



UNIVERSIDAD NACIONAL DE ROSARIO

FACULTAD DE CIENCIAS BIOQUÍMICAS Y FARMACÉUTICAS



Asignatura:

Aspectos Inmunológicos del Proceso Reproductivo

Año: 2020

“Infertilidad causada por infecciones y Enfermedades Autoinmunes”

Alumnos:

Bassetto Aneley

Belluccini Luisina

Brun María Florencia

Garbuglia María Paula

Lamagni Ernesto

Marchetti Antonella

Mout Pablo Santiago

Sabas Sibila

Docente: Adriana Brufman

Temario

- Infecciones y su impacto en la fertilidad
- Infecciones parasitarias involucrados en la infertilidad
- Bacterias involucradas en la infertilidad: causantes de ETS
- Virus involucrados en la infertilidad
- Introducción sobre enfermedades autoinmunes
- Enfermedades autoinmunes involucradas en la infertilidad

Infecciones y su impacto en la fertilidad

La infertilidad masculina es considerada una condición multifactorial en la cual influye el estilo de vida, los factores genéticos, ambientales, ocupacionales, metabólicos, infecciosos, presencia de varicocele, entre otros. Las infecciones del tracto genitourinario representan aproximadamente un 15% de los casos de infertilidad. Estas pueden afectar diferentes sitios del tracto reproductor masculino como testículos, epidídimo, glándulas accesorias e incluso uretra. El semen, por su parte, es susceptible de ser infectado por varios microorganismos, como bacterias, virus y protozoos, los cuales encuentran en el plasma seminal las condiciones óptimas para su supervivencia. El semen contiene una heterogeneidad de componentes: A) fracción celular: células espermáticas, leucocitos y células epiteliales, y B) fracción plasmática. Los espermatozoides pueden infectarse en el epidídimo, conducto deferente o uretra. Los microorganismos pueden estar presentes en el semen y asociarse con espermatozoides y/o otras células presentes en el líquido seminal como leucocitos, células epiteliales, glóbulos rojos, etc., especialmente cuando existe algún tipo de inflamación o trauma de las glándulas sexuales accesorias (próstata, vesícula seminal, o glándula bulbouretral). El espermograma representa una de las herramientas más importantes para evaluar la fertilidad masculina.

El establecimiento de la infección del tracto genitourinario así como la influencia del microorganismo en la fisiología espermática es dependiente de los mecanismos patogénicos de cada agente etiológico específico, de su concentración, del tiempo de evolución de la infección, del desarrollo de inmunidad protectora contra la infección y de otros factores asociados al hospedero.

Infecciones parasitarias involucradas en la infertilidad

Dentro de las infecciones parasitarias se encuentran implicados una gran variedad de agentes etiológicos, sin embargo aún es controversial el efecto de estos microorganismos sobre los parámetros seminales y aún se realizan numerosos estudios para evaluar su impacto sobre la fertilidad tanto masculina como femenina. Los procesos inflamatorios e infecciosos en el tracto reproductivo masculino influyen en la fertilidad, por lo que se requiere profundizar en el estudio de estos procesos, establecer más y mejores métodos diagnósticos y pautas para el autocuidado que disminuyan la propagación de estos agentes patógenos.

Protozoarios:

→ Trichomonas vaginalis:

Es un parásito flagelado anaerobio que se transmite sexualmente. Su prevalencia es mayor en las mujeres probablemente debido a que en los hombres la infección suele ser asintomática y no buscan tratamiento. Este parásito sobrevive e incluso crece en el fluido seminal.

Sin embargo, hay estudios que indican que el fluido seminal es inhibidor de ciertos factores de patogenicidad de este protozoo, como por ejemplo el zinc en el líquido prostático puede actuar como factor citotóxico, que podría contribuir a las altas tasas de pacientes masculinos asintomáticos.

En pocos casos causa prurito, uretritis, prostatitis, descarga uretral purulenta y otros desórdenes del tracto genital.

La infección en pacientes asintomáticos resulta en un aumento significativo de la viscosidad y deterioro celular, disminución de la movilidad, formas normales y viabilidad, lo que contribuye a que exista riesgo de infertilidad. In vitro se reporta que las proteinasas liberadas por este parásito inhiben la movilidad espermática incluso después de eliminar el microorganismo del medio.

Alteraciones seminales: Oligoastenozoospermia, teratozoospermia, necrozoospermia, hiperviscosidad seminal, aglutinación.

Entre otros síntomas en la mujeres se destacan la presencia de dolor o ardor al orinar, molestias durante o después del acto sexual, secreción vaginal amarillenta, verdosa o espumosa, de olor desagradable, con inflamación de la pared vaginal y cuello del útero, prurito, irritación y malestar abdominal. Además, la infección puede generar la apariencia llamada cérvix en fresa, debido a eritema o enrojecimiento en el cuello del útero.

La tricomoniasis está asociada a adenitis inguinal, piosalpingitis, endometritis, uretritis, vaginitis, cervicitis, enfermedad inflamatoria pélvica (EPI) e infertilidad tubárica. En las mujeres embarazadas, predispone a la ruptura prematura de membranas (debido a la inducción de citocinas proinflamatorias producidas por el sistema inmune al atacar a *T. vaginalis*), lo que lleva a entrar en trabajo de parto pretérmino y a bajo peso al nacer.

El tratamiento actual se basa en los fármacos de la familia de los nitroimidazoles. El metronidazol, que tiene una amplia actividad antimicrobiana, es la droga de elección. Se debe tratar igualmente a los contactos sexuales.

Existen cuatro tipos principales de pruebas de diagnóstico de laboratorio: el estudio microscópico en fresco, la detección antigénica, el cultivo y las pruebas de amplificación de ácidos nucleicos (PAAN).

→ Otros protozoarios:

Toxoplasma gondii: Puede causar infertilidad mediante la producción de anticuerpos antiespermatozoides, o como se ha visto en modelos animales ocasionando hipogonadismo hipogonadotrófico. Provoca también oligoastenozoospermia (se vio en estudios de animales de experimentación), astenozoospermia y

teratozoospermia por colas espermáticas enrolladas y anomalías en las cabezas (sin cabezas, bicéfalos y gotas citoplasmáticas).

Trypanosoma cruzi: Tras una infección con este parásito se produce, disminución de la libido degeneración testicular, hipoespermatogénesis, daños en la lámina propia de los túbulos seminíferos, lo cual puede desencadenar oligozoospermia y astenozoospermia, ésta última observada en animales de experimentación.

Trypanosoma brucei spp: Genera alteración del eje hipotálamo-hipófisis, con hipopituitarismo, que lleva a una disminución en el diámetro de los túbulos seminíferos, grosor de la membrana basal, volumen testicular y deterioro de las células de Leydig (éstos dos últimos hallazgos fueron determinados en animales de experimentación), lo cual da lugar al descenso en el número de células espermatogénicas y la vitalidad espermática.

Plasmodium spp: Este parásito es capaz de disminuir los niveles de testosterona y aumentar los niveles de cortisol, generando oligozoospermia, azoospermia y necrozoospermia.

Leishmania spp: Produce amiloidosis y degeneración testicular, provocando azoospermia hemospermia (presencia de sangre en el semen) y astenozoospermia.

Helmintos:

→ *Schistosoma spp*:

La infertilidad masculina debida la infección por *Schistosoma haematobium*, puede desarrollarse a través de diferentes mecanismos:

1) Testicular, en el que existe un daño directo de tejido testicular por inflamación y formación de granulomas.

