



Universidad  
Rey Juan Carlos

TESIS DOCTORAL

***ESTUDIO DE LA FERTILIDAD MASCULINA EN LA  
ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL***

Autor:

***María Paz Valer López-Fando***

Directores:

***Fernando Bermejo San José***

***Álvaro Páez Borda***

Programa de Doctorado en Ciencias de la Salud  
Escuela Internacional de Doctorado

2017



**INFORME DEL DIRECTOR DE TESIS PARA LA AUTORIZACIÓN DE DEFENSA  
DE TESIS DOCTORAL**

(En el caso de existir más de un director de la tesis doctoral, deberá presentarse un informe de cada uno de los co-directores)

D. FERNANDO BERMEJO SAN JOSE

Director/a de la tesis doctoral de D<sup>a</sup> MARIA PAZ VALER LÓPEZ-FANDO  
**informa favorablemente** la solicitud de autorización de defensa de la tesis doctoral con el

Título: ESTUDIO DE LA FERTILIDAD MASCULINA EN LA ENFERMEDAD INFLAMATORIA  
INTESTINAL

presentada por dicho/a doctorando/a.

**Programa de Doctorado:** PROGRAMA DE DOCTORADO EN CIENCIAS DE LA SALUD

**La tesis está sometida a procesos de confidencialidad:** SÍ  NO

**Valoración:**



Universidad  
Rey Juan Carlos

Escuela Internacional de Doctorado

(aportaciones de la tesis, publicaciones a las que ha dado lugar, valoración global)

EL progreso de la tesis doctoral con relación a lo establecido en el plan de investigación y al desarrollo de las actividades formativas ha sido adecuado. La metodología utilizada también lo ha sido.

Los resultados de esta tesis proporcionan información novedosa de gran interés para la práctica clínica: aspectos como la ausencia de influencia negativa de medicaciones de uso habitual en estos pacientes como las tiopurinas o los biológicos sobre la calidad del semen, nos permiten tranquilizar al los pacientes que precisan estos tratamientos en enfermedades cuyo pico de mayor incidencia se encuentra en la fase reproductiva del ser humano, hacia la tercera década de la vida. Por otro lado aquellos pacientes con la enfermedad controlada no presentan alteraciones en la función sexual, aunque el hecho de tener una enfermedad de Crohn sí pueda suponer una cierta dificultad para ser padre debido una peor calidad del semen.

La tesis ha dado lugar a una publicación en una revista de alto factor impacto y de referencia en el campo de la Enfermedad inflamatoria Intestinal, como es Inflammatory Bowel Disease

(Evaluation of the Quality of Semen and Sexual Function in Men with Inflammatory Bowel Disease. Valer P, Algaba A, Santos D, Fuentes ME, Nieto E, Gisbert JP, López P, Quintanilla E, García-Alonso FJ, Guerra I, Páez Á, Bermejo F. Inflamm Bowel Dis. 2017 May 16.), así como a diversas comunicaciones en congresos nacionales e internacionales de la especialidad.

Dado lo novedoso del tema tratado, la adecuada metodología empleada y las implicaciones que se derivan de los resultados obtenidos, mi valoración global de la tesis es sobresaliente.

Se autoriza la presentación de la tesis como compendio de publicaciones: Sí  NO

Fecha 26 de mayo de 2017

Firma

(En el caso de que se trate de directores externos a la universidad, se incluirá a continuación la ratificación razonada del tutor)

## INFORME DEL DIRECTOR DE TESIS PARA LA AUTORIZACIÓN DE DEFENSA DE TESIS DOCTORAL

(En el caso de existir más de un director de la tesis doctoral, deberá presentarse un informe de cada uno de los co-directores)

D/D<sup>a</sup> ALVARO PAEZ BORDA

Co-Director/a de la tesis doctoral de D/D<sup>a</sup> MARIA PAZ VALER LÓPEZ-FANDO  
**informa favorablemente** la solicitud de autorización de defensa de la tesis doctoral con el

Título: ESTUDIO DE LA FERTILIDAD MASCULINA EN LA ENFERMEDAD INFLAMATORIA  
INTESTINAL

presentada por dicho/a doctorando/a.

**Programa de Doctorado:**

**La tesis está sometida a procesos de confidencialidad:** Sí  NO

### Valoración:

**ORIGINALIDAD:** Este estudio aborda aspectos inexplorados de la subfertilidad y la sexualidad de los pacientes con EII, abriendo una vía de investigación clínica con grandes posibilidades.

**DEFINICION DE OBJETIVOS:** Los objetivos se encuentran correctamente definidos, y resultan realistas y congruentes.

**METODO:** La metodología aplicada resulta adecuada a los fines perseguidos. Las técnicas cualitativas y cuantitativas empleadas se encuentran entre las más precisas. Los tests estadísticos utilizados han sido seleccionados adecuadamente.

**RESULTADOS:** todo sugiere que no existen diferencias en el seminograma de pacientes con EII y controles. No obstante, los pacientes con EC tienen semen de peor movilidad. Además, el tratamiento con tiopurinas no altera la calidad del espermiograma, y los pacientes en remisión no parecen sufrir alteración en su calidad de vida sexual.

DISCUSION/CONCLUSIONES: La discusión ilustra adecuadamente los resultados obtenidos. Las conclusiones son ajustadas a los resultados y a la hipótesis y objetivos planteados.

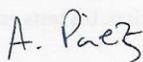
(aportaciones de la tesis, publicaciones a las que ha dado lugar, valoración global)

- **MP Valer**, D Santos, A Algaba, P Lopez, M Chaparro, E Quintanilla, M Hernandez, B Piqueras, G de la Poza, F Bermejo. Evaluation of male sexual function in men with inflammatory bowel disease. United European Gastroenterology Journal 2015 3 (5S) A411.
- **MP Valer**, D Santos, A Algaba, ME Nieto, M de Lucas, P Lopez, M Chaparro, I Guerra, F Bermejo. Evaluation of fertility in men with inflammatory bowel disease. United European Gastroenterology Journal 2015 3 (5S) A93.
- **Valer López-Fando M**, Santos Arrontes D, Chavez Roa C, Algaba A, Bermejo F. ¿Se asocia la Enfermedad Inflamatoria Intestinal con subfertilidad en varones?. XXXII de la Confederación Americana de Urología. Lima 2013.
- **Valer P**, Algaba A, Nieto E, Guerra I et al. Influencia de la Enfermedad Inflamatoria Intestinal en la fertilidad de pacientes varones. En XVI Reunión Anual de la Asociación Española de Gastroenterología. Madrid 2013.
- Valer P, Algaba A, Santos D, Fuentes ME, Nieto E, Gisbert JP, López P, Quintanilla E, García-Alonso FJ, Guerra I, Páez Á, Bermejo F. Evaluation of the Quality of Semen and Sexual Function in Men with Inflammatory Bowel Disease. Inflamm Bowel Dis.

