

Frecuencia, morbilidad y equidad: el caso a favor de una mayor investigación sobre la fertilidad masculina

Frequency, morbidity and equity – the case for increased research on male fertility

Kimmins S^{1,2,3}, Anderson RA⁴, Barratt CLR⁵, Behre HM⁶, Cafford SR^{7,8}, De Jonge CJ⁹, Delbes G¹⁰, Eisenberg ML¹¹, Garrido N¹², Houston BJ¹³, Jørgensen N¹⁴, Krausz C¹⁵, Lisper A¹, McLachlan RI^{16,17}, Minhas S¹⁸, Moss T¹⁹, Pacey A²⁰, Priskorn L¹⁴, Schlatt S²¹, Trasler J²², Trasande L²³, Tüttelmann F²⁴, Vazquez-Levin MH²⁵, Veltman JA²⁶, Zhang F²⁷ & O'Bryan MK¹³.

¹ Department of Pharmacology and Therapeutics, Faculty of Medicine, McGill University, Montreal, Quebec, Canada. ² The Centre de Recherche du Centre Hospitalier de l'Université de Montréal, Montreal, Quebec, Canada. ³ The Département de Pathologie et Biologie Cellulaire, Université de Montréal, Montreal, Quebec, Canada. ⁴ MRC Centre for Reproductive Health, University of Edinburgh, Edinburgh, UK. ⁵ Division of Systems Medicine, School of Medicine, Ninewells Hospital and Medical School, University of Dundee, Dundee, UK. ⁶ Center for Reproductive Medicine and Andrology, University Hospital, Martin Luther University Halle-Wittenberg, Halle, Germany. ⁷ Hudson Institute of Medical Research, Melbourne, Victoria, Australia. ⁸ Department of Obstetrics and Gynaecology, The Royal Women's Hospital, Melbourne, Victoria, Australia. ⁹ Department of Urology, University of Minnesota, Minneapolis, MN, USA. ¹⁰ Institut National de la Recherche Scientifique, Centre Armand-Frappier Santé Biotechnologie, Laval, Quebec, Canada. ¹¹ Department of Urology and Obstetrics and Gynecology, Stanford University, Stanford, CA, USA. ¹² IM Foundation, Instituto de Investigación Sanitaria La Fe, Valencia, Spain. ¹³ School of BioSciences and Bio21 Institute, The University of Melbourne, Parkville, Melbourne, Australia. ¹⁴ Department of Growth and Reproduction, International Center for Research and Research Training in Endocrine Disruption of Male Reproduction and Child Health, Copenhagen University Hospital, Rigshospitalet, Copenhagen, Denmark. ¹⁵ Department of Experimental and Clinical Biomedical Sciences, 'Mario Serio', University of Florence, University Hospital of Careggi Florence, Florence, Italy. ¹⁶ Hudson Institute of Medical Research and the Department of Obstetrics and Gynaecology, Monash University, Melbourne, Australia. ¹⁷ Monash IVF Group, Richmond, Victoria, Australia. ¹⁸ Department of Surgery and Cancer Imperial, London, UK. ¹⁹ Healthy Male and the Department of Obstetrics and Gynaecology, Monash University, Melbourne, Victoria, Australia. ²⁰ Faculty of Biology, Medicine and Health, University of Manchester, Manchester, UK. ²¹ Centre for Reproductive Medicine and Andrology, University of Münster, Münster, Germany. ²² Departments of Paediatrics, Human Genetics and Pharmacology & Therapeutics, McGill University and Research Institute of the McGill University Health Centre, Montreal, Quebec, Canada. ²³ Center for the Investigation of Environmental Hazards, Department of Paediatrics, NYU Grossman School of Medicine, New York, NY, USA. ²⁴ Institute of Reproductive Genetics, University of Münster, Münster, Germany. ²⁵ Instituto de Biología y Medicina Experimental (IBYME), Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas de Argentina, Fundación IBYME, Buenos Aires, Argentina. ²⁶ Biosciences Institute, Faculty of Medical Sciences, Newcastle University, Newcastle upon Tyne, UK. ²⁷ Obstetrics and Gynecology Hospital, Institute of Reproduction and Development, Fudan University, Shanghai, China.

