

Infertilidad masculina y su relación con algunas condiciones médicas

Male infertility and the relationship with some medical conditions

Luisa Ospina-Medina MB¹, Paula Lalinde-Acevedo Biol², Ángela Álvarez-Gómez MSc³,
 Daniel Cañón-Rodríguez Bact⁴, B. José Manuel Mayorga-Torres Biol⁵, Jenniffer Puerta-Suárez MB¹,
 Walter Cardona-Maya PhD⁶

Resumen: La infertilidad generalmente se relaciona con la capacidad fértil de la mujer, sin embargo, también es causada por alteraciones del componente masculino asociadas a factores de riesgo como el aumento de la edad, consumo de cigarrillo o marihuana y el sedentarismo. En esta revisión se discute la relación que guardan algunas condiciones médicas como la diabetes, las enfermedades tiroideas, la obesidad y las infecciones virales con la reducción de la fertilidad masculina.

Palabras claves: fertilidad, diabetes mellitus, autoinmunidad, hipotiroidismo, hipertiroidismo, hipertensión, estilo de vida sedentario.

Abstract: Usually infertility is related to the reproductive capacity of women, but also it is related to alterations of the male part that involves risk factors such as aging, cigarette and marijuana smoking, and sedentary lifestyle. This review shows the relationship between some health disorders such as diabetes, thyroid disease, obesity, and viral infections with reduced male fertility.

Keywords: fertility, diabetes mellitus, autoimmunity, hypothyroidism, hyperthyroidism, hypertension, sedentary lifestyle.

Ospina-Medina L, Lalinde-Acevedo P, Álvarez-Gómez A, Cañón-Rodríguez D, Mayorga-Torres BJM, Puerta-Suárez J, Cardona-Maya W. Infertilidad masculina y su relación con algunas condiciones médicas. Medicina & Laboratorio 2014; 20: 57-72.

¹ Microbiólogo, Grupo Reproducción, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.

² Bióloga, Grupo Reproducción, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.

³ QF, MSc, Estudiante Doctorado. Grupo Reproducción, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.

⁴ Bacteriólogo y Laboratorista Clínico, Grupo Reproducción, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.

⁵ Biólogo, Estudiante de Maestría, Grupo Reproducción, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.

⁶*Bacteriólogo, MSc, PhD. Grupo Reproducción, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia. Calle 52 # 61-30, Laboratorio 534. e-mail: gruporeproduccion@udea.edu.co / wdcmaya@gmail.com.

Conflicto de intereses: los autores declaran que no tiene conflicto de intereses.

Medicina & Laboratorio 2014; 20: 57-72

Módulo 27 (Salud Sexual y Reproductiva), número 3. Editora Médica Colombiana S.A. 2014®

Recibido el 12 de enero de 2014; aceptado el 24 de febrero de 2014

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), la infertilidad es considerada una enfermedad del sistema reproductivo definida como la incapacidad de lograr un embarazo clínico después de al menos 12 meses de relaciones sexuales sin protección anticonceptiva [1]. Generalmente está relacionada con la capacidad fértil de la mujer [2], sin embargo, está altamente relacionada con alteraciones y disfunciones en el tracto reproductivo masculino como: causa idiopática o inexplicada (30,0 %), varicocele (14,8 %), hipogonadismo (10,1 %), testículos mal descendidos (8,4 %), tumores testiculares (5,0 %), autoanticuerpos espermáticos (3,9 %), y otros [3]. Particularmente, la infertilidad masculina se ha asociado al envejecimiento y estilos de vida no saludables, como fumar cigarrillo, marihuana o ambos, la ingesta de alcohol, el sedentarismo, la dieta, la obesidad, el estrés sicológico, además de factores medio ambientales como la polución y la exposición al calor [4,5].

Por otro lado, existe una relación entre la infertilidad y las enfermedades no transmisibles o enfermedades crónicas [6-10], que son todas aquellas afecciones de la salud que no se transmiten de persona a persona y se caracterizan por ser de larga duración y de lenta evolución, entre las cuales se encuentran el cáncer, las enfermedades respiratorias crónicas, las enfermedades cardiovasculares y la diabetes mellitus. Para el año 2010, fueron la principal causa de muerte en la población mundial, lo que demuestra la importancia que tienen para la salud y la necesidad de trabajar en su prevención [11]. En búsqueda de comprender la infertilidad masculina y el vínculo con distintos trastornos de la salud y estilos de vida, se ha tratado de abordar el tema desde un punto de vista integral, capaz de relacionar los factores que puedan afectar de alguna manera el proceso reproductivo incluso desde antes de la concepción, por lo tanto, el objetivo de esta revisión es abordar algunas condiciones clínicas que afectan los espermatozoides o la función sexual masculina.

Diabetes mellitus

La diabetes mellitus es una enfermedad metabólica caracterizada por la hiperglucemia, causada por un defecto en la secreción o función de la insulina, que puede generar a largo plazo retinopatía, enfermedad vascular, alteración renal, neuropatía, entre otras [12]. La relación entre la diabetes mellitus y el detrimento de la fertilidad masculina es un tema controvertido debido a que algunos estudios no han encontrado una correlación inversa entre la resistencia a la insulina y las funciones reproductivas masculinas, como el estudio seminal [13]; mientras otros, al analizar los parámetros espermáticos de hombres de parejas infértiles, que además padecen diabetes, han encontrado disminución significativa en el volumen del eyaculado, la concentración espermática, el porcentaje de movilidad progresiva, de morfología normal y de la integridad del ADN; en comparación con los hombres no diabéticos y con fertilidad probada [14]. Por otro lado, se ha reportado que en hombres con diabetes mellitus tipo 2 la movilidad espermática progresiva [15], el volumen y la concentración espermática son ligeramente menor respecto a individuos sanos [16]. Roessner y colaboradores, evaluaron algunos parámetros seminales no convencionales que permitieron evidenciar que los individuos con diabetes mellitus tipo 1 y 2, con relación a hombres sanos fértils, presentan: i) aumento en la concentración de especies reactivas de oxígeno intracelulares espermáticas, ii) incremento en el porcentaje de espermatozoides con alteración del potencial de membrana mitocondrial y activación de caspasa 3, iii) mayor fragmentación del ADN en espermatozoides [17].