2) Post-testicular, debido a obstrucción del sistema ductal genital en cualquier región entre la rete testis y los conductos eyaculadores y/o afección de los órganos sexuales accesorios (próstata, vesículas seminales) por inflamación y formación de granulomas, que provocan una oligozoospermia grave (obstrucción parcial), azoospermia (obstrucción completa) y otros parámetros de semen alterados.

Dentro de las alteraciones seminales se encuentran hemospermia, hipospermia y necrozoospermia.

→ Filarias: Se ha descrito que pueden dañar los testículos y causar infertilidad.

Bacterias involucradas en la infertilidad y otras

Infertilidad por enfermedades bacterianas de transmisión sexual:

Las enfermedades de transmisión sexual pueden provocar problemas de infertilidad tanto en el hombre como en la mujer. Normalmente, la esterilidad causada por las ETS se debe a factores de diversa naturaleza que en conjunto impiden la fecundación y/o el posterior embarazo. Por ejemplo, en las mujeres, infecciones causadas por *C. trachomatis* o *N. gonorrhoeae* pueden ocasionarles una enfermedad inflamatoria pélvica (EIP), que se caracteriza por procesos inflamatorios localizados en la parte alta del aparato genital femenino como las trompas de falopio, los ovarios, el útero, y en ocasiones, otras zonas como los ligamentos. Las EIP son una de las principales causas de infertilidad por factores tubáricos. Por otro lado, las ETS en los hombres pueden provocar inflamación de los testículos (orquitis), la próstata (prostatitis), el epidídimo (epididimitis) y la uretra (uretritis). Como resultado el varón puede presentar una espermatogénesis alterada, obstrucción de las vías seminales, alteración de la movilidad y morfología de los espermatozoides, etc.

Los principales organismos bacterianos causantes de ETS que afectan tanto al hombre como a la mujer incluyen: *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Mycoplasma spp*, *Ureaplasma spp* y *Treponema pallidum*.

Chlamydia trachomatis: Es una bacteria intracelular obligada que afecta tanto a hombres como a mujeres. Es considerada uno de los patógenos de transmisión sexual más prevalentes en el mundo debido a que la mayoría de las infecciones son asintomáticas (75 a 85% en mujeres y de 50 a 90% en hombres), por lo que un gran porcentaje de personas pueden estar infectados sin saberlo. *C. trachomatis* posee un ciclo de crecimiento de dos fases, la primera cuando se encuentra como cuerpo elemental infeccioso (CE) y la segunda, como cuerpo reticulado no infeccioso (CR). Las infecciones causadas por *C. trachomatis* pueden ocasionar daños graves tales como enfermedades pélvicas inflamatorias (EPI), infertilidad tubárica, embarazo ectópico y cervicitis en mujeres; y en hombres, prostatitis, epididimitis y uretritis.

La mayor parte de los estudios in vitro en hombres, buscan esclarecer el efecto que causa la bacteria en el espermatozoide, como se adhiere a él y cómo se propaga por el aparato reproductor femenino y masculino. Gran parte de los estudios en *C. trachomatis* utilizan microscopía electrónica o anticuerpos monoclonales para visualizar la adherencia del patógeno a los espermatozoides humanos, demostrando que *C. trachomatis* puede adherirse tanto a la superficie de la cabeza del espermatozoide como al flagelo o incluso se pueden encontrar en muestras de uretra y orina de primer chorro. Asimismo, el CE de *C. trachomatis* es capaz de penetrar la cabeza del espermatozoide, siendo éste, otro mecanismo de anclaje de la bacteria al espermatozoide. En hombres diagnosticados con prostatitis y *C. trachomatis* positiva, existe una asociación con la disminución de la fertilidad,

considerando la baja concentración de espermatozoides, motilidad espermática, alta fragmentación de ADN, incremento de la reacción acrosómica y morfología anormal en estos pacientes. Estudios in vitro de *C. trachomatis* en co-infección con espermatozoides humanos han evidenciado la prematura pérdida de vitalidad de espermatozoides, esto como respuesta a los lipopolisacáridos presentes en *C. trachomatis* que resultan ser espermicida en comparación a otras formas de lipopolisacáridos. También existen niveles elevados de interleucina 8 (IL-8), lo que hace sugerir a IL-8 como un potencial marcador para infecciones por *C. trachomatis* y una relación entre la infección por este microorganismo y las alteraciones en parámetros de la calidad del semen.

Neisseria gonorrhoeae: La gonorrea es una enfermedad antigua causada por *Neisseria gonorrhoeae* (gonococo) que se transmite casi exclusivamente por contacto sexual. Según las estimaciones de la Organización Mundial de la Salud (OMS), en el 2008 hubo 106 millones de casos nuevos de gonorrea en adultos en todo el mundo. Estas cifras indican que la gonorrea es la infección de transmisión sexual (ITS) bacteriana de mayor prevalencia junto con la producida por *Chlamydia trachomatis* (también 106 millones de casos nuevos). En consecuencia, la gonorrea, sin olvidar sus complicaciones graves, produce una gran morbilidad, acarrea costos económicos sustanciales y sigue siendo una de las principales preocupaciones de salud pública en el mundo. Es extremadamente preocupante que la bacteria haya desarrollado resistencia frente a casi todos los antibióticos existentes para su tratamiento, y se teme que la gonorrea pueda llegar a no tener cura en determinadas circunstancias.

N. gonorrhoeae solo infecta a los seres humanos, coloniza superficies mucosas y es el agente causal de las infecciones del aparato genitourinario inferior: uretritis en los hombres y cervicitis en las mujeres. Produce infección urogenital asintomática en una minoría de hombres, no obstante, es más común (al menos 50%) en las mujeres. La infección del recto (proctitis) y la faringe, generalmente asintomática, puede producirse en ambos sexos dependiendo de los hábitos sexuales, pero es más frecuente en los hombres que mantienen relaciones sexuales con otros hombres. Si pasa desapercibida y no se la trata o si se la trata de forma inadecuada, la infección puede ascender al aparato genital superior y producir una infección gonocócica complicada (por ejemplo, enfermedad pélvica inflamatoria [EPI] y secuelas relacionadas como el embarazo ectópico y la infertilidad) en mujeres y edema peneano y epididimitis en hombres. Se puede producir conjuntivitis en los adultos, pero la infección ocular se presenta, con mayor frecuencia, como oftalmía neonatal en el recién nacido.

Treponema pallidum: La sífilis es una enfermedad crónica de transmisión sexual caracterizada por manifestaciones floridas y largos periodos de latencia. Está causada por *Treponema pallidum* subsp. *pallidum*, un microorganismo fino y de forma espiral. La sífilis venérea suele transmitirse como resultado del contacto sexual con una lesión infecciosa de las mucosas o de la piel erosionada, o bien por vía transplacentaria, de la madre al feto.

La multiplicación bacteriana tiene lugar preferentemente en el punto de inoculación, dando lugar a una úlcera genital primaria tras un periodo de incubación de 9 a 90 días. Sin embargo, la sífilis debe considerarse una enfermedad general, ya que la bacteria causal entra en el torrente sanguíneo poco después de la infección.