COMENTARIO

Dra. Mónica Hebe Vazquez-Levin

Licenciada y Doctora en Ciencias Químicas. Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, Universidad de Buenos Aires, Argentina.

Investigadora Principal, Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET), Argentina.

Directora del Laboratorio de Estudios de Interacción Celular en Reproducción y Cáncer. Instituto de Biología y Medicina Experimental (IBYME). CONICET-FIBYME Fundación Instituto de Biología y Medicina Experimental, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Especialista en Andrología por la Sociedad Argentina de Andrología.

Miembro de la Sociedad Argentina de Endocrinología Ginecológica y Reproductiva. Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Miembro de *Department of Sexual and Reproductive Health and Research (SRH)/ Human Reproduction Programme (HRP) Research Project Review Panel RP2*. Organización Mundial de la Salud.

Miembro de MRHI: *Male Reproductive Health Initiative*.

Miembro de COMMIT: *Core Outcome Measures for Male Infertility*.

Miembro de EGOI: *Experts Group On Inositol*.

Creadora y coordinadora de AndroLATAM, Salud Reproductiva Masculina, red de Latinoamérica de profesionales de la Salud Reproductiva Masculina, asociada a la RedLARA (Red Latinoamericana de Reproducción Asistida).

La Organización Mundial de la Salud (OMS)

define a la infertilidad como la incapacidad de lograr un embarazo clínico después de 12 meses o más de relaciones sexuales sin protección. Su prevalencia global a lo largo de la vida es del 17,5% (~1 de cada 6 personas de la población adulta), lo que muestra la necesidad urgente de aumentar el acceso a servicios de diagnóstico y tratamiento de infertilidad asequibles y de alta calidad. Hasta la mediana edad (de 40 años a 65 años), la incidencia de infertilidad es casi igual en mujeres y hombres, 35% y 30%, respectivamente; en el 20% de los casos intervienen factores combinados, y en el 15% se desconoce su causa. Específicamente, la infertilidad masculina es una patología clínica compleja, que afecta a la persona, su pareja y la descendencia.

El trabajo de Kimmins y colaboradores surge de una propuesta de investigación en infertilidad masculina del MRHI, Iniciativa en Salud Reproductiva Masculina (del inglés *Male Reproductive Health Initiative*)⁽¹⁾, grupo de trabajo de la ESHRE, del que soy miembro junto con colegas del área de salud reproductiva masculina de todo el mundo, en un esfuerzo por proporcionar claridad al área científico y médica, así como a los gobiernos y al público so-

bre el estado actual de la investigación y abordajes de la medicina en Andrología, y dónde los recursos futuros podrán utilizarse de forma más eficiente.

Según esta *Recomendación de Expertos* publicada en la revista *Nature Reviews Urology*, en la actualidad la mayoría de los hombres con infertilidad no conocen la etiología de su enfermedad. Además, existe una falta de reconocimiento de la carga de la infertilidad masculina y su potencial como biomarcador de enfermedades sistémicas. La ausencia de tal conocimiento da como resultado que los pacientes generalmente sean tratados como un grupo uniforme, para quien la estrategia es evitar la causalidad utilizando técnicas de Reproducción Médicamente Asistida (RMA). De esta forma, se pierden oportunidades para prevenir la comorbilidad y la carga del tratamiento se traslada a la mujer.

Como parte del trabajo de investigación, se generó un listado de **Trece Preguntas Urgentes que enfrenta la Andrología sobre la Infertilidad Masculina** (Cuadro 1), cada una de las cuales es desarrollada en detalle a lo largo del trabajo. La 1ra pregunta es **¿Qué proporción de hombres son infértiles?** Sorprendentemente, existe poca información sobre la prevalencia de la infertilidad masculina. Los datos más utilizados provienen del análisis de semen, de valor pronóstico limitado. Además, se debe tener en cuenta que la infertilidad es, por definición, una condición de dos personas. Asimismo, el cálculo o predicción de la prevalencia y la incidencia de infertilidad depende de la población examinada (Ej. la incidencia de la infertilidad masculina en parejas heterosexuales en tratamiento con RMA es diferente de aquellas que intentan por primera vez un embarazo de forma natural⁽²⁾).