Se autoriza la presentación de la tesis como compendio de publicaciones:  SÍ  NO

Fecha 1 de Junio de 2017

Firma



## **AGRADECIMIENTOS**

Agradezco al Grupo Español para el Estudio de la Enfermedad de Crohn y Colitis Ulcerosa (GETECCU) ya que gracias a la beca “De la Teoría a la Práctica” ha sido posible la realización de este trabajo.

Al Dr Fernando Bermejo San José Jefe de Servicio de Aparato Digestivo del Hospital Universitario de Fuenlabrada por haber aceptado dirigir la tesis, y por el apoyo y orientación a lo largo de este tiempo.

Al Dr Alvaro Paez, Jefe de Servicio de Urología del Hospital Universitario de Fuenlabrada por haber aceptado co-dirigir este trabajo.

Al Dr Manuel Fuentes del departamento de Estadística y a Daniel Santos del servicio de Urología del Hospital Clínico San Carlos por su inestimable ayuda en la realización del análisis estadístico.

A Alicia Algaba por su ayuda en el procesamiento de las muestras y su orientación para redactar este trabajo.

Agadezco a Judy y Paloma su ayuda con la traducción y el estilo para redactar y finalmente publicar el artículo con los resultados de este trabajo.

Y a todos los voluntarios que aceptaron participar en este estudio ya que sin ellos no habría podido ser realizado.

## ÍNDICE

I.	Resumen.....	13
II.	Introducción.....	17
	1. LA ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL .....	18
	1. Conceptos y criterios diagnósticos.....	18
	2. Clasificación según la extensión de la enfermedad.....	21
	1. Clasificación de Montreal de la EC.....	21
	2. Clasificación de Montreal para la CU.....	24
	3. Epidemiología y factores de riesgo de la enfermedad inflamatoria intestinal.....	24
	4. Etiología y Patogenia de la EII.....	26
	1. Aspectos genéticos en la EII.....	26
	2. Aspectos inmunológicos en la EII.....	27
	3. Factores ambientales en la EII.....	28
	1. Dieta.	
	2. Tabaco.	
	3. Anticonceptivos orales.	
	4. Anti-inflamatorios no esteroideos.	
	5. Apendicectomía.	
	6. Otros factores.	
	5. Índices de actividad de la EII.....	31
	1. Índices de actividad en la CU.....	32
	1. Índices de actividad clínica.	
	2. Índices de actividad endoscópicos en la CU.	
	3. Índices mixtos en la CU.	
	4. Índices histológicos en la CU.	
	2. Índices de actividad en la enfermedad de Crohn.....	38
	1. Índices de actividad clínica en la EC.	
	2. Índices endoscópicos en la EC.	
	6. Determinaciones analíticas en la EII.....	41
	7. Evaluación de la calidad de vida en la EII.....	42
	2. LA FERTILIDAD EN LA POBLACIÓN GENERAL.....	47
	8. Estudio de la fertilidad en la población general.....	47
	1. Definición.	
	2. Epidemiología.	
	3. El análisis de la calidad del semen en la evaluación de la fertilidad.	
	4. Alteraciones inmunológicas en el semen.	
	5. Estudio hormonal de la función testicular.	
	6. Causas de esterilidad por factor masculino.	
	7. Evaluación inicial del varón que consulta por alteración en la fertilidad.	
	9. El tabaquismo y su influencia en la fertilidad.....	65
	10. El TNF- $\alpha$ y su influencia en la fertilidad.....	66
	11. El zinc y su influencia en la fertilidad.....	67
	3. FERTILIDAD Y ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL.....	71

12. Fertilidad en el varón con EII.....	71
13. Intervención quirúrgica previa.....	72
14. Mecanismo inmunológico.....	72
15. Alteración en la homeostasis del zinc.....	73
16. Tratamiento farmacológico de la EII.....	73
1. Aminosalicilatos.	
2. Esteroides.	
3. Inmunomoduladores.	
4. Fármacos anti-TNF- $\alpha$ .	
5. Ciclosporina.	
III. Hipótesis de trabajo.....	77
IV. Objetivos.....	79
V. Material y Métodos.....	81
1. Diseño del estudio.....	82
2. Sujetos a estudio.....	82
3. Tamaño muestral.....	84
4. Muestras a estudio.....	85
5. Análisis estadístico.....	88
VI. Resultados.....	91
1. Características basales de los pacientes con EII y controles.....	92
2. Evaluación de los niveles de hormonas sexuales en EC, CU y grupo control.....	95
3. Análisis del seminograma en EC, CU y grupo control.....	96
4. Evaluación de la función sexual en EC, CU y grupo control.....	97
5. Metabolismo del zinc en EC, CU y grupo control.....	98
6. Análisis de los niveles de TNF- $\alpha$ en EC, CU y grupo control.....	99
7. Mecanismo inmunológico en EC, CU y grupo control.....	99
8. Evaluación del seminograma comparando pacientes con EC y CU.....	99
9. Evaluación de la función sexual comparando EC con CU.....	101
10. Evaluación del metabolismo del zinc comparando EC con CU.....	101
11. Análisis de los niveles de TNF- $\alpha$ comparando EC con CU.....	103
12. Mecanismo inmunológico comparando EC con CU.....	104
13. Evaluación de la influencia de los fármacos anti-TNF $\alpha$ en la calidad del semen de los pacientes con EII.....	104
14. Evaluación de la influencia de los fármacos inmunomoduladores.....	108
VII. Discusión.....	111
1. Evaluación del seminograma.....	113
2. Evaluación mecanismo inmunológico.....	115
3. Homeostasis del zinc.....	116
4. Influencia del tratamiento farmacológico.....	118
5. Evaluación de la calidad de vida sexual.....	123
VIII. Conclusiones.....	127

IX.	Bibliografía.....	129
X.	Lista de Figuras.....	157
XI.	Lista de Tablas.....	159
XII.	Abreviaturas.....	163
XIII.	Anexos.....	165

## **I. RESUMEN**

## **Introducción.**

La enfermedad inflamatoria intestinal es una patología que afecta generalmente a individuos jóvenes en edad reproductiva. Se caracteriza por la alternancia de periodos de remisión y brotes, con una serie de características clínicas como la presencia de dolor abdominal, incontinencia y hospitalización que limita el desarrollo laboral y social de estos pacientes, pudiendo verse afectada la sexualidad y la fertilidad.

El estudio de la fertilidad en el varón se basa en el análisis del espermiograma, comparando los resultados obtenidos con los parámetros estándar establecidos por la Organización Mundial de la Salud o bien, idealmente, con un grupo control procedente de la misma área geográfica que los sujetos.

Los datos acerca de la fertilidad y la seguridad de la medicación en el varón con enfermedad inflamatoria intestinal son limitados. Se ha descrito que los fármacos anti-TNF $\alpha$ , la presencia de anticuerpos antiespermatozoide en el semen y el déficit de zinc pueden producir alteraciones en la calidad del semen de los pacientes con enfermedad de Crohn.

