



Universidad Autónoma de Querétaro

Facultad de Medicina

Impacto del factor masculino severo en ciclos de ICSI usando diagnóstico genético
preimplantacional para aneuploidías

Tesis

Que como parte de los requisitos
para obtener el Diploma de

ESPECIALIDAD EN BIOLOGÍA DE LA REPRODUCCIÓN HUMANA

Presenta:

MED. ESP. JUAN EDUARDO ANGUIANO FRANCO

Dirigido por:

Dr. Nicolás Camacho Calderón

Co-Director

Dra. Ariana Arlen Ramírez Macías

Querétaro, Qro. Mayo 2026

La presente obra está bajo la licencia:
<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.es>



CC BY-NC-ND 4.0 DEED

Atribución-NoComercial-SinDerivadas 4.0 Internacional

Usted es libre de:

Compartir — copiar y redistribuir el material en cualquier medio o formato

La licenciante no puede revocar estas libertades en tanto usted siga los términos de la licencia

Bajo los siguientes términos:



Atribución — Usted debe dar [crédito de manera adecuada](#), brindar un enlace a la licencia, e [indicar si se han realizado cambios](#). Puede hacerlo en cualquier forma razonable, pero no de forma tal que sugiera que usted o su uso tienen el apoyo de la licenciante.



NoComercial — Usted no puede hacer uso del material con [propósitos comerciales](#).



SinDerivadas — Si [remezcla, transforma o crea a partir](#) del material, no podrá distribuir el material modificado.

No hay restricciones adicionales — No puede aplicar términos legales ni [medidas tecnológicas](#) que restrinjan legalmente a otras a hacer cualquier uso permitido por la licencia.

Avisos:

No tiene que cumplir con la licencia para elementos del material en el dominio público o cuando su uso esté permitido por una [excepción o limitación](#) aplicable.

No se dan garantías. La licencia podría no darle todos los permisos que necesita para el uso que tenga previsto. Por ejemplo, otros derechos como [publicidad, privacidad, o derechos morales](#) pueden limitar la forma en que utilice el material.



Universidad Autónoma de Querétaro
Facultad de Medicina

“Impacto del factor masculino severo en ciclos de ICSI usando diagnóstico genético preimplantacional para aneuploidías”

Tesis

Que como parte de los requisitos para obtener el Grado de

BIOLOGIA DE LA REPRODUCCION HUMANA

Presenta:

Med. Esp. JUAN EDUARDO ANGUIANO FRANCO

Dirigido por:

DR. M.C. NICOLAS CAMACHO CALDERON CLAVE UAQ 4390

Codirigido por:

DRA. ARIANA ARLEN RAMIREZ MACÍAS

DR. M.C NICOLAS CAMACHO CALDERÓN

Presidente

DRA. ARIANA ARLEN RAMÍREZ MACÍAS

Secretario

M.C. CLAUDIA GONZÁLEZ ORTEGA

Vocal

MED.ESP. MARÍA DEL ROSARIO ROMO

RODRÍGUEZ

Suplente

DR. ANTONIO MARTÍN GUTIÉRREZ

Suplente

Centro Universitario, Querétaro, Qro.
Fecha de aprobación por el Consejo Universitario (Febrero,2026).
México

Dedicatoria

A mi compañero de vida y esposo Alonso, quien ha sido testigo del esfuerzo proyectado y quien me motiva diariamente a no rendirme jamás.

Agradecimientos

Quiero agradecer de una manera muy especial a quien considero fue una luz en el túnel: al Dr. Nicolas Camacho Calderón, quien creyó en nosotros desde un principio y en este programa académico. Gracias por su confianza, apoyo invaluable y conducción. Todo se lo debemos a USTED.

Al Dr. Antonio Gutiérrez Gutiérrez y a nuestra Bióloga Claudia González Ortega quienes durante años han sido mi ejemplo profesional y quienes me inspiran día a día a seguirme preparando en este maravilloso ámbito llamado Biología de la Reproducción Humana.

Resumen

La infertilidad masculina constituye un factor etiológico relevante en aproximadamente el 40–50% de las parejas con dificultad reproductiva, siendo responsable exclusivo en hasta un 30% de los casos. En presencia de factor masculino severo, definido principalmente por concentraciones espermáticas menores de 5 millones/mL, la inyección intracitoplasmática de espermatozoides (ICSI) permite superar las barreras de fertilización; sin embargo, esta técnica no corrige posibles alteraciones cromosómicas del espermatozoide que puedan impactar el desarrollo embrionario. En este contexto, el diagnóstico genético preimplantacional para aneuploidías (PGT-A) surge como una herramienta para optimizar la selección embrionaria mediante la identificación de embriones cromosómicamente euploides antes de la transferencia. El objetivo del presente estudio fue evaluar el impacto del factor masculino severo en los resultados embrionarios y clínicos de ciclos de ICSI utilizando PGT-A. Se realizó un estudio retrospectivo, observacional, de cohorte y multicéntrico que incluyó 616 ciclos de PGT-A con óvulos propios en mujeres menores de 35 años o con donación de óvulos, realizados entre noviembre de 2017 y junio de 2024. Se analizaron las tasas de fertilización, blastulación, euploidía, implantación, embarazo clínico, aborto y recién nacido vivo. Los resultados mostraron que el factor masculino severo se asoció con una disminución en la tasa de fertilización y blastulación, así como con una menor proporción de embriones euploides. No obstante, el uso de PGT-A permitió mejorar la eficiencia por transferencia embrionaria y reducir desenlaces adversos como el embarazo bioquímico y la pérdida gestacional. En conclusión, el factor masculino severo puede impactar negativamente los resultados embrionarios tempranos; sin embargo, la implementación del PGT-A representa una estrategia complementaria útil para optimizar la selección embrionaria y mejorar la eficiencia clínica en este subgrupo de pacientes.

Palabras clave: factor masculino severo, ICSI, PGT-A, euploidia embrionaria, infertilidad masculina

Abstract

Male infertility constitutes a relevant etiological factor in approximately 40–50% of couples experiencing reproductive difficulties, being the exclusive cause in up to 30% of cases. In the presence of severe male factor infertility, primarily defined by sperm concentrations lower than 5 million/mL, intracytoplasmic sperm injection (ICSI) allows fertilization to occur by overcoming sperm–oocyte interaction barriers; however, this technique does not correct potential chromosomal abnormalities in the sperm that may affect embryonic development. In this context, preimplantation genetic testing for aneuploidy (PGT-A) has emerged as a tool to optimize embryo selection through the identification of chromosomally euploid embryos prior to transfer. The objective of this study was to evaluate the impact of severe male factor infertility on embryonic and clinical outcomes in ICSI cycles using PGT-A. A retrospective, observational, multicenter cohort study was conducted including 616 PGT-A cycles performed with autologous oocytes in women younger than 35 years or with donor oocytes, between November 2017 and June 2024. Fertilization rate, blastulation rate, euploidy rate, implantation rate, clinical pregnancy rate, miscarriage rate, and live birth rate were analyzed. The results showed that severe male factor infertility was associated with reduced fertilization and blastulation rates, as well as a lower proportion of euploid embryos. Nevertheless, the use of PGT-A improved efficiency per embryo transfer and reduced adverse outcomes such as biochemical pregnancy and pregnancy loss. In conclusion, severe male factor infertility may negatively impact early embryonic outcomes; however, the implementation of PGT-A represents a useful complementary strategy to optimize embryo selection and improve clinical efficiency in this subgroup of patients.

Keywords: Severe male factor infertility, ICSI, PGT-A, Embryonic Euploidy, Male infertility

Contenido

.....	0
I. Introducción	1
II. Antecedentes	2
III. Fundamentación teórica	10
IV. Hipótesis	11
V. Objetivos	11
V.1 Objetivo general	11
V.2 Objetivos específicos	12
VI. Material y métodos	12
VI.1 Tipo de investigación	12
VI.2 Población	12
VI.3 Muestra y tipo de muestreo	12
VI.3.1 Criterios de selección (inclusión, exclusión y eliminación)	13
VI.3.2 Variables estudiadas	13
VI.4 Técnicas e instrumentos	15
VI.5 Procedimientos	15
VI.5.1 Análisis estadístico	18
VI.5.2 Consideraciones éticas	18
VII. Resultados	19
VIII. Discusión	25
IX. Conclusiones	29
X. Propuestas	29
XI. Bibliografía	30
XII. Anexos	33
XII.1 Carta de confidencialidad	33
XI.2 Hoja de recolección de datos	33
XI.2 Cartas de consentimiento informado	35

I. Introducción

La infertilidad se reconoce como un problema relevante de salud pública a nivel mundial, con un impacto significativo en los ámbitos médico, social, emocional y económico. De acuerdo con estimaciones recientes, aproximadamente 17.5% de la población a nivel mundial se ha diagnosticado con infertilidad, sin observarse diferencias significativas entre países de altos y bajos recursos, lo que evidenció la magnitud global de esta condición y la necesidad de optimizar las estrategias diagnósticas y terapéuticas para su tratamiento. Se ha descrito que la infertilidad se describe como una condición multifactorial que afecta a la pareja, en la cual el factor femenino contribuye aproximadamente en 30–40% de los casos, mientras que el factor masculino participa de forma aislada o combinada en 40–50%, siendo responsable exclusivo en cerca del 20–30% de las parejas con infertilidad.

La infertilidad masculina puede clasificarse dependiendo del grado de afección tanto en la calidad de espermias como en la movilidad y morfología de los mismos, pudiendo clasificar en grado de leve a grave, y con esta clasificación de los parámetros espermáticos, proporcionar el pronóstico reproductivo y orientar la indicación de técnicas de reproducción asistida de alta complejidad.