La evidencia clínica que ha permitido relacionar la diabetes mellitus con la infertilidad se basa en la importancia del metabolismo de la glucosa durante el proceso de espermatogénesis, debido a que en los episodios tanto de hipo como de hiperglucemia se puede modificar la biosíntesis de algunas proteínas, que desencadena en atrofia del tejido germinal y deterioro del proceso espermatogénico [18,19]. Además, durante la diabetes mellitus pueden ocurrir daños sobre los nervios y pequeños vasos sanguíneos que conllevan a impotencia sexual, disfunción eréctil y eyaculación retrógrada [20]. Finalmente, se ha encontrado que la diabetes mellitus tiene un impacto negativo en la salud reproductiva en los hombres debido a alteraciones en el desempeño sexual y en la funcionalidad y calidad de los espermatozoides [21], lo que incrementa la alarma mundial de lucha y atención frente a uno de los trastornos de salud más comunes y costosos para los sistemas de salud.

Cáncer de próstata

La próstata es una de las glándulas accesorias del aparato reproductivo masculino que se comunica directamente con la uretra y cuya función es la secreción de un fluido ácido conformado por enzimas como la fosfatasa ácida, el ácido cítrico y las enzimas proteolíticas, que componen el 20 % al 30 % del volumen total del semen [22]. El cáncer de próstata es la neoplasia maligna más común en los hombres y una de las principales causas de muerte por cáncer en la población masculina; es considerada una enfermedad multifactorial en la que participan elementos como la historia familiar, la raza y la dieta, y es originada por el crecimiento clonal de una célula epitelial de la glándula con alteración de su genoma [23].

La relación entre el cáncer de próstata y la alteración de la calidad seminal es también controversial [6,7,10]. Williams y colaboradores, analizaron los parámetros seminales en pacientes con cáncer (testicular, próstata, leucemia, linfoma de Hodgkin, sarcoma) antes de iniciar el tratamiento antineoplásico, y encontraron los parámetros de volumen, concentración y movilidad progresiva espermática dentro de los rangos normales [7]. Recientemente, se encontró que el semen de los pacientes con cáncer de próstata tenían una mayor calidad espermática respecto a pacientes con otros tipos de cáncer (testicular, cerebral, linfocítico, linfoma de Hodgkin, leucemia mieloide, leucemia linfocítica, sarcoma), y sin diferencias estadísticamente significativas con los controles sanos [10]. Además, en 1998, en un estudio de 112 muestras de semen de hombres con cáncer, diferente al de próstata, que fueron sometidos a quimioterapia, se demostró disminución en la movilidad y concentración de espermatozoides en relación con los pacientes sin tratamiento [6].

Los tratamientos para el cáncer representan el factor desencadenante del daño en las células espermáticas, incluso se ha descrito que en pacientes sometidos a radioterapias, tras padecer cáncer de próstata, el porcentaje de daño en el ADN espermático es mayor que en individuos sanos fértiles o sanos infértiles [24]. Además, la radiación tiene un efecto directo sobre la espermatogénesis, que produce disfunción de las células de Leydig y por tanto, una marcada disminución de la concentración de testosterona en suero durante el tratamiento [25]. Finalmente, la extracción de la próstata (prostatectomía) y las glándulas seminales puede afectar la eyaculación debido a la disminución considerable del volumen seminal [26].

Obesidad

La obesidad es una condición médica en la que la acumulación de grasa corporal y tejido adiposo blando es considerado un factor de riesgo para numerosas enfermedades crónicas como: diabetes mellitus, hipertensión arterial y enfermedad cardiovascular, y en general se ha considerado que produce un pobre estado de salud [27-29]. La forma más simple para medir la obesidad es mediante el índice de masa corporal correspondiente a la relación entre el peso expresado en kilogramos y la talla expresada en centímetros cuadrados. Un índice de masa corporal ≥ 30 o ≥ 25 es considerado como obesidad o sobrepeso, respectivamente [30]. El aumento del peso es influenciado por factores como el estilo de vida sedentario, la dieta alimenticia desfavorable y los componentes genéticos asociados, lo que a su vez afecta la salud física y mental; otros factores como la apnea del sueño, la disfunción erétil y el aumento de la temperatura escrotal en personas obesas han sido relacionados con la infertilidad [31,32].

En el contexto reproductivo, se ha relacionado la obesidad con problemas en la fertilidad femenina [33-35], sin embargo, la infertilidad masculina como consecuencia de la obesidad ha sido poco estudiada. El mecanismo global por el cual la obesidad puede tener un efecto negativo aún no se entiende en su totalidad; no obstante, se han propuesto algunos elementos que podrían estar contribuyendo a la reducción del potencial fértil masculino, entre los que se incluyen: i) desregulación hormonal generada por un aumento del tejido adiposo (leptina/aromatasa/inhibina B) [36,37], ii) daño oxidativo generado por un desbalance en el potencial redox homeostático en los espermatozoides [38], iii) alteración del metabolismo y de factores fisiológicos que contribuyen a la capacidad fecundante de un individuo [37,38].

Por otro lado, la exposición a factores ambientales, particularmente a pesticidas y solventes, induce una acumulación de sustancias lipofílicas tóxicas en el tejido graso, las cuales por su similitud a las hormonas esteroideas actúan como interruptores endocrinos que conducen a una alteración del perfil hormonal masculino [39]; estos productos químicos se asocian a una disminución en la producción de espermatozoides y del potencial reproductivo masculino, producto del aumento en la formación de especies reactivas de oxígeno tras su reducción enzimática, lo que promueve un estado de estrés oxidativo testicular, que conlleva a daño de las membranas plasmática y mitocondrial, y del ADN nuclear del espermatozoide, afectándolo funcionalmente y reduciendo su capacidad de fecundar [38].

En cuanto a la relación de los parámetros seminales con la obesidad, se ha reportado reducción en la producción de los espermatozoides en la población de hombres obesos al compararlos con hombres de peso normal, y un efecto negativo sobre la movilidad y la concentración total espermática [9,32,40-42]. Respecto a la morfología, no se ha encontrado una relación directa, sin embargo, el índice de fragmentación del ADN espermático puede verse aumentado en los individuos obesos en relación con los individuos con peso normal [9], lo que sugiere que esta condición puede llegar a comprometer la integridad del material genético del espermatozoide.

Enfermedades autoinmunes

La contribución de la autoinmunidad a los problemas de fertilidad continúa siendo controversial, aun así, existen diferentes enfermedades de origen autoinmune como el síndrome

antifosfolípido y el lupus eritematoso sistémico que se consideran pueden afectar distintos aspectos de la fertilidad, desde fallas ováricas o testiculares hasta anomalías en la implantación y pérdida gestacional [43]. Aunque no existen estudios clínicos ni información detallada sobre el mecanismo de acción, el aumento progresivo de investigaciones en el tema ha permitido conocer algunas de las consecuencias que tienen el síndrome antifosfolípido y el lupus eritematoso sistémico en la fertilidad masculina, y su asociación con alteraciones morfo-fisiológicas, endocrinas y seminales [44].

