

TRABAJO DE FIN DE MÁSTER

en

**Biología y Tecnología Aplicada a la
Reproducción Humana Asistida**

**¿AFECTA EL DETERIORO DE LA CALIDAD ESPERMÁTICA AL ÉXITO DE
LOS RESULTADOS REPRODUCTIVOS TRAS LA INYECCIÓN
INTRACITOPLASMÁTICA DE ESPERMATOZOIDES?**

Autor: Paula Pérez Ruiz

Tutor: Beatriz Amorocho Llanos

ÍNDICE

RESUMEN	2
ABSTRACT	3
LISTA DE ACRÓNIMOS	4
INTRODUCCIÓN	5
Fertilidad masculina: semen	5
Técnicas de Reproducción Asistida	10
Antecedentes	14
OBJETIVOS	16
Objetivo principal	16
Objetivos secundarios	16
MATERIALES Y MÉTODOS	17
Diseño del estudio	17
Periodo del estudio y contexto	17
Población de referencia	18
Criterios de selección	18
Análisis estadístico	18
RESULTADOS	20
DISCUSIÓN	24
CONCLUSIÓN	27
AGRADECIMIENTOS	27
BIBLIOGRAFÍA	29

RESUMEN

La calidad espermática es un factor de vital importancia para el éxito reproductivo. Anteriormente, se le daba gran consideración al estudio de la mujer y a su calidad ovocitaria, dejando en un segundo plano la calidad del semen. En la actualidad se aborda de forma diferente, estudiando los parámetros seminales más a fondo debido a los nuevos avances en técnicas de diagnóstico seminal, por el descenso de la calidad del esperma a nivel global.

Con el fin de evaluar los efectos de los parámetros seminales en el desarrollo embrionario, se analizaron retrospectivamente 463 ciclos de inyección intracitoplasmática de espermatozoides (ICSI), desde 2005 a 2020 en IVIRMA Alicante. Se estudiaron tratamientos de ICSI, puesto que se trata de la técnica más eficaz para pacientes con características seminales deficientes, como oligozoospermia severa, que es el objetivo de este estudio.

Para llevar a cabo el análisis se determinaron un grupo de control y un grupo de estudio, según los parámetros seminales y el tratamiento llevado a cabo. Grupo 1: pacientes con parámetros seminales normales (según los criterios de la Organización Mundial de la Salud (OMS) de 2010) que pertenecen al programa de ovodonación/ICSI establecido como grupo control y Grupo 2: pacientes con oligozoospermia severa pertenecientes al programa de ovodonación/ICSI. Se estudiaron ciclos de ovodonación/ICSI para eliminar cualquier posible factor femenino que induzca a error en el estudio.

El objetivo del presente estudio es analizar las tasas de implantación, fecundación, gestación, aborto, embarazo ectópico (EE) y recién nacido vivo (RNV) de aquellas parejas cuyo cónyuge tenga parámetros anormales de las muestras seminales (oligozoospermia severa) y, compararlos con parejas con parámetros seminales normales.

En ninguna de las tasas mencionadas anteriormente se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre el grupo control y el grupo de estudio. Por tanto, se concluye que la baja concentración de los espermatozoides no afecta al desarrollo embrionario y al consiguiente resultado.

Palabras clave: ICSI, oligozoospermia severa, factor masculino.

ABSTRACT

Sperm quality is a vitally important factor for reproductive success. Previously, the study of women and their oocyte quality was given great consideration, leaving semen quality in the background. At present it is approached in a different way, studying the seminal parameters more thoroughly due to the new advances in seminal diagnostic techniques, due to the decrease in the quality of sperm globally.

To assess the effects of seminal parameters on embryonic development, 463 cycles of intracytoplasmic sperm injection (ICSI) were retrospectively analyzed, from 2005 to 2020 at IVIRMA Alicante. ICSI treatments were studied, since it is the most effective technique for patients with poor seminal characteristics, such as severe oligozoospermia, which is the objective of this study.

To carry out the analysis, a control group and a study group were determined, according to the seminal parameters and the treatment carried out. Group 1: patients with normal seminal parameters (according to the standards of the World Health Organization (WHO), 2010) who belong to the eggs donation / ICSI program and Group 2: patients with severe oligozoospermia who belong to the eggs donation / ICSI program. Egg donation / ICSI cycles were studied to eliminate any possible misleading female factors in the study.

The aim of this study is to analyze the rates of implantation, fertilization, gestation, abortion, ectopic pregnancy and live newborn of those couples whose spouse has abnormal parameters of the seminal samples (severe oligozoospermia) and compare them with couples with normal seminal parameters.

In none of the rates mentioned above were statistically significant differences found between the control group and the study group. Therefore, it is concluded that the low concentration of sperm does not affect embryonic development and the consequent result.

Key words: ICSI, severe oligozoospermia, male factor.

LISTA DE ACRÓNIMOS

ADN	Ácido desoxirribonucleico
EE	Embarazo ectópico
FIV	Fecundación in vitro
FSH	Hormona foliculoestimulante
hCG	Gonadotropina coriónica humana
IA	Inseminación artificial
IAD	Inseminación artificial de donante
IAH	Inseminación artificial homóloga
ICSI	Inyección intracitoplasmática de espermatozoides
LH	Hormona luteinizante
OMS	Organización mundial de la salud
PGT	Preimplantation genetic testing
ROS	Especies reactivas de oxígeno
RNV	Recién nacido vivo
TRA	Técnicas de reproducción asistida
VIH	Virus de la inmunodeficiencia humana

INTRODUCCIÓN

Actualmente, la esterilidad afecta alrededor del 15% de la población en edad fértil, y es considerada como enfermedad por la Organización Mundial de la Salud (OMS). Se entiende por esterilidad, la imposibilidad de conseguir una gestación clínica tras 12-24 meses manteniendo relaciones sexuales de manera habitual sin utilizar ningún método anticonceptivo. La esterilidad puede ser primaria, cuando la pareja no ha conseguido nunca gestar, o secundaria que refiere a parejas con dificultad para gestar pero que presentan gestaciones previas. Es necesario destacar, que la esterilidad y la infertilidad son dos conceptos y problemas diferentes. La infertilidad es la incapacidad de producir un RNV, por lo que, en este caso las mujeres si pueden conseguir una gestión clínica, pero terminan interrumpiéndose (1).

Fertilidad masculina: semen

Existen multitud de revisiones afirmando un notable descenso en la calidad del semen humano. Diferentes estudios han observado una disminución en la concentración media de espermatozoides y en el volumen seminal. Este hecho ha causado el descenso de los niveles de referencia de “normalidad” en los últimos años, cuyos valores se describen más adelante. Como consecuencia de dicho descenso de la calidad del semen, ha aumentado la incidencia de anomalías genitourinarias correlacionadas con la infertilidad masculina, como cáncer de testículo, criptorquidia e hipospadias (2).

El **seminograma** es el análisis más importante para determinar la capacidad reproductiva del varón, aunque sus resultados no aportan información completa sobre el potencial fecundante del semen. En la evaluación del semen fresco se analizan por un lado características macroscópicas como aspecto, licuefacción, viscosidad, pH y volumen, por otro lado, características microscópicas como concentración espermática, movilidad, morfología, vitalidad, aglutinación entre espermatozoides y presencia de elementos celulares en el eyaculado (3).

La concentración espermática se determina mediante el conteo de espermatozoides en una cámara de recuento, normalmente la cámara de Makler (Figura 1). Esta es una cámara con una cuadrícula de 1 mm² dividida en 100 cuadros, con una profundidad de 10 mm. Se comparan al menos 2 mediciones para realizar una media por si se trata de una muestra no homogénea. Los resultados se expresan en millones de espermatozoides/ml.

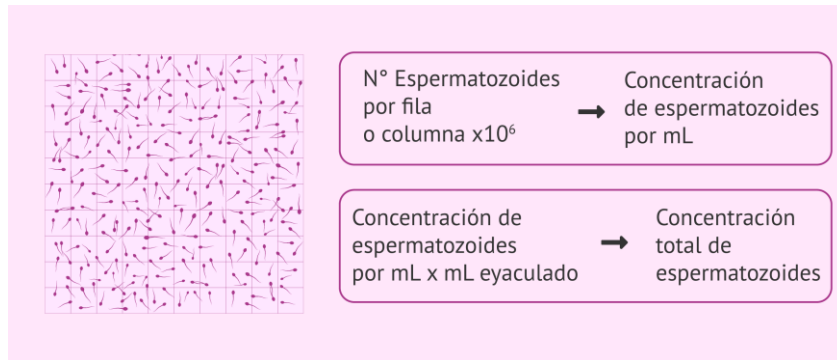


Figura 1: Cuadrícula de la cámara de Makler con muestra seminal para la determinación de la concentración (4).

