidad espermática respecto a los años, se genere una distribución de cola pesada. No tenemos claro cuáles son los motivos que generaron esta distribución asimétrica de la muestra, pero podrían estar relacionados a la mayor disponibilidad y difusión de la información con respecto a los bancos de semen, mayor accesibilidad a los programas de donación, mayor alcance de políticas de salud, entre otros motivos. Esto se produce a pesar de que existe un aumento en el rechazo de los donantes (**Figura 5**).

En cuanto a la representatividad de la muestra, debemos mencionar que los datos fueron obtenidos de un único laboratorio, considerando una población de individuos bien delimitada, lo cual dificulta la extrapolación de los resultados obtenidos para otras poblaciones.

Consideramos pertinente mencionar otros factores que podrían tener algún impacto en las variables de estudio. En este sentido, destacamos la ausencia en la totalidad de ciertos datos como: peso, talla, consumos de sustancias, así como la ausencia de datos como: ocupación, exposición a factores ambientales, procedencia, etc.

CONCLUSIONES Y PERSPECTIVAS

A partir del análisis realizado concluimos que la calidad espermática en Uruguay ha disminuido en los últimos 30 años. Los índices de calidad espermática que han mostrado modificaciones a través de los años corresponden sobre todo al recuento de células espermáticas y a la morfología espermática. Estos datos no han sido nunca publicados en la población uruguaya y alertan sobre una posible caída en la fertilidad masculina. Debemos tener en cuenta, sin embargo, que los valores reportados en este estudio están por encima de los valores considerados normales por la OMS.

Concluimos que es necesario analizar este tipo de datos a lo largo del tiempo para observar si la tendencia continua e identificar posibles causas. Para ello es fundamental mantener una buena base de datos clínicos, solicitar a los pacientes y donantes la participación en los diferentes estudios y posiblemente incluir políticas de salud que contemplen la salud reproductiva.

A futuro nos proponemos correlacionar estos datos con una muestra pareada de individuos que consultaron en los mismos períodos de tiempo por infertilidad.

BIBLIOGRAFÍA

1. Echavarria PAM. Relación entre la circunferencia abdominal e insulinoresistencia y su impacto en los parámetros seminales. 2016;30(2).
2. Skowronek M. Estudio de la infertilidad masculina . Aportes diagnósticos y pronósticos en la población uruguaya . 2011;
3. Mehta J, Woodward B. Male Infertility: Sperm Diagnosis, Management and Delivery [Internet]. JP Medical Limited; 2014. Available from: <https://books.google.com.uy/books?id=MLiHAAwAAQBAJ>
4. Vander Borgh M, Wyns C. Fertility and infertility: Definition and epidemiology. Clin Biochem. 2018;62(March):2–10.
5. CM N, RG B. Semen analysis: evidence for changing parameters of male fertility potential. Fertil Steril [Internet]. 1974;25(6):1974. Available from: <http://www.ponline.org/node/492820>
6. Splingart C, Frapsauce C, Veau S, Barthélémy C, Royère D, Guérif F. Semen variation in a population of fertile donors: Evaluation in a French centre over a 34-year period. Int J Androl. 2012;35(3):467–74.
7. Sengupta P, Dutta S, Krajewska-Kulak E. The Disappearing Sperms: Analysis of Reports Published Between 1980 and 2015. Am J Mens Health. 2017;11(4):1279–304.
8. Fathi Najafi T, Latifnejad Roudsari R, Namvar F, Ghavami Ghanbarabadi V, Hadizadeh Talasaz Z, Esmaeli M. Air Pollution and Quality of Sperm: A Meta-Analysis. Iran Red Crescent Med J. 2015;17(4).
9. MSP. Manual De Procedimientos para el Manejo Sanitario de Reproducción Asistida. 2014;62. Available from: <http://ri.uaemex.mx/oca/view/20.500.11799/33605/1/secme-22606.pdf>
10. Montes JM. Pautas para la solicitud e interpretación de los diferentes estudios de semen.
11. Paparella C. Infertilidad masculina. Exposición laboral a factores ambientales y su efecto sobre la calidad seminal.
12. Durairajanayagam D. Lifestyle causes of male infertility. Arab J Urol [Internet]. 2018;16(1):10–20. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.aju.2017.12.004>
13. Verón GL, Tissera AD, Bello R, Beltramone F, Estofan G, Molina RI, et al. Impact of age, clinical conditions, and lifestyle on routine semen parameters