Soares y colaboradores, al analizar las características seminales de 35 hombres con lupus eritematoso sistémico encontraron alteraciones en la concentración, la movilidad y la morfología espermática asociadas con una reducción en el volumen testicular [45], lo que confirma las irregularidades en los parámetros seminales encontradas por Silva y colaboradores en un grupo de cuatro jóvenes con lupus eritematoso sistémico [46]. Vecchi y colaboradores, en 2011, demostraron que además de las alteraciones espermáticas, existen irregularidades morfo-fisiológicas en la longitud y circunferencia del pene, una marcada disminución del volumen testicular y de los niveles de testosterona, y elevación de los niveles de la hormona folículo estimulante y la hormona luteinizante en los hombres con lupus eritematoso sistémico [47].

En Brasil, en 2012, se estudió por primera vez las irregularidades en la función sexual de un grupo de hombres con síndrome antifosfolípido primario con episodios previos de trombosis arterial, los cuales a pesar de tener análisis seminales normales, presentaban irregularidades morfo-fisiológicas, y al ser comparados con el grupo de controles sanos, tenían mayor frecuencia de disfunción eréctil asociada particularmente a un valor reducido en la circunferencia peneana [48,49]. Posteriormente, en un grupo de hombres con lupus eritematoso sistémico asociado a síndrome antifosfolípido, encontraron disfunción eréctil y alteraciones en la concentración, la movilidad y la morfología espermática, además de niveles elevados de las hormonas folículo estimulante y luteinizante, tal como había sido reportado en pacientes con lupus eritematoso sistémico únicamente [50].

Por otro lado, la presencia de anticuerpos anti-espermatozoides es considerada una de las causas de infertilidad en los humanos [3] desencadenada por activación del sistema inmune y la subsecuente producción de anticuerpos específicos contra el espermatozoide. En parejas con infertilidad de origen desconocido se debe sospechar la presencia de anticuerpos anti-espermatozoides en las mujeres cuando presentan una prueba poscoital alterada a repetición, que puede ser indicativa de infertilidad inmunológica, y en los hombres que durante un análisis seminal presentan aglutinación de los espermatozoides. Es importante recalcar que la aglutinación espermática no significa necesariamente la presencia de anticuerpos anti-espermatozoides, y que la ausencia de aglutinación no descarta la existencia de auto-anticuerpos (revisado en [51]).

Tanto en hombres como en mujeres, la presencia de anticuerpos anti-espermatozoides interfiere con diferentes etapas del proceso reproductivo, lo que afecta de forma negativa la fertilidad. La producción de este tipo de anticuerpos en el hombre es resultado de la exposición de抗ígenos espermáticos al sistema inmune, por alteración de algunos de los mecanismos inmunoreguladores del testículo, lo que conlleva a la formación de autoanticuerpos dirigidos contra la cabeza, que pueden interferir con la reacción del acrosoma, o dirigidos contra la cola, lo que disminuyen la movilidad espermática; incluso pueden inducir la muerte del es-

permatozoide por activación del sistema del complemento. Esta causa de infertilidad debe ser considerada con el objetivo de proporcionar un adecuado tratamiento en cada pareja afectada (revisado en [51]).

Enfermedades tiroideas

La glándula tiroides produce la tiroxina (T4) y la triyodotironina (T3) que actúan por medio de receptores nucleares para la regulación de la homeostasis termogénica y metabólica del organismo, además de la diferenciación celular [52]. La tercera hormona, la calcitonina, afecta los niveles de calcio en la sangre y su acumulación en los huesos, sin embargo, no es catalogada como una hormona tiroidea *per se* [53]. La producción de las hormonas tiroideas se genera por la secreción de la hormona liberadora de tirotropina desde el hipotálamo, que actúa sobre la adenohipófisis para que libere la hormona estimulante de la tiroides, la cual a su vez estimula a la glándula tiroides para que forme y libere a la circulación las hormonas T3 y T4; ambas hormonas, inhiben la liberación de hormona liberadora de tirotropina en un mecanismo de retroalimentación negativa. La pérdida de este perfecto control induce el desarrollo de dos enfermedades: el hipertiroidismo causado por el aumento de las hormonas tiroideas y el hipotiroidismo por la disminución de estas [54].

La correcta función tiroidea es importante para mantener regulados los mecanismos reproductivos femeninos y masculinos; tanto el aumento como la disminución en los niveles de hormonas tiroideas se han relacionado con cambios en la secreción de prolactina, hormona liberadora de gonadotropinas, esteroides sexuales y desarrollo de infertilidad [55]. Estudios en animales sugieren que las hormonas tiroideas tienen una influencia directa sobre regiones glicosiladas y específicas del epidídimo [56], y que cambios en sus concentraciones causan alteraciones reproductivas en el humano, sin embargo, se ha demostrado que los efectos se revierten luego de un tratamiento que retorne a la persona al estado eutiroideo [55,57].

Hipertiroidismo

El hipertiroidismo está caracterizado por un aumento en la producción de hormonas tiroideas, que en consecuencia genera una aceleración en todos los procesos metabólicos del organismo. La prevalencia en la población general es de aproximadamente el 1 % de los cuales sólo el 50 % son diagnosticados. Entre los signos típicos se encuentran: irritabilidad, ojos saltones, taquicardia, hipertensión; en conexión con la fertilidad femenina: irregularidades menstruales, infertilidad y aborto [55]. En hombres, algunas de las alteraciones sugieren aumento en la globulina de unión a hormonas sexuales que causa aumento de los niveles y retardo en la eliminación de la testosterona, aumento en los niveles de las hormonas luteinizante y folículo estimulante, aumento en las concentraciones de estradiol que disminuye la relación testosterona/estradiol, aparición de ginecomastia, disminución del deseo sexual, retraso en la eyaculación, oligospermia, disminución de la movilidad y concentración espermática, alteraciones en la morfología del espermatozoide y disfunción eréctil. Se recomienda el tratamiento con yodo radioactivo, al cual no se le han atribuido efectos significativos sobre la reproducción, a pesar de ser catalogado como mutagénico [57].