La movilidad se determina en la misma cámara que la concentración, contando un mínimo de 100 espermatozoides y clasificándolos en función del tipo de movilidad que presenten: espermatozoides móviles progresivos aquellos que presentan desplazamiento, espermatozoides móviles no progresivos los que se mueven, pero no desplazan e inmóviles aquellos con ausencia de movimiento (Figura 2). Los resultados se expresan en porcentajes.

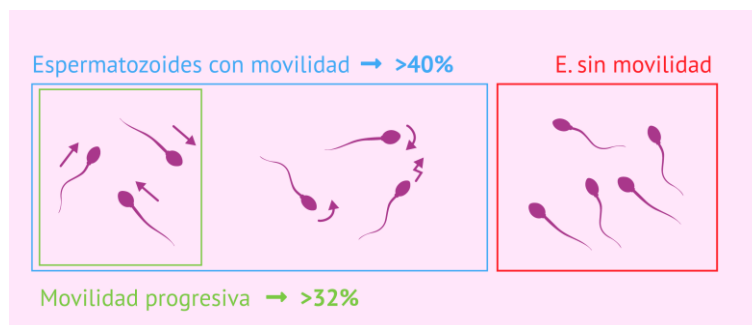


Figura 2. Movilidad de los espermatozoides: en verde espermatozoides móviles progresivos, en azul progresivos junto a no progresivos y en rojo espermatozoides inmóviles (4).

La evaluación de la morfología se basa en una extensión, fijación y tinción de una muestra de semen que se observa al microscopio y se realiza un conteo de al menos 100 espermatozoides. Para considerar un espermatozoide dentro de la normalidad (Figura 3) debe mostrar:

- Cabeza: lisa y ovalada, con menos de 20% de vacuolas y el acrosoma debe ocupar entre el 40 y 70% de ella.
- Pieza media: delgada y regular, situada en una posición axial sin roturas ni engrosamientos y medir 1,5 veces la cabeza.
- Cola: única, uniforme, recta y no enrollada, debe ocupar al menos 10 veces el tamaño de la cabeza (3).



Figura 3. Tipos de defectos de los espermatozoides, tanto de la cabeza, pieza media y cola. Espermatozoides considerados normales como referencia (4).

La OMS creó un manual con las indicaciones a seguir en el estudio de muestras seminales y los criterios de normalidad para evitar la variación de resultados entre los distintos análisis y laboratorios. Los parámetros son revisados cada cierto tiempo puesto que la calidad seminal varía con los años, como se ha mencionado anteriormente. La última edición de los valores seminales se ha publicado este año 2021, sin embargo, al tener el estudio ya realizado para dicho momento, se llevó a cabo según la edición publicada en 2010 (Tabla 1).

Tabla 1. Valores y límites de referencia de la Organización mundial de la Salud (OMS), 2010.

	Referencias de los parámetros seminales según la OMS, 2010
Volumen seminal	≥ 1,5 ml
Concentración espermática	≥ 15 x 10 ⁶ /ml
Número total de espermatozoides	≥ 39 x 10 ⁶ totales
Movilidad espermática	≥ 32 % móviles progresivos
Vitalidad	≥ 58 % vivos
Porcentaje de normalidad	>4%

Una vez realizado el análisis de los parámetros seminales, se obtiene el diagnóstico basado en los valores de referencia establecidos por la OMS y, en ocasiones, los criterios estrictos de Kruger (Tabla 2) (3).

Tabla 2. Nomenclatura de los parámetros seminales.

	Organización Mundial de la Salud, 2010
Normozoospermia	Número de espermatozoides totales, móviles progresivos y morfológicamente normales, igual o por encima de los límites de referencia inferior establecidos
Oligozoospermia	Número de espermatozoides totales < 15 x 10 ⁶ / ml
Astenozoospermia	Número de espermatozoides móviles progresivos < 32%
Teratozoospermia	Número de espermatozoides normales < 4% (criterio estricto de Tygerberg)
Aspermia	Ausencia de semen
Azoospermia	Ausencia de espermatozoides
Criptoospermia	Concentración espermática por debajo de 100 000 espermatozoides/ml
Hemospermia	Presencia de eritrocitos en el eyaculado
Leucospermia	Presencia de leucocitos por encima del umbral establecido
Necrozoospermia	Bajo porcentaje de espermatozoides vivos (< 58%) y alto porcentaje de espermatozoides inmóviles en el eyaculado



Figura 4. Diferentes patologías seminales que causan infertilidad masculina (4).

Existen diversas causas que pueden afectar a la producción de los espermatozoides y provocar una **oligozoospermia** en el varón. En ocasiones, determinar la causa es complicado puesto que no se suele detectar hasta que intenta concebir y, a veces, es algo temporal. Las diferentes causas se dividen en pretesticulares, testiculares y posttesticulares (5).

Las causas pretesticulares son alteraciones en el sistema endocrino que conllevan una incorrecta formación de los espermatozoides, siendo la alimentación, el tabaco, el estrés, entre otros factores que afectan a la baja producción. Las causas testiculares son alteraciones en los propios testículos como criptorquidia, hidrocele, varicocele y algunas alteraciones genéticas que afectan la función testicular. Las causas posttesticulares son obstrucciones en las vías espermáticas o infecciones seminales que impiden o dificultan la expulsión al exterior de los espermatozoides.

La oligozoospermia presenta diferentes grados según la concentración de espermatozoides en el eyaculado (Figura 5):

- Oligozoospermia leve: concentración de espermatozoides comprendida entre 14 y 5 millones/ ml.
- Oligozoospermia moderada: concentración de espermatozoides entre 5 y 1 millones/ ml.
- Oligozoospermia severa: concentración de espermatozoides inferior a 1 millón/ ml. Los pacientes con este diagnóstico generalmente requieren de algún tratamiento de reproducción asistida para tener hijos.

Este último tipo de oligozoospermia, que es el que nos interesa, puede ser reversible. Cuando la causa es un problema hormonal, mediante tratamiento hormonal puede revertir el desajuste. En cambio, cuando la causa es por factor testicular existe la posibilidad de recuperar la función normal mediante cirugía (5).

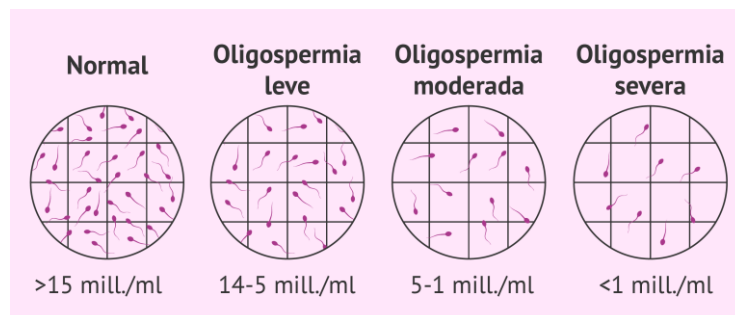


Figura 5. Grados de oligozoospermia de las muestras seminales (5).

El espermiograma ha sido motivo de debate desde tiempo atrás, por la subjetividad de los resultados y por la imprecisión al evaluar el potencial fecundante. Es por esto por lo que se ha llevado a estudiar otros parámetros del semen que aporten más información, como la fragmentación del ácido desoxirribonucleico (ADN) espermático. Se sabe que existe una correlación significativa entre el daño del material genético y las tasas de fecundación, división del embrión, implantación, aborto, gestación y natalidad (6). La causa principal de la fragmentación del ADN de los espermatozoides es el estrés oxidativo, producido por el aumento de especies reactivas de oxígeno (ROS) junto con la reducción de las defensas antioxidantes (3). En el ámbito de la reproducción asistida se debe prestar mayor importancia al daño del ADN espermático, puesto que, los espermatozoides dañados se correlacionan con un descenso en la movilidad progresiva, haciendo que, en situaciones normales no fecunden los ovocitos. Sin embargo, cuando se trata de un procedimiento de ICSI, se salta la barrera de selección

natural y existe la posibilidad de introducir un espermatozoide dañado en un ovocito, lo que conllevaría malos resultados reproductivos (7).