## **Objetivos.**

El objetivo principal de este estudio es evaluar si existen alteraciones en la calidad del semen en los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal, así como investigar los mecanismos que pudieran estar implicados en la misma, como son la formación de autoanticuerpos, la alteración en el metabolismo del zinc y el tratamiento recibido por su enfermedad de base. El objetivo secundario de este estudio es evaluar el impacto que

podiera tener la enfermedad inflamatoria intestinal en la calidad de vida sexual en estos pacientes.

### **Material y Métodos.**

Se ha realizado un estudio multicéntrico transversal de una serie de casos comparado con un grupo control.

Se han analizado las características demográficas, el tipo de enfermedad y su extensión, parámetros nutricionales, niveles de TNF $\alpha$  en plasma, homeostasis del zinc e inmunidad mediante la determinación de anticuerpos antiespermatozoide en semen.

El análisis de la calidad seminal se ha realizado de acuerdo a las recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud, actualizadas en el año 2010.

La influencia en la calidad de vida sexual se ha evaluado aplicando el Índice Internacional de Función Eréctil (IIEF-15) en su versión validada en español.

### **Resultados.**

En el análisis multivariado, los pacientes con enfermedad de Crohn presentan una concentración de espermatozoides inferior a los pacientes con colitis ulcerosa (mediana-IQR 34.5 (19.2-48) vs 70 (34.5-127.5); millon/ml,  $p=0.02$ ) así como de los niveles de zinc en semen (media $\pm$ DE, 1475 $\pm$ 235 vs. 2221 $\pm$ 1123  $\mu$ mol/L,  $p=0.04$ ) junto con una tendencia a la disminución en la movilidad progresiva de los espermatozoides (media $\pm$ DE 34.4 $\pm$ 5.1 vs 49.1 $\pm$ 5,  $p=0.06$ ).

Los anticuerpos antiespermatozoide han sido negativos en todos los casos, y no se han encontrado diferencias significativas en los niveles de TNF-  $\alpha$  en plasma entre los grupos.

Respecto al tratamiento, no se ha encontrado diferencias en los parámetros seminales en los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal que están en tratamiento con tiopurinas. Los pacientes con enfermedad de Crohn en tratamiento con fármacos anti-TNF presentan mejor movilidad progresiva de los espermatozoides (media $\pm$ DE, 56.7 $\pm$ 17.7 vs. 35.1 $\pm$ 22.1, p=0.01) y morfología (14.4 $\pm$ 7.1 vs. 7.6 $\pm$ 4.9, p=0.04) comparados con los pacientes con enfermedad de Crohn sin este tratamiento.

Respecto a la función sexual no se ha encontrado diferencias significativas entre los pacientes con enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa y los controles, y tampoco se han encontrado diferencias en los pacientes que reciben tratamiento con anti-TNF y los que no lo reciben.

### **Conclusiones.**

En nuestro estudio, los varones con enfermedad de Crohn presentan una peor calidad del semen respecto a los pacientes con colitis ulcerosa, caracterizada por un recuento y una movilidad progresiva de los espermatozoides inferiores (oligoastenospermia).

El tratamiento con tiopurinas no influye negativamente en la calidad del semen de estos pacientes.

El tratamiento con fármacos anti-TNF en la enfermedad de Crohn tampoco influye negativamente en la calidad del semen de los pacientes.

Los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal que se encuentran en remisión clínica no refieren alteración en la función sexual, y ésta tampoco se altera como consecuencia del tratamiento de la enfermedad con fármacos anti-TNF.

## **II. INTRODUCCIÓN**

## 1. LA ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL

### 1.-Concepto y criterios diagnósticos.

La enfermedad inflamatoria intestinal (EII) es un trastorno inflamatorio crónico, que incluye en la práctica clínica la enfermedad de Crohn (EC), la colitis ulcerosa (CU) y la colitis no clasificada.

Su etiología es desconocida; no obstante, su fisiopatología se va conociendo gradualmente. Se supone que un factor iniciador, como un antígeno microbiano, provocaría en la mucosa del tubo digestivo una respuesta inflamatoria prolongada e inapropiada en individuos predispuestos de forma genética<sup>1,2</sup> que se perpetúa en el tiempo y confiere a ambas entidades un carácter crónico.

La CU es una inflamación colónica que incluye la mucosa del recto. Histológicamente, la lámina propia de la mucosa del colon aparece infiltrada por neutrófilos, eosinófilos y células plasmáticas. La EC, en contraste, puede afectar a cualquier área del tracto digestivo. Es habitual una afectación parcheada, con áreas intercaladas de mucosa de aspecto normal. La aparición de estenosis y fístulas es frecuente. Los cambios inflamatorios abarcan todo el espesor de la pared. Aunque la presencia de granulomas es su característica histológica más distintiva, no se encuentran en todos los casos<sup>3</sup>. La EC se asocia a una mayor mortalidad con una tasa de 1.38 respecto a la población general (IC 95% 1.23-1.55)<sup>4</sup>.

El diagnóstico de EII se realiza por los criterios de Lennard-Jones, que consisten en una combinación de criterios clínicos, radiológicos, endoscópicos e histológicos<sup>5</sup>.

Los casos de EII con afectación de colon en los que es imposible realizar un diagnóstico diferencial entre EC y CU se denominan colitis no clasificadas.

**TABLA 1. CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE LENNARD-JONES PARA LA ENFERMEDAD DE CROHN.**

CRITERIOS	CARACTERÍSTICAS
<b>Criterios clínicos</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dolor abdominal recurrente</li> <li>• Diarrea</li> <li>• Pérdida de peso</li> <li>• Masa abdominal</li> <li>• Fiebre/febrícula</li> <li>• Enfermedad perianal</li> <li>• Fístulas</li> <li>• Manifestaciones extra intestinales</li> </ul>
<b>Criterios radiológicos</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cambios mucosos: úlceras aftoides, lineales o en espina de rosal, úlceras longitudinales (imagen en empedrado), pólipos inflamatorios, edema en válvulas conniventes</li> <li>• Cambios de calibre: estenosis, dilatación, fístulas, asimetría de las lesiones</li> </ul>
<b>Criterios endoscópicos</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Afectación colónica: aftas, ulceraciones lineales profundas o serpiginosas, aspecto en empedrado, estenosis, fístulas, pseudopólipos y pólipos. De distribución segmentaria. Recto generalmente preservado.</li> <li>• Afectación ileal: aftas, úlceras y/o estenosis.</li> </ul>
<b>Criterios anátomo-patológicos</b>  Se considera EC definida la presencia de granulomas junto con otro criterio o, en ausencia de granulomas, la existencia de tres criterios; se define la enfermedad como probable con dos criterios en ausencia de granulomas.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mayores: inflamación transmural, granulomas no caseificantes, agregados linfoides (sin centro germinal).</li> <li>• Menores: inflamación discontinua, inflamación de la submucosa con arquitectura epitelial conservada, retención de moco, fisuras.</li> </ul>

TABLA 2. CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE LENNARD-JONES PARA LA COLITIS ULCEROSA.