Respecto a la función eréctil, aún no son claros los mecanismos mediante los cuales la concentración de hormonas tiroideas puede afectarla; se cree que los síntomas asociados con el hipertiroidismo y cambios en el estado de ánimo como depresión e irritabilidad pueden contribuir a la disfunción sexual, sin embargo, no se ha establecido asociación entre el hipertiroidismo y problemas siquáticos, lo que sugiere que la asociación no es generada por cambios en el estado de ánimo [58]. Corona y colaboradores, sugieren que se debe buscar la presencia de la disfunción eréctil en todo paciente con hipertiroidismo, aunque no se recomienda evaluar la función tiroidea de forma rutinaria en pacientes con disfunción eréctil, pues aún no es claro su valor diagnóstico en este tipo de pacientes [57,58].

Hipotiroidismo

El hipotiroidismo es menos común en hombres que en mujeres; se caracteriza por una disminución en la producción de hormonas tiroideas que enlentece todos los procesos metabólicos, termogénicos y de regulación celular del organismo, y cuya sintomatología incluye ansiedad, depresión, cambios en el estado de ánimo y la función cognitiva, entre otros [59]. La reproducción masculina en el hipotiroidismo se ha asociado a reducción en los niveles séricos de la globulina de unión a hormonas sexuales y de la concentración total de la testosterona, con un aumento concomitante en los niveles séricos de prolactina y en las anomalías morfológicas en los espermatozoides, sin efecto sobre los recuentos espermáticos; además, se ha asociado con la aparición de alteraciones histológicas en biopsias testiculares y atrofia testicular, perdida de la libido e impotencia; efectos que se revierten cuando se instaura la terapia con levotiroxina [57].

Kumar y colaboradores demostraron en pacientes con hipotiroidismo subclínico reducción en los niveles séricos de progesterona y testosterona, con un aumento en los niveles séricos de prolactina y sin cambios en las hormonas luteinizante y folículo estimulante, al compararlos con individuos eutiroideos [59]. Los niveles normales de estas dos gonadotropinas en pacientes hipotiroides sugieren que no hay efecto sobre las células de Leydig sino a nivel del hipotálamo, de la pituitaria, o de ambos [57]. Estudios en ratas han demostrado que las hormonas tiroideas potencian la diferenciación y proliferación de las células de Sertoli [60], y que durante el estado hipotiroido se evidencian cambios histológicos con acumulación de células germinales en los testículos consistente con la disminución en el diámetro del lumen del túbulos seminífero [61].

Hipertensión

La hipertensión arterial es definida como la elevación mantenida de la presión arterial por encima de los límites normales, con una presión sistólica de 140 mmHg o superior y una diastólica de 90 mmHg o superior, en personas no tratadas con fármacos antihipertensivos [62]. Esta enfermedad se ha caracterizado por la existencia de una disfunción endotelial con ruptura del equilibrio entre los factores relajantes del vaso sanguíneo como el óxido nítrico, el factor hiperpolarizante del endotelio y los factores vasoconstrictores (principalmente endotelinas) [63].

En hombres hipertensos se ha observado disminución en los parámetros seminales respecto a hombres normotensos [64]; las terapias antihipertensivas se han relacionado con alteraciones en la disfunción eréctil e infertilidad, y los antagonistas de los receptores de angiotensina II con disminución de la movilidad espermática [65]. Estudios en ratas demostraron que la infusión crónica de angiotensina II provoca hipertensión, lo cual se correlaciona con el incremento de la actividad de la NADPH oxidasa en la generación de especies reactivas de oxígeno, las cuales interactúan con el óxido nítrico y conllevan a un estado de estrés oxidativo [66].

Por otro lado, la hipertensión arterial es una causa de hemospermia, especialmente en casos de presión arterial alta [67,68], que puede deberse a la ruptura de algún capilar o vaso pequeño en las vesículas seminales, en la próstata o en los testículos, generado por la alta presión constante que sufren estos vasos sanguíneos cuando la hipertensión no es controlada; esto genera gran ansiedad y preocupación en los pacientes y es motivo de consulta rápida, generalmente después del primer o segundo episodio de hemospermia [69,70].

Sedentarismo

El acelerado desarrollo de tecnologías que facilitan las actividades cotidianas y el desempeño en el lugar de trabajo como los computadores y los teléfonos celulares, así como las diseñadas para el esparcimiento como la televisión a control remoto, los juegos de video, los dispositivos portátiles para escuchar música; los cambios en los sistemas de transporte y la conectividad dentro y entre las ciudades, y las ocupaciones laborales actuales en las que gran parte del tiempo de labores se está sentado, pueden estar relacionados con el incremento de una conducta sedentaria [71].

El sedentarismo es uno de los factores que contribuyen al aumento de la prevalencia de la obesidad a nivel mundial, la cual ha sido reconocida como causa de infertilidad [72], como se describió en un apartado anterior. De igual forma, diferentes estudios han establecido la relación del sedentarismo con la disminución de la calidad espermática [73-77], debido a un aumento de la temperatura escrotal durante períodos continuos de inactividad, que induce fallas en la espermatogénesis y en consecuencia el incremento de las anomalías morfológicas y disminución de la movilidad y los recuentos espermáticos [73,74,76-78]. La temperatura escrotal es un aspecto importante en el desarrollo de los gametos masculinos en los mamíferos, de hecho, la exteriorización de los testículos en el escroto es una característica única de este grupo de animales atribuible a un evento evolutivo relacionado con el mantenimiento de un ambiente local ideal para la producción, maduración y almacenamiento de las células espermáticas, a unos grados levemente por debajo de la temperatura corporal [78,79].

Generalmente se asume que las altas temperaturas a nivel testicular, asociadas a sedentarismo, aumentan la producción de especies reactivas de oxígeno que reaccionan con componentes lipídicos de la membrana celular de los espermatozoides y causan lipoperoxidación, la cual causa daño de la membrana mitocondrial de los espermatozoides y las células germinales, desencadena cascadas de señalización involucradas en la apoptosis y aumenta las tasas de daño oxidativo y fragmentación en el ADN que favorece el aumento de alteraciones genéticas en el espermatozoides maduro [79-81]. Vaamonde y colaboradores, demostraron que las personas que practican deporte o actividad física moderada, presentan una mayor calidad

espermática, específicamente en parámetros seminales como movilidad y morfología normal, en comparación con las personas sedentarias [77].

Infecciones virales

El semen es susceptible de ser infectado por microorganismos como hongos, bacterias, parásitos y virus, los cuales encuentran en el plasma seminal las condiciones óptimas para su supervivencia [82]. Entre estos microorganismos, los virus de transmisión sexual son de gran importancia, no solo por el incremento como agentes causales de infecciones y enfermedades desconocidas, asintomáticas y de difícil tratamiento [83], sino porque podrían ser almacenados, transportados y transmitidos por contacto sexual a la pareja y a sus descendientes [84]. En los testículos se encuentra la barrera hematotesticular, formada por las células de Sertoli, que aísla a las células espermáticas del sistema inmunológico [85], razón por lo que se considera un santuario inmunológico en teoría impermeable, sin embargo, en caso de ser penetrada por un virus, por ejemplo el virus de la inmunodeficiencia humana, permite que permanezca activo o en estado de latencia [86].