La **espermatogénesis** es el proceso mediante el cual las células germinales proliferan y diferencian hasta espermatozoides maduros en los túbulos seminíferos y el epidídimo. Se sabe que las células germinales presentan mecanismo de reparación del ADN, pero si estos mecanismos fallan debido a algún defecto, se produce la detención de la espermatogénesis y la recombinación anormal, resultando en una infertilidad masculina (8).

Técnicas de Reproducción Asistida

En los últimos años se ha observado una tendencia de retrasar la maternidad por motivos de estabilidad económica, enfoque a la carrera profesional, entre otros. Esto, sumado al aumento de la infertilidad, hace que sea complicado para parejas gestar de forma natural. Las técnicas de reproducción asistida (TRA) son una excelente solución para estos problemas. Se trata de un conjunto de técnicas que pretenden simular los procesos que ocurren de forma natural en la fecundación, a la vez que reproducen las características ambientales del útero femenino para lograr una gestación (3). Al tratarse de muestras valiosas manipuladas en un laboratorio, cuyos errores pueden ser muy graves, debe tenerse en cuenta la trazabilidad de dicha muestra al moverla de una placa a otra, utilizando el Sistema de Matching electrónico (Matcher, IMT International®). Consiste en un sistema de seguridad mediante lectura de código de barras que vincula cada paciente y muestra biológica con un código, garantizando en todo momento la seguridad del paciente.

La **Inseminación Artificial (IA)** consiste en el depósito de forma artificial de una muestra seminal, homóloga (IAH) o de donante (IAD), en el interior del útero. La muestra de semen ha sido capacitada anteriormente en el laboratorio para eliminar el plasma seminal y los espermatozoides inmóviles, consiguiendo espermatozoides de mayor calidad y movilidad progresiva. Las indicaciones para esta técnica con semen de pareja son la imposibilidad de depositar el semen en la vagina por disfunción eréctil o eyaculación retrógrada, esterilidad femenina, inmunológica y de origen desconocido. También se deben tener en cuenta situaciones de anomalías leves o moderadas de la calidad espermática.

La **Fecundación In Vitro (FIV)** convencional es el procedimiento en el que se deposita un óvulo y una pequeña muestra seminal en una placa de cultivo en condiciones óptimas de laboratorio para facilitar la fecundación. Previamente, la paciente debe ser controlada a nivel hormonal mediante la estimulación ovárica para inducir un desarrollo folicular múltiple. La

estrategia más utilizada para estimular el ovario son las gonadotropinas, hormonas implicadas en procesos de ovulación y embarazo (FSH y LH...). Tras 36 horas después de la administración del inductor de la ovulación (hCG...) se le extraen los ovocitos a la paciente, mediante una punción folicular en el quirófano bajo sedación suave. Todo lo mencionado anteriormente, siguiendo el sistema Matcher. La muestra de semen también debe ser previamente capacitada y cumplir unos requisitos mínimos de concentración y movilidad para poder realizar la técnica; el procesado de esta muestra también debe ser verificado con el sistema Matcher. Las indicaciones en este caso son la patología tubárica bilateral, esterilidad por factor masculino no grave, fallos de IA, disfunción ovárica, endometriosis y esterilidad de origen desconocido.

La **inyección intracitoplasmática de espermatozoides (ICSI)**, consiste en introducir un solo espermatozoide en el interior del ovocito mediante una micropipeta unida a un microscopio. Igual que para FIV, la paciente es estimulada y controlada mediante controles ecográficos. Una vez que los folículos tienen un tamaño 17-19 mm, se desencadena la ovulación y se realiza la punción folicular 36 horas más tarde. Los ovocitos son decumulados previamente, a diferencia de lo que sucede en la FIV convencional, facilitando así la selección de aquellos que son maduros. Los ovocitos maduros se reconocen porque han extruido el primer corpúsculo polar (3).

En nuestro estudio, se analizan tratamientos de ICSI puesto que se trata de la técnica más eficaz para pacientes con características seminales deficientes.

Otras de las indicaciones de esta técnica son los varones con vasectomía previa, enfermedad infecciosa como el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) o la clamidia, infertilidad inmunitaria, muestras criopreservadas de varones con vasectomía o con quimioterapia, fallo repetido con ciclos de IA o FIV, bajo número de ovocitos en punción o en caso de Test Genético Preimplantacional.

El **desarrollo embrionario** tras las TRA es igual en todos los casos, con la diferencia del lugar en el que ocurre. Tras la IA el embrión se desarrolla en el útero de la madre, mientras que la FIV y la ICSI siguen el mismo proceso de incubación en el laboratorio hasta día 5/día 6 en condiciones de temperatura y gas óptimas (5 - 7% de CO₂, 5% de O₂ y 37°C) para su desarrollo, facilitando la llegada a blastocisto.

El desarrollo embrionario comienza con la extrusión del segundo corpúsculo polar y la aparición de los dos pronúcleos, indicando que el ovocito ha sido fecundado correctamente por

el espermatozoide. A partir de ese momento presenta estadios de pre-compactación desde día 1 a día 3, donde las células son totipotentes y van dividiendo con ciclos cada vez más cortos. En esta fase no hay aumento total del volumen del embrión. Posteriormente, desde día 3 a día 5/día 6 son estadios de post-compactación hasta alcanzar el de blastocisto, donde las células son pluripotentes y las uniones entre ellas son más fuertes. La zona pelúcida sufre adelgazamiento debido al aumento de tamaño total del embrión en esta etapa (Figura 6). A continuación, se procede a la transferencia embrionaria en el útero de la mujer de uno o dos embriones por situaciones excepcionales bajo la supervisión de un ginecólogo (3).



Figura 6. Diferentes estadios del desarrollo embrionario (9).

El **Test Genético Preimplantacional**, del inglés Preimplantation genetic testing (PGT), es una técnica que permite conocer alteraciones genéticas y cromosómicas antes de su transferencia al útero, previniendo la transmisión a la descendencia de enfermedades hereditarias graves, como también evitar gestaciones con anomalías cromosómicas. El ciclo es igual a los descritos de ICSI con la peculiaridad que, en día 3 de desarrollo se le realiza el hatching asistido, el cual consiste en la realización de un orificio mediante tecnología láser perforando la zona pelúcida embrionaria. Al expandir el blastocisto en día 5/día 6, parte del trofoectodermo abandona la zona pelúcida, siendo accesible para biopsiar y analizar. El embrión o los embriones biopsiados se vitrifican a la espera de los resultados del PGT (Figura 7) (3).

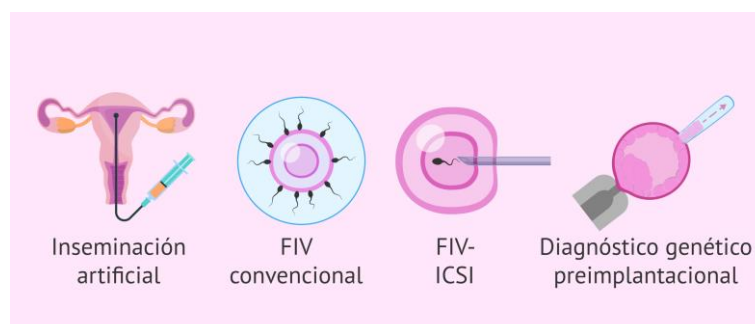


Figura 7. Técnicas de reproducción humana asistida (10).

La **donación de gametos** ha aumentado exponencialmente en los últimos años. Los donantes ofrecen la oportunidad de conseguir una gestación viable por la calidad de los gametos que aportan, asegurada por los estudios que deben superar para poder realizar dicha donación. Los requisitos que deben de cumplir son una edad comprendida entre 18 y 35 años, buen estado de salud, no tener más de 6 RNV y no padecer enfermedades genéticas hereditarias o infecciosas transmisibles a la descendencia. La donación de óvulos consiste en la estimulación ovárica y punción folicular de la donante, a la par que se prepara el endometrio de la receptora, puesto que es la que recibirá el embrión. También existe la posibilidad de vitrificar los ovocitos de las donantes tras la punción, facilitando la tarea y sin necesidad de realizar los ciclos de forma simultánea (Figura 8). El ciclo de FIV/ICSI es igual que en caso de pacientes con ovocitos propios.