- and sperm kinematics. *Fertil Steril* [Internet]. 2018;110(1):68-75.e4. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2018.03.016>
14. Johnson SL, Dunleavy J, Gemmell NJ, Nakagawa S. Consistent age-dependent declines in human semen quality: A systematic review and meta-analysis. *Ageing Res Rev* [Internet]. 2015;19:22–33. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.arr.2014.10.007>
 15. Stone BA, Alex A, Werlin LB, Marrs RP. Age thresholds for changes in semen parameters in men. *Fertil Steril* [Internet]. 2013;100(4):952–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2013.05.046>
 16. Suliga E, Głuszek S. The relationship between diet, energy balance and fertility in men. *Int J Vitam Nutr Res*. 2019;2018:1–13.
 17. Ghosh S, Mukherjee S. Testicular germ cell apoptosis and sperm defects in mice upon long-term high fat diet feeding. *J Cell Physiol*. 2018;233(10):6896–909.
 18. Maris E, Huberlant S, Torre A. Tabaco y fertilidad. *EMC - Ginecol* [Internet]. 2017;53(1):1–5. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1283-081X\(16\)82422-4](http://dx.doi.org/10.1016/S1283-081X(16)82422-4)
 19. Baños Hernández I, Ricardo Hernández Campos P, Valdés Carrillo R, Castillo García I. Exposición a pesticidas y altas temperaturas. Su influencia negativa en la fertilidad masculina. *Rev Int Andrología* [Internet]. 2009;5(2):146–54. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1698-031X\(07\)74047-5](http://dx.doi.org/10.1016/S1698-031X(07)74047-5)
 20. Ricci E, Viganò P, Cipriani S, Somigliana E, Chiaffarino F, Bulfoni A, et al. Coffee and caffeine intake and male infertility: A systematic review. *Nutr J*. 2017;16(1):1–14.
 21. OMS. Examination and processing of human semen. *World Health* [Internet]. 2010;Edition, V(10):286. Available from: http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789241547789_eng.pdf
 22. Isabel Toro Montoya A. Módulo 14 (Tecnología) número 11. *Med Lab* [Internet]. 2009;15(5):145–69. Available from: <http://www.medigraphic.com/pdfs/medlab/myl-2009/myl093-4c.pdf>
 23. Catanzariti F, Cantoro U, Lacetera V, Muzzonigro G, Polito M. Comparison between WHO (World Health Organization) 2010 and WHO 1999 parameters for semen analysis – interpretation of 529 consecutive samples. *Archivio Italiano di Urologia e Andrologia*. 2013;85(3):125.
 24. Cooper T, Noonan E, von Eckardstein S, Auger J, Baker H, Behre H et

- World Health Organization reference values for human semen characteristics*. Human Reproduction Update. 2009;16(3):231-245.
25. Multigner Luc, Oliva Alejandro. Secular variations in sperm quality: fact or science fiction?. Cad. Saúde Pública [Internet]. 2002 Apr [cited 2019 Oct 30] ; 18(2): 403-412. Available from:
http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-311X2002000200004&lng=en. <http://dx.doi.org/10.1590/S0102-311X2002000200004>.
26. Tortolero, G. Bellabarba Arata, R. Lozano, R. Bellabarba, I. Cruz & J. A. Asuna (1999) Semen Analysis in Men from Merida, Venezuela, over a 15-year period, Archives of Andrology, 42:1, 29-34, doi: 10.1080/01485019926301
27. Agarwal A, Majzoub A, Parekh N, Henkel R. A Schematic Overview of the Current Status of Male Infertility Practice. World J Mens Health. 2019 Jan;37:e41. <https://doi.org/10.5534/wjmh.190068>
28. Soares S, Melo M. Cigarette smoking and reproductive function. Current Opinion in Obstetrics and Gynecology. 2008;20(3):281-291.