Las terapias antirretrovirales para los individuos positivos para el virus de la inmunodeficiencia humana han mejorado la calidad de vida de los pacientes, muchos de estos en edad reproductiva y con la intención y el deseo de procrear; ésta situación debe ser manejada con mucho cuidado debido a la posibilidad de infección de la pareja o el hijo [84]. Diferentes estudios realizados para demostrar la posible interacción del virus de la inmunodeficiencia humana con los espermatozoides humanos [87-90] y el efecto negativo que puede tener esta interacción en la fertilidad masculina, han encontrado alteración de los parámetros espermáticos, principalmente en la movilidad y la morfología, en hombres infectados con el virus de la inmunodeficiencia humana en comparación con hombres negativos para la infección [89,91]. Por otro lado, el genoma del virus ha sido detectado en el 90 % de las biopsias testiculares de individuos infectados, cuyos tejidos presentan una marcada atrofia, fibrosis y detenimiento de la espermatogénesis asociado a la infección de la espermatogonia [92]. Además, se ha observado que tras la terapia antirretroviral mejoran los parámetros seminales de morfología normal en pacientes con infección tardía (≤ 200 células CD4/mm³), de movilidad en los pacientes con infección temprana (> 200 células CD4/mm³) y la viabilidad espermática en ambos grupos [93], lo que explica la disminución en la calidad de los parámetros seminales causada por la infección con el virus.

El citomegalovirus y el virus del papiloma humano-6, a pesar de ser detectados en semen, no se han asociado con alteraciones en los parámetros seminales, contrario al virus herpes humano 1 y 2 que se ha relacionado con reducción en la concentración y movilidad espermática, y anomalías en la próstata y epidídimo [94]. Por otra parte, en hombres infectados con el virus de la hepatitis C se ha encontrado disminución en el volumen seminal y la concentración, viabilidad y movilidad espermática, un aumento en la morfología anormal, además de disminución en los niveles de testosterona al compararlos con hombres negativos para la infección [95,96]. En los hombres infectados con este virus y además con el de la hepatitis B, se evidencia disminución en la concentración, movilidad y morfología normal de los espermatozoides, respecto a los controles sanos [96]; además en cromosomas de espermatozoides de pacientes con hepatitis crónica se han detectado secuencias de ADN del virus de la hepatitis B, lo que

sugiere que este virus puede atravesar la barrera hematotesticular, integrarse al genoma de los espermatozoides humanos y ser transferido de forma vertical a las células germinales de la próxima generación [97].

Conclusión

Varios autores han afirmado la disminución del potencial reproductivo a una tasa de descenso importante en los últimos años [98,99], en contraste del aumento de algunos trastornos clínicos y estilos de vida no saludables. Teniendo en cuenta los efectos sobre la calidad espermática y el potencial fecundante descritos en esta revisión y resumidos en la figura 1, estas condiciones de base deben ser consideradas como posibles factores de riesgo de la infertilidad masculina.

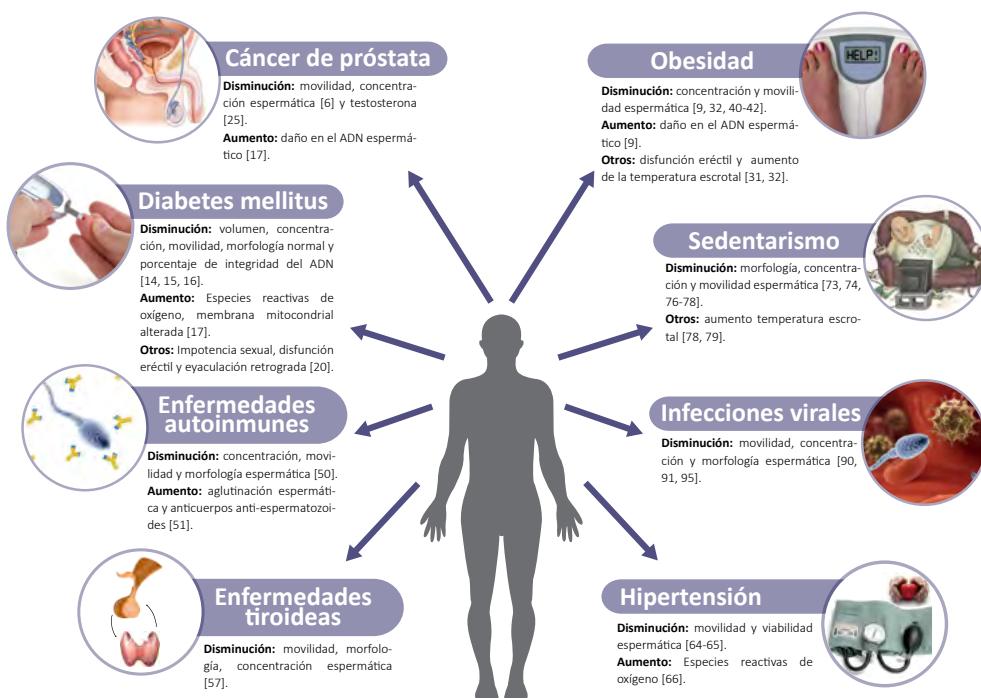


Figura 1. Infertilidad masculina y su relación con algunas condiciones médicas.

Agradecimientos

A la Estrategia de Sostenibilidad 2013/2014 de la Universidad de Antioquia. Luisa Ospina Medina y Jenniffer Puerta Suarez son Jóvenes Investigadoras de Colciencias convocatorias 566 de 2012 y 617 de 2013.