La primera manifestación de la enfermedad en los adultos es una mácula pequeña, que se convierte en una pápula que a su vez se ulcera. La úlcera característica (chancro primario) suele ser una lesión única, indolora, que tiene una base limpia y es relativamente avascular. La lesión se encuentra frecuentemente en el surco coronal, en el glande o en el cuerpo del pene en los hombres, y en la vulva, las paredes vaginales o el cuello uterino en las mujeres. Las lesiones extragenitales son raras, pero pueden producirse chancros bucales como resultado de la felación, y frecuentemente se observan lesiones perianales y rectales en hombres que tienen relaciones sexuales con otros hombres o en mujeres que han practicado el coito anal (en ambos casos, adoptando un papel pasivo). Con frecuencia las lesiones primarias son indoloras, por lo que pueden pasar desapercibidas. Si no se instaura tratamiento, la úlcera desaparecerá espontáneamente en 3 a 8 semanas sin dejar cicatriz. En los pacientes que no han recibido tratamiento, el inicio de la sífilis secundaria puede producirse entre 6 semanas y 6 meses después de la infección inicial. El chancro primario todavía puede estar presente cuando aparecen lesiones secundarias clínicamente evidentes. La característica principal de la sífilis secundaria es un exantema cutáneo distribuido uniformemente, no irritante, que puede ser macular, papular o papuloescamoso; a menudo se encuentra en las palmas de las manos y las plantas de los pies. El exantema puede ir acompañado de linfadenopatías generalizadas y fiebre, cefalea y malestar general. En zonas cálidas y húmedas, como la vulva o la región perianal, el exantema puede agrandarse y formar lesiones sobreelevadas, similares a verrugas, denominadas condilomas planos; en superficies mucosas se forman lesiones serpiginosas superficiales de color blanco grisáceo.

Si no se diagnostica la sífilis secundaria y, por tanto, no se la trata, todas las manifestaciones visibles de la enfermedad desaparecen espontáneamente y el paciente pasa a un periodo de latencia que puede durar muchos años. La sífilis latente se divide en dos etapas: la sífilis latente precoz y la sífilis latente tardía; Durante los periodos de latencia de la enfermedad, no hay ninguna lesión cutánea o mucosa de la que se puedan obtener muestras, por lo que el diagnóstico debe basarse en los resultados de las pruebas serológicas y en la ausencia de signos y síntomas de sífilis terciaria. En general se considera que la sífilis terciaria es la etapa destructiva de la enfermedad. Normalmente sus signos y síntomas suelen aparecer muchos años después de la infección inicial, aunque el curso puede ser

mucho más rápido en pacientes coinfectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Las diversas manifestaciones de la sífilis terciaria se han clasificado como sífilis tardía benigna gomosa, sífilis cardiovascular y neurosífilis, aunque estas características clínicas pueden coexistir. Los gomas son las lesiones destructivas de la sífilis terciaria y pueden afectar a cualquier órgano, aunque se encuentran con mayor frecuencia en la piel, el cartílago y el hueso (sífilis tardía benigna), en las paredes de la aorta (sífilis cardiovascular), en los vasos cerebrales (sífilis meningovascular) o en el cerebro y la médula espinal (neurosífilis). En general, estas manifestaciones tardías se diagnostican considerando los datos clínicos así como los resultados de las radiografías de tórax o de otras pruebas de diagnóstico por imágenes (en el caso de la sífilis cardiovascular), de la exploración radiográfica de los huesos afectados para detectar gomas óseas, y de las pruebas serológicas, incluido el análisis del líquido cefalorraquídeo para diagnosticar la neurosífilis.

Aunque no se ha informado de un efecto perjudicial directo de los patógenos de la sífilis sobre la fertilidad masculina, se sabe que las complicaciones de la sífilis afectan la fertilidad en casos individuales. La epididimitis sífilítica puede causar obstrucción del epidídimo. Endarteritis obstructiva crónica y la inflamación intersticial tiene el potencial de ocurrir en sífilis congénita o terciaria y conducen a testículos pequeños fibróticos. Las lesiones gomosas causan la destrucción del tejido local y, cuando ocurre en los testículos, puede afectar la función testicular y la fertilidad. El goma sífilítico se siente fácilmente si está situado en la superficie del testículo, pero si es profundo, el testículo puede agrandarse y ser firme, posiblemente más tarde se convierte en un hidrocele. En lesiones gomosas difusas, los testículos están ligeramente agrandados, pero tienen una dureza característica de la madera debido a la fibrosis difusa, y se produce pérdida de sensibilidad. Los gomas suelen ser múltiples y están asociados con la orquitis intersticial. Además, en algunos casos de neurosífilis, se puede afectar indirectamente la fertilidad masculina a causa de una disfunción eréctil. La sífilis sigue siendo una ETS mundial importante, y se requiere investigación adicional para comprender mejor la asociación entre *T.pallidum* e infertilidad masculina.

Mollicutes: Otros de los microorganismos que se encuentran frecuentemente en el tracto genitourinario de pacientes sintomáticos y asintomáticos son los mollicutes. Estas bacterias carecen de pared celular lo que les permite resistir tratamientos con antibióticos comunes, como la penicilina.

Los mollicutes que infectan el tracto genital son: *Ureaplasma Urealyticum*, *Mycoplasma hominis* y *Mycoplasma genitalum*. Su incidencia se asocia a abortos y enfermedad pélvica inflamatoria en la mujer; mientras que en el hombre produce orquitis, epididimitis, prostatitis y uretritis no gonocócica.

- Ureaplasma Urealyticum: Es potencialmente patógeno y tiene un rol etiológico en infecciones del tracto urinario y genital. Se considera además el causal más reconocido de infertilidad en hombres al reducir la calidad del semen y el potencial de fertilización del espermatozoide. Infecciones por U. urealyticum evidencian un aumento en la viscosidad y ph del fluido seminal. U. urealyticum es capaz de competir con la producción de energía mitocondrial del espermatozoide, reduciendo su motilidad y viabilidad. No obstante, cuando el metabolismo energético del espermatozoide depende de la glucólisis, a valores de ph mayores, U. urealyticum estimula la glucólisis y la actividad de los espermatozoides, incrementando la tasa de penetración y fertilización de óvulos con esperma infectado, poniendo en peligro el desarrollo embrionario.
- Mycoplasma hominis: Está asociado a la enfermedad inflamatoria pelviana y produce roturas prematuras de membranas durante el embarazo. En la mujer es más frecuente la infección que en el hombre y al igual que C. trachomatis, generalmente asintomática. Los hombres infectados por M. hominis presentan una reducción de la motilidad y concentración de espermatozoides, además de cambios en su morfología. Estudios in vitro han permitido identificar el área del espermatozoide a la cual se une M. hominis, siendo las zonas principales de unión la cabeza y la pieza media, localizándose intracelularmente en los espacios citosólicos.
- Mycoplasma genitalum: Puede unirse en la pieza intermedia o región del cuello de espermatozoides tanto móviles como inmóviles, por lo que podría ser transportado hacia la pareja sexual causando infecciones genitales y/o infertilidad.

Otras bacterias

Mycobacterium tuberculosis: Una infección poco usual del tracto urinario es la tuberculosis de localización extra pulmonar causada por Mycobacterium tuberculosis la cual puede afectar tanto la vejiga y la uretra, como el epidídimo, el testículo, los conductos deferentes, la vesícula seminal, la próstata y los conductos eyaculatorios. Esta infección puede alterar la espermatogénesis, donde la manifestación clínica más común en pacientes asintomáticos es la infertilidad. El daño producido por este microorganismo se genera por la obstrucción anatómica ocasionada por la formación de los granulomas y la fibrosis de los tejidos del tracto reproductivo además de la inflamación generada, por lo que la mayoría de los pacientes con infertilidad por tuberculosis requieren técnicas de reproducción asistida para alcanzar el éxito reproductivo. La manifestación clínica más importante durante la tuberculosis del tracto urinario es la azoospermia.