La **vitrificación de ovocitos** consigue mantener la muestra a bajas temperaturas sin actividad metabólica para conservarla un tiempo indefinido, y sin que afecte a la recuperación tras la correspondiente desvitrificación. Para vitrificar ovocitos se pasan por una serie de soluciones incrementando la concentración de crioprotectores, necesarios para evitar la formación de hielo provocando un efecto letal. En el caso de los ovocitos, el proceso de vitrificación es mediante la congelación rápida en cryotops, los cuales son dispositivos empleados en la técnica Cryotop®, considerada como una de las mejores estrategias actualmente. La desvitrificación sigue el camino contrario, elimina todos los restos de crioprotector, puesto que son tóxicos en elevadas concentraciones, y el ovocito vuelve a su estado natural previo a la vitrificación.

La ovodonación está indicada para mujeres con ausencia de función ovárica debido a fallo ovárico primario, prematuro o por menopausia y para mujeres que presentan función ovárica, pero con anomalías genéticas, baja respuesta a estimulación, mala calidad ovocitaria, edad materna avanzada, fallos repetidos en ciclos previos, ovarios inaccesibles para obtención de ovocitos y abortos de repetición (3). En el caso de nuestro estudio, se incluyen ciclos de ovodonación para reducir el efecto del factor femenino y analizar los resultados provocados por la muestra seminal.

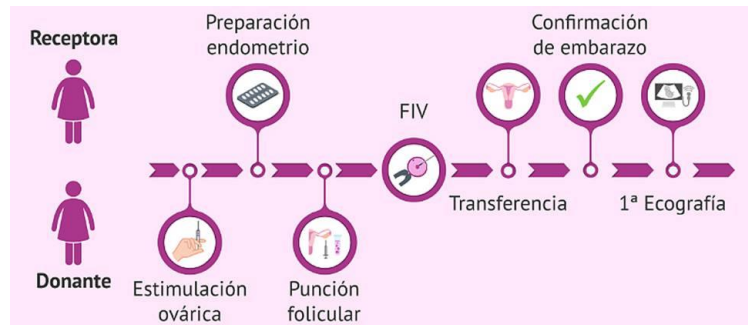


Figura 8. Esquema del proceso de ovodonación paso por paso diferenciando procedimientos realizados en donante y en receptora (10).

El envejecimiento en los varones produce cambios genéticos y epigenéticos en los espermatozoides, produciendo una disminución de las capacidades reproductivas del hombre. Dichos cambios provocan la disminución de calidad y cantidad de espermatozoides, efectos adversos sobre los órganos sexuales masculinos y sobre el eje hipotalámico-pituitario-gonadal. Además, las edades paternas avanzadas presentan mayor riesgo de presentar descendencia con anomalías genéticas, cánceres infantiles y trastornos neuropsiquiátricos (11).

Antecedentes

La **calidad espermática** es un factor de vital importancia para el éxito reproductivo. Anteriormente, se le daba gran consideración al estudio de la mujer y a su calidad ovocitaria, dejando en un segundo plano la calidad del semen. En la actualidad se aborda de forma diferente, estudiando los parámetros seminales más a fondo debido a los nuevos avances en técnicas de diagnóstico seminal, por el descenso de la calidad del espermatozoides a nivel global. Cada vez se conocen con mayor detalle las causas de la disminución de los parámetros seminales, como alcohol, tabaco, obesidad, estrés, disruptores endocrinos, entre otros. Sin embargo, todavía queda por conocer en qué medida afecta en el embrión durante su desarrollo.

Actualmente, encontramos 3 publicaciones científicas que estudian el desarrollo embrionario de pacientes oligozoospermicos tras ICSI. En el primer estudio, Strassburger et al., (12), examinaron la influencia de un recuento de espermatozoides extremadamente bajo en los resultados reproductivos de ICSI. El estudio abarcó más de 1000 ciclos con grupos de diferente concentración de espermatozoides, desde $\leq 1 \times 10^6/\text{ml}$ hasta criptozoospermia severa. Se encontraron disminuciones estadísticamente significativas entre el grupo criptozoospermico y el grupo control en la tasa de gestación (20% vs 31%), fecundación (46% vs 61%) y calidad embrionaria a medida que descendía la concentración espermática. También vieron

disminuciones, aunque no estadísticamente significativas, en la tasa de aborto (30% vs 15%), según disminuía la concentración de espermatozoides.

En la segunda investigación, Loutradi et al., (13), explorando la relación entre la calidad del semen y el desarrollo embrionario en 1020 embriones de 219 parejas sometidas a ICSI, observaron que según aumentaba la gravedad de la infertilidad masculina, grupo oligoasteno-teratozoospermia grave disminuían las tasas de fecundación frente al grupo control (69,1% vs 76,0%), división, formación de blastocisto y calidad embrionaria (10,5% vs 19,5%). Sin embargo, no se observaron diferencias significativas en las tasas de embarazo clínico y, tampoco en las de implantación entre el grupo de estudio y el grupo control (25,9% vs 30,7%).

En el último estudio, Lu et al., (14), evaluaron los resultados de 1972 ciclos de ICSI antes de la implantación del embrión procedente de espermatozoides de diferentes fuentes y parámetros. Se observó una tendencia hacia la reducción de las tasas de fecundación, alcanzando significación estadística, del grupo de oligozoospermia y/o astenozoospermia y/o teratozoospermia extremadamente grave frente al grupo control (67,7% vs 73,6%) a medida que disminuía la calidad del esperma. En cambio, después de la transferencia de embriones, se vio que la viabilidad potencial de los embriones era similar en todos los casos, independientemente del esperma utilizado.

La influencia negativa de la calidad del semen en el desarrollo del embrión, previo a la activación del genoma embrionario, indica que los espermatozoides afectan la embriogénesis desde etapas tempranas.

En adición a lo mencionado anteriormente, existen otros estudios que analizan el desarrollo embrionario tras ICSI, pero con diferentes parámetros seminales. Meng et al., (15), concluyeron que una pieza media irregular puede disminuir la tasa de embriones de calidad superior durante los primeros estadios del desarrollo, comparando el grupo de estudio con la pieza media irregular frente al grupo control con una normal (33,3% vs 79,7%). Además, se vio afectada la tasa de implantación de dichos casos irregulares (0% vs 43,2%). También, existe cierto debate sobre si la fragmentación del ADN de los espermatozoides causa pérdida recurrente de embarazo y fallos de implantación repetidas como exponen Rienzi et al., (16). Por último, los estudios sobre los efectos de los espermatozoides según la procedencia presentan discrepancias. Göker et al., (17) y Tehraninejad et al., (18) defienden que las tasas de fecundación, escisión, implantación y embarazo son mayores con espermatozoides de eyaculado frente al recuperado

quirúrgicamente, mientras que Xie et al., (19), concluyen que la fuente los espermatozoides no afectan a la calidad embrionaria y el potencial de desarrollo en ciclos de ICSI.

Al contrario de los estudios mencionados anteriormente, Song et al., (20) analizaron el curso natural de pacientes diagnosticados con oligozoospermia severa para conocer el futuro potencial fértil de dichos pacientes. Para ello, realizaron un seguimiento durante más de 6 meses de 39 pacientes masculinos infértiles con oligozoospermia severa de tipo no obstructiva. En los análisis periódicos evaluaron la concentración, motilidad y morfología espermática, con un resultado no estadísticamente significativo entre el primer y último análisis de semen. El 17,9% mostró un recuento extremadamente bajo, el 12,8% se volvieron azoospermicos con una mediana de duración de 42,0 meses y el procedimiento quirúrgico de extracción espermática tuvo éxito en un 33,3%. Pese a poseer una población de estudio pequeña, se observó una tendencia a la disminución de la espermatogénesis con el tiempo en este tipo de pacientes.