Bibliografía

1. **World Health Organization.** Infertility definitions and terminology. Clinical definitions. <http://www.who.int/reproductivehealth/topics/infertility/definitions/en/>.
2. **Brugo-Olmedo S, Chillik C, Kopelman S.** Definición y causas de la Infertilidad. Revista colombiana de obstetricia y ginecología 2003; 54: 221-248.
3. **Jungwirth A, Diemer T, Dohle GR, Giwercman A, Kopa Z, Krausz C, et al.** 2013. Guidelines on Male Infertility. http://www.uroweb.org/gls/pdf/15_Male_Infertility_LR%20II.pdf.
4. **Barazani Y, Katz BF, Nagler HM, Stember DS.** Lifestyle, environment, and male reproductive health. Urol Clin North Am 2014; 41: 55-66.
5. **Wise LA, Cramer DW, Hornstein MD, Ashby RK, Missmer SA.** Physical activity and semen quality among men attending an infertility clinic. Fertil Steril 2011; 95: 1025-1030.
6. **Lass A, Akagbosu F, Abusheikh N, Hassouneh M, Blayney M, Avery S, et al.** A programme of semen cryopreservation for patients with malignant disease in a tertiary infertility centre: lessons from 8 years' experience. Hum Reprod 1998; 13: 3256-3261.
7. **Williams DH, Karpman E, Sander JC, Spiess PE, Pisters LL, Lipshultz LI.** Pretreatment semen parameters in men with cancer. J Urol 2009; 181: 736-740.
8. **Hamilton BE, Ventura SJ.** Fertility and abortion rates in the United States, 1960-2002. Int J Androl 2006; 29: 34-45.
9. **Chavarro JE, Toth TL, Wright DL, Meeker JD, Hauser R.** Body mass index in relation to semen quality, sperm DNA integrity and serum reproductive hormone levels among men attending an infertility clinic. Fertility and Sterility 2010; 93: 2222.
10. **Hotaling JM, Lopushnyan NA, Davenport M, Christensen H, Pagel ER, Muller CH, et al.** Raw and test-thaw semen parameters after cryopreservation among men with newly diagnosed cancer. Fertil Steril 2013; 99: 464-469.
11. **Alwan A, World Health Organization.** 2011. Global status report on noncommunicable diseases 2010.
12. **American Diabetes Association.** Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Diabetes Care 2006; 29: 543-548.
13. **Verit A, Verit FF, Oncel H, Ciftci H.** Is there any effect of insulin resistance on male reproductive system? Arch Ital Urol Androl 2014; 86: 5-8.
14. **Bhattacharya SM, Ghosh M, Nandi N.** Diabetes mellitus and abnormalities in semen analysis. J Obstet Gynaecol Res 2014; 40: 167-171.
15. **Rama Raju GA, Jaya Prakash G, Murali Krishna K, Madan K, Siva Narayana T, Ravi Krishna CH.** Noninsulin-dependent diabetes mellitus: effects on sperm morphological and functional characteristics, nuclear DNA integrity and outcome of assisted reproductive technique. Andrologia 2012; 44 Suppl 1: 490-498.
16. **Bartak V.** Sperm quality in adult diabetic men. Int J Fertil 1979; 24: 226-232.
17. **Roessner C, Paasch U, Kratzsch J, Glander HJ, Grunewald S.** Sperm apoptosis signalling in diabetic men. Reprod Biomed Online 2012; 25: 292-299.
18. **Davis JR.** Metabolic aspects of spermatogenesis. Biol Reprod 1969; 1: Suppl 1:93-118.
19. **Rato L, Alves MG, Socorro S, Duarte AI, Cavaco JE, Oliveira PF.** Metabolic regulation is important for spermatogenesis. Nat Rev Urol 2012; 9: 330-338.
20. **National Diabetes Information Clearinghouse.** 2008. Sexual and Urologic Problems of Diabetes. http://diabetes.niddk.nih.gov/dm/pubs/sup/sup_508.pdf.
21. **Alves MG, Martins AD, Rato L, Moreira PI, Socorro S, Oliveira PF.** Molecular mechanisms beyond glucose transport in diabetes-related male infertility. Biochim Biophys Acta 2013; 1832: 626-635.
22. **Strasinger S, Di Lorenzo M.** Análisis de ori-

- na y de los líquidos corporales Editorial Médica Panamericana, . 2010.
23. Álvarez-Blanco M, Escudero-de los Ríos P, Hernández-Toríz N. Cáncer de próstata. Rev Mex Urol 2008; 68: 250-259.
 24. Singh DK, Hersey K, Perlis N, Crook J, Jarvi K, Fleshner N. The effect of radiation on semen quality and fertility in men treated with brachytherapy for early stage prostate cancer. J Urol 2012; 187: 987-989.
 25. Mydlo JH, Lebed B. Does brachytherapy of the prostate affect sperm quality and/or fertility in younger men? Scand J Urol Nephrol 2004; 38: 221-224.
 26. American Cancer Society. 2011. Ejaculation and Prostate Cancer Treatment. . <http://www.cancer.org/treatment/treatmentsandsideeffects/physicalsideeffects/sexual-sideeffectsinmen/sexualityfortheman/sexuality-for-men-with-cancer-ejaculation-and-treatment>.
 27. Sowers JR. Obesity as a cardiovascular risk factor. American Journal of Medicine 2003; 115: 37-41.
 28. Mokdad AH, Ford ES, Bowman BA, Dietz WH, Vinicor F, Bales VS, et al. Prevalence of obesity, diabetes, and obesity-related health risk factors, 2001. JAMA 2003; 289: 76-79.
 29. Haslam DW, James WP. Obesity. Lancet 2005; 366: 1197-1209.
 30. Oliveros E, Somers VK, Sochor O, Goel K, Lopez-Jimenez F. The concept of normal weight obesity. Prog Cardiovasc Dis 2014; 56: 426-433.
 31. Hammoud AO, Gibson M, Peterson CM, Meikle AW, Carrell DT. Impact of male obesity on infertility: a critical review of the current literature. Fertil Steril 2008; 90: 897-904.
 32. Hammoud AO, Wilde N, Gibson M, Parks A, Carrell DT, Meikle AW. Male obesity and alteration in sperm parameters. Fertil Steril 2008; 90: 2222-2225.
 33. Zain MM, Norman RJ. Impact of obesity on female fertility and fertility treatment. Womens Health (Lond Engl) 2008; 4: 183-194.
 34. Gosman GG, Katcher HI, Legro RS. Obesity and the role of gut and adipose hormones in female reproduction. Hum Reprod Update 2006; 12: 585-601.
 35. Al-Azem M, Omu FE, Omu AE. The effect of obesity on the outcome of infertility management in women with polycystic ovary syndrome. Arch Gynecol Obstet 2004; 270: 205-210.
 36. Hammoud AO, Gibson M, Peterson CM, Hamilton BD, Carrell DT. Obesity and male reproductive potential. Journal of Andrology 2006; 27: 619-626.
 37. Pasquali R. Obesity and androgens: facts and perspectives. Fertility and Sterility 2006; 85: 1319-1340.
 38. Gharagozloo P, Aitken RJ. The role of sperm oxidative stress in male infertility and the significance of oral antioxidant therapy. Hum Reprod 2011; 26: 1628-1640.
 39. Oliva A, Spira A, Multigner L. Contribution of environmental factors to the risk of male infertility. Hum Reprod 2001; 16: 1768-1776.
 40. Stewart TM, Liu DY, Garrett C, Jorgensen N, Brown EH, Baker HWG. Associations between andrological measures, hormones and semen quality in fertile Australian men: inverse relationship between obesity and sperm output. Human Reproduction 2009; 24: 1561-1568.
 41. Aggerholm AS, Thulstrup AM, Toft G, Ram-lau-Hansen CH, Bonde JP. Is overweight a risk factor for reduced semen quality and altered serum sex hormone profile? Fertil Steril 2008; 90: 619-626.
 42. Paasch U, Grunewald S, Kratzsch J, Glander HJ. Obesity and age affect male fertility potential. Fertil Steril 2010; 94: 2898-2901.
 43. Carp HJ, Selmi C, Shoenfeld Y. The autoimmune bases of infertility and pregnancy loss. J Autoimmun 2012; 38: J266-274.
 44. Silva CA, Bonfá E, Ferreira-Borba E, Presto Braga A, Ferreira Soares PM, Pantoja de Moraes AJ, et al. Reproductive health in male systemic lupus erythematosus. Revista Brasileira de Reumatologia 2009; 49: 207-222.
 45. Soares PM, Borba EF, Bonfá E, Hallak J, Correa AL, Silva CA. Gonad evaluation in male systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum 2007; 56: 2352-2361.