La introducción de la inyección intracitoplasmática de espermatozoides (ICSI) representó un avance significativo en el tratamiento de la infertilidad masculina, al permitir la fertilización mediante la microinyección directa de un espermatozoide en el citoplasma ovocitario. Sin embargo, se reconoce que, si bien esta técnica facilitó la fecundación, no corrige ni predice las alteraciones genéticas o cromosómicas del espermatozoide y por ende, del embrión.

El diagnóstico genético preimplantacional para aneuploidías (PGT-A) se planteó como una herramienta para identificar y seleccionar embriones cromosómicamente euploides antes de la transferencia, con el objetivo de evitar la transferencia de embriones aneuploides, los cuales se asocian con falla de implantación y pérdida gestacional.

En el contexto del factor masculino severo, se observa un interés creciente por el uso de PGT-A, derivado de la evidencia que vincula concentraciones espermáticas bajas con alteraciones en el desarrollo embrionario temprano, así como con un aumento en la inestabilidad cromosómica embrionaria, particularmente en forma de mosaicismo.

Los resultados obtenidos en el presente estudio mostraron que, en ciclos de ICSI realizados en pacientes con factor masculino severo, el uso de PGT-A permitió una mejor selección embrionaria, evidenciándose desenlaces favorables al analizar los resultados embrionarios y genéticos. Se observó que la identificación de embriones euploides contribuyó a optimizar la eficiencia por transferencia embrionaria y a reducir la probabilidad de transferir embriones con alteraciones cromosómicas, lo que respaldó el valor clínico del PGT-A en este subgrupo de pacientes. Estos hallazgos sugirieron que, aunque el factor masculino severo condicionó el potencial reproductivo, la aplicación del PGT-A representó una estrategia útil para mejorar los resultados reproductivos en ciclos de reproducción asistida.

Por lo anterior, la presente tesis se enfocó en evaluar el impacto del factor masculino severo en los resultados embrionarios y genéticos en ciclos de ICSI utilizando diagnóstico genético preimplantacional para aneuploidías, aportando evidencia que contribuye a sustentar el uso del PGT-A como una herramienta relevante en el manejo integral de pacientes con infertilidad masculina severa.

II. Antecedentes

Prevalencia de la infertilidad

La infertilidad se define según Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. (2023), como la incapacidad de lograr un embarazo posterior a 12 meses de relaciones sexuales regulares sin protección en mujeres menores de 35 años, en mujeres mayores de 35 años se define como la incapacidad de lograr un embarazo posterior a 6 meses de relaciones sexuales regulares sin protección.

En la actualidad a nivel mundial según Según la *World Health Organization* (2023), la infertilidad ha ido en aumento representando actualmente un problema significativo en la salud pública. En los últimos datos de la Organización Mundial de la Salud, se estimó que aproximadamente 17.5% de la población adulta experimenta infertilidad, sin encontrar diferencias entre poblaciones de alto o bajo recurso, teniendo como resultado un gran impacto a nivel social, económico y emocional de los pacientes con infertilidad, así como aumentando la necesidad de nuevas estrategias diagnósticas y terapéuticas para aumentar la posibilidad de éxito de un embarazo.

Porcentaje del factor masculino en la infertilidad

La infertilidad es una condición multifactorial de la pareja en el cual la mujer contribuye en el 40 hasta el 50% de los casos y el factor masculino contribuye de manera aislada o combinada en aproximadamente 40–50% de los casos de infertilidad, siendo responsable exclusivo en cerca del 20–30% de las parejas infértiles (Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. 2023; *ESHRE Guideline Group on Male Infertility*. 2023; Agarwal et al. 2020).

Espermatogénesis

La espermatogénesis es el proceso mediante el cual las células germinales masculinas se diferencian en espermatozoides maduros y funcionales. Ocurre en los túbulos seminíferos del testículo e incluye una fase mitótica, una fase meiótica y una fase de diferenciación denominada espermiogénesis⁵. Durante este proceso se lleva a cabo la reducción cromosómica, formando gametos haploides, la condensación nuclear y la formación del acrosoma y el flagelo, con la producción de espermatozoides maduros. La adecuada interacción entre las células germinales, las células de Sertoli y el eje hipotálamo-hipófisis-gónada es esencial para la producción espermática (Nieschlag et al. 2010; Guyton et al. 2021).

Parámetros evaluados en la espermatobioscopía

Menkveld et al. (2011) ha propuesto como prueba principal para el diagnóstico de infertilidad por factor masculino es la espermatobioscopia. La importancia de la espermatobioscopia radica en que podemos saber si hay alguna afección la espermatoogénesis, pudiendo valorar la cantidad, la movilidad y la forma de los espermatozoides, y acuerdo a ello, poder tomar decisiones para el tratamiento y manejo de las parejas ya que esta analiza parámetros del semen que actualmente han modificado sus criterios de evaluación según la *World Health Organization* (2021).

Actualmente la *World Health Organization* (2021) define la concentración espermática normal como concentraciones espermáticas ≥ 16 millones/mL; cuando se encuentran valores inferiores a este se define como oligozoospermia, la cual se subclasifica de acuerdo con la concentración y afección de la concentración espermática.

Otros parámetros que se evalúan en la espermatobioscopia son la movilidad espermática, la cual evalúa la capacidad de desplazamiento del espermatozoide, siendo la movilidad progresiva un factor clave; otro de ellos es la morfología espermática, la cual valora la estructura anatómica del espermatozoide.

Como se describió previamente, la espermatobioscopia es una herramienta que tiene gran utilidad clínica para el abordaje de los pacientes con infertilidad, pero presenta limitaciones como predictor de los resultados embrionarios.

Los parámetros de la espermatobioscopia no evalúan la integridad genética ni la competencia funcional del espermatozoide, actualmente se ha demostrado que hombres con espermioogramas normales pueden presentar fallas en el desarrollo embrionario, mientras que pacientes con alteraciones severas pueden lograr embriones viables mediante ICSI. Por ello, el espermioograma debe interpretarse como una herramienta diagnóstica inicial, pero insuficiente para predecir el éxito de las terapias de reproducción asistida (Esteves et al. 2021; Nieschlag et al. 2010).

Clasificación del factor masculino

La espermatobioscopía permite clasificar la infertilidad masculina en función de la concentración espermática, además de las alteraciones en movilidad y morfología. De acuerdo con los valores de referencia establecidos por la World Health Organization, se considera normozoospermia una concentración igual o superior a 16 millones de espermatozoides por mililitro. Se considera oligozoospermia leve a moderada con valores de concentración espermática entre 5 y 15 millones/mL; y oligozoospermia severa una concentración espermática <5 millones/mL. Estas alteraciones pueden estar acompañadas de otros factores como la movilidad y morfología (Argawal et al. 2020; *World Health Organization*. 2021)

La afección en los parámetros espermáticos refleja un compromiso de la espermatogénesis y de acuerdo al grado de afección, se toman decisiones para el uso de diferentes técnicas de reproducción asistida, en su mayoría de alta complejidad como la inyección intracitoplasmática de espermatozoides (ICSI) según Argawal et al. (2021).

Desde el punto de vista reproductivo, la importancia del factor masculino severo radica en que el espermatozoide no solo aporta el material genético paterno, sino también elementos esenciales para la activación ovocitaria y el desarrollo embrionario temprano. Por ello, su evaluación adecuada resulta crucial en estudios que analizan resultados embrionarios, como la calidad del blastocisto o la euploidía, particularmente cuando se controlan variables maternas.

Uso de FIV/ICSI en el factor masculino severo

La inyección intracitoplasmática de espermatozoides (ICSI) fue introducida en 1992 por Gianpiero Palermo et al. (1991), quienes demostraron que la microinyección directa de un espermatozoide en el citoplasma del ovocito permitía lograr embarazos en parejas con factor masculino severo, superando las limitaciones de la fertilización convencional. Esta técnica revolucionó el tratamiento de la infertilidad

masculina al mejorar las tasas de fertilización en casos previamente que habían tenido fracaso en la fertilización convencional.

Actualmente esta técnica se justifica como una estrategia diseñada para superar barreras de interacción espermatozoide–ovocito demostrado por Sciorio et al. (2024), reduciendo el riesgo de fallo de fecundación asociado a parámetros seminales severamente alterados.

En concentraciones bajas, la principal ventaja de ICSI es que permite la fertilización aun cuando el número total de espermatozoides disponibles es limitado, lo cual sería insuficiente para inseminación convencional. Además, varios trabajos como las de Elizur et al. (2004) y Giacobbe et al. (2022) han señalado que el ICSI disminuye el riesgo de fallo completo de fertilización en pacientes con alteraciones espermáticas, lo cual reduce el fracaso en la fertilización y aumenta el éxito de las terapias de reproducción asistida. Este beneficio es particularmente relevante en pacientes con alteraciones severas de los espermatozoides, donde la aplicación de ICSI suele basarse en maximizar la fertilización y activación ovocitaria para así formar cigotos y embriones transferibles.

A pesar de estas grandes ventajas, la técnica de ICSI presenta ciertas limitaciones ya que no corrige alteraciones genéticas o cromosómicas del espermatozoide, por lo que no elimina el riesgo de transmisión de enfermedades genéticas potencialmente transmisibles explicado por Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine, 2015 y La *American Urological Association* y la *American Society for Reproductive Medicine* (2024), como por ejemplo alteraciones cromosómicas o microdeleciones del cromosoma Y, cuando se utiliza espermato del propio paciente con enfermedades ya conocidas o desconocidas.