En cuanto a las bacterias entéricas, **E. faecalis** reduce la movilidad espermática, altera la integridad de la membrana en la cabeza, el cuello y la pieza media del espermatozoide por la liberación de la hemolisina, un conocido factor de virulencia

descrito en estas bacterias. Algunos estudios han asociado **E. coli** con prostatitis y con epidídimo-orquitis (adquirida por la vía no sexual); mientras que **Pseudomonas aeruginosa** se ha asociado con epididimitis y prostatitis. El serotipo 06 de E. coli uropatógena inhibe la movilidad de espermatozoides capacitados. La bacteria se adhiere al espermatozoide en la pieza media principalmente; altera la membrana plasmática y genera lisis celular.

Virus involucrados en infertilidad

Los virus de transmisión sexual, causan infecciones genitales, manifestaciones clínicas inespecíficas, asintomáticas y de difícil tratamiento. También pueden ser almacenados, transportados y transmitidos por contacto sexual a la pareja y a sus descendientes.

Existe la posibilidad de que las células epiteliales de las glándulas accesorias y las vías seminíferas puedan infectarse por virus, que al momento de pasar el fluido seminal las células infecten al plasma y a los espermatozoides. Por otra parte, los leucocitos seminales pueden ser portadores del virus, contribuir a la infección de las demás células y llegar hasta el ovocito. Teniendo en cuenta la debilidad de la barrera hematotesticular es posible que los espermatozoides salgan de los túbulos seminíferos y queden expuestos a un ambiente permisivo para la infección por muchos virus que se pueden encontrar en el tracto reproductor.

Las infecciones virales en semen que tienen una gran incidencias son las causadas por: virus del papiloma humano (VPH); Citomegalovirus (CMV) ; herpes simple tipo 1 (VHS-1), y tipo 2 (VHS-2); herpes virus 6 (HHV-6) y el virus Epstein Barr (EBV). Estos virus usualmente son identificados en cuadros clínicos específicos y también pueden detectarse simultáneamente en el semen humano. Si estas determinaciones se hicieran de rutina, su escrutinio ayudaría a comprender los cambios temporales o permanentes de los parámetros seminales en quienes han tenido cuadros virales previos.

Virus del papiloma humano

Su prevalencia de infección por la vía sexual oscila entre el 2 y el 31 % en la población masculina en general y de 10-35,7 % en los hombres con infertilidad idiopática. La prevalencia de la infección por VPH en pacientes infértiles (10.2%) es significativamente mayor que en pacientes fértiles (2.2%), lo cual apoya la hipótesis de que la infección podría representar un factor de riesgo para la infertilidad masculina.

Más de 150 genotipos de VPH se han tipificado y secuenciado, de los cuales 12 se han considerado de alto riesgo (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59) de diferentes neoplasias. La presencia de VPH en el semen se ha asociado con baja movilidad de los espermatozoides y con la formación de anticuerpos antiespermáticos.

El VPH es frecuentemente detectado en semen e hisopados uretrales de hombres asintomáticos. En un estudio reciente, las secuencias de ADN viral estuvieron presentes en el 10% de las muestras de semen de pacientes adultos jóvenes asintomáticos que tenían relaciones sexuales sin protección.

Varios autores han investigado la relación del VPH y alteraciones en los parámetros seminales. Los resultados indican una asociación entre VPH y alteraciones en la movilidad espermática. Se propone que este virus podría desempeñar un papel importante en los casos de astenozoospermia idiopática y por tanto en infertilidad masculina.

Se determinó mediante microscopía que luego de incubar el semen con las cápsides del VPH- 16 el virus estaba presente en la superficie de las células espermáticas. Los autores indican que los glicosaminoglicanos, o factores solubles de estructura similar, pueden tener un papel en la interacción y unión entre el espermatozoide y el VPH. Posteriormente, mediante análisis de inmunofluorescencia y citometría de flujo de espermatozoides infectados expuestos a la cápside del VPH-16, se demostró que el espermatozoide expresa el sindecano-1 exclusivamente en la región ecuatorial de la cabeza y que la cápside viral también se localiza en este punto.

En la actualidad se han presentado casos de niños que nacen con PVH pero el modo de transmisión para estos es desconocido: se ha planteado que puede ser por contacto sexual entre los padres, pero aun no se han esclarecido, ya que muchos de estos no presentaron ningún tipo de síntoma de infección, lo que se sospecha es que puede ser una transmisión desde la concepción del cigoto y que puede ser tanto de la madre como del padre, es decir, como un componente hereditario. También se ha expuesto que el virus se transmite vía vertical, debido a que este puede infectar el canal del parto, la placenta y los diferentes líquidos que entran en contacto con el feto. Se ha encontrado que algunos hombres que no presentan sintomatología de enfermedades infecciosas o ampollas en sus penes, presentan el genoma del virus en su semen y más específicamente fragmentos de DNA virales se encuentran dispersos en la cabeza espermática en el límite de la parte inferior; según esto la posibilidad de que estos virus puedan ser transmitidos no solo a la pareja y sino también a la descendencia sin ser percibidos aumenta ya que se pueden convertir en portadores asintomáticos.

Virus hepatitis B

Estudios señalan que la infección por el **virus de la hepatitis B** reduce la concentración, movilidad, morfología y la viabilidad espermática, y demostraron que la incubación conjunta de espermatozoides humanos con la proteína S del virus de la hepatitis B inducía pérdida del potencial de membrana mitocondrial de los espermatozoides, reduciendo así la movilidad, aumento de estrés oxidativo hasta inducir la apoptosis, hubo externalización de fosfatidilserina, activación de caspasas y fragmentación del ADN.

El virus de la hepatitis B (VHB) es capaz de atravesar la barrera testicular, entrar a las células germinales e integrar su genoma. Se demostró que el ADN del VHB se puede integrar en los cromosomas espermáticos y transmitirse verticalmente. El genoma viral integrado ocasiona mutaciones múltiples e inespecíficas en los cromosomas del espermatozoide, llevando a inestabilidad genómica; las aberraciones cromosómicas que se produzcan serán heredadas. Lo anterior es importante durante los procedimientos de reproducción asistida.

Algunos investigadores han reportado una asociación negativa entre la calidad seminal y los resultados de la inyección citoplasmática de espermatozoides, la transferencia embrionaria y que cuanto mayor es la carga viral más dañinas son las alteraciones en los parámetros seminales en la infección crónica por VHB.

Virus hepatitis C

El virus de la **hepatitis C (VHC)**, se ha asociado con cambios espermáticos. En hombres infértiles con VHC se observa reducción de la concentración espermática, de la movilidad progresiva y de las formas normales, con un incremento significativo de la fragmentación de ADN espermático, de la apoptosis, anormalidades en la cromatina y diploidía espermática. En el plasma seminal de estos pacientes con VHC la concentración de especies reactivas de oxígeno (EROS) es tres veces mayor a la de los hombres sin infección.

El virus de la hepatitis C (VHC) también ha sido encontrado en el semen de un tercio de pacientes virémicos. La carga viral es baja, sin embargo hay posibilidad de transmitir la infección.

Por otro lado, cuando se detectó ARN de VHC en el fluido seminal, las tasas de fecundación fueron pobres. Otro experimento reportó que en los espermatozoides transfectados con un plásmido recombinante que contenía el ARN del VHC, el virus se logró integrar al ADN espermático y fue capaz de fertilizar un oocito. El VHC fue detectado en el embrión de 2 días.

A pesar de que el riesgo de transmisión viral es bajo, durante los procedimientos de fecundación *in vitro* es posible; es necesario emplear medidas de reducción durante la reproducción asistida de pacientes infectados.