46. Silva CA, Hallak J, Pasqualotto FF, Barba MF, Saito MI, Kiss MH. Gonadal function in male adolescents and young males with juvenile onset systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2002; 29: 2000-2005.
47. Vecchi AP, Borba EF, Bonfa E, Cocuzza M, Pieri P, Kim CA, et al. Penile anthropometry in systemic lupus erythematosus patients. *Lupus* 2011; 20: 512-518.
48. Rabelo-Junior CN, Freire de Carvalho J, Lopes Gallinaro A, Bonfa E, Cocuzza M, Saito O, et al. Primary antiphospholipid syndrome: morphofunctional penile abnormalities with normal sperm analysis. *Lupus* 2012; 21: 251-256.
49. Lopes Gallinaro A, Silva CA, Rabelo CN, Jr., Correia Caleiro MT, de Carvalho JF. Moderate/severe erectile dysfunction in patients with antiphospholipid syndrome. *Lupus* 2012; 21: 319-323.
50. Rabelo-Junior CN, Bonfa E, Carvalho JF, Cocuzza M, Saito O, Abdo CH, et al. Penile alterations with severe sperm abnormalities in antiphospholipid syndrome associated with systemic lupus erythematosus. *Clin Rheumatol* 2013; 32: 109-113.
51. Restrepo B, Cardona Maya W. Antisperm antibodies and fertility association. *Actas Urológicas Españolas* 2013; 37 (9): 571-578.
52. Orrego C. Fundamentos de medicina. Endocrinología. CIB 2012: 39-115.
53. National Endocrine and Metabolic Diseases Information Service. 2013. Hypothyroidism.
54. Jameson JL, Harrison A. Principios de medicina interna 17 ed. McGraw-Hill interamericana 2009.
55. Dittrich R, Beckmann MW, Oppelt PG, Hoffmann I, Lotz L, Kuwert T, et al. Thyroid hormone receptors and reproduction. *J Reprod Immunol* 2011; 90: 58-66.
56. Maran RR, Priyadarsini D, Udhayakumar RC, Arunakaran J, Aruldas MM. Differential effect of hyperthyroidism on rat epididymal glycosidases. *Int J Androl* 2001; 24: 206-215.
57. Krassas GE, Poppe K, Glinoer D. Thyroid function and human reproductive health. *Endocr Rev* 2010; 31: 702-755.
58. Corona G, Wu FC, Forti G, Lee DM, O'Conor DB, O'Neill TW, et al. Thyroid hormones and male sexual function. *Int J Androl* 2012; 35: 668-679.
59. Kumar A, Chaturvedi PK, Mohanty BP. Hypoandrogenaemia is associated with subclinical hypothyroidism in men. *Int J Androl* 2007; 30: 14-20.
60. Van Haaster LH, De Jong FH, Docter R, De Rooij DG. The effect of hypothyroidism on Sertoli cell proliferation and differentiation and hormone levels during testicular development in the rat. *Endocrinology* 1992; 131: 1574-1576.
61. Sahoo DK, Roy A, Bhanja S, Chainy GB. Hypothyroidism impairs antioxidant defence system and testicular physiology during development and maturation. *Gen Comp Endocrinol* 2008; 156: 63-70.
62. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL, Jr., et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA* 2003; 289: 2560-2572.
63. Oparil S, Zaman MA, Calhoun DA. Pathogenesis of hypertension. *Ann Intern Med* 2003; 139: 761-776.
64. Muciaccia B, Pensini S, Culasso F, Padula F, Paoli D, Gandini L, et al. Higher clusterin immunolabeling and sperm DNA damage levels in hypertensive men compared with controls. *Hum Reprod* 2012; 27: 2267-2276.
65. Vinson GP, Puddefoot JR, Ho MM, Barker S, Mehta J, Saridogan E, et al. Type 1 angiotensin II receptors in rat and human sperm. *J Endocrinol* 1995; 144: 369-378.
66. Rajagopalan S, Kurz S, Munzel T, Tarpey M, Freeman BA, Griendling KK, et al. Angiotensin II-mediated hypertension in the rat increases vascular superoxide production via membrane NADH/NADPH oxidase activation. Contribution to alterations of vasomotor tone. *J Clin Invest* 1996; 97: 1916-1923.
67. Schaeffer EM, Epstein JI, Walsh PC. Amyloidosis of the seminal vesicle and hematospermia. *J Urol* 2004; 171: 2382.
68. Furuya S, Masumori N, Furuya R, Tsukamoto