La 2da pregunta es **¿Cómo se diagnostica la infertilidad masculina?** Un diagnóstico integral de infertilidad incluye a ambos miembros de la pareja. Sin embargo, los médicos tratantes en el entorno de la RMA podrían no ser especialistas en fertilidad masculina, a pesar de las directrices disponibles para la evaluación del varón⁽³⁾. Una evaluación adecuada releva la historia clínica del aparato reproductor, el examen físico, el análisis de semen y otras pruebas de laboratorio (perfil endocrino, genético, imagenología e histología). Estas evaluaciones aportan a identificar causas que afectan la concepción o comorbilidades graves. Además, a partir de las causas identificadas con un examen exhaustivo del hombre, se pueden identificar factores de riesgo de infertilidad, ej. varicocele y obesidad. Una consideración fundamental al analizar los resultados de un análisis de semen es que la OMS estableció el percentilo 5 más bajo de niveles

de toda la población con composición del semen anormal⁽⁴⁾. Como tal, surgen problemas cuando los estudios utilizan de manera simplista los parámetros del semen como criterio de valoración independiente de la fertilidad.

La 3ra pregunta es **¿Qué tratamientos están disponibles y cuáles se necesitan para la infertilidad masculina?** Las terapias basadas en evidencia para restaurar la fertilidad natural son escasas. Aunque a menudo se describen como tratamientos para la infertilidad masculina, la mayoría de las estrategias de RMA no abordan la patología subyacente; en la mayor parte de los tratamientos, la carga recae sobre la mujer. Hay disponible una gran cantidad de estrategias empíricas para la infertilidad masculina, pero su justificación y evidencias son limitadas o inexistentes (ej. administración de hormonas exógenas y antioxidantes⁽⁵⁾). Se necesita avanzar hacia el diagnóstico preciso de la infertilidad masculina; diferentes tipos de infertilidad requerirán estrategias de tratamiento de medicina personalizada. Además, existe una gran oportunidad para la farmacogenómica en la definición de subgrupos de infertilidad masculina actualmente "idiopática", que podrían ser susceptibles de tratamiento farmacológico.

La 4ta pregunta es **¿Cuáles son las causas genéticas de la infertilidad masculina?** Los factores genéticos tienen un papel importante en la etiología de la infertilidad masculina. Causas genéticas aceptadas incluyen cariotipos variantes (47,XXY para Síndrome de Klinefelter) y deleciones genómicas submicroscópicas en el cromosoma Y (Yq)⁽⁶⁾. Con los avances de las tecnologías genómicas se han identificado mutaciones en cientos de nuevos genes candidatos⁽⁷⁾. Sin embargo, el 60-70% de los pacientes infértiles siguen sin poder ser diagnosticados. Descubrir las etiologías faltantes requiere que los investigadores resuelvan una serie de desafíos sustanciales, incluidos la heterogeneidad genética, las variantes no codificantes y regiones complejas en el genoma e interacciones gen-ambiente, y la existencia de causas dominantes de infertilidad masculina.

La 5ta pregunta cuestiona si **¿Los factores ambientales y de estilo de vida afectan la fertilidad masculina? Y ¿Qué se necesita para prevenir y reducir sus impactos?** Al respecto, los seres humanos estamos expuestos a muchos factores que pueden ser perjudiciales para la salud reproductiva, comenzando en el útero y durante toda la vida. Estos factores incluyen una dieta subóptima, pesticidas, cosméticos, plásticos, medicamentos, alcohol y tabaco, y cannabis, entre otros. Si bien su impac-

^a Variante genética: cambios de información genética en una posición del genoma o locus, con respecto a una secuencia de referencia.