Actualmente las guías de práctica clínica recomiendan considerar evaluación genética en varones con azoospermia no obstructiva o oligozoospermia severa previo al uso de sus gametos en ICSI, como parte del asesoramiento reproductivo.

Uno de los puntos clave para evaluar a los embriones es en el clivaje embrionario temprano propuesto por *Alpha Scientists in Reproductive Medicine y la European Society of Human Reproduction and Embryology* (2011), ya que este constituye un indicador fundamental de la competencia embrionaria. El consenso Alpha–ESHRE establece que alteraciones en el patrón y la sincronía del clivaje se asocian con una menor capacidad de desarrollo, reconociendo que la contribución paterna, particularmente a través del centrosoma y la organización del huso mitótico, puede influir de manera significativa en las primeras divisiones embrionarias.

En un estudio longitudinal con 1,219 ciclos consecutivos con PGT-A, Mazzilli et al. (2017) compararon los resultados embrionarios en pacientes con normozoospermia vs factor masculino, ellos observaron que la fertilización fue significativamente menor en grupos con factor masculino vs normozoospermia encontrando que la tasa de fertilización fue de 77.2% en pacientes con normozoospermia vs 74.8% en factor masculino moderado, así como el 68.7% en pacientes con factor masculino severo, ellos igualmente encontraron que la tasa de blastocisto por ovocito fertilizado fue menor en pacientes con factor masculino severo que en pacientes con normozoospermia 40.6% vs 49.3% respectivamente, apoyando que el factor masculino severo puede afectar la competencia embrionaria temprana aun utilizando ICSI.¹⁹

Otros autores han reportado resultados heterogéneos en función del diseño del estudio y de la población analizada. En un estudio realizado por Hashimoto et al.(2020), que incluyó 908 ciclos de ICSI, los autores clasificaron a los pacientes según la severidad de la oligozoospermia y observaron que el grupo con oligozoospermia severa presentó una menor proporción de fertilización normal (2 pronúcleos), así como una mayor tasa de alteraciones en el desarrollo embrionario temprano, incluyendo fracaso en el clivaje embrionario, en comparación con los grupos con concentraciones espermáticas más altas.

Estudios recientes, han demostrado evidencia de asociación entre parámetros seminales y desenlaces embrionarios en ciclos con PGT-A. Yang et al. (2023)

analizaron 464 blastocistos de 103 ciclos y observaron que, en teratozoospermia, la tasa de embriones de buena calidad y la formación de blastocisto fueron menores que en el grupo normal (44.4% vs 60.7% y 33.3% vs 43.5%, respectivamente). Además, reportaron mayores tasas de aneuploidía en grupos con motilidad o morfología alteradas (p. ej., 50.0% vs 34.0% para morfología y 46.7% vs 33.7% para motilidad), aportando sustento a la hipótesis de que el factor masculino puede influir no solo en fertilización y blastulación, sino también en parámetros asociados a calidad cromosómica embrionaria, aunque los hallazgos no son uniformes entre estudios y deben interpretarse según población y metodología.

Uso de PGT-A en pacientes con factor masculino severo

El uso de PGT-A se plantea como una herramienta para identificar y seleccionar embriones euploides antes de la transferencia, con el objetivo de disminuir transferencias de embriones aneuploides que se asocian a falla de implantación y pérdida gestacional (Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine, 2024; European Society of Human Reproduction and Embryology, 2023). En parejas con factor masculino severo (p. ej., concentración <5 millones/mL), el interés clínico es doble: (1) el espermatozoide puede afectar la competencia embrionaria temprana (fertilización/desarrollo), y (2) aunque la euploidía puede depender en gran medida de factores maternos, PGT-A puede optimizar la selección y reducir pérdidas gestacionales, particularmente cuando se busca maximizar la eficiencia por transferencia.

Cuando se analiza el beneficio clínico del PGT-A en poblaciones con factor masculino severo, la literatura puede variar, ya que su uso se ha limitado a ciertas poblaciones. En un estudio reciente publicado por Kim et al. (2023) analizaron de forma retrospectiva ciclos de reproducción asistida que incluyeron subgrupos específicos a los que se les realizó PGT-A, entre ellos entraron pacientes con edad materna avanzada, falla de implantación recurrente, pérdida gestacional recurrente e infertilidad masculina severa. Se encontró que en el subgrupo de factor masculino severo, el uso de PGT-A se asoció con una mejoría significativa en la tasa de

implantación por transferencia embrionaria (43.3% en el grupo PGT-A vs 26.5% en el grupo sin PGT-A; $p = 0.011$), lo que sugiere un aumento en la eficiencia de la selección embrionaria. Aunque las tasas de embarazo en curso y nacido vivo fueron mayores en el grupo PGT-A, estas diferencias no alcanzaron significación estadística, indicando que el principal beneficio del PGT-A en este contexto radica en optimizar los resultados por transferencia y reducir la probabilidad de transferir embriones cromosómicamente anómalos, más que en incrementar de forma absoluta la tasa global de nacido vivo.

En un ensayo clínico aleatorizado multicéntrico, Lin et al. (2025) evaluaron el impacto del PGT-A frente a la ausencia de prueba genética en parejas sometidas a ICSI por infertilidad masculina severa. Aunque el estudio no reportó tasas de euploidía embrionaria, sí demostró que el uso de PGT-A mejora la eficiencia clínica de la primera transferencia embrionaria al reducir de manera significativa la pérdida gestacional. Tras la primera transferencia, la tasa de nacido vivo fue comparable entre grupos (48.4% con PGT-A vs 46.2% sin PGT-A); sin embargo, la pérdida gestacional fue significativamente menor en el grupo PGT-A (5.8% vs 19.1%). Estos hallazgos indican que, aunque el PGT-A no incrementa la probabilidad absoluta de nacido vivo, sí aumenta la probabilidad de que una primera transferencia resulte en un embarazo evolutivo, evitando la transferencia de embriones cromosómicamente anómalos, lo que resulta particularmente relevante en pacientes con factor masculino severo, donde la eficiencia por transferencia constituye un objetivo clínico prioritario. Igualmente, otros autores Tarozzi et al. (2019) han descrito asociaciones más finas entre semen comprometido y hallazgos genéticos embrionarios, particularmente mosaicismo.

Con la evidencia disponible en la actualidad, se sugiere que el factor masculino severo, particularmente la oligozoospermia, no solo condiciona la probabilidad de fertilización y el desarrollo embrionario temprano, sino que también puede influir en la estabilidad cromosómica del embrión.

Un estudio de Tarozzi et al. (2019) aporta un hallazgo clave al demostrar que los ciclos con factor masculino presentan una mayor proporción de blastocistos mosaico en comparación con ciclos sin factor masculino ($\approx 20\text{--}21\%$ vs $12\text{--}13\%$, $p < 0.05$), aun cuando la tasa global de embriones euploides no difiere significativamente entre grupos. Estos resultados sugieren que la contribución paterna puede favorecer errores cromosómicos postcigóticos, manifestados como mosaicismo, los cuales se asocian con menor potencial de implantación y mayor riesgo de pérdida gestacional.

A partir de estos hallazgos, el uso de PGT-A se perfila como una herramienta particularmente relevante en pacientes con oligozoospermia severa, no con el objetivo de corregir alteraciones genéticas del espermatozoide, sino para identificar y evitar la transferencia de embriones con alteraciones cromosómicas complejas, como el mosaicismo y aumentar las transferencias exitosas de un embrión euploide para así reducir las pérdidas gestacionales (Lin et al. 2025; Tarozzi et al. 2019). De esta manera, el PGT-A puede optimizar la selección embrionaria y mejorar la eficiencia clínica por transferencia, especialmente en escenarios donde el factor masculino podría comprometer la estabilidad cromosómica embrionaria.

En conjunto, esta evidencia respalda la pertinencia de evaluar la euploidía embrionaria como desenlace clave en pacientes con factor masculino severo y sustenta la necesidad de estudios que analicen de forma específica la relación entre concentración espermática baja y resultados genéticos embrionarios, como el presente trabajo.

III. Fundamentación teórica

Dentro de la literatura se registran pocos trabajos que definan el factor masculino severo y a su vez la relación que existe entre una pobre calidad espermática con un incremento en la tasa de aneuploidía. El poder aislar a la edad materna avanzada como etiología de anormalidades cromosómicas, tomando en cuenta ciclos de donación de óvulos o pacientes menores de 35 años de edad con óvulos propios,

permite una opción válida para determinar o excluir al factor masculino severo como causal en la generación de embriones aneuploides.

La ICSI es una herramienta ampliamente utilizada en parejas con factor masculino severo. Aunque el PGT-A puede proporcionar información genética sobre los embriones para ayudar a seleccionar el embrión que se va a transferir y mejorar de esta manera la tasa de embarazo, implantación, embarazo clínico y recién nacido vivo (RNV), aún no está claro si puede mejorar la tasa de fertilidad de las parejas con FMS.

Por lo anteriormente descrito se propone un estudio retrospectivo, observacional, de cohorte, comparativo y multicéntrico en las diferentes sedes de Instituto VIDA del país puesto que se cuenta con una base de datos necesaria para la factibilidad y viabilidad de este.

Este estudio proporcionará información acerca del impacto que tiene el factor masculino severo sobre las tasas de aneuploidía embrionaria y considera incluir al FMS dentro de las indicaciones de PGT-A.

IV. Hipótesis

H0: El factor masculino severo en ciclos de ICSI no afecta estadísticamente las tasas de euploidía embrionaria.

Ha: El factor masculino severo afecta las tasas de euploidía embrionaria.

V. Objetivos

V.1 Objetivo general

Evaluar el impacto del factor masculino severo en ciclos de ICSI usando diagnóstico genético preimplantacional para aneuploidías.