La necesidad del presente estudio radica en la escasa información sobre un tema que cada vez atañe a más parejas con dificultad de gestar por varones con calidad seminal disminuida. Además, los análisis de los estudios realizados con anterioridad han quedado ligeramente obsoletos por la antigüedad de estos, publicados en 2000, 2006 y 2012. Como ya se ha mencionado, la calidad seminal desciende exponencialmente en la sociedad actual posiblemente debido a multitud de factores ambientales y genéticos que afectan al espermatozoide, motivo por el que debe estudiarse la capacidad reproductiva masculina más de cerca y con mayor frecuencia. Conocer el desarrollo embrionario de muestras seminales con parámetros anormales ayudará a la hora de ofrecer un procedimiento más adecuado y personalizado en función de sus características y pronóstico.

OBJETIVOS

Objetivo principal

Evaluar si existen diferencias respecto a la tasa de implantación en los pacientes con parámetros seminales normales que pertenecen al programa de ovodonación /ICSI (Grupo 1) y los pacientes con oligozoospermia severa pertenecientes al mismo programa (Grupo 2).

Objetivos secundarios

Analizar los resultados según sus tasas de fecundación, gestación, aborto, embarazo ectópico (EE) y recién nacidos vivos para observar si existen diferencias entre los pacientes que

pertenecen al programa de ovodonación/ICSI con parámetros seminales normales (Grupo 1 o control) y los pacientes del mismo programa con oligozoospermia severa (Grupo 2).

MATERIALES Y MÉTODOS

Diseño del estudio

Con la finalidad de analizar los efectos que presentan los parámetros seminales en el desarrollo embrionario, se realizó el análisis **retrospectivo** de 463 ciclos de ICSI.

Es un estudio **observacional** ya que los resultados fueron analizados sin existir intervención por parte del equipo investigador, y además es un estudio **transversal** puesto que no se realiza un seguimiento a los pacientes a lo largo del tiempo, sino que se describieron los resultados en un momento determinado.

Asimismo, es un estudio **comparativo** donde se analizaron los resultados en función de los resultados de los otros grupos. La clasificación se llevó a cabo según los parámetros seminales de pacientes del programa de donación de ovocitos/ICSI.

- Grupo 1: 415 ciclos de pacientes pertenecientes al programa de ovodonación con parámetros seminales normales (grupo control).
- Grupo 2: 48 ciclos de pacientes pertenecientes al programa de ovodonación con oligozoospermia severa (grupo estudio).

Periodo del estudio y contexto

Se trata de un estudio **unicéntrico**, puesto que la recogida de datos se realizará en la clínica IVIRMA Alicante, siguiendo los criterios de selección que se exponen más adelante.

De este modo, se estudiaron los ciclos de ICSI comprendidos entre el 1 de enero de 2005 y el 30 de junio de 2020. Cabe destacar, que la recogida de datos se realizó de forma seudonimizada para los pacientes pertenecientes a cada programa.

El periodo de búsqueda de artículos relacionados y antecedentes sobre el tema fue en el mes de marzo completo y parte del mes de abril del 2021. La búsqueda exhaustiva se realizó mediante el buscador de artículos científicos PubMed.

Población de referencia

La población de estudio es diversa, en primer lugar, son parejas que se sometieron a ciclos de ICSI por una infertilidad de factor masculino, concretamente, varones con una concentración de espermatozoides $\leq 1 \times 10^6$ / ml de semen, diagnosticado como oligozoospermia severa. Estos pacientes además necesitaron ovocitos de donante en su tratamiento. En segundo lugar, parejas con ciclos de ICSI y ovocitos de donante, sin embargo, con parámetros seminales normales, de manera que se utilizó como grupo control.

Criterios de selección

Los criterios de inclusión en el presente estudio permitieron extraer conclusiones reproducibles a una población particular. Los pacientes que cumplieron estos criterios fueron incluidos en el estudio hasta alcanzar un total de 463 ciclos, siendo un número suficiente para la realización de este.

Criterios de selección para el grupo 1 (Grupo control)

- Parejas, cuyos varones cumplen con los parámetros seminales normales siguiendo los criterios de la OMS de la edición de 2010 y las mujeres pertenecen al programa de donación de ovocitos.
- La técnica de reproducción asistida es la de ICSI.
- Edad de las pacientes femeninas (donantes): entre 18 y 35 años.
- Edad de las pacientes femeninas (receptoras): entre 26 y 50 años.
- Edad de pacientes varones: entre 23 y 67 años.

Criterios de inclusión para el grupo 2 (Grupo estudio)

- Varones con parámetros seminales de oligozoospermia severa (concentración de espermatozoides $\leq 1 \times 10^6$ /ml semen) y pacientes que pertenecen al grupo de ovodonación.
- Edad de las pacientes femeninas (donantes): entre 18 y 35 años.
- Edad de las pacientes femeninas (receptoras): entre 30 y 48 años.
- Edad de pacientes varones: entre 30 y 64 años.

Análisis estadístico

Dado este número de pacientes y el objetivo principal fijado (tasa de implantación), se estima que la potencia estadística es del 81,84%.

La base de datos se definió rigurosamente con las variables destinadas a ser analizadas en función de los objetivos planteados (Tabla 3). La información necesaria fue incluida en una base de datos en formato Excel, donde se detallaron las variables a analizar (Tabla 4 y 5).

Tabla 3. Descripción de las variables de control del estudio.

VARIABLES DE CONTROL		
Codificación	Tipología	Descripción
ID_PACIENTE	Campo clave	Identificador clave de paciente anonimizado
ID_PRO_TTO	Campo clave	Identificador clave de protocolo anonimizado
EDAD_MASCULINA	Numérica discreta	Edad del varón
EDAD_FEMENINA	Numérica discreta	Edad de la mujer
TRANSFER_DT	Fecha	Fecha de transfer

Tabla 4. Descripción de las variables de exposición independientes.

VARIABLES DE EXPOSICIÓN (INDEPENDIENTES)		
Codificación	Tipología	Descripción
GRUPO_ESTUDIO	Categórica	Grupo 1: pacientes con parámetros seminales normales que pertenecen al programa de ovodonación/ICSI Grupo 2: pacientes con oligozoospermia severa pertenecientes al programa de ovodonación/ICSI.

Tabla 5. Descripción de las variables respuesta dependientes.

VARIABLES RESPUESTA (DEPENDIENTES)		
Codificación	Tipología	Descripción
TASA_IMPL	Numérica continua	Número de sacos gestacionales respecto al número de embriones transferidos
TASA_FECUN	Numérica continua	Número de ovocitos fecundados
GEST_CLÍNICA	Dicotómica (sí/no)	Presencia/Ausencia de gestación clínica
ABORTO_CLÍNICO	Dicotómica (sí/no)	Presencia/Ausencia de aborto clínico
EMBARAZO_ECTÓPICO	Dicotómica (sí/no)	Presencia/Ausencia de embarazo ectópico
RNV	Dicotómica (sí/no)	Presencia/Ausencia de recién nacidos vivos

Previo al análisis estadístico de los datos mediante contrastes de hipótesis y/o construcción de modelos estadísticos, se realizó un **análisis descriptivo** (numérico y gráfico). De esta manera,

será posible estudiar el comportamiento y la distribución de las variables que intervienen en el estudio, evaluar la calidad de los datos y detectar anomalías (cantidad de datos faltantes y valores atípicos). En análisis es diferente según la tipología de la variable:

- Variables cuantitativas: se utilizaron medidas de localización como el máximo, mínimo, cuartiles, y medida de dispersión como la media y la desviación típica. Además, se presentaron intervalos de confianza al 95% para el valor de la media, y los coeficientes de asimetría de Pearson y el coeficiente de curtosis, junto a las pruebas de Kolmogorov-Smirnov para evaluar la normalidad de la variable.
- Variables categóricas: se proporcionan tablas de frecuencia y proporciones junto a intervalos de confianza al 95%.

Posteriormente, se procedió al **análisis de homogeneidad**. Dada la naturaleza retrospectiva del análisis, se realizaron comparaciones estadísticas de las medias y las proporciones mediante tests de T Student y Chi cuadrado entre las variables de control más relevantes, relacionadas con las medidas principales de resultados, para comprobar que no existen desviaciones en cada una de estas variables según el tratamiento que pretendemos comparar: Grupo 1 y Grupo 2.