- to T, Isomura H, Tamakawa M.** Characterization of localized seminal vesicle amyloidosis causing hematospermia: an analysis using immunohistochemistry and magnetic resonance imaging. *J Urol* 2005; 173: 1273-1277.
69. **Bhaduri S, Riley VC.** Haematospermia associated with malignant hypertension. *Sex Transm Infect* 1999; 75: 200.
70. **Uribe JF, Ríos JFG.** Actualización en hematospermia. *Urología colombiana* 2009; 18: 6.
71. **Brownson RC, Boehmer TK, Luke DA.** Declining rates of physical activity in the United States: what are the contributors? *Annu Rev Public Health* 2005; 26: 421-443.
72. **Kumar S, Kumari A, Murarka S.** Lifestyle factors in deteriorating male reproductive health. *Indian J Exp Biol* 2009; 47: 615-624.
73. **Sharpe RM.** Lifestyle and environmental contribution to male infertility. *Br Med Bull* 2000; 56: 630-642.
74. **Magnusdottir EV, Thorsteinsson T, Thorsteinsdottir S, Heimisdottir M, Olafsdottir K.** Persistent organochlorines, sedentary occupation, obesity and human male subfertility. *Hum Reprod* 2005; 20: 208-215.
75. **Sharpe RM.** Environment, lifestyle and male infertility. *Baillieres Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2000; 14: 489-503.
76. **Agarwal A, Desai NR, Ruffoli R, Carpi A.** Lifestyle and testicular dysfunction: a brief update. *Biomed Pharmacother* 2008; 62: 550-553.
77. **Vaamonde D, Da Silva-Grigoletto ME, García-Manso JM, Barrera N, Vaamonde-Lemos R.** Physically active men show better semen parameters and hormone values than sedentary men. *Eur J Appl Physiol* 2012; 112: 3267-3273.
78. **Koskelo R, Zaproudina N, Vuorikari K.** High scrotal temperatures and chairs in the pathophysiology of poor semen quality. *Pathophysiology* 2005; 11: 221-224.
79. **Ivell R.** Lifestyle impact and the biology of the human scrotum. *Reprod Biol Endocrinol* 2007; 5: 15.
80. **Santiso R, Tamayo M, Gosalvez J, Johnston S, Marino A, Fernandez C, et al.** DNA frag-
- mentation dynamics allows the assessment of cryptic sperm damage in human: evaluation of exposure to ionizing radiation, hyperthermia, acidic pH and nitric oxide. *Mutat Res* 2012; 734: 41-49.
81. **Gaskins AJ, Mendiola J, Afeiche M, Jorgensen N, Swan SH, Chavarro JE.** Physical activity and television watching in relation to semen quality in young men. *Br J Sports Med* 2013.
82. **Rodríguez Pendás BV, Santana Pérez F.** Infecciones de transmisión sexual, calidad del semen e infertilidad. *Revista Cubana de Endocrinología* 2008; 19: 0-0.
83. **Dejucq N, Jegou B.** Viruses in the mammalian male genital tract and their effects on the reproductive system. *Microbiology and Molecular Biology Reviews* 2001; 65: 208-+.
84. **Zea-Mazo JW, Negrette-Mejía YA, Cardona-Mayá W.** Virus of Sexual transmission: Semen and virus relationship. *Actas Urol Esp* 2010; 34: 845-853.
85. **Risbridger GP, Taylor RA.** Physiology of the Male Accessory Sex Structures: The Prostate Gland, Seminal Vesicles, and Bulbourethral Glands. In: Jimmy DN, Ph.D, Tony MP, Ph.D, Donald WP, Ph.D, et al., eds. Knobil and Neill's Physiology of Reproduction (Third Edition). St Louis: Academic Press; 2006: 1149-1172.
86. **Lowe SH, Sankatsing SU, Repping S, vander Veen F, Reiss P, Lange JM, et al.** Is the male genital tract really a sanctuary site for HIV? Arguments that it is not. *Aids* 2004; 18: 1353-1362.
87. **Cardona Maya W, Rugeles MT, Cadavid AP.** Interacción entre espermatozoides humanos y el virus de la inmunodeficiencia humana. *Actas Urol Esp* 2009; 33: 223-226.
88. **Cardona-Mayá W, Lopez-Herrera A, Velilla-Hernandez P, Rugeles MT, Cadavid AP.** The role of mannose receptor on HIV-1 entry into human spermatozoa. *Am J Reprod Immunol* 2006; 55: 241-245.
89. **European Association of Urology Cardona-Mayá W, Velilla P, Montoya CJ, Cadavid A, Rugeles MT.** Presence of HIV-1 DNA in spermatozoa from HIV-positive patients: changes in the semen parameters. *Curr HIV*

- Res 2009; 7: 418-424.
90. Cardona-Mayo W, Velilla PA, Montoya CJ, Cadavid A, Rugeles MT. In vitro human immunodeficiency virus and sperm cell interaction mediated by the mannose receptor. J Reprod Immunol 2011; 92: 1-7.
 91. van Leeuwen E, Cornelissen M, de Vries JW, Lowe SH, Jurriaans S, Repping S, et al. Semen parameters of a semen donor before and after infection with human immunodeficiency virus type 1: case report. Hum Reprod 2004; 19: 2845-2848.
 92. Nuovo GJ, Becker J, Simsir A, Margiotta M, Khalife G, Shevchuk M. Hiv-1 Nucleic-Acids Localize to the Spermatogonia and Their Progeny - a Study by Polymerase Chain-Reaction in-Situ Hybridization. American Journal of Pathology 1994; 144: 1142-1148.
 93. Robbins WA, Witt KL, Haseman JK, Dunson DB, Troiani L, Cohen MS, et al. Antiretroviral therapy effects on genetic and morphologic end points in lymphocytes and sperm of men with human immunodeficiency virus infection. J Infect Dis 2001; 184: 127-135.
 94. Bezold G, Politch JA, Kiviat NB, Kuypers JM, Wolff H, Anderson DJ. Prevalence of sexually transmissible pathogens in semen from asymptomatic male infertility patients with and without leukocytospermia. Fertil Steril 2007; 87: 1087-1097.
 95. Hofny ER, Ali ME, Taha EA, Nafeh HM, Sayed DS, Abdel-Azeem HG, et al. Semen and hormonal parameters in men with chronic hepatitis C infection. Fertil Steril 2011; 95: 2557-2559.
 96. Lorusso F, Palmisano M, Chironna M, Vacca M, Masciandaro P, Bassi E, et al. Impact of chronic viral diseases on semen parameters. Andrologia 2010; 42: 121-126.
 97. Huang JM, Huang TH, Qiu HY, Fang XW, Zhuang TG, Qiu JW. Studies on the integration of hepatitis B virus DNA sequence in human sperm chromosomes. Asian J Androl 2002; 4: 209-212.
 98. Carlsen E, Giwercman A, Keiding N, Skakkebaek NE. Evidence for decreasing quality of semen during past 50 years. BMJ 1992; 305: 609-613.
 99. Nieschlag E, Lerchl A. Sperm crisis: what crisis? Asian J Androl 2013; 15: 184-186.



Rio Danubio
Bratislava, Eslovaquia.
Carlos Alberto Lozano M. carlos.lozano@iatm.com.co