CRITERIOS	CARACTERÍSTICAS
Criterios clínicos	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Rectorragia</li> <li>• Diarrea crónica</li> <li>• Dolor abdominal</li> <li>• Manifestaciones extra intestinales</li> </ul>
Criterios radiológicos	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cambios mucosos: mucosa granular, úlceras espiculares o en botón de camisa, pseudopólipos.</li> <li>• Cambios del calibre: disminución del calibre de la luz, acortamiento del colon, pérdida de hasutración.</li> </ul>
Criterios endoscópicos	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mucosa eritematosa, granular, edematosa y/o friable</li> <li>• Exudado o ulceraciones</li> <li>• Hemorragia al roce o espontánea</li> <li>• Pseudopólipos y pólipos</li> <li>• Lesiones característicamente continuas y con afectación del recto.</li> </ul>
Criterios anátomo-patológicos	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mayores: inflamación exclusiva de la mucosa, úlceras superficiales, distorsión de las criptas, micro abscesos, depleción de células caliciformes.</li> <li>• Menores: infiltrado inflamatorio crónico difuso, aumento de la vascularización mucosa, metaplasia de las células de Paneth, atrofia mucosa, hiperplasia linfoide.</li> </ul>

La EI se caracteriza por la alternancia de periodos de remisión y brotes, con una serie de características clínicas como la presencia de dolor abdominal, diarrea o rectorragia que limitan el desarrollo laboral y social de estos pacientes, pudiendo verse afectada también la sexualidad<sup>6</sup>.

## **2.-Clasificación según la extensión de la enfermedad.**

La clasificación de Montreal permite clasificar a los pacientes en función de la extensión de la zona afectada por la enfermedad, del grado de actividad y, en el caso de la EC de la edad al diagnóstico y de su comportamiento<sup>7,8</sup>.

### **2.1 Clasificación de Montreal de la EC.**

La edad al diagnóstico de la enfermedad (A) se subdivide en tres categorías: A1: menores de 16 años, A2: entre 17 y 40 años, A3: mayores de 40 años.

Respecto a la localización (L) se consideran los siguientes grupos:

\*L1: localización ileal. Comprende aproximadamente un 30% de los casos. Esta afectado el íleon con o sin afectación de ciego. Las manifestaciones clínicas se deben a la presencia de estenosis o inflamación a este nivel.

\*L2: localización cólica. Comprende un 20% de los casos, sin afectación del intestino delgado. Se asocia con más frecuencia a enfermedad perianal y manifestaciones extra intestinales.

\*L3: localización íleo-cólica. Es la localización más frecuente, comprende un 40% de los casos.

\*L4: localización en tracto digestivo alto. Es la localización menos frecuente (5%), y comprende la afectación de cualquier localización proximal al íleon distal.

Respecto al comportamiento clínico (B), la clasificación de Montreal se subdivide en tres categorías:

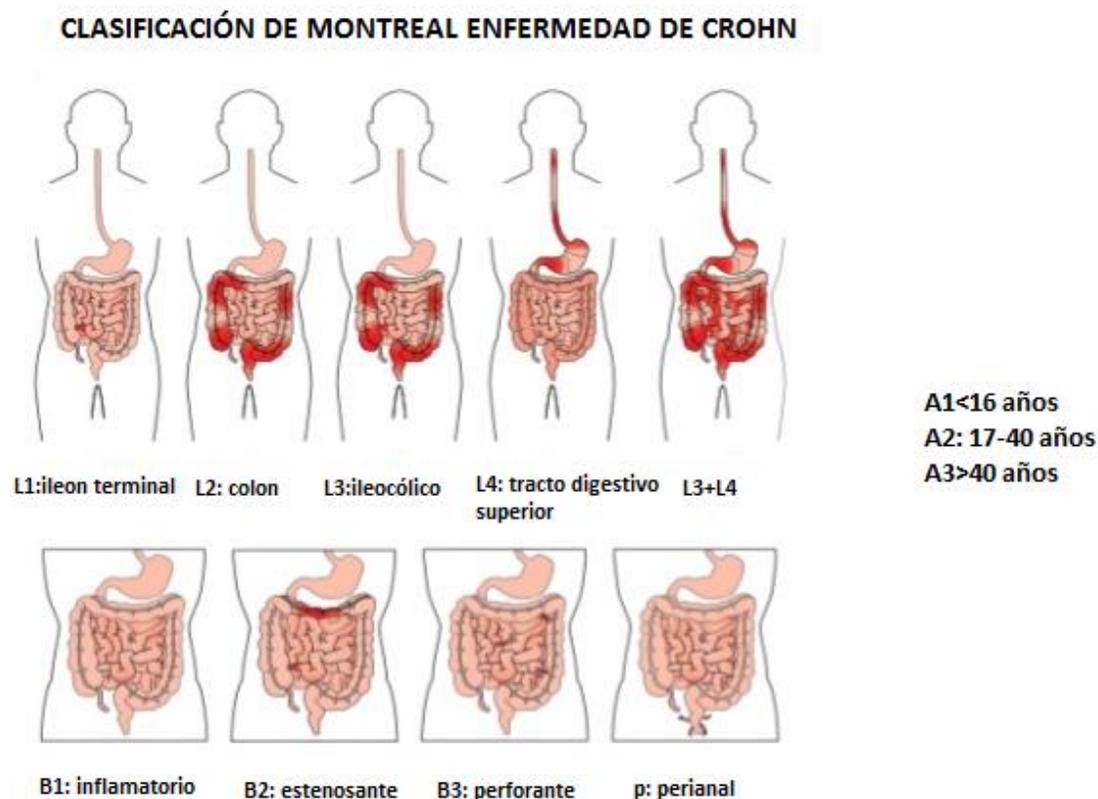
\*B1: patrón inflamatorio. Consiste en la presencia de úlceras e inflamación.

\*B2: patrón estenosante. Se caracteriza por la presencia de estenosis y dilatación preestenótica. Puede dar lugar a cuadros oclusivos o suboclusivos.

\*B3: patrón fistulizante o perforante. Incluye perforaciones libres y perforaciones con formación de fístulas, abscesos y masas abdominales. Es un patrón que se caracteriza por recurrencias frecuentes y mayor necesidad de cirugías.

Se recomienda considerar la enfermedad perianal una categoría independiente. Los abscesos y úlceras perianales se deben indicar con la letra “p”, y pueden acompañar a cualquiera de los diferentes patrones clínicos (Figura 1).

**FIGURA 1. CLASIFICACIÓN DE MONTREAL ENFERMEDAD DE CROHN.** Fuente: Adaptado de <https://es.slideshare.net>.



Los patrones clínicos pueden variar a lo largo del tiempo, y pueden pasar de una categoría a otra según evolucione la enfermedad.

**TABLA 3. CLASIFICACIÓN DE MONTREAL PARA LA ENFERMEDAD DE CROHN.**

Edad al diagnóstico	Localización	Patrón evolutivo
<b>A1: edad ≤ 16 años</b>	L1: íleon terminal	B1: inflamatorio o no estenosante o no fistulizante
<b>A2: 17-40 años</b>	L2: colon	B2: estenosante
<b>A3: &gt; 40 años</b>	L3: ileocólica	B3: fistulizante
	L4: tracto digestivo alto	Añadir "p" si existe afectación perianal

## 2.2 Clasificación de Montreal para la CU.

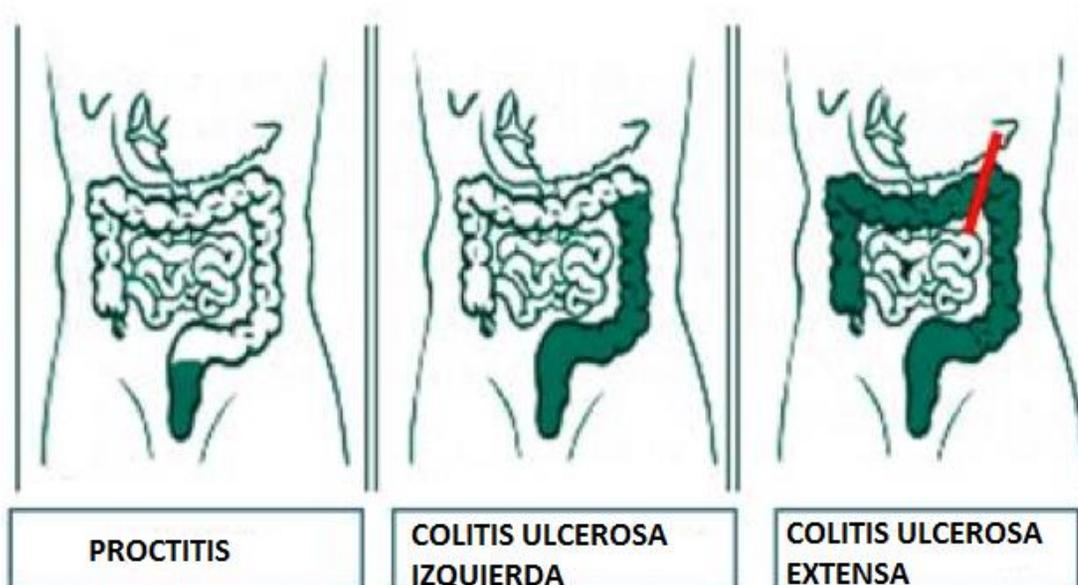
En función de la extensión de la enfermedad se subdividen las siguientes categorías:

Proctitis ulcerosa (E1): la afectación se limita al recto o, como máximo, a la unión recto sigmoidea.

CU izquierda (E2): la afectación es distal al ángulo esplénico.

CU extensa (E3): la afectación es proximal al ángulo esplénico.

**FIGURA 2. CLASIFICACIÓN MONTREAL PARA LA CU.** Fuente: Adaptado de [www.emaze.com/@AFOQFOIQ/INTESTINO](http://www.emaze.com/@AFOQFOIQ/INTESTINO).



## 3.- Epidemiología y factores de riesgo de la enfermedad inflamatoria intestinal.

La EC y la CU son entidades clínicas frecuentes, cuya incidencia se encuentra al alza en los países en desarrollo. La prevalencia estimada para cada enfermedad oscila entre los 70 y

los 150 casos por cada 100.000 habitantes-año. Su distribución por sexos es similar, y presenta un pico de mayor incidencia en adolescentes y adultos jóvenes, y en algunas series un segundo pico menor que el anterior entre los 50 y 70 años. Por tanto, la EII afecta fundamentalmente a personas en edad reproductiva<sup>9,10</sup>.

Se ha descrito una mayor incidencia en países del norte de Europa en relación a los países meridionales. Sin embargo, estudios más recientes han encontrado que la incidencia en los países del norte y del centro y sur de Europa se ha igualado. Actualmente se estima que la incidencia de la CU es de 24,3 por 100.000 personas-año en Europa, de 19,2 por 100.000 personas-año en Norteamérica, y 6,3 por 100.000 personas-año en Asia. Por otro lado, la incidencia de la EC es de 12,7 por 100.000 personas-año en Europa, 20,2 por 100.000 personas-año en Norteamérica y 5,0 por 100.000 personas-año en Asia<sup>11</sup>.

En un estudio epidemiológico prospectivo realizado en la Comunidad de Madrid entre 2003 y 2005 se describe una incidencia para la EC de 7,92 casos/100.000 habitantes-año, y para la CU de 7,47 casos/100.000 habitantes-año, con una edad media al diagnóstico de  $31,02 \pm 10,76$  (rango 17-73) para la EC y de  $39,91 \pm 16,19$  (rango 26-77) para la CU<sup>12</sup>.

La variación en la incidencia de la EII en las distintas áreas geográficas ha llevado a realizar numerosos estudios de investigación para descubrir sus causas. Se han implicado causas ambientales y causas genético-étnicas. Se han descrito dos etnias con comportamiento antagónico: la raza negra con una incidencia mínima<sup>13</sup> y la raza judía con elevada incidencia<sup>14</sup>. Sin embargo, estudios más recientes no parecen corroborar estos resultados excepto en los judíos Ashkenazi centroeuropeos.

## **4.- Etiología y Patogenia de la EII**

### **4.1 Aspectos genéticos en la EII**

El papel de la genética en la susceptibilidad de la EII se sugirió a partir de datos epidemiológicos que incluían estudios en gemelos y estudios de agregación familiar<sup>15</sup>. En la EC existe una concordancia significativamente superior en gemelos monozigotos que en enfermos dizigotos, lo cual indica que los factores genéticos deben tener un papel patogénico primordial. En la CU el grado de concordancia, tanto en gemelos mono como dizigotos sugieren un menor papel de los factores genéticos, en comparación con la EC<sup>16-18</sup>.

Los estudios epidemiológicos de prevalencia de EII han mostrado una significativa asociación familiar. La frecuencia de historia familiar oscila entre el 5.5% y el 22.5%<sup>19</sup>. El mayor riesgo lo tienen los hijos cuyos dos progenitores padecen la enfermedad<sup>20</sup>. La prevalencia de historia familiar es mayor en pacientes con un debut temprano de la enfermedad, lo cual sugiere una mayor contribución genética y/o ambiental a la enfermedad en estos casos. Los estudios epidemiológicos en familias con múltiples miembros afectados de EII muestran una elevada concordancia en el tipo de enfermedad (EC o CU).

Por otro lado, analizando el genoma humano se han identificado multitud de regiones genéticas de interés, implicando hasta la fecha más de 100 genes en el desarrollo de la EII. Entre ellos destaca el gen NOD2 (denominado actualmente CARD15), el gen ATLG16 y el IRGM entre otros<sup>21,22</sup>. Un estudio internacional que analiza los factores de riesgo

genéticos para la EII, que incluye un total de 75.000 pacientes con EC y CU, ha identificado un total de 163 “loci” de riesgo de padecer ambas enfermedades<sup>23</sup>.

#### **4.2 Aspectos inmunológicos en la EII**

Las evidencias actuales sugieren que en la patogenia de la EII está implicada una alteración de la regulación de la respuesta inmune, genéticamente determinada, frente a diversos antígenos intraluminales, incluida la flora intestinal residente normal.

En el momento actual se piensa que el daño tisular en estas enfermedades es consecuencia de una respuesta inflamatoria “incontrolada” debida a una desregulación de la respuesta inmune del huésped frente a antígenos de la flora bacteriana residente. Estudios realizados en modelos experimentales de inflamación intestinal sugieren que las células T CD4+ juegan un papel clave en la inmensa mayoría de eventos en la inflamación mucosa, y que la presencia de flora bacteriana residente es un requisito esencial para que se produzca una inflamación intestinal incontrolada<sup>24-27</sup>.

Las células T activadas sintetizan grandes cantidades de citoquinas que contribuyen a expandir el proceso inflamatorio. Entre estas destaca el TNF $\alpha$ , que es capaz de activar los macrófagos residentes y promover la liberación de otros mediadores de la inflamación como el óxido nítrico, la prostaciclina y el factor de activación plaquetaria.

### 4.3 Factores ambientales en la EII

Las variaciones observadas en la frecuencia de la EII entre diferentes áreas geográficas y su variabilidad en el tiempo sugieren que factores exógenos y ambientales están implicados en su desarrollo<sup>28</sup>.

**TABLA 4. FACTORES DE RIESGO DE LA EII.**

Factores de riesgo de EII
<ul style="list-style-type: none"><li>• <b>Dieta</b></li><li>• <b>Tabaco</b></li><li>• <b>Anticonceptivos orales</b></li><li>• <b>Anti-inflamatorios no esteroideos</b></li><li>• <b>Agentes infecciosos y transmisibles</b></li><li>• <b>Lactancia materna y eventos perinatales</b></li><li>• <b>Factores psicosociales</b></li><li>• <b>Ocupación laboral y clase social</b></li><li>• <b>Apendicetomía</b></li></ul>

#### 4.3.1 Dieta.

Existen razones para suponer que la dieta pueda influir en la susceptibilidad para padecer una EII, puesto que los antígenos dietarios representan la mayoría de los antígenos no bacterianos presentes en el tracto gastrointestinal.

Hay diversos estudios caso-control en los que se han examinado diversos hábitos dietéticos en los pacientes con EII. En 1961 Truelove<sup>29</sup> publicó los casos de 5 pacientes con CU en los que la retirada de la leche y las proteínas lácteas se seguía de una clara mejoría en el curso clínico de la enfermedad, mientras que su reintroducción se asoció a una reaparición de los síntomas en pocos días o semanas.

Otros autores han referido un mayor consumo de azúcares refinados en los pacientes con EC comparados con controles sanos, sobre todo en las formas ileales, sin que esta relación se haya descrito en los pacientes con CU<sup>30,31</sup>.

El papel de la fibra en la dieta es muy discutido. Varios autores observan un menor consumo de fibra (en forma principalmente de verduras y frutas frescas) en los pacientes con EC comparados con un grupo control<sup>32</sup>. Otros autores han observado un riesgo disminuido de padecer EC entre los pacientes con un alto consumo de fibra, confirmando que la ingesta de pan integral y cereales podría tener un efecto protector frente al desarrollo de la EC y de la CU<sup>33</sup>.

Hay estudios realizados en pacientes con CU refractaria con dietas ricas en ácidos grasos omega 3, que demuestran su eficacia en inducir la remisión clínica y endoscópica. Sin embargo, otros estudios describen resultados contradictorios<sup>34,35</sup>.

#### **4.3.2 Tabaco.**

La CU es más frecuente en la población de no fumadores<sup>36</sup> mientras que en la EC el tabaco es el mayor factor de riesgo extrínseco conocido, con un riesgo relativo en fumadores de padecer EC de 3.5 respecto a los no fumadores<sup>37</sup>.

Para la EC, el hábito de fumar provoca un efecto perjudicial tanto en el desarrollo de la enfermedad como en su evolución, marcando un peor pronóstico<sup>38</sup>. Así mismo, se ha encontrado un riesgo aumentado en la recurrencia clínica, endoscópica y quirúrgica en el grupo de fumadores<sup>39</sup>.

### **4.3.3 Anticonceptivos orales.**

Los resultados de los estudios que analizan la influencia de los anticonceptivos orales en la EII son contradictorios. Un metanálisis que analiza 15 estudios (9 de cohortes y 7 caso-control), concluye que el uso de anticonceptivos orales se asocia con un muy discreto riesgo de desarrollar tanto EC como CU<sup>40</sup>. No obstante, los anticonceptivos orales actuales con baja dosis de hormonas no parece que tengan influencia en el desarrollo o curso de la EII, por lo que se permite su uso en pacientes con estas enfermedades.

### **4.3.4 Anti-inflamatorios no esteroideos.**

En diferentes publicaciones se ha sugerido un papel inductor de EII asociado al consumo de antiinflamatorios no esteroideos. Igualmente, se ha asociado con la recidiva de la enfermedad<sup>41</sup> sobre todo en CU o EC con afectación de colon.

### **4.3.5 Apendicectomía.**

Se ha publicado que la apendicectomía, sobre todo si se realiza antes de los 20 años de edad en pacientes con apendicitis aguda, reduce el riesgo de CU, sin tener efecto o incrementar ligeramente el riesgo para padecer EC<sup>42</sup>. El mecanismo por el que esto se produce es desconocido, una teoría es que la apendicitis aguda sea la consecuencia de una alteración en la flora intestinal y ésto a su vez podría influir en el desarrollo de la CU.

#### 4.3.6 Otros factores.

La exposición a antibióticos se ha relacionado con un aumento del riesgo de padecer EII, tanto en adultos como en niños<sup>43,44</sup>. Las enteritis infecciosas, sobre todo la infección por *Clostridium difficile*, puede desencadenar brotes de la EII. Otras gastroenteritis infecciosas sobre todo por *Salmonella* y *Campylobacter*, se han relacionado con aumento del riesgo de padecer EII en los años siguientes<sup>45</sup>.

Respecto a la microbiota intestinal, se han descrito diversas alteraciones. Por un lado, en el momento del diagnóstico de la EII parece que hay una reducción en la variedad habitual de la microbiota intestinal<sup>46</sup>. Por otro lado, la EC ileal se ha asociado con mayor incidencia de colonización por determinadas bacterias, como la E. Coli enteroinvasiva<sup>47</sup>. Así mismo, se ha descrito una reducción en la concentración de bacterias con efecto antiinflamatorio en los pacientes con EII<sup>48</sup>.

#### 5.- Índices de actividad de la EII.

Las enfermedades inflamatorias crónicas intestinales cursan con períodos de recrudescencia de los síntomas intercalados con periodos de quiescencia o inactividad. Para cuantificar el grado de actividad inflamatoria se utilizan los denominados índices de actividad. Existen índices de actividad clínicos, endoscópicos e histológicos y mixtos. En la CU, los más utilizados son los de Truelove-Witts y el de Mayo<sup>49</sup>. En la EC los más utilizados son el CDAI <sup>50</sup> (Crohn's disease activity index) y el de Harvey-Bradshaw<sup>51</sup>.

Los índices cuantitativos endoscópicos e histológicos son especialmente útiles en el contexto de ensayos clínicos controlados.

En ambas enfermedades, la valoración de la actividad inflamatoria puede realizarse mediante parámetros bioquímicos como la proteína C reactiva en sangre o la calprotectina fecal.

## 5.1 Índices de actividad en la CU.

### 5.1.1 Índices de actividad clínica.

En la colitis ulcerosa las manifestaciones clínicas tienen, en general, una buena correlación con la intensidad de la inflamación<sup>49</sup>.

La clasificación de Montreal define la actividad de la enfermedad en 4 grupos: inactiva, enfermedad leve, moderada y grave<sup>52</sup>.

**TABLA 5. CLASIFICACIÓN DE MONTREAL DE LA ACTIVIDAD DE LA COLITIS ULCEROSA.**

	<b>S0: remisión</b>	<b>S1: leve</b>	<b>S2: moderado</b>	<b>S3: grave</b>
<b>Deposiciones al día</b>	Asintomático	≤ 4	> 4	≥ 6
<b>Sangre en las deposiciones</b>	No	Posible	Presente	<b>Presente</b>
<b>Pulso</b>	<b>Normal</b>	<b>Normal</b>	<b>Mínimo o sin síntomas de toxicidad sistémica</b>	<b>90 lpm</b>
<b>Temperatura</b>				<b>37.5°C</b>
<b>Hemoglobina</b>				<b>10.5 g/dl</b>
<b>VSG</b>				<b>&gt;30 mm</b>

### Índice de Truelove-Witts.

Es un índice cualitativo que fue diseñado para evaluar la respuesta al tratamiento esteroideo y diferencia entre enfermedad inactiva y brote leve, moderado o grave.

Incluye seis variables (número de deposiciones, sangre en las deposiciones, temperatura, pulso, hemoglobina y velocidad de sedimentación globular). La principal desventaja es que no valora la extensión de las lesiones, por lo que no es aplicable en algunos casos de proctitis distal. Para intentar solucionar este problema se elaboró el índice de Truelove-Witts modificado que da una puntuación cuantitativa<sup>53-55</sup>.

#### Índice de Powell-Tuck.

Éste índice se desarrolló para evaluar la eficacia del tratamiento con prednisolona e incluye diez variables clínicas (estado general, dolor abdominal, número y consistencia de las deposiciones, sangrado, anorexia, náusea, distensión abdominal, temperatura y manifestaciones extra intestinales). Una modificación de este índice incluye también los hallazgos en la recto-sigmoidoscopia. Este índice no está validado<sup>56,57</sup>.

#### Índice de actividad clínica o índice de Rachmilewitz.

Es un índice cuantitativo, diseñado para valorar la eficacia de mesalazina frente a sulfasalazina para el tratamiento de la CU. Valora variables clínicas (número semanal de deposiciones, presencia de sangre en las mismas, fiebre, dolor abdominal), analíticas (hemoglobina y VSG) y la valoración subjetiva del investigador. Ha sido validado, y la remisión se define como un descenso de la puntuación de 4 puntos<sup>58</sup>.

### Índice de Lichtiger.

Este índice se diseñó para evaluar la respuesta al tratamiento con ciclosporina en el brote de CU grave refractario a corticoides, y se denomina también índice de Truelove modificado. No está validado<sup>59</sup>.

### Índice de Wamsley o “Simple Clinical Colitis Activity Index” (SCCAI).

Se trata de un índice clínico desarrollado a partir de otros índices, que utiliza 6 variables clínicas. Los investigadores adaptaron el índice de Powell-Tuck y añadieron además los hallazgos endoscópicos, la urgencia defecatoria, las deposiciones nocturnas y la valoración del estado general del paciente. Se evaluaron 57 pacientes y, tras el análisis mediante regresión multivariante, se escogieron las seis variables que presentaban mayor correlación con el índice de Powell-Tuck. La puntuación oscila de 0 a 19 puntos. Una puntuación <2 puntos se considera remisión y una disminución de  $\geq 2$  (algunos autores proponen  $\geq 3$ ) puntos sobre la puntuación basal se considera respuesta. Este índice fue validado por los autores que lo desarrollaron, y demostró además una buena correlación con parámetros de laboratorio como la albumina, las plaquetas, el hematocrito y la VSG<sup>60</sup>.

El índice de Wamsley presenta una buena correlación con otros índices utilizados en la CU como el de Rachmilewitz y el de Lichtiger, y permite evaluar la actividad de una forma sencilla sin precisar exploraciones invasivas en la práctica clínica habitual<sup>49</sup>. Por otro lado, este índice es de los que mejor discrimina la actividad rectal al incluir entre sus variables la urgencia defecatoria. Recientemente ha sido publicada su validación como cuestionario

para ser administrado on-line en aplicaciones telemáticas a los pacientes para la cuantificación de sus síntomas<sup>61</sup>.

TABLA 6. ÍNDICE DE WAMSLEY O SIMPLE CLINICAL INDEX (SCCAI)

SINTOMA	PUNTUACIÓN
<b>Número deposiciones (diurnas)</b>	
1-3	0
4-6	1
7-9	2
>9	3
<b>Número deposiciones (nocturnas)</b>	
1-3	1
4-6	2
<b>Tipo deposición</b>	
Urgencia	1
Inmediatamente	2
Incontinencia	3
<b>Sangre heces</b>	
Trazas	1
A veces sangre	2
Sangre en todas deposiciones	3
<b>Estado General</b>	
Muy bueno	0
Bueno	1
Regular	2
Malo	3
Muy malo	4
<b>Síntomas extra intestinales</b>	1 punto por cada síntoma

### 5.1.2 Índices de actividad endoscópicos en la CU.

En el contexto de ensayos clínicos y para la definición y gradación de enfermedad activa y remisión se utilizan índices endoscópicos. La correlación entre los índices clínico-biológicos y endoscópicos en la CU es buena.

Los índices más utilizados son:

#### Índice de Powell-Tuck:

Se trata de un índice endoscópico que valora los siguientes hallazgos: 0= no hemorragia; 1=hemorragia al roce; 2=hemorragia espontánea<sup>57</sup>.