V.2 Objetivos específicos

- 1.- Determinar si el factor masculino severo afecta la tasa de fertilización, tasa de blastulación y tasa de euploidía embrionaria.
- 2.- Analizar si el factor masculino severo afecta los resultados clínicos de ICSI (tasa de implantación, embarazo bioquímico, embarazo clínico, aborto y RNV).

VI. Material y métodos

VI.1 Tipo de investigación

Estudio retrospectivo, observacional, de cohorte, comparativo y multicéntrico

VI.2 Población

Se incluyeron 210 ciclos de PGT-A con óvulos propios y edad materna menor de 35 años así como de donación de óvulos desde Noviembre de 2017 a Junio de 2024 de los diferentes Institutos de Ciencias en Reproducción Humana Vida.

VI.3 Muestra y tipo de muestreo

Pacientes del instituto vida, quienes tuvieron criterios de factor masculino severo con realización de ICSI y pareja femenina menor a 35 años con realización de diagnóstico genético preimplantacional para aneuploidías.

Se contó con una base de datos de 616 ciclos de PGT-A realizados en mujeres menores a 35 años o con donación de óvulos que incluyeron factor masculino y se realizó un cálculo para un nivel de confianza 95% margen de error 5% usando la calculadora:

<https://www.qualtrics.com/es/gestion-de-la-experiencia/investigacion/calculartomano-muestra/>

Tipo de muestreo: no probabilístico

VI.3.1 Criterios de selección (inclusión, exclusión y eliminación).

Se incluyeron en el estudio los ciclos de diagnóstico genético preimplantacional para aneuploidías (PGT-A) que se realizaron con donación de óvulos, siempre que contaran con un seminograma previo al inicio del tratamiento. Asimismo, se incluyeron los ciclos de PGT-A realizados en parejas con mujeres menores de 35 años de edad, que utilizaron óvulos propios y que también disponían de un seminograma previo para la evaluación del factor masculino.

Se excluyeron del estudio aquellas parejas que presentaron indicación de realizar diagnóstico genético preimplantacional para reordenamientos cromosómicos (PGT-SR) o para enfermedades monogénicas (PGT-M), con el fin de evitar sesgos derivados de alteraciones genéticas específicas que pudieran influir en los resultados embrionarios.

Se eliminaron del análisis los ciclos de PGT-A que no contaban con la información completa del seminograma, ya que la ausencia de este dato impedía la adecuada clasificación del factor masculino y su análisis dentro de los objetivos del estudio.

VI.3.2 Variables estudiadas.

La tasa de fertilización se determinó como la proporción de ovocitos que presentaron fertilización normal, definida por la presencia de dos pronúcleos, en relación con el número total de ovocitos microinyectados. Esta variable fue considerada cuantitativa continua y se obtuvo a partir de los registros del laboratorio de embriología.

La tasa de blastulación se definió como el porcentaje de ovocitos fecundados que lograron desarrollarse hasta el estadio de blastocisto. Para su determinación, se dividió el número de blastocistos obtenidos entre el total de embriones en cultivo. Esta variable se clasificó como cuantitativa continua y se obtuvo del expediente clínico y del registro del laboratorio de embriología.

La tasa de euploidía se estableció como el porcentaje de blastocistos que presentaron un número cromosómico normal, determinado mediante diagnóstico genético preimplantacional para aneuploidías (PGT-A). Esta variable se calculó dividiendo el número de blastocistos euploides entre el total de blastocistos biopsiados, y se consideró una variable cuantitativa continua, obtenida de los reportes del laboratorio de genética y embriología.

La tasa de implantación se definió como el porcentaje de embriones transferidos que lograron implantarse en el útero, evidenciado por la visualización de un saco gestacional intrauterino. Esta variable se calculó dividiendo el número de sacos gestacionales observados entre el número total de embriones transferidos y se obtuvo a partir del expediente clínico y los registros del laboratorio de embriología.

La tasa de embarazo bioquímico se determinó como el porcentaje de transferencias embrionarias que resultaron en una prueba positiva de gonadotropina coriónica humana (β -hCG), sin evidencia posterior de un saco gestacional intrauterino. Para su cálculo, se dividió el número de embarazos bioquímicos entre el número total de transferencias embrionarias realizadas. Esta variable fue cuantitativa continua y se obtuvo del expediente clínico y del laboratorio.

La tasa de embarazo clínico se definió como el porcentaje de transferencias embrionarias que culminaron en un embarazo confirmado por la presencia de un saco gestacional intrauterino con actividad cardíaca embrionaria detectable por ultrasonido. Esta variable se calculó dividiendo el número de embarazos clínicos entre el número total de transferencias embrionarias y se obtuvo del expediente clínico y del registro del laboratorio de embriología.

La tasa de aborto se estableció como el número de pérdidas gestacionales ocurridas antes de las 22 semanas de edad gestacional, en relación con el número total de embarazos clínicos. Esta variable se consideró cuantitativa continua y se obtuvo del expediente clínico y de los registros hospitalarios.

La tasa de recién nacido vivo se definió como el porcentaje de transferencias embrionarias que resultaron en el nacimiento de un recién nacido vivo después de las 22 semanas de gestación, que mostró signos de vida al nacimiento. Esta variable se calculó dividiendo el número de recién nacidos vivos entre el total de transferencias embrionarias realizadas y se obtuvo del expediente clínico y del registro del laboratorio de embriología.

VI.4 Técnicas e instrumentos.

Para la realización del presente protocolo de investigación se utilizaron expedientes clínicos físicos y electrónicos correspondientes a pacientes atendidas en el Instituto Vida. Asimismo, se emplearon los reportes del laboratorio de embriología y genética, los cuales incluyeron información relacionada con la estimulación ovárica, los procedimientos de fertilización, el desarrollo embrionario y los resultados de la biopsia embrionaria. Adicionalmente, se utilizó una base de datos digital que contenía información sistematizada y anonimizada de las pacientes, la cual fue empleada para la recolección y el análisis de las variables clínicas y reproductivas del estudio. No se utilizaron equipos adicionales ni materiales de laboratorio, debido a que se trató de un estudio retrospectivo basado exclusivamente en el análisis de datos previamente generados como parte del tratamiento clínico habitual.

VI.5 Procedimientos

Los protocolos de estimulación ovárica controlada se aplicaron de acuerdo a las características y necesidades individuales de cada paciente, el monitoreo folicular

se llevó a cabo por ultrasonido y se realizó la maduración final ovocitaria, cuando al menos un folículo alcanzo los 18 mm de diámetro, con hCG (5000-10 000UI), hCG recombinante (259-500µg) o 0.2mg de acetato de triptorelina con o sin 1500UI de hCG, según la valoración de cada médico y el riesgo de presentar síndrome de hiperestimulación ovárica. La captura ovocitaria se llevó a cabo vía vaginal con guía ultrasonográfica, 36-37 horas después de que se desencadene la maduración.

Se analizaron las muestras de espermatozoides en fresco y congelado de 2 a 5 días de abstinencia de eyaculado, tomando en cuenta su concentración, motilidad y morfología.

El factor masculino se dividió en 3 grupos:

1) Factor masculino severo:

- Concentración menor de 5 millones/ml.
- Astenozoospermia severa: movilidad menor del 5%.
- Alteración severa en morfología: menor del 1%.

2) Factor masculino moderado:

- Concentración entre 5 y 15 millones/ml.

3) Normozoospermicos (Grupo control).

Una vez identificados los complejos ovocito-corona-cúmulus, se realizó lavado en HTF con hepes (Lifeglobal) suplementado con 5% de HSA, y posteriormente se cultivaron de manera individual en microgotas de Global Medium (Lifeglobal) suplementado al 5% de HSA cubiertas con parafina líquida y se conservaron en un ambiente de hipoxia con bajas tensiones de O₂, 6 % CO₂, 5 % O₂ y 89 % N₂ a 37 °C. Los complejos ovocito-corona-cúmulus (COCS) se mantuvieron durante al menos dos horas en cultivo antes de ser decumulados. Una vez transcurrido ese

tiempo los ovocitos se decumularon con hialuronidasa 40 UI/mL (Invitrocare) y se valoró el estado de madurez nuclear; únicamente los ovocitos en metafase II fueron microinyectados.

La inyección intracitoplasmática de espermatozoides se efectuó con un microscopio invertido Olympus IX71 equipado con inyectoras Eppendorf Celltram Air y Celltram. Para el cultivo de los embriones se utilizó Global Medium (Lifeglobal) suplementado al 5% HSA.

La biopsia de trofotodermo se realizó en el día 5 o 6 del cultivo embrionario, de acuerdo con el protocolo descrito por Calull-Bagó et al. (2024),^{26,27}. Los resultados del análisis genético embrionario fueron obtenidos del laboratorio de genética, donde se realizó el diagnóstico genético preimplantacional para aneuploidías mediante secuenciación de nueva generación (NGS) utilizando el kit Ion ReproSeq™ (Thermo Fisher Scientific, EE. UU.).

Se incluyeron las transferencias de embriones euploides, en ciclos de preparación endometrial tanto natural como con reemplazo hormonal, de acuerdo al criterio de cada uno de los médicos tratantes. La transferencia embrionaria se realizó en el día 5 + 1 de exposición a progesterona, independientemente del día de desarrollo embrionario en el momento de la toma de biopsia y vitrificación.

Finalmente, se recolectaron los datos del expediente clínico relacionados con los resultados posteriores a la transferencia embrionaria y los desenlaces clínicos subsecuentes. Para la recolección de la información se utilizó una hoja de cálculo en Excel, diseñada específicamente para este estudio, la cual incluyó las variables previamente descritas.