Virus de la inmunodeficiencia humana

Los mecanismos de transmisión viral por el semen han sido más estudiados en hombres con **VIH**, particularmente porque sus efectos y complicaciones son atribuidos en gran parte al desbalance inmunológico. En sujetos con síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) la testosterona sérica se encuentra baja, y en el semen hay mayor frecuencia de leucocitospermia, piospermia, astenozoospermia, teratozoospermia y volumen del eyaculado. Cuando los hombres seropositivos son controlados, en la calidad seminal hay una correlación positiva entre el número de células sanguíneas CD4+ y la movilidad espermática, y una correlación inversa CD4+ con las anomalías morfológicas. Es probable que en estos casos la disminución en la testosterona genere una maduración defectuosa del espermatozoide durante el tránsito del epidídimo que es andrógenodependiente.

El virus de la inmunodeficiencia humana-1 (VIH-1) se puede encontrar en grandes cantidades en el semen, se puede recuperar del plasma o de las células seminales. El provirus VIH-1 se ha encontrado en linfocitos, macrófagos y monocitos.

En humanos, los espermatozoides son probablemente portadores pasivos del virus, el cual se adhiere a la superficie celular mediante los receptores CCR5 y CCR3.

Zika

El virus del Zika (VZ) es un flavivirus responsable de un fuerte brote en Sur y Centroamérica. La principal preocupación respecto a este agente infeccioso la representa el riesgo de microcefalia por la infección materna en primer trimestre (0.88-13.2%). El VZ es transmitido por mosquitos pero también se ha descrito la transmisión sexual entre pacientes sintomáticos y asintomáticos.

Estudios in vitro señalan que el ZIKV tiene impacto en los túbulos seminíferos del ratón hasta tres meses después del aclaramiento de la viremia.

Probablemente como una infección persistente en los túbulos seminíferos que es un sitio inmunológico privilegiado en el testículo protegido por la barrera hemato-testicular se generan cambios en la secreción de citocinas. El Zika al igual que el virus dengue aumenta la expresión de interferón alfa (IFN- α) y de moléculas de adhesión celular: molécula de adhesión celular vascular 1 (VCAM-1) y molécula de adhesión intracelular 1 (ICAM-1). La exposición de las células de Sertoli a los mediadores inflamatorios derivados de macrófagos infectados con ZIKV conduce a la degradación de la proteína ZO-1, la cual se correlaciona con debilidad entre las uniones Sertoli-Sertoli y aumento en la permeabilidad de la barrera. Aunque se desconoce con precisión los tipos de células que favorecen la infección del ZIKV en

los testículos humanos los estudios in vitro permiten interpretar algunos de estos mecanismos.

Síntomas de prostatitis y hematospermia han sido detectados en pacientes sintomáticos infectados por VZ. Estos casos proveen evidencia de que el VZ está infiltrando el tracto reproductivo masculino.

Se realizaron estudios en un modelo animal en ratón. El VZ se detectó en el fluido seminal de los machos por periodos extendidos de tiempo y se transmitió sexualmente. Se observó la persistencia de este virus en testículos y epidídimo de los ratones. El virus principalmente infectó espermatogonias, espermatocitos primarios y células de Sertoli, en los testículos, resultando en muerte celular en los túbulos seminíferos y en la luz del epidídimo. El daño tisular se asoció a niveles disminuidos de testosterona e inhibina B, oligospermia. Todos estos daños se relacionan con disminución de la fertilidad al menos en ratones. Es necesario realizar más estudios para determinar el impacto en la infertilidad masculina de la infección por ZV a largo plazo.

En Brasil, país con mayor cantidad de casos por VZ, la serología por IgM fue interpuesta como obligatoria por la Agencia de Vigilancia Nacional; los gametos podían ser colectados para técnicas de reproducción asistida solo si los resultados eran negativos. Sin embargo, los resultados indeterminados, además de sumar costo, retrasaban los tratamientos de pacientes de edades mayores de los 35 años. Se presenta, la interrogante de si se debe evaluar a los pacientes asintomáticos que van a ser sometidos a técnicas de reproducción asistida. De acuerdo al CDC (Centros para el Control y Prevención de Enfermedades) los hombres y mujeres con posible exposición al VZ sin enfermedad clínica deben esperar 8 semanas después de intentar la concepción.

Herpesvirus

Los herpes genitales son enfermedades transmitidas sexualmente por el virus herpes simplex tipo 1 (VHS-1) o tipo 2 (VHS-2). Las infecciones por VHS son para toda la vida. Como la mayoría de las infecciones por VHS-1 y VHS-2 son subclínicas, muchas personas infectadas por el virus no lo saben. El herpes genital puede ser asintomático en la primoinfección o en la recurrencia; y la liberación de partículas virales infecciosas es común. Se determinó una prevalencia de VHS-1 y VHS-2 en hombres infértiles asintomáticos que asistían a una clínica de infertilidad del 22.9% y del 14.3%, respectivamente. No se encontró asociación entre la infección viral y las anomalías en morfología y movilidad, pero sí con una disminución en el recuento espermático en semen.

En otro estudio se determinó la prevalencia de enfermedades de transmisión sexual en semen de pacientes asintomáticos con infertilidad masculina, el 3.7% correspondió a ADN de VHS y de entre todos los patógenos estudiados el mayor efecto en calidad espermática y en niveles de marcadores de las glándulas accesorias se adjudicó al VHS. Otro estudio indicó la asociación de VHS con fallos en la espermatogénesis, aumento de la apoptosis celular y baja concentración espermática.

Más importante aún es la utilización de semen obtenido de un paciente con infección asintomática de VHS-2 en las técnicas de reproducción asistida. En ese sentido, la transmisión de VHS-2 mediante inseminación artificial ha sido reportada.

Otros virus

Las paperas corresponden a una infección viral contagiosa que usualmente produce parotiditis en niños. Corresponde a un virus ARN que se transmite mediante gotas o aerosoles infectados originados en la orofaringe. Específicamente, se ha estimado que el 14-35% de los casos de pacientes pospúberes presentan complicación de orquitis el 16-65% de estos casos es bilateral y el 30-50% de los testículos afectados muestran algún grado de atrofia testicular

Histológicamente, los testículos afectados muestran edema intersticial con infiltración linfocitaria, destrucción del epitelio germinal, necrosis, fibrohialinosis de la pared tubular y varios grados de arresto en la espermatogénesis dependiendo de la severidad de la infección. La azoospermia, en este tipo de paciente, se presenta usualmente bilateral y con un daño extensivo de los testículos ocasionado por el virus.

Se debe considerar que la fertilidad de los niños no inmunizados está en juego. Además, el clínico debe estar consciente que la epidídimo-orquitis puede ser secundaria a una infección por paperas incluso sin haber habido evidencia clínica de parotiditis.

Introducción a Enfermedades Autoinmunes

El sistema inmune del organismo tiene la función de reconocer las células y tejidos propios del cuerpo y distinguirlos de lo extraño con el objetivo de **constituir unas defensas**.

Gracias a ello, el organismo puede defenderse del ataque de agentes externos dañinos, como microorganismos patológicos, radiaciones, contaminantes e incluso células cancerosas.

Para su correcto funcionamiento, el sistema inmunológico cuenta con una gran variedad de mecanismos como los siguientes:

- Reconocimiento de las estructuras propias del cuerpo gracias al complejo mayor de histocompatibilidad (MHC).
- **Producción de anticuerpos** por parte de los glóbulos blancos o linfocitos.
- Destrucción de cuerpos extraños por parte de las células Natural Killer.
- Establecer un **mecanismo de tolerancia** durante el embarazo para que el sistema inmune de la madre no identifique al bebé como un cuerpo extraño y lo rechace.