to es difícil de verificar en muchos casos, existen evidencias sobre su rol deletéreo. La exposición a sustancias químicas que alteran el sistema endocrino (compuestos que alteran las hormonas del propio cuerpo), así como compuestos utilizados como plastificantes, pesticidas para agricultura, industria o por contaminación ambiental ha demostrado tener efectos adversos sobre la fertilidad. Además, los hombres tienen poco control sobre el uso de drogas recreativas, el estrés, la dieta y algunas prácticas de actividad física, que podrían afectar la fertilidad masculina y potencialmente la salud de sus hijos, y son factores modificables⁽⁸⁾. Desafortunadamente, los ensayos en humanos que examinan estos factores muchas veces están mal diseñados y controlados, y utilizan una amplia gama de variables como punto final; como ejemplo, a menudo no incluyen indicadores como tasas de embarazo y nacidos vivos. A futuro se presentan desafíos considerables con los gobiernos y las agencias reguladoras y de financiación, entre ellos implementar restricciones de uso, reemplazo o prohibiciones de productos químicos que comprometen la fertilidad masculina.

La 6ta pregunta es **¿Está disminuyendo la fertilidad masculina?** Los indicios sugieren que la salud reproductiva y fertilidad masculina en general han disminuido, incluyendo una disminución en la calidad seminal y un aumento del cáncer testicular y malformaciones urogenitales congénitas (ej. criptorquidia e hipospadias)⁽⁹⁾. Es de esperar que, a medida que mejore la intervención, será necesario hacer estudios prospectivos longitudinales para documentar la situación actual y evaluar las causas de la disminución de la fertilidad masculina. Estos estudios deben incluir a hombres de zonas geográficamente diversas y tener en cuenta los patrones de migración de la población humana.

La 7ma pregunta es **¿Cuál es la carga económica de la infertilidad masculina?** El sistema de atención de salud es costoso, y los gobiernos serán obligados a tomar decisiones sobre qué tratamientos deberían financiarse y qué prioridades de investigación deberían apoyarse. Por lo tanto, un desafío fundamental es determinar los efectos económicos de la mala salud reproductiva masculina en la salud general. Para abordar esta vacancia, es importante la evaluación relacionada con la modelización de la Carga Global de Enfermedades⁽¹⁰⁾.

La 8va pregunta es **¿Los hombres con infertilidad tienen una carga de enfermedad mayor que los hombres fértiles? ¿Y mueren más jóvenes?** Al respecto, cada vez hay más pruebas que indican que la infertilidad masculina es un indicador de mala salud general y/o estilo de vida y podría ser predictivo de enfermedades futuras. Los

resultados de los estudios han revelado una mayor incidencia de cáncer (ej. testículo, próstata, melanoma y linfoma), enfermedades metabólicas (diabetes, hipertensión) y cardiovasculares en hombres infértiles que en los fértiles u hombres con calidad del semen dentro de rangos normales⁽¹¹⁾, si bien los mecanismos que vinculan la fertilidad masculina y la salud siguen sin conocerse.

La 9na pregunta refiere a si **¿Es posible lograr un almacenamiento robusto y restauración de gametas? ¿Protocolos para niños y hombres antes de otras intervenciones médicas?** El almacenamiento de células tiene como objetivo preservar la fertilidad para su restauración, y evitar las consecuencias de situaciones de pérdidas de fertilidad predecibles o impredecibles. Las pérdidas predecibles incluyen pacientes recibiendo quimioterapia y/o radioterapia u hombres sometidos a orquiectomía durante las etapas finales de la reasignación de género^(12,13). Otro aspecto a considerar es la criopreservación prevasectomía, que permitiría a los hombres usar posteriormente su semen congelado si eventualmente desearan concebir y así evitar una operación de reversión o un TESE (extracción espermática de testículo) seguido de una FIV (fecundación in vitro) o ICSI (inyección intracitoplasmática del espermatozoide)⁽¹⁴⁾. Finalmente, es importante mencionar las estrategias basadas en células madre espermatogoniales testiculares, dado que son células diana para la preservación de la fertilidad en pacientes con riesgo de perder su fertilidad debido a tratamientos gonadotóxicos⁽¹⁵⁾.