VI.5.1 Análisis estadístico

El análisis estadístico se realizó utilizando el software SPSS Statistics, versión 21, y Microsoft Excel, versión 2409. Las variables categóricas y las tasas se expresaron como porcentajes. Todos los valores de p fueron bilaterales, considerando un nivel de significancia estadística de $p < 0.05$ para todas las pruebas.

Se incluyeron medidas de tendencia central, como media y mediana, así como medidas de dispersión e intervalos de confianza del 95% para los resultados principales. Para la comparación entre los grupos de estudio se aplicaron pruebas estadísticas específicas, utilizándose la prueba t de Student para el análisis de variables cuantitativas y la prueba de Chi-cuadrado para la comparación de proporciones.

VI.5.2 Consideraciones éticas

El estudio fue conducido por el Instituto de Ciencias en Reproducción Humana VIDA. A las pacientes y, en su caso, a sus familiares responsables se les proporcionó consentimiento informado, el cual fue firmado en relación con los procedimientos de fertilización in vitro (FIV) y transferencia de embriones, así como para autorizar el uso de la información contenida en el expediente clínico con fines de investigación, de conformidad con la legislación vigente.

El protocolo de investigación se desarrolló considerando los marcos legales aplicables, incluyendo la Ley Federal de Protección de Datos Personales en Posesión de los Particulares, la Ley General de Salud, en su Título Quinto relativo a la investigación para la salud (artículo 100), la Ley de Protección de Datos que ampara al Instituto Nacional de Transparencia, Acceso a la Información y Protección de Datos Personales (INAI), así como la Norma Oficial Mexicana NOM-012-SSA3-

2012, que establece los criterios para la ejecución de proyectos de investigación en seres humanos.

De acuerdo con el Reglamento de la Ley General de Salud de los Estados Unidos Mexicanos en materia de investigación para la salud, y conforme a lo establecido en su artículo 17, el estudio fue clasificado como una investigación sin riesgo, ya que se basó en el análisis retrospectivo de información contenida en expedientes clínicos, sin intervención directa sobre los pacientes.

Dado que se trató de una investigación sin riesgo, no fue necesario recabar un consentimiento informado específico para el estudio; sin embargo, se garantizó en todo momento la confidencialidad y privacidad de los datos. Para tal efecto, la información analizada no incluyó datos personales identificables y los resultados se manejaron de forma anonimizada. El análisis de la información se realizó exclusivamente con fines de investigación y análisis estadístico. El estudio se condujo en apego a las normas éticas, al Reglamento de la Ley General de Salud en materia de investigación para la salud, y a los principios de la Declaración de Helsinki, conforme a su última enmienda vigente adoptada en la 64ª Asamblea General, celebrada en Fortaleza, Brasil, en octubre de 2013.

VII. Resultados

Del total de **210 ciclos** incluidos en el análisis, el grupo control normozoospermico estuvo conformado por **142 ciclos (67.6%)**, el grupo con factor masculino severo por **28 ciclos (13.3%)** y el grupo con factor masculino moderado por **40 ciclos (19.0%)**. Se realizó un análisis comparativo de las características

basales y resultados embrionarios por ciclo según la severidad del factor masculino (severo, moderado y normozoospermico). (figura 1)

En el Cuadro 1 se muestran las variables demográficas y se observaron diferencias estadísticamente significativas en la edad paterna entre los grupos (ANOVA, $p < 0.001$). El grupo con factor masculino moderado presentó la mayor edad promedio, seguido del grupo control, mientras que el grupo con factor masculino severo fue el de menor edad. El análisis post hoc de Tukey mostró diferencias significativas entre todos los grupos ($p < 0.05$ para todas las comparaciones).

Asimismo, se identificaron diferencias significativas en el número de ovocitos inyectados ($p = 0.035$), observándose una diferencia principalmente entre el grupo con factor masculino severo y el grupo moderado ($p = 0.027$).

En relación con el número absoluto de embriones euploides por ciclo, se encontró una diferencia significativa global ($p = 0.028$); sin embargo, el análisis post hoc evidenció que esta diferencia se presentó únicamente entre el grupo control y el grupo con factor masculino moderado ($p = 0.044$), sin diferencias significativas entre el grupo severo y los demás grupos.

También se observaron diferencias en el número de embriones transferidos ($p = 0.024$), siendo significativa la comparación entre el grupo severo y el grupo moderado ($p = 0.033$).

No se identificaron diferencias estadísticamente significativas en el número de ovocitos fertilizados, blastocistos, blastocistos biopsiados, embriones aneuploides ni mosaicos entre los grupos ($p > 0.05$).

En el cuadro 2 y figura 2, se analizan las tasas embrionarias según la severidad del factor masculino, se observaron diferencias estadísticamente significativas en la tasa de fertilización ($p = 0.031$). El grupo con factor masculino

severo presentó una tasa de fertilización de 87.1%, mientras que el grupo moderado y el grupo control mostraron tasas de 91.5% y 91.1%, respectivamente.

En cuanto a la tasa de blastulación, se identificó una disminución significativa en el grupo con factor masculino severo (34.5%) en comparación con el grupo moderado (43.1%) y el grupo control (46.2%) ($p < 0.001$), evidenciando un impacto negativo del factor masculino severo en el desarrollo embrionario temprano.

Por otro lado, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la tasa de euploidía embrionaria entre los grupos ($p = 0.16$), siendo de 42.6% en el grupo severo, 43.2% en el grupo moderado y 49.9% en el grupo control.

En la figura 3, muestran los resultados reproductivos de los grupos analizados. La tasa de fertilización fue comparable entre los grupos, sin observarse diferencias estadísticamente significativas (FMM 84.4%, grupo control 86.1%, FMS 83.0%; $p > 0.05$), lo que indica que la técnica de ICSI permitió mantener tasas adecuadas de fecundación independientemente de la severidad del factor masculino.

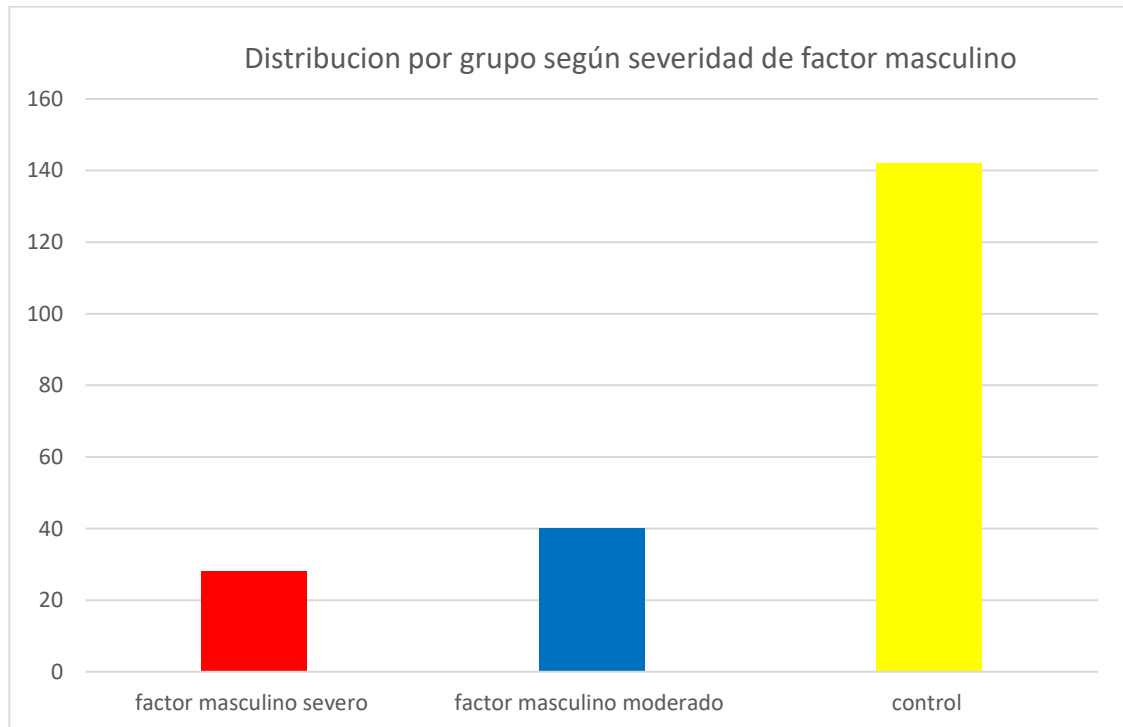
En cuanto a la tasa de implantación, el grupo con factor masculino severo presentó una proporción significativamente menor (35.6%) en comparación con el grupo control (58.4%) ($p = 0.003$), mientras que el grupo con factor masculino moderado mostró valores intermedios (44.4%).

No se identificaron diferencias estadísticamente significativas en la tasa de embarazo bioquímico, embarazo clínico, aborto ni recién nacido vivo entre los grupos ($p > 0.05$). La tasa de recién nacido vivo fue de 50.0% en FMM, 53.6% en el grupo control y 44.4% en FMS.

Estos hallazgos sugieren que, aunque el factor masculino severo puede afectar el desarrollo embrionario temprano y la implantación, los desenlaces clínicos

finales posteriores a la transferencia de embriones euploides tienden a ser comparables entre los grupos.