Una enfermedad autoinmune es aquella que se produce cuando el sistema inmunológico funciona de manera errónea produciendo un ataque sobre células y tejidos sanos del propio paciente, desencadenando una respuesta inflamatoria y autodestructiva.

La causa de las enfermedades autoinmunes es desconocida, aún no se ha conseguido descifrar por qué hay situaciones en las que el cuerpo se ataca a sí mismo. Sin embargo, sí que se sabe que hay ciertos factores que pueden influir en el desarrollo de una de estas enfermedades.

Existe una **predisposición genética** para el desarrollo de enfermedades autoinmunes. Estas enfermedades no son genéticas ni hereditarias, pero existen combinaciones de genes que producen un aumento del riesgo de desarrollar una patología autoinmune. Según los genes que se vean afectados, habrá predisposición hacia una u otra enfermedad.

Además, también pueden influir los **factores ambientales**, ya que éstos son necesarios para desencadenar la activación del sistema inmunitario. Entre ellos se encuentran los cambios hormonales, el tabaco, el alcohol, las vacunas, las infecciones, la alimentación, los trastornos alimenticios, el clima, etc.

Por último, hay algunas enfermedades autoinmunes que son más comunes en algunas **razas y grupos étnicos**. Por ejemplo, la diabetes tipo 1 es más común entre las personas blancas, mientras que el lupus es más grave en los afroamericanos e hispanicos.

Hay más de 80 tipos conocidos de enfermedades autoinmunes. Las más conocidas son la **diabetes tipo 1**, las **enfermedades tiroideas**, el **lupus eritematoso sistémico**, la **artritis reumatoide** y **artritis psoriásica**, la **esclerosis múltiple** o la **celiaquía**. Las enfermedades autoinmunes pueden dividirse en dos tipos de enfermedades según el número de órganos afectados: las sistémicas, que se producen cuando los anticuerpos atacan antígenos no específicos en más de un órgano en particular (celiaquía, esclerosis múltiple), o las específicas de un órgano (diabetes tipo 1).

→ Ejemplo 1: en la diabetes tipo 1 ocurre una inadecuada producción de anticuerpos contra las células del páncreas que producen insulina, llevando a su destrucción y a la aparición de la diabetes.

→ Ejemplo 2: en la esclerosis múltiple, el sistema inmunológico comienza a producir anticuerpos contra componentes de las neuronas, causando destrucción y problemas neurológicos severos.

→ Ejemplo 3: en la tiroiditis de Hashimoto, el cuerpo va a producir anticuerpos contra nuestra propia glándula tiroides, destruyéndola, llevando al paciente a desarrollar hipotiroidismo.

Lupus Eritematoso

Fertilidad de las pacientes con lupus eritematoso sistémico y planificación de la gestación

La fertilidad de las pacientes con LES en determinadas series de pacientes se ha visto disminuida, pero parece que no se sabe si es por los brotes de enfermedad, por el tratamiento inmunosupresor o por el deterioro de la función renal. Sabemos que en estas pacientes aparecen anticuerpos «antiovario», que producen una ooforitis autoinmune y una amenorrea precoz y transitoria en mayor medida que en la población general. Con respecto al tratamiento, encontramos ciertos fármacos que pueden disminuir la fertilidad por su acción a nivel ovárico, como la azatioprina, el metotrexato y, en particular, la ciclofosfamida. Pero estos fenómenos que producen infertilidad son transitorios y reversibles.

La gestación en la paciente con LES debería planificarse en todos los casos, ya que puede haber situaciones en las que incluso se contraíndique la gestación. Estas situaciones pueden ser:

- Enfermedad clínicamente activa.
- Tratamiento inmunosupresor intenso para controlar la enfermedad.

- Complicaciones viscerales graves que impliquen mal pronóstico de la enfermedad o una mala tolerancia de la gestación (p. ej. nefropatía).
- Tratamiento con ciclofosfamida.
- Hay otras situaciones en las que se puede predecir una mala evolución de la gestación, como anticuerpos antifosfolípidos (AAFL) (anticoagulante lúpico o anticuerpos anticardiolipina) positivos, anticuerpos anti-Ro (SSA) o anti-LA (SSB) o anti-RNP positivos, hipocomplementemia persistente, antecedentes de complicaciones obstétricas previas tipo preeclampsia o el lupus neonatal (LN) en los hijos previos.

Los embarazos en pacientes con lupus se caracterizan por un incremento de las tasas de aborto de hasta un 30% y de las muertes fetales de hasta un 50%; más frecuentemente con la presencia de AAFL, trastorno de la función renal, trombocitopenia y descenso del complemento. Asimismo está aumentada la incidencia de crecimiento intrauterino retardado (CIR) y la prematuridad, que es 3 veces más frecuente que en la población general, relacionándose con la actividad de la enfermedad y estando producida por preeclampsia, situaciones de riesgo de pérdida de bienestar fetal que indican finalizar la gestación y la rotura prematura de membranas (RPM) (sobre todo relacionada con el uso de corticoides). Se sabe que sólo una de cada 2 pacientes con LES tiene un recién nacido a término y con peso adecuado para la edad gestacional.

Marcadores de mal pronóstico en la gestante con lupus

Son predictores de complicaciones materno-fetales durante la gestación la actividad de la enfermedad, la nefropatía, los AAFL, los SSA, los SSB, los anti-RNP, la hipocomplementemia o los niveles de anti-ADN bicatenario elevados.

Un estudio en mujeres venezolanas confirma los reportes previos que asocian la presencia de anticuerpos antifosfolípidos y anticuerpos antinucleares con infertilidad primaria y con aborto espontáneo. En este estudio se muestra que las mujeres con infertilidad primaria y con aborto espontáneo demuestran una mayor incidencia de anticuerpos antifosfolípidos y de anticuerpos antinucleares que las mujeres del grupo control. Muchos pasos en el establecimiento de un embarazo normal han sido implicados como posibles sitios de acción a través de los cuales los anticuerpos antifosfolípidos median el fallo reproductivo. Se ha descrito que los anticuerpos anticardiolipina interfieren con la implantación al reaccionar directamente con el embrión preimplantado. Los anticuerpos antifosfolípidos pueden alterar el desarrollo de la placenta y el feto al inducir eventos trombóticos en la placenta. Se ha demostrado que la fosfatidilserina tiene funciones de molécula de adhesión durante la formación de sincitio en células musculares lisas y fibroblastos. Además, se ha reportado que la fosfatidilserina es una molécula que se encuentra en los vellos de las membranas de las células placentarias. Se ha sugerido que los anticuerpos

contra esta molécula de adhesión puede inhibir el proceso de transformación formación del citotrofoblasto y sincitiotrofoblasto lo que puede llevar a un fallo de la formación del órgano placentario. El fosfatidilinositol es otra molécula de adhesión importante en la formación de la placenta . La presencia de anticuerpos antifosfolípidos en la mujer embarazada puede resultar en un formación defectuosa de la placenta. El presente estudio muestra una mayor incidencia de anticuerpos antinucleares en mujeres con infertilidad primaria y aborto espontáneo que en las mujeres del grupo control. Esto concuerda con los estudios previos que describen una asociación entre anticuerpos antinucleares, infertilidad primaria y aborto espontáneo. La alta incidencia de ANA encontrada en estas pacientes puede sugerir una implicación directa de estos anticuerpos en el fallo reproductivo. La presencia de anticuerpos antinucleares durante el embarazo produce un proceso inflamatorio en la placenta y en la decidua que puede conducir a un aborto espontáneo. Adicional a esto, se ha reportado elevados títulos de anticuerpos anti-dsDNA en mujeres que presentan aborto espontáneo recurrente

Tratamiento del lupus eritematoso sistémico en la mujer gestante

El tratamiento de las gestantes con LES es similar al descrito para pacientes no embarazadas en el caso de presentar reactivación de la enfermedad y se prefiere el uso de prednisona ya que es metabolizada en la placenta y no pasa al feto en cantidades significativas.