La 10ma pregunta es **¿Los cambios en los procesos epigenéticos conducen a la infertilidad masculina? ¿Tiene consecuencias intergeneracionales?** Los cambios en la epigenética están asociados con numerosas enfermedades humanas, incluyendo cáncer, diabetes⁽¹⁶⁾. Las alteraciones del epigenoma de los espermatozoides están asociadas con la infertilidad humana y podría tener consecuencias negativas para la descendencia concebida de forma natural o mediante técnicas de RMA. El estudio de esta área es crucial, ya que una mejor comprensión de los factores ambientales nocivos y sus mecanismos asociados ofrecerán la oportunidad de evitar, y potencialmente revertir, la infertilidad.

La 11ava pregunta es **¿Cuáles son los resultados de salud a largo plazo para los niños nacidos de hombres con fertilidad comprometida? ¿Estas consecuencias varían con la concepción, si es natural o asistida?** Las consecuencias de la RMA a largo plazo para la salud hasta la edad adulta siguen siendo desconocidas. Además, pocos estudios han considerado la contribución relativa

de la infertilidad de los padres y el procedimiento de RMA a resultados de salud de la descendencia o los efectos de la infertilidad paterna. La preocupación por los niños nacidos como resultado de técnicas de RMA incluyen la posible herencia intergeneracional de infertilidad más allá de los ejemplos genéticos (Cuadro 1, preguntas 3 y 4) y los efectos de la RMA sobre la epigenética de la descendencia. En términos de resultados de salud a corto plazo, se ha descrito que los niños concebidos utilizando FIV o ICSI tienen un mayor riesgo de resultados perinatales adversos, malformaciones congénitas y trastornos de impronta en comparación con niños concebidos naturalmente⁽¹⁷⁾.

La 12ava pregunta es **¿Podemos desarrollar métodos anticonceptivos masculinos adicionales?**

La farmacología desde la década del 50 ha dado lugar a una amplia y creciente gama de métodos anticonceptivos hormonales altamente eficaces para las mujeres, con sistemas intrauterinos hormonales, orales e implantológicos de progestágenos. Este progreso contrasta marcadamente con la ausencia de nuevos métodos anticonceptivos para hombres, a pesar del desarrollo de enfoques hormonales para la anticoncepción masculina que tiene una historia comparativamente larga⁽¹⁸⁾. El único método masculino reversible disponible comercialmente, los condones, son una opción invaluable tanto para la anticoncepción como para la prevención de infecciones de transmisión sexual, y en términos de “uso continuo” puede considerarse el método anticonceptivo más utilizado que existe. Una población considerable de hombres acogería con agrado y utilizaría métodos novedosos, y las mujeres apoyarían y darían la bienvenida a su pareja en el uso de un método anticonceptivo masculino.

Finalmente, la 13ava pregunta aborda **¿Cómo la Andrología puede comunicarse con el público, los profesionales de salud y las agencias de financiación?**

Los hombres, a menudo no son conscientes de su futura fertilidad y su papel como padre⁽¹⁹⁾. Los comportamientos que ponen en riesgo la reproducción futura (ej. fumar, prácticas sexuales que aumentan el riesgo de contraer infecciones de transmisión sexual y aumento de la edad de paternidad) son evidentes en ambos sexos⁽²⁰⁾. Los servicios de salud pueden mejorar la satisfacción de las

necesidades de los hombres de maneras diversas, pero el propio comportamiento de los hombres debe cambiar para optimizar su fertilidad.