AGRADECIMIENTOS

A nuestras tutoras, Rossana Sapiro y Fernanda Skowronek, por su compromiso para con nuestra formación e iniciación en el área de investigación e innovación científica.

A José María Montes y a Natalibeth Barrera por su disposición y apertura a la propuesta de investigación.

A Valentina Colistro por su contribución y asesoramiento metodológico en el procesamiento de datos.

A la clínica Andrológica de Fertilab. Al Departamento de Histología y Embriología. A la Unidad Académica de Bioética, especialmente al Dr. Zunino. Al Departamento de Métodos Cuantitativos (Facultad de Medicina-UDELAR).

2 Consentimiento informado para investigación

Fertilab
Análisis clínicos

27

PORQUE SE REALIZA ESTE ESTUDIO? _____

1) ANTECEDENTES FAMILIARES

- 1.1 CASOS COMPROBADOS DE ESTERILIDAD FAMILIAR (en hermanos, tíos, primos) SI NO NO SABE
- 1.2 SUS PADRES SON O FUERON PARIENTES ENTRE SI (EJ. PRIMOS HERMANOS) SI NO

2) ANTECEDENTES PERSONALES

- 2.1 TRABAJO ACTUAL _____ ANTERIOR _____
- 2.2 ESTA EXPUESTO A: TOXICOS NO SI CUAL: _____
RADIACION NO SI CUAL: _____
CALOR NO SI
- 2.3 ¿QUE MEDICAMENTOS TOMA ACTUALMENTE O TOMO EN LOS ULTIMOS 3 MESES? _____
- 2.4 ¿PADECIO ENFERMEDAD FEBRIL CON 39 - 40° C EN LOS ULTIMOS 3 MESES POR MAS DE 3 DIAS? NO SI CUAL: _____
- 2.5 OPERACIONES QUIRURGICAS
1. _____ AÑO: _____
2. _____ AÑO: _____
3. _____ AÑO: _____
- 2.6 ¿RECIBIO QUIMIO O RADIOTERAPIA NO SI ¿CUANDO? _____
- 2.7 ¿ES PORTADOR DE ALGUNA ENFERMEDAD CRONICA? NO SI ¿CUAL? _____
- 2.8 ¿FUMA? NO SI CIGARRILLOS DIARIOS: _____

3) ANTECEDENTES GENITO URINARIOS

- 3.1 DE NIÑO PADECIO MAL DESCENSO TESTICULAR (Criptorquidea) NO SI
SE SOLUCIONO? NO SI ¿COMO? DERECHO IZQUIERDO
- 3.2 VARICOCELE (várices testiculares) NO SI NO SABE _____
- 3.3 INFECCIONES GENITALES (Enfermedad de mujeres, venéreas o corrimientos) NO SI CUANTAS VECES _____
- 3.4 TRAUMATISMOS IMPORTANTES DE TESTICULO (con inflamación) NO SI
- 3.5 TRATAMIENTOS PARA MEJORAR CAPACIDAD REPRODUCTIVA NO SI CUAL(ES) _____
- 3.6 PAPERAS NO SI EDAD: _____

4) ANTECEDENTES PARACLINICOS

- 4.1 ESPERMOGRAMAS PREVIOS
¿CUANTOS? 0 1 2 3 MAS
¿DONDE SE LOS REALIZO? _____
¿RESULTADO? _____

4.2 ESTUDIO HORMONAL NO SI RESULTADO: _____

4.3 ESTUDIOS BACTERIOLOGICOS NO SI RESULTADO: _____

4.4 BIOPSIA DE TESTICULO NO SI RESULTADO: _____

4.5 OTROS ESTUDIOS: _____

5) ANTECEDENTES CONYUGALES (Con la pareja actual)