El paracetamol es analgésico y antirreumático de elección durante el embarazo, aunque de ser necesario se puede usar aspirina e indometacina. De igual forma, la única droga citotóxica aprobada para utilizarse en el embarazo es la azatioprina.

El momento de la interrupción del embarazo en pacientes con LES depende de la severidad de la enfermedad de base y de la existencia de compromiso renal o hipertensión. Si no existen estas complicaciones, la paciente puede llevar su embarazo a término y si se ha tratado con glucocorticoides durante más de 2 meses en los últimos 8 meses, debe recibir hidrocortisona de 100mg cada 8h en el parto para evitar una crisis addisoniana. Luego se debe realizar una disminución progresiva de la dosis después del parto en 100mg cada 24h hasta la dosis previa o hasta suspenderla (si no recibía tratamiento) entre los 3 y los 5 días siguientes.

- Corticoides: no se les atribuyen malformaciones ni tampoco crean importante inmunosupresión en el feto. Se suelen relacionar con prematuridad, RPM y/o APP. Se utilizan para las crisis y/o los brotes. La dexametasona cruza la placenta y puede acceder activa al feto.

- Inmunosupresores: la azatioprina cruza la placenta. La polidactilia y la inmunosupresión transitoria del recién nacido se han descrito como efectos fetales del fármaco. No obstante, se acepta que las complicaciones neonatales de este fármaco son muy infrecuentes. La ciclofosfamida se considera teratogénica y a las mujeres que toman este inmunosupresor se les aconseja evitar la gestación e incluso la anticoncepción.
- La cloroquina atraviesa la placenta, se acumula en la úvea y con altas dosis produce sordera. La hidroxicloroquina, la más empleada, no parece producir malformaciones ni efectos secundarios en los fetos.

Control del embarazo

Los 5 puntos fundamentales en el tratamiento del lupus y del embarazo son:

- ❖ · Mantener la enfermedad inactiva durante la gestación.
- ❖ · Monitorizar el crecimiento y el desarrollo fetal.
- ❖ · Intensa monitorización en el momento de detectar distrés fetal.
- ❖ · Interrupción de la gestación cuando el distrés fetal es muy manifiesto.
- ❖ · Tener una unidad de cuidados intensivos neonatales.

El control de la madre gestante con LES debe ser precoz y llevado por un médico reumatólogo, un hematólogo y un obstetra con experiencia en perinatología.

Diabetes Mellitus

Cómo afecta la Diabetes a la fertilidad

Los altos niveles de glucosa disminuyen la producción de las hormonas (estrógeno, progesterona y testosterona) necesarias para la fertilidad femenina. Los cambios hormonales producidos por esta enfermedad pueden terminar afectando los ciclos menstruales, provocando retrasos, ausencia de la menstruación o menopausia prematura.

Condiciones como la resistencia a la insulina y la obesidad pueden favorecer alteraciones de la ovulación, amenorreas, como sucede en el síndrome de ovario poliquístico, un factor de riesgo mayor para el desarrollo de DM tipo 2. El hombre con diabetes mal controlada puede presentar daño testicular, con disminución de la calidad y cantidad del esperma, trastornos de la eyaculación y disfunción eréctil. Estas alteraciones son producidas por los cambios metabólicos o secundarios a complicaciones neuropáticas/vasculares que aparecen como complicaciones crónicas de la diabetes no controlada.

¿Cómo causa la diabetes la infertilidad en los hombres?

Daño a los nervios

La diabetes causa el estrechamiento de los vasos sanguíneos. El flujo sanguíneo restringido afecta negativamente el funcionamiento de las terminaciones nerviosas en muchas partes del cuerpo, incluidas las de la región del pene. Esto puede conducir a la disfunción eréctil y la infertilidad. También puede causar eyaculación retrógrada, una disfunción eyaculatoria por la cual mientras se produce el semen y el hombre tiene un orgasmo durante el coito, los nervios dañados causan que el semen viaje hacia atrás en la vejiga urinaria en lugar de hacia afuera. Esta afección puede no representar ningún peligro, pero al no entrar espermatozoides en la vagina de la mujer, el hombre afectado no puede fecundar a una mujer.

Daño al ADN de la esperma

El examen del semen reveló que los espermatozoides de los diabéticos tenían más daño en el ADN que los de los pacientes con infertilidad. Si bien no todos los espermatozoides en las muestras de pacientes diabéticos fueron dañados, el daño grave del sistema reproductivo fue evidente. Esto podría causar infertilidad. Este estudio puede no ser concluyente; sin embargo, muestra que un hombre diabético tiene un alto riesgo de infertilidad.

Baja testosterona

Los estudios han demostrado que el 25 por ciento de los hombres con diabetes tipo II tienen hipogonadismo (niveles bajos de testosterona). Esto puede conducir a problemas que reducen la fertilidad, incluida la disfunción eréctil, el bajo recuento de espermatozoides y la disminución de la libido.

¿Cómo causa la diabetes la infertilidad en las mujeres?

Síndrome de ovario poliquístico (SOP)

PCOS es una condición en la que crecen múltiples quistes en los ovarios. Esta condición no afecta la salud de una mujer; sin embargo, puede causar fertilidad reducida. Los estudios han demostrado que las mujeres con PCOS tienen hiperandrogenismo (niveles anormalmente altos de testosterona). PCOS puede conducir a la infertilidad al causar oligomenorrea (períodos irregulares) o amenorrea secundaria (ausencia de períodos).

Esta condición se puede tratar haciendo cambios en el estilo de vida. Los medicamentos como la metformina y el clomifeno se usan para mejorar las posibilidades de concepción. El PCOS ocurre principalmente en mujeres obesas y

con diabetes tipo II. Las mujeres con diabetes tipo I que toman altas dosis de insulina también son propensas a contraer SOP.

Menopausia prematura

La realidad de un vínculo entre la diabetes y la infertilidad puede afectar a la mujer por una falla ovárica prematura (menopausia prematura). Cuando ocurre la condición, los períodos de una mujer se detienen antes de los 40 años. Los estudios muestran que las mujeres con diabetes tipo I tienen un mayor riesgo de menopausia prematura. Algunos estudios también han indicado que la diabetes tipo II también puede provocar insuficiencia ovárica prematura.

Hipotiroidismo

Cómo afecta el Hipotiroidismo en la reproducción e infertilidad en la mujer

El hipotiroidismo se caracteriza por una secreción reducida de hormonas tiroideas generalmente secundario a un mecanismo autoinmune (tiroiditis de Hashimoto), o luego de una cirugía o de tratamiento con yodo radiactivo. El hipotiroidismo subclínico se define por aumento en suero de la hormona folículo estimulante (TSH) con T4 libre en el rango de referencia.

En las mujeres en edad reproductiva el hipotiroidismo franco y el hipotiroidismo subclínico se presentan en alrededor del 0,5–0,7% y del 2–4%, respectivamente. Los efectos del hipotiroidismo sobre las hormonas de la reproducción incluyen una disminución de la globulina ligada a la hormona del sexo (SHBG), una disminución del estradiol total y un aumento de la fracción no ligada de testosterona y de estradiol. Está disminuida la depuración metabólica de estrona y de androstenediona y estos cambios conducen a la alteración de la vía hipófisis – ovario. La hiperprolactinemia es un hallazgo característico del hipotiroidismo.