Para avanzar en la comprensión de la reproducción masculina y responder a las urgencias en Andrología presentadas anteriormente, los profesionales y centros de salud deberían establecer programas para coleccionar e integrar los datos de sus estudios y realizar estudios longitudinales y multinacionales que permitan una visión integrada de las consecuencias de la genética, la epigenética y los factores ambientales sobre la fertilidad del hombre y la salud de la descendencia. Asimismo, es necesario promover la restauración de la fertilidad siempre que sea posible y/o el uso de estrategias de RMA disponibles menos invasivas. Para lograrlo, se deberán establecer protocolos probados rigurosamente y avanzar hacia una medicina personalizada. Asimismo, será necesario profundizar la educación del equipo profesional, el público y los gobiernos sobre la frecuencia de la infertilidad y las consecuencias. En cuanto a las opciones de salud reproductiva para los hombres, incluidos los anticonceptivos masculinos, deberán ampliarse y lograr mayores oportunidades de inversión en el tema. Como parte del trabajo, se presenta una lista de **Diez Recomendaciones** (Cuadro 2) al respecto de cómo abordar los desafíos en la temática.

Teniendo en cuenta los desafíos presentados y las recomendaciones, el trabajo además incluye un listado de **Consideraciones para la salud y fertilidad del hombre a lo largo de su vida** (Cuadro 3), estratificado en 7 etapas a lo largo de la vida, desde la concepción hasta el nacimiento, infancias, adolescencias, adultos jóvenes, futuros padres, edad media y hombre mayores.

Luego del extenso trabajo multidisciplinario de revisión bibliográfica, los expertos concluyen que con el éxito en la investigación que conduzca a **mejores diagnósticos y tratamientos de los trastornos reproductivos masculinos**, y la implementación en **prácticas globales estandarizadas de atención sanitaria**, los hombres, sus parejas y las futuras generaciones vivirán vidas largas y saludables.

Cuadro 1. Trece Preguntas Urgentes en Andrología

1. ¿Qué **proporción** de hombres son **infértiles**?
2. ¿Cómo se **diagnostica** la infertilidad masculina?
3. ¿Qué **tratamientos** están **disponibles** y cuáles se necesitan para la infertilidad masculina?
4. ¿Cuáles son las **causas genéticas** de la infertilidad masculina?
5. Los **factores ambientales** y de estilo de vida afectan la fertilidad masculina? ¿Qué se necesita para prevenir y reducir sus impactos?
6. Está **disminuyendo** la **fertilidad** masculina?
7. ¿Cuál es la **carga económica** de la infertilidad masculina?
8. ¿Los hombres con **infertilidad** tienen una **carga de enfermedad mayor** que los hombres fértiles? ¿Y mueren más jóvenes?
9. ¿Es posible lograr un **almacenamiento** robusto y **restauración de gametas**? ¿Protocolos para niños y hombres antes de otras intervenciones médicas?
10. Los cambios en los **procesos epigenéticos** conducen a la infertilidad masculina? ¿Tiene consecuencias intergeneracionales?
11. ¿Cuáles son los resultados de **salud** a largo plazo para los **niños nacidos** de hombres con fertilidad comprometida? ¿Estas consecuencias varían con la concepción, si es natural o asistida?
12. ¿Podemos desarrollar **métodos anticonceptivos** masculinos adicionales?
13. ¿Cómo la **Andrología** puede comunicarse con el **público, los profesionales de salud y las agencias de financiación**?

Cuadro 2. Diez Recomendaciones

1. Los gobiernos, sistemas de atención médica, compañías de seguros y el público deben reconocer a la **infertilidad masculina como una afección médica común y grave**. Los pacientes tienen derecho a diagnósticos y tratamientos específicos.
2. Se debe establecer una **red global de registros y biobancos con información clínica y de estilo de vida** estandarizada, así como tejidos de hombres fértiles e infértiles, sus parejas e hijos. Y **vincular esta información a sistemas nacionales de datos sanitarios**.
3. Se deben implementar protocolos e incentivos para estandarizar la **recopilación de datos clínicos y de estilo de vida**.
4. Se deben **financiar investigaciones colaborativas internacionales** para comprender las interacciones e impactos de los **factores genéticos, de estilo de vida y ambientales** sobre la fertilidad masculina.
5. Se debe integrar la **secuenciación genómica** en el diagnóstico de la infertilidad masculina.
6. Se deben desarrollar **pruebas diagnósticas** adicionales para mejorar el diagnóstico de la infertilidad masculina.
7. Se debe probar rigurosamente el impacto de **tóxicos ambientales /ocupacionales** que alteran el sistema endocrino reproductivo y la fertilidad masculina, implementar regulaciones y desarrollar alternativas seguras.
8. Se deben evaluar **nuevos tratamientos clínicos** de Reproducción Médica Asistida (RMA) a través de ensayos clínicos de alta calidad antes de su integración en la práctica clínica.
9. Se deben implementar **campañas de educación pública** para promover el debate sobre la infertilidad masculina y la participación en la búsqueda de atención médica.
10. Se debe ofrecer **capacitación a trabajadores de la salud** para promover la salud reproductiva masculina a lo largo de toda la vida.

Cuadro 3. Consideraciones para la salud y fertilidad del hombre a lo largo de su vida

- 1. Desde concepción hasta nacimiento:** Período fetal y reprogramación epigenética. Susceptible a perturbaciones: ej. dieta materna o exposición a disruptores endócrinos.
- 2. Infancias:** Período de crecimiento testicular. Susceptible a factores como obesidad y cáncer (tratamientos gonadotóxicos -> infertilidad).
- 3. Adolescencias:** Período de inicio de espermatogénesis. Educación para la salud.
- 4. Adultos jóvenes:** Período de crecimiento testicular. Impacto de obesidad, consumo de cannabis, tabaquismo y alcohol sobre fertilidad.
- 5. Futuros Padres:** Factores de estilos de vida (dieta, medicinas, drogas recreativas, alcohol, jaccuzzi). Riesgos ocupacionales y exposición a tóxicos.
- 6. Edad Media (40 años):** Los hombres tienen un reloj biológico y la fertilidad disminuye con 40 años. Fertilidad reducida asociada con comorbilidades.
- 7. Hombres mayores:** Embarazos de padres mayores de 50 años alto riesgo de aborto espontáneo y complicaciones obstétricas. Hijos con mayor riesgo de autismo y esquizofrenia.