Por último, se llevó a cabo la **evaluación de los objetivos**. La evaluación del objetivo principal del estudio, la tasa de implantación, se realizó mediante un test t para ver si existen diferencias entre los grupos 1 y 2. Para evaluar este objetivo de manera multivariante, se realizó una regresión múltiple en la que además de la variable independiente de estudio (grupo de estudio 1 o 2) se introdujeron las variables control descritas.

La evaluación del primer objetivo secundario relacionado con la tasa de fecundación se realizó mediante un test t para evaluar si existen diferencias entre los grupos 1 y 2 de manera univariante y mediante una regresión múltiple e introduciendo las variables control para evaluarlo de manera multivariante. Por otra parte, el resto de las variables relacionadas con el primer objetivo secundario (tasa de gestación, aborto, embarazo ectópico y RNV) se analizaron mediante una prueba de chi-cuadrado de manera univariante y mediante análisis de regresión logística introduciendo las variables control descritas de manera multivariante.

RESULTADOS

Los datos se **analizaron descriptivamente** para observar la distribución y la calidad de estos, a la vez que, la posible presencia de anomalías entre ellos. Los indicadores son diferentes según

si la variable es cuantitativa (Tabla 6) o cualitativa (Tabla 7). En algunos casos la N es de 463 ciclos, mientras que en otros es de 410 puesto que se refiere al número total de transferencias realizadas de esos 463 ciclos. Esto puede ser debido a diferentes motivos, como que no lleguen embriones viables al día de transferencia, o que sean vitrificados para su preservación, entre otros.

Tabla 6. Análisis descriptivo de las variables cuantitativas.

Variable	Mean	SD	CI95% (mean)	N
EDAD_HOMBRE	41,34	6,02	(40,79 , 41,89)	463
EDAD_MUJER	41,22	4,38	(40,82 , 41,62)	463
OVO_TOTAL	12,91	2,32	(12,7 , 13,13)	463
OVO_MII	12,1	2,36	(11,88 , 12,31)	463
FECUN_2PN	9,12	2,54	(8,89 , 9,35)	463
EMB_TRANSFERIDOS	1,24	0,64	(1,18 , 1,29)	463
Tasa de fecundación	0,75	0,15	(0,74 , 0,77)	463
Tasa de implantación	0,45	0,48	(0,41 , 0,5)	410

Nota. Mean: valor de la media de la variable.

SD: valor correspondiente a la desviación típica.

CI95%: valor correspondiente al intervalo de confianza de la media al 95%.

N: número de casos estudiados.

Las distintas pruebas de Kolmogorov-Smirnov dieron significaciones $>0,05$, por lo que se trata de variables que siguen una distribución normal.

La tasa de fecundación se calculó como la media de:

$$\frac{\text{Número de ovocitos fecundados}}{\text{Número de ovocitos MII}}$$

Mientras que, la tasa de implantación se calculó como la media de:

$$\frac{\text{Número de sacos}}{\text{Número de embriones transferidos}}$$

Tabla 7. Análisis descriptivo de las variables cualitativas.

Variable	n	TOTAL	Freq
GESTACIÓN	214	410	52,1951
SACOS	0	410	48,2927
	1	410	41,2195

	2	43	410	10,4878
EE		5	410	1,2195
ABORTO*		75	410	18,2927
RNV		179	410	43,6585
GRUPO	NORMAL	415	463	89,6328
	OLIGO_SEVERA	48	463	10,3672
TRANSFER	NO	53	463	11,4471
	SI	410	463	88,5529

Nota. n: número de casos en cada uno de los grupos.

TOTAL: número de casos totales de la variable.

Freq: frecuencia del valor en concreto.

**La tasa de aborto se calculó por transfer.*

Una vez conocida la distribución y calidad de los datos, se procedió al **análisis univariante** de cada variable de forma individual para observar si existen diferencias en los dos grupos de estudio: parámetros seminales normales o con oligozoospermia severa.

Tabla 8. Resultados del análisis univariante de las variables cuantitativas.

VARIBALE	GRUPO	MEAN	SD	CI95%	P value
EDAD_HOMBRE	NORMAL	41,12	5,96	(40,54 , 41,69)	0,02831*
	OLIGO_SEVERA	43,25	6,25	(41,43 , 45,07)	
EDAD_MUJER	NORMAL	41,25	4,38	(40,83 , 41,67)	0,6668
	OLIGO_SEVERA	40,96	4,40	(39,68 , 42,23)	
OVO_TOTAL	NORMAL	12,84	2,3	(12,62 , 13,06)	0,05209
	OLIGO_SEVERA	13,56	2,4	(12,86 , 14,26)	
OVO_MII	NORMAL	12,03	2,32	(11,8 , 12,25)	0,07598
	OLIGO_SEVERA	12,73	2,57	(11,98 , 13,48)	
FECUN_2PN	NORMAL	9,13	2,58	(8,88 , 9,37)	0,9512
	OLIGO_SEVERA	9,10	2,21	(8,46 , 9,75)	
EMB_TRANSFERIDOS	NORMAL	1,23	0,63	(1,17 , 1,29)	0,4127
	OLIGO_SEVERA	1,31	0,69	(1,11 , 1,51)	
Tasa de fecundación	NORMAL	0,76	0,16	(0,74 , 0,77)	0,2018
	OLIGO_SEVERA	0,73	0,15	(0,68 , 0,77)	
Tasa de implantación	NORMAL	0,46	0,48	(0,41 , 0,51)	0,9427
	OLIGO_SEVERA	0,45	0,47	(0,31 , 0,6)	

Nota. Mean: valor de la media de la variable.

SD: valor correspondiente a la desviación típica.

**p<0,05: estadísticamente significativo.*

Tabla 9. Resultados del análisis univariante de las variables cualitativas.

VARIABLE	GRUPO		FREQ	P value
GESTACIÓN	NORMAL	SI	51,9022	0,8505
	OLIGO_SEVERA	SI	54,7619	
SACOS	NORMAL	1	40,7609	0,7093
	NORMAL	2	10,8696	
	OLIGO_SEVERA	1	45,2381	
	OLIGO_SEVERA	2	7,1429	
EE	NORMAL	SI	1,3587	-
ABORTO	NORMAL	SI	17,1196	0,1078
	OLIGO_SEVERA	SI	28,5714	
RNV	NORMAL	SI	43,7500	0,912
	OLIGO_SEVERA	SI	42,8571	
TRANSFER	NORMAL	NO	11,3253	0,9979
	NORMAL	SI	88,6747	
	OLIGO_SEVERA	NO	12,5000	
	OLIGO_SEVERA	SI	87,5000	

Nota. Freq: frecuencia del valor en concreto.

Los resultados obtenidos del estudio retrospectivo de 463 ciclos de ovodonación/ICSI solo muestran diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,05$) en la variable “Edad hombre” (Tabla 8). Para las variables “Ovo total” y “Ovo MII” se aprecia una tendencia al alza en el grupo de oligozoospermia severa respecto al grupo control, sin ser estadísticamente significativo. Sin embargo, para las variables “Edad mujer”, “Fecun 2PN”, “Emb transferidos”, “Tasa de fecundación”, “Tasa de implantación”, “Gestación”, “Sacos”, “EE”, “Aborto” y “Transfer” no se observa diferencia estadísticamente significativa ($p > 0,05$) en ninguno de los casos del grupo control respecto al grupo con oligozoospermia severa (Tabla 9).

La edad del hombre, de la mujer, los ovocitos totales, ovocitos MII, embriones transferidos, tasa de fecundación y el transfer fueron calculados sobre los 463 ciclos del estudio. Por el contrario, la tasa de implantación, de gestación, de aborto, el número de sacos, de RNV y el EE se calcularon a partir del número de transferencias realizadas en ambos grupos, es decir, 410 transferencias en total.

Los resultados obtenidos de las variables de estudio se calcularon de manera general, partiendo del número total de ciclos del estudio. Sin embargo, las variables “tasa de fecundación” y “tasa

de implantación” fueron calculadas para cada paciente, en lugar de cada ciclo o protocolo, es decir, existen casos en los que un paciente presenta varios ciclos.

En todo el estudio se analizaron ciclos de ovodonación, para eliminar posibles errores en el desarrollo embrionario causados por la baja calidad ovocitaria de la mujer. De esta forma se evita interpretar los resultados y sus causas de manera errónea.

Por otro lado, se compararon los resultados de las tasas estudiadas enfrentando el grupo control y al grupo de estudio (Figura 9). En porcentaje obtenido fue mayor en el grupo control en el caso de la tasa de implantación, fecundación, EE y RNV; mientras que, se obtuvo mayor porcentaje en el grupo con oligozoospermia severa en las tasas de gestación y aborto.

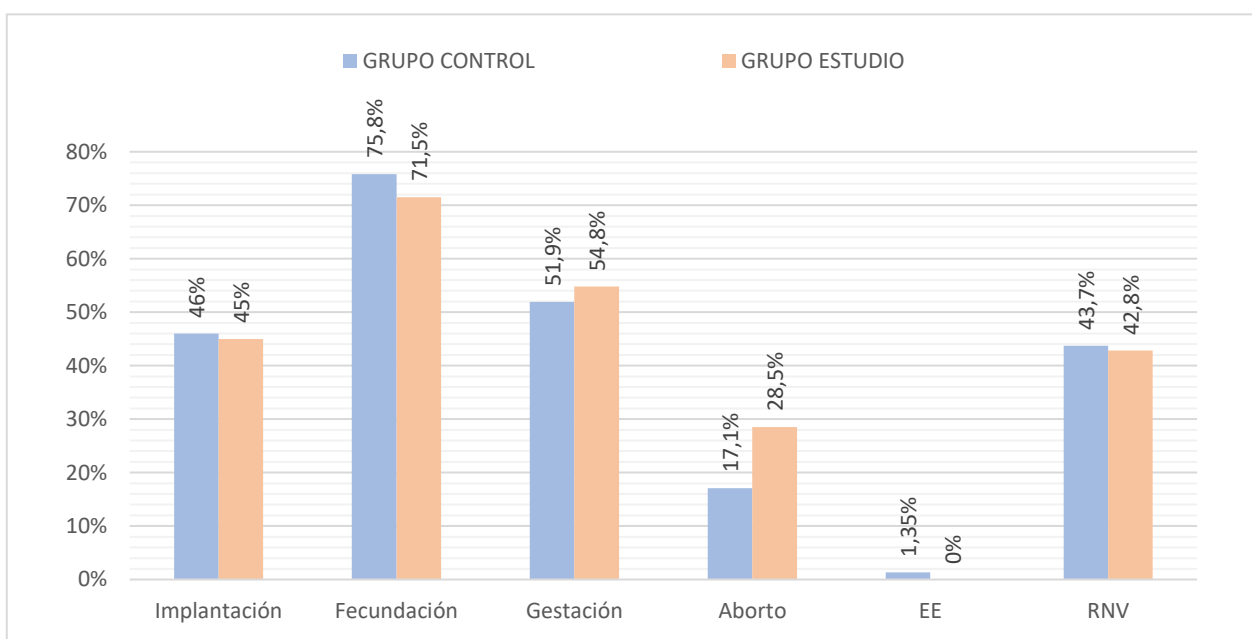


Figura 9. Gráfico de columnas agrupadas para comparar los valores obtenidos en las diferentes tasas estudiadas. Analiza las diferencias entre el grupo control de pacientes con parámetros seminales normales y el grupo de estudio con pacientes con oligozoospermia severa. EE: Embarazo ectópico; RNV: Recién nacido vivo.

DISCUSIÓN

Los resultados del análisis indican que tan solo la variable “Edad hombre” presenta una diferenciación estadísticamente significativa ($p < 0,05$) en los dos grupos de estudio. Esta diferencia se puede deber a que los varones que acuden a técnicas de reproducción asistida con oligozoospermia severa son pacientes con más edad que aquellos con parámetros normales, justificando dichos problemas con el estilo de vida y la edad de esos varones en la mayoría de

los casos. Exactamente, la media es de 2,13 años mayor en el grupo de estudio con respecto a la de parámetros normales (43,25 vs 41,12).

Otra variable para destacar es “Ovo total”, puesto que, a pesar de no existir diferencias estadísticamente significativas ($p > 0,05$), presenta una tendencia de mayor número de ovocitos totales en los pacientes con oligozoospermia severa respecto de los pacientes con parámetros seminales normales. Esta tendencia podría estar justificada por una mayor estimulación ovárica en aquellas pacientes cuyas parejas presenten un diagnóstico seminal de oligozoospermia severa. Se les proporciona una estimulación mayor para aumentar la probabilidad de obtener embriones de buena calidad, para la transferencia de dicho ciclo y para dejar embriones vitrificados, necesarios en caso de fracaso o de que los pacientes regresen a la clínica con deseos de tener otro RNV. Esta necesidad radica en el mal pronóstico de dichos pacientes en futuros ciclos.

De la misma manera que en el caso anterior, se observa una tendencia de la variable “Ovo MII”. En este caso tampoco existen diferencias estadísticamente significativas y la tendencia es menor que en el caso de los ovocitos totales, pero es debido al mismo motivo. Al someter a la paciente cuya pareja presenta oligozoospermia severa a una estimulación mayor, el número de ovocitos totales es superior y, por consiguiente, el número de ovocitos maduros (metafase II) es ligeramente elevado respecto al normal.

Finalmente, para las variables “Edad mujer”, “Fecun 2PN”, “Emb transferidos”, “Tasa de fecundación”, “Tasa de implantación”, “Gestación”, “Sacos”, “EE”, “Aborto” y “Transfer” no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre el grupo de pacientes con calidad seminal normal y el grupo con semen oligozoospermico severo. Estos resultados nos indican que, en el presente estudio, la baja calidad seminal de los varones no afecta al desarrollo embrionario ni al resultado final del embarazo.

Como ya se ha comentado anteriormente, el objetivo principal del estudio es evaluar si existen diferencias en las tasas de implantación de los dos grupos y, por otra parte, los objetivos secundarios evalúan las diferencias de los mismos grupos, pero de las tasas de fecundación, gestación, aborto, EE y RNV. Nuestro estudio concluye que no se observan diferencias estadísticamente significativas en ninguna de las variables estudiadas, dando a entender que no afecta el descenso de la calidad seminal al desarrollo embrionario y el consiguiente resultado.

Las tasas de implantación fueron muy similares en ambos grupos, control (46%) y estudio (45%), lo que parece indicar que la baja calidad seminal no afecta a la implantación de los

embriones. La tasa de fecundación fue superior en el grupo control (75,8%) frente al grupo de estudio (71,5%), esto puede ser debido a que los pacientes con oligozoospermia severa posean unos espermatozoides de peor calidad y con menor capacidad fecundante. Por otro lado, la tasa de gestación presenta resultados llamativos, puesto que es mayor en el grupo con oligozoospermia severa (54,8%) que en el grupo control (51,9%). Este hecho puede ser debido a que, al haber una mayor disponibilidad de ovocitos maduros, exista la posibilidad de una mejor selección embrionaria para transferir. También, la tasa de aborto es considerablemente superior en el caso del grupo de estudio (28,5%) frente al control (17,1%), por tanto, nos hace sospechar que los espermatozoides de dichos pacientes pueden tener alteraciones en el ADN espermático, conduciendo en ocasiones a una mala dotación cromosómica del embrión y, por consiguiente, un aborto espontáneo. Contrariamente, la tasa de EE no muestra resultados destacables, aunque el grupo con oligozoospermia severa no tiene ningún caso (0%), posiblemente se debe al bajo número de ciclos analizados en este grupo frente al grupo control (1,35%), tratándose de pura probabilidad. Finalmente, las tasas de RNV fueron muy similares en ambos grupos, control (43,7%) y estudio (42,8%), por lo que no parece afectar la baja concentración espermática al resultado final del desarrollo embrionario y embarazo.

Estos resultados obtenidos son contrarios a lo que muestran investigaciones anteriores. En el caso de Strassburger et al., (12) la tasa de gestación es del 20% en el grupo criptozoospermico frente al 31% del control, en comparación con nuestro estudio en el que la tasa de gestación del grupo oligozoospermico severo es de 54,8% frente a 51,9% del control. La diferencia en la tasa de gestación del estudio de Strassburger puede deberse a que sea un grupo criptozoospermico, que tiene un recuento de espermatozoides menor al que hemos estudiado nosotros. De la misma manera, la tasa de fecundación, estadísticamente significativa, es del 46% en el grupo criptozoospermico frente al 61% del control, en comparación con nuestro estudio que obtuvimos 71,5% en el grupo oligozoospermico severo frente 75,8% del control. En contraposición, la tasa de aborto no tuvo diferencias estadísticamente significativas ni en el estudio de Strassburger ni en el nuestro.

Otro estudio similar al nuestro es el de Loutradi et al., (13) donde observaron diferencias significativas en la tasa de fecundación del 69,1% y 76,0% en el grupo oligoastenoteratozoospermico grave y el grupo control, respectivamente. En nuestro estudio, a pesar de existir una tendencia en el grupo estudio, con tasas del 71,5% en el grupo oligozoospermico severo y 75,8% en el grupo control, no se observaron diferencias estadísticamente significativas. Sin embargo, en la tasa de implantación no se obtuvieron

diferencias significativas en el estudio de Loutradi, donde los resultados fueron 25,9% en la variable de estudio y 30,7% en la variable de control. Estos datos mencionados presentan mayor diferencia entre los dos grupos de interés que los de nuestro estudio, cuyos resultados son 45% en el grupo oligozoospermico severo y 46% en el grupo control, pero sin ser en ninguno de los dos estudios significativo.

Lu et al., (14) obtuvo diferencias estadísticamente significativas en la tasa de fecundación, con resultados del 67,7% en el grupo de oligozoospermia y/o astenozoospermia y/o teratozoospermia grave frente al 73,6% del grupo control. Por lo tanto, este estudio también presenta resultados que difieren de los nuestros.

Estas discrepancias entre los resultados de nuestro estudio y los de investigaciones anteriores puede deberse al número de casos tan reducido en el grupo de estudio (48 ciclos) frente al del grupo control (415 ciclos). La N total es pequeña, por consiguiente, se podría plantear realizar un estudio futuro cuando la clínica disponga de un mayor número de ciclos de pacientes pertenecientes al programa de ovodonación y que presenten oligozoospermia severa, o ampliar el número de ciclos con otras clínicas que dispongan de los datos necesarios. Además, en próximas investigaciones se puede plantear añadir más grupos de estudio, como un grupo con ciclos de ICSI en pacientes con oligozoospermia severa y su grupo control con ciclos de ICSI en pacientes con parámetros seminales normales. Asimismo, un grupo que estudie la criptozoospermia aportaría gran cantidad de información al estudio y se podría observar cómo varían los resultados según disminuye en mayor medida la concentración espermática.

CONCLUSIÓN

La baja concentración espermática no parece afectar significativamente a la implantación, fecundación, gestación, aborto, EE y RNV de las parejas con dicho diagnóstico. Debido a la existencia de estudios que muestran que la calidad del semen si afecta al desarrollo embrionario, serían necesarios estudios con bases de datos más grandes para obtener una respuesta definitiva.

AGRADECIMIENTOS

Me gustaría mostrar mi agradecimiento y gratitud a la Dra. Beatriz Amorocho Llanos por su implicación desde el inicio del proyecto, sugerencias orientadas a la mejora y apoyo durante el

proceso. Todo eso ha hecho posible la realización del presente estudio durante mi estancia de prácticas en el IVI Alicante, como parte del programa de formación del máster “Biología y tecnología aplicada a la reproducción humana asistida” de la Universidad Europea de Madrid.

Por otro lado, dar las gracias a la Unidad de Apoyo y Gestión de la Investigación del IVI por la elaboración del análisis estadístico, parte fundamental del desarrollo del estudio.

Por último, quiero agradecer también a todo el equipo del IVI Alicante su predisposición para enseñar y ayudar cuanto les sea posible. Lo aprendido durante mi etapa allí, me ha facilitado la realización del estudio.

BIBLIOGRAFÍA

1. Vander Borght M, Wyns C. Fertility and infertility: Definition and epidemiology. *Clinical Biochemistry*. 2018; 62:2-10.
2. Carlsen E, Giwercman A, Keiding N, Skakkebaek NE. Evidence for decreasing quality of semen during past 50 years. *Br Med J*. 1992; 305(6854), 609-613.
3. Remohí J, Cobo A, Prados N, et al. Manual práctico de Esterilidad y Reproducción Humana. Laboratorio de reproducción asistida. 4a ed. Panamericana Madrid; 2012.
4. Espejo M, Barranquero M, Rogel S, Sotelo V, Salvador Z. Contaje, movilidad y deformaciones de los espermatozoides. *Patologías seminales* 2021. <https://www.reproduccionasistida.org/resultados-de-seminograma/>
5. Leal C, Barranquero M, García R, Salvador Z. Grados de oligozoospermia 2021. <https://www.reproduccionasistida.org/oligozoospermia/>
6. Quintero-Vásquez GA, Bermúdez-Cruz RM, Castillo-Cadena J. Male infertility and spermatic DNA fragmentation: A current problema. *TIP Rev Esp Cienc Quim Biol*. 2015; 18(2), 144-151.
7. Armand Z, Jamie L. Sperm DNA Damage: Importance in the Era of Assisted Reproduction. *Curr Opin Urol*. 2006; 16(6), 428-434.
8. Gunes S, Al-Sadaan M, Agarwal A. Spermatogenesis, DNA damage and DNA repair mechanisms in male infertility. *Reprod Biomed Online*. 2015; 31(3), 309-319.
9. Martínez E, Barrenetxa G, de Pablo JL, Salvador Z. Estadios del desarrollo embrionario 2019. <https://www.reproduccionasistida.org/clasificacion-embriones-calidad/>
10. Rodrigo A, Barranquero M, Reus R. Técnicas de reproducción asistida 2020. <https://ovodonante.com/tratamientos-de-reproduccion-asistida/>

11. Gunes S, Hekim GNT, Arslan MA, Asci R. Effects of aging on the male reproductive system. *J Assist Reprod Genet.* 2016; 33(4), 441-454.
12. Strassburger D, Friedler S, Raziel A, Schachter M, Kasterstein E, Ron-El R. Very low sperm count affects the result of intracytoplasmic sperm injection. *J Assist Reprod Genet.* 2000; 17(8):431-436.
13. Loutradi KE, Tarlatzis BC, Goulis DG, Zepiridis L, Pagou T, Chatziioannou E, et al. The effects of sperm quality on embryo development after intracytoplasmic sperm injection. *J Assist Reprod Genet.* 2006; 23(2): 69-74.
14. Lu YH, Gao HJ, Li BJ, Zheng YM, Ye YH, Qian YL, et al. Different sperm sources and parameters can influence intracytoplasmic sperm injection outcomes before embryo implantation. *J Zhejiang Univ Sci B.* 2012; 13(1): 1-10.
15. Meng XQ, Gong Y, Huang J, Zeng YM, Quan S, Zhong Y. Impact of sperm midpiece morphology on embryo development following intracytoplasmic morphologically selected sperm injection. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao.* 2016; 36(2), 255-259.
16. Rienzi L, Mazzilli R, Ubaldi FM. Sperm DNA fragmentation to predict embryo development, implantation, and miscarriage: still an open question. *Fertil Steril.* 2019; 112(3), 466.
17. Göker ENT, Sendag F, Levi R, Sendag H, Tavmergen E. Comparison of the ICSI outcome of ejaculated sperm with normal, abnormal parameters and testicular sperm. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2002; 104(2), 129-136.
18. Tehraninejad EST, Pourmatroud E, Gilani MAS, Rakebi M, Neko ZA, Arabipoor A. Comparison of intracytoplasmic sperm injection outcomes between oligozoospermic, obstructive azoospermic and non-obstructive azoospermic patients. *Int J Fertil Steril.* 2012; 6(1), 13.

19. Xie D, Qiu Z, Luo C, Chu Q, Quan S. Effect of spermatozoa from different sources on normal fertilization of oocytes and embryo quality and development in intracytoplasmic sperm injection cycles. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao*. 2014; 34(6), 857-861.

20. Song SH, Bak CW, Lim JJ, Yoon TK, Lee DR, Kwon SW. Natural course of severe oligozoospermia in infertile male: influence on future fertility potential. *J. Androl*. 2010; 31(6), 536-539.