Todos estos cambios hormonales se exteriorizan por alteraciones del ciclo menstrual, hipermenorrea, oligomenorrea o amenorrea. La biopsia de endometrio muestra proliferación endometrial que representa un estado anovulatorio. La ovulación y el embarazo pueden mantenerse en el hipotiroidismo leve, pero en toda mujer infértil hay que detectar la presencia de hipotiroidismo subclínico.

La administración de tiroxina generalmente restaura la función menstrual y las alteraciones hormonales.

Hipotiroidismo autoinmune e infertilidad

El hipotiroidismo se caracteriza por una secreción reducida de hormonas tiroideas generalmente secundario a un mecanismo autoinmune (tiroiditis de Hashimoto) y se

presenta principalmente en mujeres durante la etapa reproductiva, puede afectar la fertilidad y el proceso de embarazo. Se caracteriza por la presencia de anticuerpos antitiroideos que incluyen los anticuerpos tiroglobulina y los anticuerpos anti peroxidasa tiroidea (TPO-abs). Su significado clínico en la infertilidad es un tema discutido, pero la tendencia general acepta que existe una asociación con la infertilidad ya que actúa sobre hormonas claves para la reproducción, hay una disminución de la globulina ligada a la hormona del sexo (SHBG), una disminución del estradiol total y un aumento de la fracción no ligada de testosterona y de estradiol. Está disminuida la depuración metabólica de estrona y de androstenediona y estos cambios conducen a la alteración de la vía hipófisis – ovario. Todos estos cambios hormonales se exteriorizan por alteraciones del ciclo menstrual, hipermenorrea, oligomenorrea o amenorrea. Además, las biopsias de endometrio muestran proliferación endometrial que representa un estado anovulatorio

La disfunción tiroidea es más frecuente en mujeres con TPO-Abs positiva y puede interferir con la función ovárica normal.

La mujer que va a ser sometida a un embarazo asistido y por fertilización in vitro debe tener regularizado los mecanismos autoinmunes para evitar el fracaso de estos procedimientos. Ante la presencia de hipotiroidismo autoinmune, la administración de tiroxina reduce la tasa de abortos en una forma más eficaz que la administración de inmunoglobulinas, lo cual sugiere un estado de hipotiroidismo en la etapa precoz del embarazo de estas pacientes.

Celiaquía

Enfermedad Celíaca e infertilidad

La enfermedad celíaca, a veces llamada celiaquía o enteropatía sensible al gluten, es una reacción del sistema inmunitario al consumo de gluten, una proteína que se encuentra en el trigo, la cebada y el centeno. Al comer gluten se desencadena una respuesta inmunitaria en el intestino delgado. Con el tiempo, esta reacción daña el revestimiento del intestino delgado e impide que éste absorba algunos nutrientes (La absorción insuficiente del calcio y la vitamina D puede contribuir con los problemas reproductivos). El daño intestinal a menudo causa diarrea, fatiga, pérdida de peso, hinchazón y anemia, y puede provocar complicaciones graves

El cuadro clínico difiere considerablemente con un rango tan variable que va desde formas clínicas muy severas a formas totalmente asintomáticas. Debido al desconocimiento de la gran variedad de signos y síntomas con que se puede presentar la enfermedad celíaca, su diagnóstico está infravalorado. Esta gran variedad clínica ha sido reconocida en las últimas décadas, gracias al advenimiento de las pruebas serológicas que nos han permitido estudiar grupos de riesgo y realizar la búsqueda de pacientes en la población general.

Mientras que algunas mujeres con enfermedad celíaca pueden presentar amenorrea, irregularidad menstrual, múltiples abortos espontáneos, anemia por deficiencia de hierro u otra serie de síntomas, otras pueden presentar la enfermedad de forma asintomática y aparte pueden ser infértiles. Dada la edad media de diagnóstico de 40-50 años y el hecho de que el diagnóstico de la enfermedad celíaca tiene un promedio de retraso de hasta 10 años, muchas mujeres se diagnostican alrededor de la época de la menopausia. Por lo tanto, la duración de la vida reproductiva de estas mujeres con enfermedad celíaca no diagnosticada puede verse interrumpida. Esta infertilidad puede estar relacionada con la mala absorción de hierro y/o folato, y la deficiencia de vitaminas.

Bibliografía:

- Pacheco, L.; Lozano-Hernández, R. y Velasco, J. “Agentes infecciosos infrecuentes que afectan los parámetros seminales y la fertilidad”.(2020) Rev Cubana Urol; 9(3):136.
- Gimenes, F.; Souza, R. P.; Bento, J. C.; Teixeira, J, J. V; Maria-Engler, S. S; Bonini, M. G y Consolaro, M. E. L. “Male infertility: a public health issue caused

- by sexually transmitted pathogens” (2014). *Nature Reviews Urology*. 11, 681. Male infertility: a public health issue caused by sexually ...
- Santos Diéguez, I. “Tricomoniasis: una visión amplia”. (2014). *IATREIA* 27(2), 201.
 - Morales Berrocalá, M.M., Echavarría-Sánchez, M.G. y Villeda Gabrielb, G. “Microorganismos patógenos productores de alteraciones seminales relacionadas con infertilidad”. (2017). *Perinatol Reprod Hum.*;31(3): 136-137. <https://doi.org/10.1016/j.rprh.2018.01.003>
 - <https://www.clinicamencia.com/factores-ambientales-que-afectan-a-la-fertilidad-tanto-en-hombres-como-en-mujeres>
 - http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2393-67972017000200010&lng=es&nrm=iso
 - Viscarra A, Tamara, Brebi M, Priscilla, Andana V, Alejandra, & Sánchez G, Raúl. (2013). Infecciones de Transmisión Sexual en Semen: El Hombre como Vector de Transmisión. *International Journal of Morphology*, 31(1), 254-263. <https://dx.doi.org/10.4067/S0717-95022013000100041>
 - <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0187533718300037>
 - <http://www.revistafertilidad.org/rif-articles/influencia-de-los-metales-pesados-e-hidrocarburos-en-la-calidad-seminal/297>
 - <https://fertilitymadrid.com/blog-fertilidad/como-afecta-diabetes-a-fertilidad>
 - <https://www.fisioterapia-online.com/articulos/lupus-eritematoso-sistémico-afecta-la-fertilidad-femenina>
 - <https://www.elsevier.es/es-revista-clinica-e-investigacion-ginecologia-obstetricia-7-articulo-lupus-eritematoso-sistémico-síndrome-antifosfolipídico->
 - <https://www.institutobernabeu.com/foro/síndrome-antifosfolipídico-afecta-al-embarazo/>
 - <https://www.serpadres.es/antes-del-embarazo/fertilidad/articulo/la-celiaquia-puede-causar-infertilidad->
 - Abalovich, M.S.; Mitelberg, L.; Allami, C.; Gutiérrez, S.; Levalle, O. División Endocrinología, Hospital Carlos G. Durand, Bs. As. Argentina.
 - Puerta-Suárez, Jenniffer, Giraldo, Mariluz, Cadavid, Ángela Patricia, & Cardona-Maya, Walter. (2014). Infecciones bacterianas del tracto reproductivo masculino y su papel en la fertilidad. *Revista chilena de obstetricia y ginecología*, 79(3), 209-217. <https://dx.doi.org/10.4067/S0717-75262014000300010>