Referencias

1. <https://www.eshre.eu/Specialty-groups/Special-Interest-Groups/Andrology/MRHI>
2. Barratt CLR, Björndahl L, De Jonge CJ, Lamb DJ, Osorio Martini F, McLachlan R, Oates RD, van der Poel S, St John B, Sigman M, Sokol R, Tournaye H. The diagnosis of male infertility: an analysis of the evidence to support the development of global WHO guidance-challenges and future research opportunities. *Hum Reprod Update*. 2017;23:660-80.
3. Schlegel PN, Sigman M, Collura B, De Jonge CJ, Eisenberg ML, Lamb DJ, Mulhall JP, Niederberger C, Sandlow JI, Sokol RZ, Spandorfer SD, Tanrikut C, Treadwell JR, Oristaglio JT, Zini A. Diagnosis and Treatment of Infertility in Men: AUA/ASRM Guideline Part I. *J Urol*. 2021;205:36-43. PART II. *J Urol*. 2021;205:44-51.
4. WHO. WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen 5th edn (World Health Organization, 2010).
5. Colpi GM, Francavilla S, Haidl G, Link K, Behre HM, Goulis DG, Krausz C, Giwercman A. European Academy of Andrology guideline Management of oligo-astheno-teratozoospermia. *Andrology*. 2018;6:513-24.
6. Tüttelmann F, Ruckert C, Röpke A. Disorders of spermatogenesis: Perspectives for novel genetic diagnostics after 20 years of unchanged routine. *Med Genet*. 2018;30:12-20.
7. Houston BJ, Riera-Escamilla A, Wyrwoll MJ, Salas-Huetos A, Xavier MJ, Nagirnaja L, Friedrich C, Conrad DF, Aston KI, Krausz C, Tüttelmann F, O'Bryan MK, Veltman JA, Oud MS. A systematic review of the validated monogenic causes of human male infertility: 2020 update and a discussion of emerging gene-disease relationships. *Hum Reprod Update*. 2021;28:15-29.
8. Diamanti-Kandarakis E, Bourguignon JP, Giudice LC, Hauser R, Prins GS, Soto AM, Zoeller RT, Gore AC. Endocrine-disrupting chemicals: an Endocrine Society scientific statement. *Endocr Rev*. 2009;30:293-342.
9. Skakkebaek NE, Rajpert-De Meyts E, Buck Louis GM, Toppari J, Andersson AM, Eisenberg ML, Jensen TK, Jørgensen N, Swan SH, Sapra KJ, Ziebe S, Priskorn L, Juul A. Male Reproductive Disorders and Fertility Trends: Influences of Environment and Genetic Susceptibility. *Physiol Rev*. 2016;96:55-97.
10. Institute for Health Metrics and Evaluation. Global Burden of Disease. IHME <https://www.healthdata.org/research-analysis/gbd> (2023).
11. Del Giudice F, Kasman AM, De Berardinis E, Busetto GM, Belladelli F, Eisenberg ML. Association between male infertility and male-specific malignancies: systematic review and meta-analysis of population-based retrospective cohort studies. *Fertil Steril*. 2020;114:984-96.
12. Meseguer M, Molina N, García-Velasco JA, Remohí J, Pellicer A, Garrido N. Sperm cryopreservation in oncological patients: a 14-year follow-up study. *Fertil Steril*. 2006;85:640-5.
13. Cooper HC, Long J, Aye T. Fertility preservation in transgender and non-binary adolescents and young adults. *PLoS One*. 2022;17:e0265043.
14. Hervás I, Valls L, Rivera-Egea R, Juliá MG, Navarro-Gomezlechón A, Garrido N, Martínez-Jabaloyas JM. TESE-ICSI outcomes per couple in vasectomized males are negatively affected by time since the intervention, but not other comorbidities. *Reprod Biomed Online*. 2021;43:708-17.
15. Goossens E, Jahnukainen K, Mitchell RT, van Pelt A, Pennings G, Rives N, Poels J, Wyns C, Lane S, Rodriguez-Wallberg KA, Rives A, Valli-Pulaski H, Steimer S, Kliesch S, Braye A, Andres MM, Medrano J, Ramos L, Kristensen SG, Andersen CY, Bjarnason R, Orwig KE, Neuhaus N, Stukenborg JB. Fertility preservation in boys: recent developments and new insights †. *Hum Reprod Open*. 2020;2020:hoaa016.
16. Lismar A, Kimmins S. Emerging evidence that the mammalian sperm epigenome serves as a template for embryo development. *Nat Commun*. 2023;14:2142.
17. Chen W, Peng Y, Ma X, Kong S, Tan S, Wei Y, Zhao Y, Zhang W, Wang Y, Yan L, Qiao J. Integrated multi-omics reveal epigenomic disturbance of assisted reproductive technologies in human offspring. *EBioMedicine*. 2020;61:103076.
18. Reynolds-Wright JJ, Cameron NJ, Anderson RA. Will Men Use Novel Male Contraceptive Methods and Will Women Trust Them? A Systematic Review. *J Sex Res*. 2021;58:838-49.
19. De Jonge CJ, Gellatly SA, Vazquez-Levin MH, Barratt CLR, Rautakallio-Hokkanen S. Male Attitudes towards Infertility: Results from a Global Questionnaire. *World J Mens Health*. 2023;41:204-14.
20. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Electronic address: asrm@asrm.org; Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Smoking and infertility: a committee opinion. *Fertil Steril*. 2018;110:611-8.



Esta obra está bajo una licencia de *Creative Commons* Atribución-NonCommercial-CompartirIgual 4.0 Internacional. Reconocimiento – Permite copiar, distribuir y comunicar públicamente la obra. A cambio se debe reconocer y citar al autor original. No comercial – esta obra no puede ser utilizada con finalidades comerciales, a menos que se obtenga el permiso.