Figura 1. Distribución de ciclos de ICSI con PGT-A según grupo de estudio



Fuente: Impacto del factor masculino severo en ciclos de ICSI usando diagnóstico genético preimplantacional para aneuploidías

Cuadro 1. Características basales y resultados embrionarios por ciclo según la severidad del factor masculino

	Factor masculino severo	Factor masculino moderado	control	p
Edad (años)	31.7 ± 6.5	37.9 ± 4.5	35.3 ± 6.1	0.00015
Óvulos inyectados	426	446	1856	0.035
Óvulos fertilizados	371	408	1690	0.11

Blastos	128	176	782	0.111
Blastos biopsiados	115	148	651	0.123
Embriones euploides	49	64	325	0.03
Embriones aneuploides	58	65	278	0.34
Mosaico	4	9	43	0.36
Embriones transferido	18	13	77	0.02

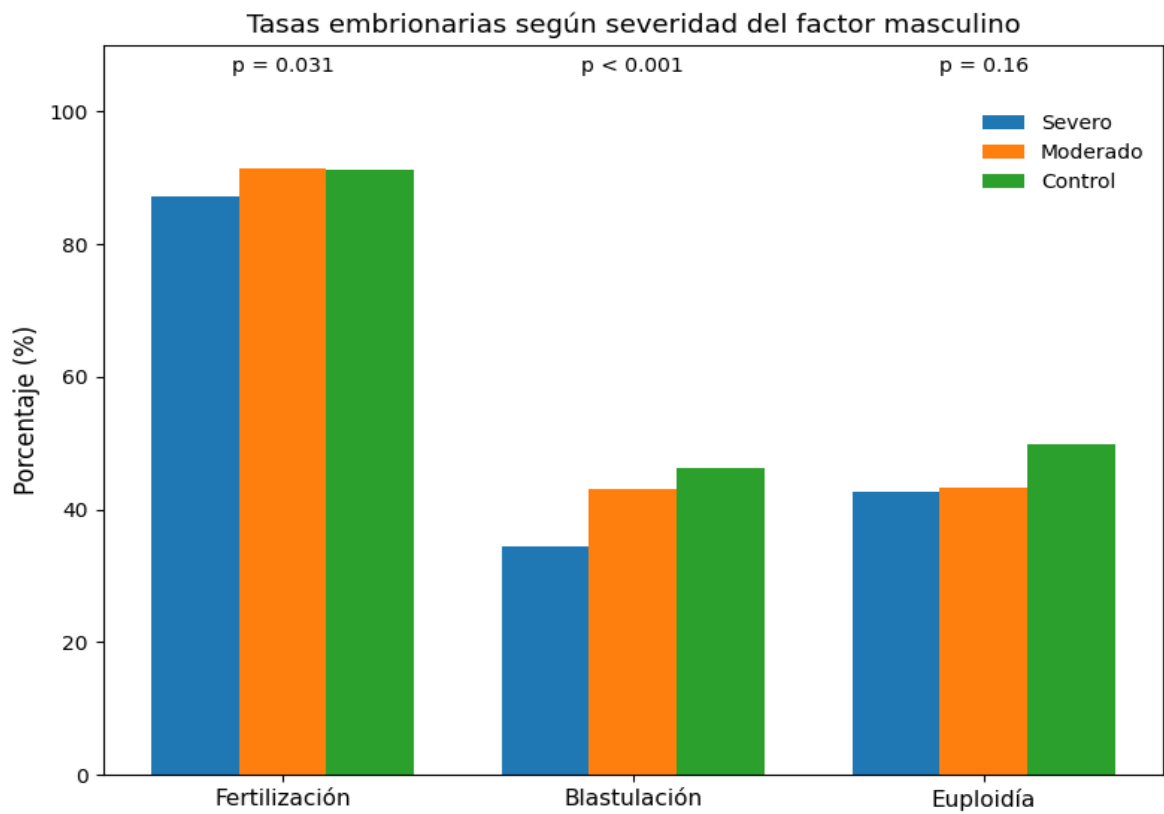
Fuente: Impacto del factor masculino severo en ciclos de ICSI usando diagnóstico genético preimplantacional para aneuploidías
ANOVA $p < 0.05$, con post hoc Tukey

Cuadro 2. Comparación de las tasas de fertilización, blastulación y euploidía según severidad del factor masculino

	Factor masculino severo	Factor masculino moderado	Control
Tasa de fertilización	87.10%	91.50%	91.10%
Tasa de blastulación	34.50%	43.10%	46.20%
Tasa de euploidia	42.60%	43.20%	49.90%

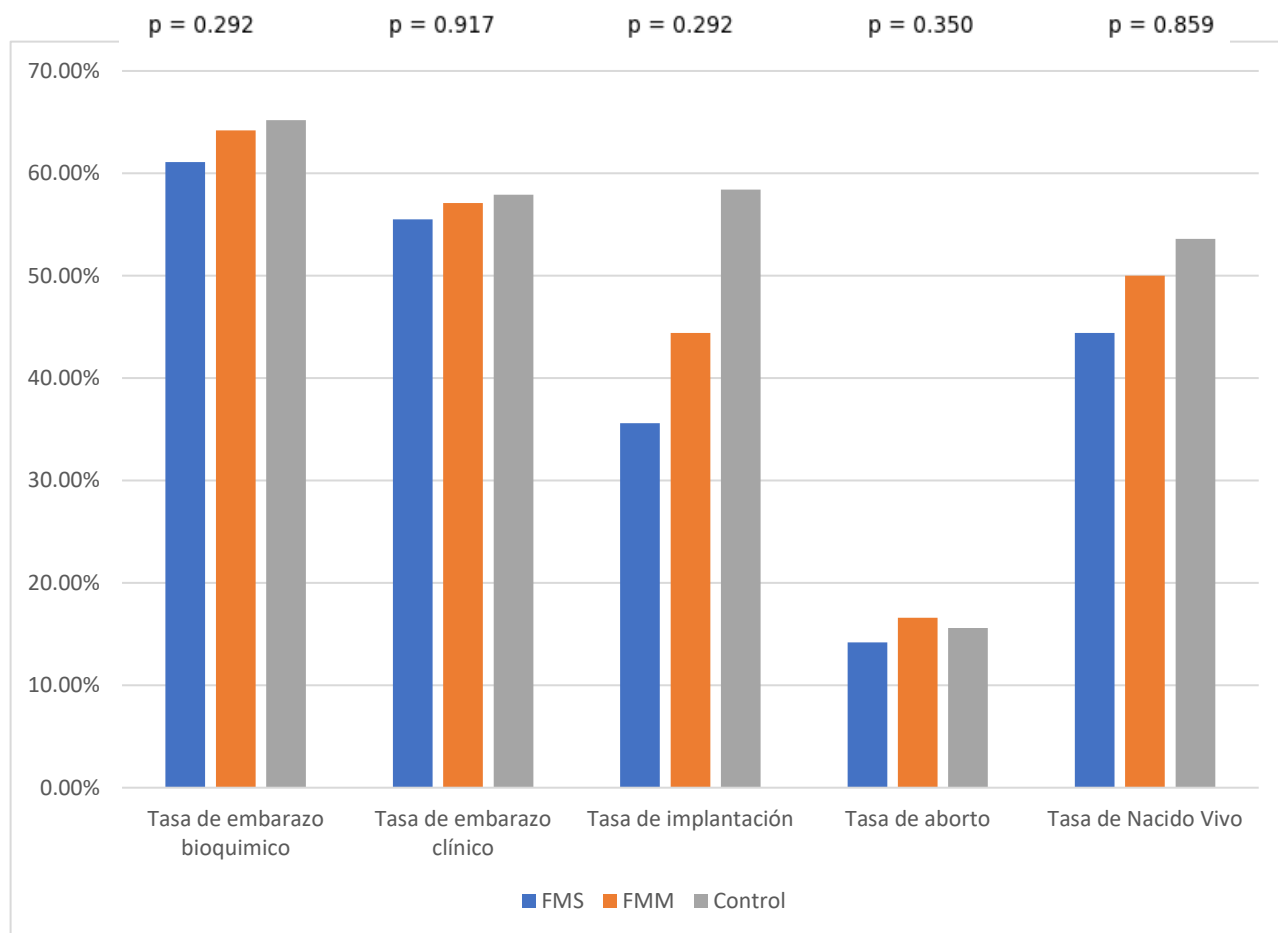
Fuente: Impacto del factor masculino severo en ciclos de ICSI usando diagnóstico genético preimplantacional para aneuploidías
Chi-cuadrado de proporciones $p < 0.05$

Figura 2. Impacto de la severidad del factor masculino en las tasas embrionarias en ciclos de ICSI con diagnóstico genético preimplantacional para aneuploidías



Fuente: Impacto del factor masculino severo en ciclos de ICSI usando diagnóstico genético preimplantacional para aneuploidías
 Chi-cuadrada de proporciones $p < 0.05$

Figura 3. Impacto de la severidad del factor masculino en los desenlaces reproductivos en ciclos de ICSI con PGT-A



Fuente: Impacto del factor masculino severo en ciclos de ICSI usando diagnóstico genético preimplantacional para aneuploidías

Chi-cuadrada $p < 0.05$

VIII. Discusión

El presente estudio tuvo como objetivo evaluar el impacto del factor masculino severo (FMS) en los resultados embrionarios y clínicos de ciclos de ICSI utilizando diagnóstico genético preimplantacional para aneuploidías (PGT-A), controlando el efecto de la edad materna al incluir únicamente mujeres menores de 35 años o ciclos con donación de óvulos.

Los resultados obtenidos demuestran que el FMS se asoció con una disminución significativa en la tasa de fertilización y, de manera más marcada, en la tasa de blastulación, lo que sugiere un impacto negativo del componente paterno en el desarrollo embrionario temprano. Sin embargo, no se observaron diferencias estadísticamente significativas en la tasa de euploidía embrionaria ni en los desenlaces clínicos finales tras la transferencia de embriones euploides.