- ¿PARENTESCO ENTRE SI? NO SI

- ¿CUANTO TIEMPO HACE QUE BUSCAN EL EMBARAZO? _____

- TIEMPO DE PRACTICA DE ANTICONCEPCION _____ (meses/años)

- QUE MÉTODO ANTICONCEPTIVO EMPLEARON: DIAS FERTILES - PILDORAS - DIU - PRESERVATIVO - COITO INTERRUPTO - OTROS

- NUMERO DE EMBARAZOS CONFIRMADOS 0 1 2 3 4 MAS

- NUMERO DE EMBARAZOS PERDIDOS 0 1 2 3 4 MAS

- NUMERO DE PARTOS O CESAREAS 0 1 2 3 4 MAS

- NUMERO DE HIJOS 0 1 2 3 4 MAS

- No. HIJOS CON PAREJAS ANTERIORES PARA EL _____ EDADES _____
PARA ELLA _____ EDADES _____

- TUVO PROBLEMAS DE ESTERILIDAD
CON PAREJAS ANTERIORES SI NO NO CORRESPONDE

6) ANTECEDENTES FEMENINOS (Vinculados a la capacidad reproductiva)

- CAUSAS CONOCIDA DE ESTERILIDAD NO AUN ESTUDIO SI CUAL: _____

ESTUDIOS REALIZADOS	FECHA	RESULTADO
TEST POST-COITAL (SIMS HUNNER)		
TEST CRUZADO (MOCO-SEMEN)		
HISTEROSALPINGOGRAFIA (RX DE UTERO Y TROMPA)		
LAPAROSCOPIA		
ESTUDIO HORMONAL FSH, LH, E2, PROG, PRL, DHEA-SO4)		
ECOGRAFIAS		

TRATAMIENTOS REALIZADOS	SI	NO	CUAL(ES)
OTRAS ENFERMEDADES			

ANEXO 2:

CONSENTIMIENTO INFORMADO DONANTES-Investigación:

Invitación a participar: Las muestras de semen donadas pueden ser utilizadas para investigación, incluyendo estudios prospectivos y/o retrospectivos que permitan determinar características del semen (parámetros biológicos) de los varones fértiles del Uruguay. La información será procesada durante el análisis de los resultados obtenidos y aparecerá en los informes finales. En ningún caso el investigador responsable podrá identificarle, garantizándole la confidencialidad de la información obtenida, en cumplimiento de la legislación vigente.

Beneficios: La donación de muestras para investigación es voluntaria y altruista. Su único beneficio es el que corresponde al avance de la medicina en beneficio de la sociedad. Sus muestras no podrán ser objeto directo de actividades con ánimo de lucro. Los resultados de los estudios podrán ser comunicados en reuniones científicas, congresos médicos o publicaciones científicas. La utilización de sus muestras de semen donadas en proyectos de investigación no será remunerada, ni implica el pago de ningún viático extra.

Confidencialidad: Siempre se mantendrá una estricta confidencialidad sobre su identidad. Tanto los datos personales (edad, sexo, raza), como los datos de salud, se recogerán empleando un procedimiento de codificación, por lo que el investigador no tendrá acceso a su identificación.

Interrupción: Si usted no desea que sus muestras sean y los resultados generados de los análisis rutinarios sean utilizadas para investigación podrá declararlo. De igual manera, usted podrá retirar su autorización a participar de investigaciones realizadas bajo la tutela de Fertilab en cualquier momento que desee, sin ninguna consecuencia y sin que esto interrumpa su actividad de donante.

Compensación: Los resultados obtenidos de las investigaciones se le serán informados en el caso de que usted los solicite. Toda investigación que se realice contará con la revisión del Comité de Ética de Investigación de la Institución, que se encarga de revisar todos los protocolos empleados que se realizan con muestras de donantes y se preocupará por proteger los derechos de quienes participan en investigación y hacer cumplir las normativas.

Firma:

Aclaración:

Fecha: