



Impacto de las anomalías de la cabeza del espermatozoide como factor pronóstico en la infertilidad de causa no determinada

Alberto Kably Ambe,* Esperanza Carballo Mondragón,* Sergio Estévez González*

Nivel de evidencia: II-2

RESUMEN

Objetivo: evaluar las tasas de fertilización, embarazo y evolución del mismo en mujeres con infertilidad de causa no determinada con grados diversos de alteraciones morfológicas en la cabeza del espermatozoide.

Material y métodos: estudio retrospectivo, ANOVA, en el que se incluyeron 126 pacientes con diagnóstico de infertilidad inexplicable atendidas de enero de 2002 a diciembre de 2006, que ingresaron al programa de fertilización con transferencia de embriones (IVF), ya sea *in vitro* convencional o con inyección intracitoplasmática de espermatozoides (ICSI). La morfología espermática se analizó de acuerdo con el criterio estricto de Kruger. Todas las pacientes tuvieron morfología espermática superior al 5%, con un promedio de 7.17%. Se dividieron en tres grupos, según el porcentaje de anomalías en la cabeza del espermatozoide: grupo 1, con menos de 30% de anomalías; grupo 2, con 31 a 39%, y grupo 3, con más de 40%. A todas las pacientes se les inseminó la mitad de los ovocitos con fertilización *in vitro* convencional y la otra mitad con ICSI.

Resultados: el grupo 1 tuvo mayor porcentaje de fertilización que los grupos 2 y 3 (65.44, 49.5 y 57.23%, respectivamente; $p = 0.005$), al igual que de fertilización con ICSI ($p = 0.02$) y por transferencia (50, 25.49 y 25.71%, respectivamente; $p = 0.002$). Las cifras de abortos también mostraron diferencias significativas; en el grupo 1 no hubo abortos, mientras que en los grupos 2 y 3, los porcentajes fueron de 30.77 y 22.22, respectivamente.

Conclusiones: en pacientes con infertilidad inexplicable, la evaluación de las anomalías en la cabeza del espermatozoide puede ser un factor pronóstico de la evolución del embarazo.

Palabras clave: cabeza del espermatozoide, anomalías, infertilidad.

ABSTRACT

Objective: To evaluate fertilization and pregnancy rates, and pregnancy outcome in women diagnosed with non-determined infertility, and its correlation with sperm head morphology anomalies.

Material and methods: Retrospective study (ANOVA) including 126 patients diagnosed with non-determined infertility, attended from January 2002 to December 2006, admitted to embryo transference fertilization program, both conventional *in vitro* and intracytoplasmic sperm injection. Spermatic morphology was analyzed in accordance with Kruger's strict criterion. All of patients had spermatic morphology higher than 5%, with 7.17% average. They were divided into three groups, in accordance with sperm head morphology anomalies percentage: group 1, less than 30%; group 2, 31 to 39%, and group 3, more than 40%. All of them had oocyte insemination: half conventional *in vitro* and half intracytoplasmic sperm injection.

Results: Group 1 had higher percentage of fertilization, over groups 2 and 3 (65.44, 49.5 and 57.23%, respectively; $p = 0.002$). Abortion numbers showed meaningful differences too; group 1 had no abortions, meanwhile groups 2 and 3 had 30.77 and 22.22%, respectively.

Conclusions: Evaluation of sperm head morphology anomalies must be a prognostic factor in pregnancy evolution, in women with non-determined infertility.

Key words: sperm head, anomalies, infertility.

RÉSUMÉ

Objectif : évaluer les taux de fertilisation, grossesse et évolution de celle-ci chez des femmes avec stérilité de cause indéterminée avec divers degrés d'altérations morphologiques dans la tête du spermatozoïde.

Matériel et méthodes : on a réalisé une étude rétrospective, ANOVA, dans laquelle on a inclus 126 patientes avec diagnostic de stérilité inexplicable accueillies de janvier 2002 à décembre 2006, qui sont entrées au programme de fertilisation avec transfert d'embryons (FIV), soit *in vitro* conventionnelle ou avec injection intra-cytoplasmique de spermatozoides (ICSI). La morphologie spermatique a été analysée selon le critère strict de Kruger. Toutes les femmes ont eu morphologie spermatique supérieure à 5%, avec une moyenne de 7.17%. On les a classées en trois groupes, selon le pourcentage d'anomalités dans la tête du spermatozoïde : groupe 1, avec < 30% d'anomalités ;

grupo 2, avec 39 à 31%, et groupe 3, avec > 40%. On a inséminé toutes les patientes de la manière suivante : la moitié des ovocytes avec fertilisation *in vitro* conventionnelle et l'autre moitié avec ICSI.

Résultats : le groupe 1 a eu un pourcentage de fertilisation majeur que les groupes 2 et 3 (65.44, 49.5 et 57.23%, respectivement ; $p = 0.005$), de même que de fertilisation avec ICSI ($p = 0.02$) et par transfert (50, 25.49 et 25.71%, respectivement ; $p = 0.002$). Les chiffres d'avortements ont montré aussi des différences significatives ; dans le groupe 1 il n'y a pas eu d'avortements, tandis que dans les groupes 2 et 3, les pourcentages ont été de 30.77 et 22.22, respectivement.

Conclusions : en patientes avec stérilité inexplicable, l'évaluation des anomalies dans la tête du spermatozoïde peut être un facteur pronostique de l'évolution de la grossesse.

Mots-clés : tête du spermatozoïde, altérations, stérilité.

RESUMO

Objetivo: Avaliar as taxas de fertilização, gestação e evolução do mesmo, em mulheres com infertilidade de causa não determinada com diversos graus de alterações morfológicas na cabeça do espermatozoide.

Material e métodos: Foi realizado um estudo retrospectivo, ANOVA, em que foram incluídos 126 pacientes com diagnóstico de infertilidade inexplicável atendidas de janeiro de 2002 até dezembro de 2006, que ingressaram ao programa de fertilização com transferência de embriões (IVF), ou seja *in vitro* convencional ou com injeção intracitoplasmática de espermatozoides (ICSI). A análise espermática foi realizada de acordo com o critério estrito de Kruger. Todas as pacientes tiveram a análise espermática superior a 5%, com um promédio de 7,17%. Foram divididos em três grupos, segundo a porcentagem de anormalidades na cabeça do espermatozoide: grupo 1, com < 30% de anormalidades; grupo 2, com 31 a 39%, e grupo 3, com > 40%. Metade das pacientes foram inseminadas com ovócitos de fertilização *in vitro* convencional e a outra metade com ICSI.

Resultados: O grupo 1 teve a maior porcentagem de fertilização que os do grupo 2 e 3 (65,44%, 49,5% e 57,23%, respectivamente; $p = 0,005$), igual com os de fertilização com ICSI ($p = 0,002$) e por transferência (50%, 25,49% e 25,71% respectivamente; $p = 0,002$). Quanto aos números de abortos, também foram mostradas diferenças significativas; no grupo 1 não teve abortos, enquanto que nos grupos 2 e 3, as porcentagens foram de 30,77% e 22,22%, respectivamente.

Conclusões: Em pacientes com infertilidade inexplicável, a avaliação das anormalidades da cabeça do espermatozoide podem ser um fator prognóstico da evolução da gestação.

Palavras-chave: cabeça do espermatozoide, alterações, infertilidade.

En la actualidad existe controversia sobre el tipo de inseminación que debe realizarse en pacientes con infertilidad de causa desconocida que tienen parámetros seminales normales. Varios estudios han reportado mayores tasas de fertilización con la inyección intracitoplasmática de espermatozoides (ICSI); sin embargo, el número de embarazos a término es superior cuando se

realiza fertilización *in vitro* convencional.¹⁻³ Hoy en día, el método de tamizaje que evalúa el factor masculino es la espermobioscopia directa, aunque sólo ofrece una idea de la capacidad de fertilización.⁴

Por lo anterior, identificar factores pronósticos de fertilización y embarazo se ha convertido en un reto. Uno de estos factores es el análisis de las alteraciones de la cabeza espermática que tienen que ver con la falta de integridad del núcleo, lo que es un indicador de la capacidad funcional de la activación del ovocito durante la fertilización y también de la calidad del desarrollo embrionario;⁵⁻⁹ un hecho controversial, ya que algunos autores han demostrado que la morfología espermática no se relaciona con las anomalías cromosómicas de tipo numérico.¹⁰

OBJETIVO

Analizar si existe correlación entre los defectos de la cabeza espermática y las tasas de fertilización y embarazo en parejas con infertilidad de causa no determinada, así como con el índice de abortos en pacientes con criterio estricto de Kruger normal.¹¹⁻¹³

* Unidad de Reproducción Asistida, Centro Especializado para la Atención de la Mujer (CEPAM), Hospital Ángeles de las Lomas, Huixquilucan, Estado de México.

Correspondencia: Dr. Alberto Kably Ambe. Unidad de Reproducción Asistida, Centro Especializado para la Atención de la Mujer (CEPAM), Hospital Ángeles de las Lomas. Vialidad de la Barranca s/n, colonia Valle de las Palmas, CP 52763, Huixquilucan, Estado de México.

Recibido: julio, 2007. Aceptado: febrero, 2008.

Este artículo debe citarse como: Kably AA, Carballo ME, Estévez GS. Impacto de las anomalías de la cabeza del espermatozoide como factor pronóstico en la infertilidad de causa no determinada. Ginecol Obstet Mex 2008;76(3):151-5.

La versión completa de este artículo también está disponible en internet: www.actualizacionmedica.com.mx

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio retrospectivo de 126 pacientes con infertilidad inexplicable de la Unidad de Reproducción Asistida del Centro Especializado para la Atención de la Mujer (CEPAM) del Hospital Ángeles de las Lomas, que ingresaron al programa de FIV-TE durante el periodo del 1 de enero de 2002 al 31 de diciembre de 2006.

El embriólogo evaluó la morfología espermática de acuerdo con el criterio estricto de Kruger y usó la tinción de Diff-Quick (Dade Behring Inc., USA).

Se incluyeron todas las pacientes con morfología igual o mayor al 5% y se formaron tres grupos según el porcentaje de anomalías de la cabeza (cuadro 1).

Cuadro 1. Grupos de estudio según el porcentaje de malformaciones de la cabeza espermática

Grupo	Morfología (Kruger)	Número de pacientes
1	<30%	24
2	31-39%	59
3	>40%	43

Para analizar la calidad ovocitaria se toma en cuenta: la zona pelúcida, el espacio perivitelino, la calidad del citoplasma y las características del cuerpo polar. A cada una de estas variables se le asigna una calificación arbitraria: 1, excelente; 2, bueno; 3, regular y 4, degenerado; después, se obtiene el promedio de calidad de cada ovocito dividiendo la suma entre cuatro. Así, un ovocito excelente (4) obtiene una calificación de uno, mientras que en el extremo opuesto, a uno degenerado se le asigna 16, que dividido entre cuatro da cuatro; entonces, los ovocitos con calificación cercana a uno son los de mejor calidad (cuadro 2). Esta clasificación se diseñó en el centro y se encuentra pendiente de publicación.

Cuadro 2. Método para obtener la calidad de los ovocitos capturados

Núm. de ovocitos	1	2	3	4
Estado de maduración	MII	MII	MII	MII
Zona pelúcida	2	1.5	2	1.5
Espacio perivitelino	1.5	1	1	1.5
Citoplasma	3	1.5	1.5	1
Cuerpo polar	2	1	1.5	3
Promedio/ovocito	2.13	1.25	1.5	1.75
Calidad de la cohorte				1.66

A todas las pacientes se les inseminó la mitad de los ovocitos mediante fertilización *in vitro* convencional y la otra mitad con ICSI. Los ovocitos se cultivaron en medio In Vitrocare. Se revisó la fertilización a las 17 horas del procedimiento y el desarrollo embrionario cada 24 horas hasta que se hizo la transferencia, al tercer día de la captura. En todos los casos se transfirieron tres embriones.

El diagnóstico clínico se estableció al corroborar la existencia de un embrión con latido cardíaco a través de ultrasonido endovaginal.

Se consideró aborto a toda pérdida gestacional antes de la semana 20.

El análisis estadístico fue del tipo ANOVA con SPSS de Microsoft Windows versión 6.1.

RESULTADOS

No hubo diferencias significativas en las principales variables predictoras de la respuesta ovárica: edad, índice de masa corporal (IMC) o FSH basal, por lo que tampoco existió diferencia significativa en la cantidad de ovocitos capturados (cuadro 3).

En relación con la calidad de los óvulos capturados, no se encontró diferencia estadísticamente significativa ($p = 0.02$) (cuadro 4).

El mayor porcentaje de fertilización (67.7%) se observó en el grupo 1, en comparación con el 2 y el 3 (51.6 y 55.7%, respectivamente). Respecto al tipo de fertilización

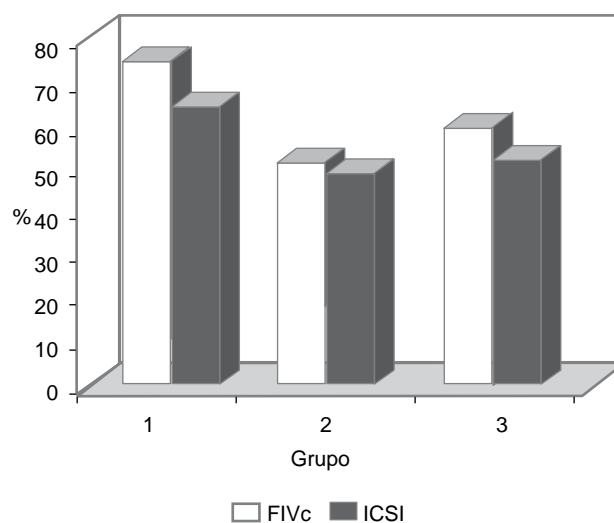


Figura 1. Fertilización por grupo según la técnica usada (resultado expresado en porcentaje).

Cuadro 3. Principales características demográficas y predictoras de la respuesta ovárica así como de embarazo en la población estudiada

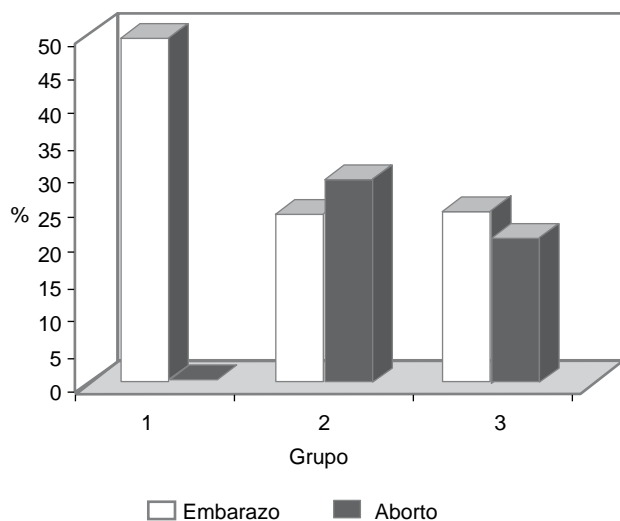
Anormalidades de la cabeza	N	Edad	IMC	FSH basal	Pico de estradiol	Total de ovocitos
< 30%	24	33.71 ± 3.95	18.50 ± 10.33	7.11 ± 3.49	3,877.38	15.63 ± 7.38
30 a 39%	59	34.29 ± 4.19	19.43 ± 8.74	7.20 ± 3.91	4,019.03	15.29 ± 8.94
> 40%	43	34.93 ± 5.04	21.31 ± 8.44	7.73 ± 3.94	2,638.21	13.44 ± 7.37

Cuadro 4. Calidad de la cohorte ovocitaria según el grupo de estudio, resultado expresado en índice de calidad (CEPAM)

Grupo	Calidad de la cohorte ovocitaria
1	1.61
2	1.63
2	1.72

practicada, no hubo diferencia significativa entre grupos; sin embargo, fue estadísticamente mejor la convencional en comparación con la ICSI en el grupo con mayor porcentaje de anomalías de la cabeza (figura 1).

De igual manera, el porcentaje de embarazo fue superior en el grupo 1 en comparación con los otros dos (50 vs 25.4 y 25.7%, $p = 0.84$). En el 1 no se registró ningún aborto, mientras que el porcentaje en el grupo 2 fue del 30.7% y en el 3 del 22.2% (figura 2).

**Figura 2.** Tasa de embarazo y aborto según el grupo de estudio (resultado expresado en porcentaje).

DISCUSIÓN

La infertilidad inexplicable representa un reto para los clínicos y biólogos de los centros de reproducción asistida. A diferencia de otras causas de infertilidad en las que la manipulación de gametos tiene sus indicaciones precisas y bien evaluadas, en este caso no hay un consenso sobre si es necesario realizar ICSI o no.

En el CEPAM se tiene la norma de que, sin importar la calidad de la muestra de semen, a la paciente en protocolo de fertilización *in vitro* y transferencia de embriones, se le insemna la mitad de los ovocitos de manera convencional y la otra mitad mediante ICSI, con la finalidad de garantizar la fertilización.¹⁴

Las anomalías de la cabeza del espermatozoide se han vinculado con la fragmentación de su ADN o con falla en la descondensación o en la activación del ooplasma.¹⁵ Este estudio demostró que la probabilidad de lograr un embarazo es superior en las pacientes con menor cantidad de espermatozoides con malformación de la cabeza. En el grupo con más malformaciones hubo mayor porcentaje de fertilización con *in vitro* convencional que con inyección intracitoplasmática. Esto corrobora que mientras más defectos cromosómicos o génicos haya más difícil será la fertilización.

Es importante destacar que no existió diferencia en la calidad o el número de ovocitos, y que en todos los casos se transfirieron tres embriones, lo que confiere más validez a los resultados obtenidos. Es un hecho indiscutible que cuando no hay defectos en la cabeza del espermatozoide la probabilidad de pérdida gestacional en el primer trimestre de embarazo se reduce considerablemente.

El que las cifras de fertilización sean superiores con *in vitro* convencional en el grupo con mayor porcentaje de anomalías en la cabeza espermática sugiere que incluso la selección del espermatozoide para la inyección intra-

citoplasmática (ICSI) es deficiente. Sería aconsejable que se utilizara algún otro marcador bioquímico o morfológico que se observara con mayor aumento al microscopio para que la selección fuera más precisa.

Con este estudio puede concluirse que la morfología de la cabeza de los espermatozoides es un factor pronóstico no sólo del embarazo si no de su evolución en pacientes con infertilidad de causa no conocida.

REFERENCIAS

- Berkovitz A, Eltes F, Yaari S, Katz N, et al. The morphological normalcy of the sperm nucleus and pregnancy rate of intracytoplasmic injection with morphologically selected sperm. *Hum Reprod* 2004;20(1):185-90.
- Check JH, Bollendorf A, Wilson C, Summers-Chase D, Horwath D, Yuan W. A retrospective comparison of pregnancy outcome following conventional oocyte insemination vs intracytoplasmic sperm injection for isolated abnormalities in sperm morphology using strict criteria. *J Androl* 2007;28:607-12.
- Liu DY, Baker HWG. Evaluation and assessment of semen for IVF/ICSI. *Asian J Androl* 2002;4:281-5.
- World Health Organization. WHO laboratory manual for the examination of human semen and semen-cervical mucus interaction. 4th ed. Cambridge: Cambridge University Press, 1999.
- Bungum L, Bungum M, Humaidan P, Yding CA. A strategy for treatment of couples with unexplained infertility who failed to conceive after intrauterine insemination. *RBM on line* 2004;8(5):584-9.
- El-Ghobashy AA, West CR. The human sperm head: a key for successful fertilization. *J Androl* 2003;24:232-8.
- Kably Ambe A, Ruiz Anguas J, Carballo Mondragon E, Duran Monterrosas L. Value of the morphological characteristics of polar body as a predictive factor of embryo development. *Ginecol Obstet Mex* 2004;72:637-44.
- Host E, Lindenberg S, Ernst E, Christensen F. Sperm morphology and IVF: embryo quality in relation to sperm morphology following the WHO and Krüger's strict criteria. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1999;78:526-9.
- Castilla JA, Morancho J, Aguilar J, Pratz-Gimenez R, et al. Quality specifications for seminal parameters based on the state of the art. *Hum Reprod* 2005;20:2573-8.
- Celik-Ozenci C, Jakab A, Catalanotti J, Demir R, et al. Sperm selection for ICSI: shape properties do not predict the absence or presence of numerical chromosomal aberrations. *Hum Reprod* 2004;19(9):2052-9.
- Katayama M, Koshida M, Miyake M. Fate of the acrosome in ooplasm in pigs after IVF and ICSI. *Hum Reprod* 2002;17(10):2657-64.
- Kruger TF, Menkveld R, Stander FSH, Lombard CJ, et al. Sperm morphological features as a prognostic factor in *in vitro* fertilization. *Fertil Steril* 1986;46:1118-22.
- Kruger TF, Acosta AA, Simmons KF, Swanson RJ, Matta JF, Oehninger S. Predictive value of abnormal sperm morphology in *in vitro* fertilization. *Fertil Steril* 1988;49:112-7.
- Katayama M, Sutovsky P, Yang BS, Cantley T, et al. Increased disruption of sperm plasma membrane at sperm immobilization promotes dissociation of perinuclear theca from sperm chromatin after intracytoplasmic sperm injection in pigs. *Reproduction* 2005;130:907-16.
- Gandini L, Lombardo F, Paoli D, Caponecchia L, et al. Study of apoptotic DNA fragmentation in human spermatozoa. *Hum Reprod* 2000;15(4):830-9.

Duración del periodo de expulsión.- En las primíparas, la duración del periodo de expulsión es, por término medio, de dos horas. En las múltiparas es muy corto; después de tres o cuatro contracciones expulsivas se produce la liberación o desprendimiento.

Reproducido de: Fabre. Manual de obstetricia. Barcelona: Salvat Editores, 1941;p:188.