Con respecto al impacto en la fertilización y desarrollo embrionario temprano, nuestro estudio mostró, una tasa de fertilización fue significativamente menor en el grupo con FMS (87.1%) en comparación con los grupos moderado (91.5%) y control (91.1%) ($p = 0.031$). Aunque la diferencia absoluta es pequeña, es estadísticamente significativa y coincide con lo reportado por Mazzilli et al. (2017), quienes documentaron tasas de fertilización más bajas en pacientes con factor masculino severo (68.7%) en comparación con normozoospermicos (77.2%).

De igual manera, Hashimoto et al. (2010) demostraron que la oligozoospermia severa se asocia con menor proporción de fertilización normal (2 pronúcleos) y alteraciones en el desarrollo embrionario temprano. Estos hallazgos respaldan que, aunque la ICSI supera la barrera mecánica de la fecundación, no corrige alteraciones funcionales o genéticas intrínsecas del espermatozoide, como también lo señalan Esteves et al. (2021).

El impacto fue más evidente en la tasa de blastulación, donde el grupo con FMS presentó una disminución significativa (34.5%) frente al grupo control (46.2%) ($p < 0.001$). Este resultado es consistente con lo descrito por Mazzilli et al. (2017), quienes reportaron una menor tasa de blastocisto por ovocito fertilizado en pacientes con factor masculino severo (40.6% vs 49.3%).

Estos hallazgos sugieren que el componente paterno puede influir en la competencia embrionaria posterior a la activación del genoma embrionario, particularmente a través de alteraciones en la integridad del ADN espermático o en

mecanismos relacionados con el centrosoma y el huso mitótico, como lo señala el consenso Alpha-ESHRE (2011).

A pesar del impacto en la blastulación, no se observaron diferencias estadísticamente significativas en la tasa de euploidía entre los grupos (42.6% FMS vs 49.9% control; $p = 0.16$).

Este hallazgo coincide parcialmente con Tarozzi et al. (2019), quienes reportaron que la tasa global de embriones euploides no difiere significativamente entre ciclos con y sin factor masculino; sin embargo, describieron una mayor proporción de mosaicismo en pacientes con factor masculino. En nuestro estudio, aunque el grupo con FMS presentó una tendencia numérica hacia menor euploidía, no se documentó un aumento significativo de embriones mosaico.

Asimismo, Yang et al. (2023) describieron mayores tasas de aneuploidía en pacientes con alteraciones de motilidad y morfología; no obstante, sus resultados fueron heterogéneos y dependientes de la población analizada. La discrepancia con nuestros hallazgos podría explicarse por el control estricto de la edad materna en nuestro diseño, lo cual minimiza el principal determinante de aneuploidía embrionaria.

Por lo tanto, nuestros resultados sugieren que el FMS impacta principalmente el desarrollo embrionario temprano, pero no necesariamente incrementa de forma significativa la tasa de aneuploidía cuando se controla el factor materno.

En cuanto a los desenlaces clínicos, la tasa de implantación fue significativamente menor en el grupo FMS (35.6%) en comparación con el grupo control (58.4%) ($p = 0.003$). Este hallazgo sugiere que, aun transfiriendo embriones euploides, podrían existir diferencias en la competencia embrionaria o en factores epigenéticos asociados al componente paterno.

Sin embargo, no se observaron diferencias estadísticamente significativas en embarazo clínico, aborto ni recién nacido vivo. Este resultado es concordante con Lin et al. (2025), quienes demostraron que el uso de PGT-A en infertilidad masculina severa no incrementa de forma significativa la tasa absoluta de nacido vivo, pero sí reduce la pérdida gestacional y mejora la eficiencia por transferencia.

Kim et al. (2023) también reportaron que el principal beneficio del PGT-A en factor masculino severo radica en optimizar la tasa de implantación por transferencia, más que en aumentar la tasa acumulativa de nacido vivo.

En nuestro estudio, aunque la implantación fue menor en FMS, la tasa de recién nacido vivo fue comparable entre grupos (44.4% FMS vs 53.6% control), lo que refuerza que la selección embrionaria mediante PGT-A permite alcanzar desenlaces clínicos finales similares, incluso en presencia de alteraciones severas del semen.

Los hallazgos de este estudio apoyan que el factor masculino severo impacta negativamente la fertilización y la blastulación, pero no necesariamente incrementa la tasa de aneuploidía embrionaria ni reduce la probabilidad final de recién nacido vivo cuando se transfieren embriones euploides.

Esto sugiere que el principal beneficio del PGT-A en este subgrupo no es aumentar la tasa global de nacido vivo, sino optimizar la eficiencia por transferencia y evitar la transferencia de embriones cromosómicamente anómalos, lo cual concuerda con las recomendaciones actuales del Practice Committee of the ASRM (2024) y la guía ESHRE (2023).

Entre las fortalezas del estudio destaca el control del factor edad materna, lo que permite aislar con mayor precisión el impacto del componente masculino. Además, se trata de un estudio multicéntrico con una muestra considerable.

Dentro de las limitaciones se encuentran el diseño retrospectivo, el tamaño reducido del grupo con FMS (n=28 ciclos) y la ausencia de análisis de fragmentación del ADN

espermático u otras pruebas funcionales que podrían explicar con mayor profundidad los mecanismos observados.

IX. Conclusiones

El factor masculino severo se asoció con una disminución en la tasa de fertilización y blastulación, evidenciando un impacto en el desarrollo embrionario temprano.

Sin embargo, no se observaron diferencias significativas en la tasa de euploidía ni en los desenlaces clínicos finales, incluyendo recién nacido vivo.

Por lo tanto, el uso rutinario de PGT-A en pacientes con factor masculino severo no parece ser necesario como indicación exclusiva basada en la alteración seminal, ya que no demostró mejorar de manera significativa los resultados reproductivos finales.

X. Propuestas

- Considerar la severidad del factor masculino como un elemento relevante en la evaluación pronóstica de los ciclos de ICSI, dado que se observó su impacto en los resultados embrionarios, particularmente en la tasa de fertilización, la tasa de blastulación y la tasa de euploidía embrionaria.
- Hacer uso del diagnóstico genético preimplantacional para aneuploidías (PGT-A) en pacientes con factor masculino severo como una estrategia para optimizar la selección embrionaria y mejorar la eficiencia por transferencia, ya que su aplicación permitió reducir desenlaces adversos como embarazo bioquímico y pérdida gestacional.
- Estandarizar a los pacientes de manera minuciosa para poder dar mejor diagnóstico y tratamiento de la infertilidad

XI. Bibliográfia

1. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. (2023). *Definitions of infertility and recurrent pregnancy loss*. *Fertility and Sterility*, 120(1), 53–61.
2. World Health Organization. (2023). *Infertility prevalence estimates, 1990–2021*. World Health Organization. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240068315>
3. ESHRE Guideline Group on Male Infertility. (2023). *ESHRE guideline: Male infertility*. Human Reproduction Open, 2023(4), hoad034. <https://doi.org/10.1093/hropen/hoad034>
4. Agarwal, A., Baskaran, S., Parekh, N., Cho, C. L., Henkel, R., Vij, S., & Sabanegh, E. (2020). Male infertility. *The Lancet*, 397(10271), 319–333. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32667-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32667-2)
5. Nieschlag, E., Behre, H. M., & Nieschlag, S. (2010). *Andrology: Male reproductive health and dysfunction* (3rd ed.). Springer. <https://doi.org/10.1007/978-3-540-78355-8>
6. Guyton, A. C., & Hall, J. E. (2021). *Textbook of medical physiology* (14th ed.). Elsevier.
7. Menkveld, R., Holleboom, C. A. G., & Rhemrev, J. P. T. (2011). Measurement and significance of sperm morphology. *Asian Journal of Andrology*, 13(1), 59–68.
8. World Health Organization. (2021). *WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen* (6th ed.). Geneva: WHO.
9. Esteves, S. C., Roque, M., Bedoschi, G., Haahr, T., & Humaidan, P. (2021). Intracytoplasmic sperm injection for male infertility and consequences for offspring. *Human Reproduction Update*, 27(1), 85–121.
10. Nieschlag, E., Behre, H. M., & Nieschlag, S. (2010). *Andrology: Male reproductive health and dysfunction* (3rd ed.). Springer.
11. Palermo, G., Joris, H., Devroey, P., & Van Steirteghem, A. C. (1992). Pregnancies after intracytoplasmic injection of single spermatozoon into an oocyte. *The Lancet*, 340(8810), 17–18.
12. Sciorio, R., et al. (2024). Intracytoplasmic sperm injection vs. in vitro fertilization: Indications and outcomes. *Andrology*.
13. Elizur, S. E., et al. (2004). Conventional in vitro fertilization versus intracytoplasmic sperm injection in couples with mild oligoteratoasthenozoospermia. *Fertility and Sterility*.
14. Giacobbe, M., et al. (2022). Effectivity of conventional in vitro fertilization (IVF) and intracytoplasmic sperm injection (ICSI) in assisted reproduction: A review.

15. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. (2015). Diagnostic evaluation of the infertile male: A committee opinion. *Fertility and Sterility*, 103(3), e18–e25. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2014.12.103>
16. American Urological Association, & American Society for Reproductive Medicine. (2024). *Diagnosis and treatment of infertility in men: AUA/ASRM guideline (unabridged)*. American Urological Association. <https://www.auanet.org/guidelines>
17. Alpha Scientists in Reproductive Medicine, & European Society of Human Reproduction and Embryology. (2011). *The Istanbul consensus workshop on embryo assessment: Proceedings of an expert meeting*. Human Reproduction, 26(6), 1270–1283. <https://doi.org/10.1093/humrep/der037>
18. Mazzilli, R., et al. (2017). Effect of the male factor on the clinical outcome of intracytoplasmic sperm injection combined with preimplantation aneuploidy testing: Observational longitudinal cohort study of 1,219 consecutive cycles. *Fertility and Sterility*.
19. Hashimoto, H., Ishikawa, T., Goto, S., Koikeguchi, S., Fujisawa, M., & Shiotani, M. (2010). The effects of severity of oligozoospermia on intracytoplasmic sperm injection (ICSI) cycle outcome. *Systems Biology in Reproductive Medicine*, 56(1), 91–95. <https://doi.org/10.3109/19396360903509169>
20. Yang, H., Liu, Y., Niu, W., Yang, Z., Wang, Y., Jin, H., & Li, G. (2023). Correlation study of male semen parameters and embryo aneuploidy in preimplantation genetic testing for aneuploidy. *Frontiers in Endocrinology*, 13, 1072176.
21. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. (2024). *The use of preimplantation genetic testing for aneuploidy: A committee opinion*. *Fertility and Sterility*, 121(2), 236–256. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2023.11.012>
22. European Society of Human Reproduction and Embryology. (2023). *ESHRE guideline: Preimplantation genetic testing*. ESHRE. <https://www.eshre.eu>
23. Kim, J. W., et al. (2023). Clinical outcomes of PGT-A in high-risk patients. *Clinical and Experimental Reproductive Medicine*.
24. Lin, X., et al. (2025). Preimplantation genetic testing for aneuploidy versus no genetic testing in couples undergoing intracytoplasmic sperm injection for severe male infertility: multicentre, open label, randomised controlled trial. *The BMJ*. Trial registration: NCT02941965.
25. Tarozzi, N., Nadalini, M., Lagalla, C., Coticchio, G., Zacà, C., Borini, A., & Di Santo, M. (2019). Male factor infertility impacts the rate of mosaic blastocysts in cycles of preimplantation genetic testing for aneuploidy. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*.

26. Calull-Bagó, A., González-Ortega, C., Cancino-Villarreal, P., Ramírez-Macías, A. A., Gutiérrez-Gamiño, A. M., & Gutiérrez, A. M. (2024). Análisis de 5,789 biopsias de trofoectodermo: desenlaces clínicos y probabilidad de embarazo en ciclos con prueba genética preimplantacional para aneuploidías. *Ginecología y Obstetricia de México*, 92(7), 275-284. 42.
27. Calull-Bagó, A., Izaguirre-Hernández, M. T., Cancino-Villarreal, P., González Ortega, C., & Martín-Gutiérrez, A. (2023). The importance of standardizing criteria for PGT-A interpretation of blastocysts analyzed by next-generation sequencing. *JBRA Assisted Reproduction*, 27(3), 453-462. <https://doi.org/10.5935/1518-0557.20230011>

XII. Anexos

XII.1 Carta de confidencialidad


INSTITUTO DE CIENCIAS S.C.

08 de Septiembre de 2025
León, Guanajuato

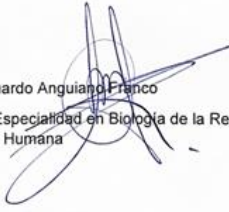
Recibido


Asunto.- Carta de confidencialidad
Dr. Antonio Martín Galván
(Director de Instituto de Ciencias S.C. Reproducción Humana VIDA)

Por medio de la presente hago constar que me comprometo a guardar la confidencialidad de los datos obtenidos en la base de datos en Excel y expedientes para la realización de mi Proyecto-tesis titulado: "Impacto del factor masculino severo en ciclos de ICSI usando diagnóstico genético preimplantacional para aneuploidías".

Se extiende la presente.

Quedo atento.-


Dr. Juan Eduardo Anguiano Franco
Residente de segundo año de la Especialidad en Biología de la Reproducción Humana

XI.2 Hoja de recolección de datos

NÚMERO DE IDENTIFICACIÓN	EDAD	OVULOS RECUPERADOS	OVULOS FERTILIZADOS	Nº BLASTOS

N° EMBRIONES BIOPSIADOS	N° EMBRIONES EUPLOIDES	N° EMBRIONES ANEUPLOIDES	MOSAICOS	PIE SI= 1, NO=0

N° SACOS	EMBARAZOS EN CURSO (MAS DE 12 SDG) SI= 1, NO=0	ABORTOS (MENOS DE 22 SDG) SI=1, NO= 0	RNV	FECHA DE LA TRANSFERENCIA

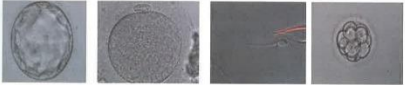
CONCENTRACIÓN	TOTAL PROGRESIVOS (A+B+C)	MORFOLOGÍA	VITALIDAD

XI.2 Cartas de consentimiento informado.



INSTITUTO Vida
INSTITUTO DE CIENCIAS EN REPRODUCCIÓN HUMANA

Fertilización In Vitro (FIV) Inyección Intracitoplásmica de espermatozoides (ICSI) con Transferencia de Embriones y Criopreservación.



DOCUMENTO INFORMATIVO

1. ¿QUE ES LA FERTILIZACION IN VITRO CON INYECCION INTRASCITOPLASMATICA DE ESPERMATOZOIDES?

La **Fecundación In Vitro** es un tratamiento que consta de procedimientos médicos y biológicos destinados a facilitar la unión de óvulos (ovocitos) y espermatozoides en el Laboratorio, y obtener embriones que serán introducidos en el útero para lograr la gestación.

La Fecundación in Vitro puede realizarse mediante dos procedimientos diferentes: **Fecundación in Vitro convencional o FIV**, en la que el óvulo y espermatozoide se unen de forma espontánea en el laboratorio; y la **Microinyección Espermática o ICSI**, en la que la fecundación se realiza inyectando un espermatozoide en cada óvulo.

De la fecundación se obtienen los **embriones**, que son el grupo de células resultantes de la división progresiva del óvulo desde que es fecundado hasta 14 días más tarde. Sólo deben generarse un número de embriones en cada ciclo reproductivo que, conforme a criterios clínicos, garantice posibilidades razonables de éxito reproductivo de cada caso.

Un número limitado de los embriones obtenidos serán transferidos al útero para conseguir la gestación. El resto de embriones viables serán congelados para ser destinados a los fines legalmente establecidos.

2. ¿EN QUE CONSISTE?

La **Fecundación in Vitro y la Microinyección Espermática** comienzan habitualmente con la **estimulación de los ovarios** mediante el uso de fármacos, cuya acción es similar a la de ciertas hormonas producidas por la mujer. La finalidad de este tratamiento es obtener el desarrollo de varios folículos, en cuyo interior se encuentran los óvulos. Con el fin de evitar la ovulación espontánea se asocian otros tratamientos con acción hormonal.

El proceso de estimulación ovárica se controla habitualmente con **ecografías vaginales** y/o **análisis en sangre de los niveles de ciertas hormonas ováricas** que informan del número y



INSTITUTO Vida
INSTITUTO DE CIENCIAS EN REPRODUCCIÓN HUMANA

Consentimiento informado para la realización del Análisis Genético Preimplantacional para Aneuploidias

OBJETIVO

El Análisis Genético Preimplantacional para Aneuploidias o PGT-A (de las siglas en inglés Preimplantation Genetic Testing for Aneuploidy) tiene como objetivo seleccionar los embriones sin alteraciones cromosómicas detectables para ser transferidos en el útero. La selección embrionaria mediante PGT-A permite aumentar la probabilidad de implantación de los embriones transferidos y consecuentemente de embarazo, disminuyendo a la vez el riesgo de aborto espontáneo.

FUNDAMENTOS BÁSICO

El número total de cromosomas que existen en cada una de nuestras células del cuerpo es de 46, o lo que sería lo mismo, 23 pares de cromosomas: los autosomas, los cuales se denominan con un número en función de sus características (del 1 al 22) y los cromosomas sexuales (XX en el caso de las mujeres y XY en el caso de los hombres). No obstante, existe una excepción en las células germinales (óvulos y espermatozoides), ya que estas células sólo contienen la mitad de los cromosomas, es decir, 22 autosomas más un cromosoma sexual (X o Y). Es por ello que cuando un espermatozoide fertiliza a un óvulo, obtenemos un total de 46 cromosomas que van a formar el futuro embrión.

Los cromosomas contienen todo el material genético (ADN) que nos define como individuos. Por ese motivo, cuando existe una alteración en el número total de cromosomas, ya sea por una pérdida o una ganancia de cromosomas, las consecuencias para el embrión pueden ser muy severas, llegando incluso a ser letales. Por lo tanto, definimos aneuploidia embrionaria como esa condición del embrión donde su constitución cromosómica se encuentra alterada pudiendo haber cromosomas en exceso o por defecto. Un ejemplo de los síndromes producidos por aneuploidias son el Síndrome de Down donde hay un cromosoma 21 extra, el Síndrome de Edwards donde hay un cromosoma 18 de más o el Síndrome de Patau debido a un cromosoma 13 de más. Estos son un ejemplo de las aneuploidias más comunes compatibles con la vida pero en su gran mayoría, las aneuploidias son letales.

El origen de estas alteraciones cromosómicas puede darse durante la producción de los espermatozoides y óvulos, los cuales presentarán un número diferente al de sus 23 cromosomas normales o durante la división celular del embrión. Además, se sabe que el 25% de los ovocitos producidos por mujeres de alrededor de 30 años son cromosómicamente anormales, aumentando

Firma de la paciente

Firma de su pareja

1