#### Índice de Shuderland:

Este índice se desarrolló a partir de un ensayo clínico que comparaba tratamiento con enemas de mesalazina frente a placebo para el tratamiento de la CU distal<sup>62</sup>.

#### UCEIS:

Éste índice evalúa el patrón vascular, sangrado, erosiones/ulceras. Ha demostrado ser un índice con un buen factor pronóstico<sup>63</sup>.

#### Índice de Barón y Barón modificado.

Se desarrolló mediante un estudio transversal que evaluaba la variabilidad interobservador en la descripción endoscópica en pacientes con CU. Utilizaron una escala con 4 puntos, siendo 0 la mucosa normal, 1 granularidad y alteración del patrón vascular,

2 friabilidad mucosa, 3 microulceraciones y sangrado espontáneo y 4 úlceras profundas<sup>64</sup>,  
<sup>65</sup>.

### **5.1.3 Índices mixtos en la CU.**

Son índices que combinan parámetros clínicos con parámetros endoscópicos. Destacan el Mayo score<sup>66</sup> y el *ulcerative colitis disease activity index*, UCDAI<sup>62</sup>. Se componen de cuatro categorías (sangrado, frecuencia de las deposiciones, evaluación del médico, y apariencia endoscópica).

### **5.1.4 Índices histológicos en la CU.**

La correlación de los índices histológicos con los clínicos y endoscópicos es discreta, la ausencia de lesiones endoscópicas no refleja una ausencia histológica de inflamación. La inflamación histológica persistente se ha asociado con mayores tasas de reagudización, hospitalización, colectomía y riesgo de neoplasia colorrectal. Hay descritos al menos 22 índices histológicos en la colitis ulcerosa, los dos más empleados son el índice de Riley<sup>67</sup> y el índice de Geboes<sup>68</sup> que es el mejor validado y predice la recidiva en pacientes con enfermedad quiescente.

## **5.2 Índices de actividad en la enfermedad de Crohn.**

A diferencia de la CU, en la EC la actividad inflamatoria y la gravedad clínica no siempre van parejas.

### 5.2.1 Índices de actividad clínica en la EC.

#### Índice de Best o CDAI.

Es el más utilizado en los ensayos clínicos controlados y está validado. Incluye siete variables clínicas (número de heces líquidas o muy blandas, dolor abdominal, estado general, manifestaciones clínicas-artralgias o artritis, iritis/uveítis, eritema nodoso/pioderma/aftas, fisura anal/fístula/absceso, otras fístulas, fiebre > 38.5°C en la última semana, toma de antidiarreicos, masa abdominal, hematocrito y peso corporal) y una analítica (hematocrito). La puntuación final obtenida establece una gradación numérica de la enfermedad. Precisa siete días de cumplimentación y presenta una elevada subjetividad. Tiene un score de 0 a 600 puntos aproximadamente. Si la puntuación es inferior a 150 se considera enfermedad inactiva<sup>50</sup>.

#### Índice de Harvey-Bradshaw.

Este índice puntúa cinco variables clínicas y se desarrolló a partir de un estudio prospectivo realizado en 112 pacientes. Presenta una correlación positiva con el CDAI y es, por su sencillez, el índice más utilizado en la valoración clínica de los pacientes tanto hospitalizados como ambulatorios. Se considera enfermedad inactiva si la puntuación es inferior a 5, actividad leve si la puntuación total es 5-6, moderada entre 6 y 12 -ambos incluidos-, y grave si es mayor de 12<sup>51</sup>.

TABLA 7. INDICE DE HARVEY-BRADSHAW

ITEM	PUNTUACIÓN
Estado General	0= bueno;1=regular;2=malo;3=muy malo;4=terrible
Dolor abdominal	0=ausente;1=ligero;2=moderado;3=intenso.
Número de heces líquidas o blandas	Número de heces líquidas o blandas en 24 horas.
Masa abdominal	0=ninguna;1=dudosa;2=definida;3=definida y blanda.
Número de complicaciones (anotar 1 por cada ítem)	Artralgia, uveítis, eritema nodoso, aftas, pioderma gangrenoso, fisura anal, absceso, nuevas fístulas.

### 5.2.2 Índices endoscópicos en la EC.

El índice endoscópico validado en la EC para las formas con afectación cólica es el CDEIS (Crohn's disease endoscopic index of severity)<sup>69</sup>. El índice incluye la valoración de la presencia de úlceras profundas, úlceras superficiales, longitud afecta en centímetros y superficie ulcerada en los distintos segmentos intestinales explorados. En la actualidad se utiliza fundamentalmente para la valoración de la actividad endoscópica y de la remisión en el contexto de ensayos clínicos controlados. En el año 2004 se validó un nuevo índice denominado Simplified Endoscopic Activity Score for Crohn's Disease (SES-CD) que se basa en el CDEIS. Es un índice más sencillo y reproducible, que presenta una mejor correlación con parámetros clínicos y analíticos<sup>70</sup>.

En la valoración de la recurrencia postquirúrgica el índice endoscópico más utilizado es el de Rutgeerts<sup>71</sup>.

## 6.- Determinaciones analíticas en la EII.

El análisis de parámetros analíticos permite evaluar la actividad inflamatoria en la EII.

Los parámetros más utilizados son los siguientes:

1.-Proteína C reactiva. Se determina en suero. Es muy ágil en su elevación y presenta una vida media corta por lo que disminuye rápidamente cuando se resuelve el proceso inflamatorio<sup>72</sup>.

Se ha descrito para la proteína C reactiva (PCR) una correlación positiva con la intensidad y extensión de la inflamación en la colitis ulcerosa. Sin embargo, algunos pacientes con CU, sobre todo con formas distales, no elevan PCR<sup>73,74</sup>.

En la EC la PCR se suele elevar de forma precoz en el brote y tiene un descenso rápido tras la respuesta al tratamiento, por lo que se utiliza para monitorizar la respuesta.

2.- Velocidad de sedimentación globular: Se eleva en presencia de reactantes de fase aguda y su determinación se puede ver afectada por la presencia de anemia.

3.- Calprotectina: La calprotectina fecal, una proteína citosólica de los neutrófilos, es un marcador sérico eficaz de actividad inflamatoria muy útil en la monitorización de los pacientes afectados de colitis ulcerosa. Su correlación con la actividad endoscópica e histológica es alta. Una de las ventajas de este marcador es que es una proteína resistente a la actividad proteolítica de las enzimas digestivas y no se modifica ante la inflamación y la infección sistémica, lo que le confiere mayor sensibilidad y especificidad que otros

marcadores serológicos como la proteína C reactiva y la velocidad de sedimentación globular<sup>75,76</sup>.

En la EII puede existir anemia hasta en el 50% de los pacientes. Puede ser ferropénica o como consecuencia de la malabsorción de vitamina B<sub>12</sub> o ácido fólico. El déficit de folatos puede ocurrir por aporte insuficiente o afectación yeyunal extensa. La determinación de los niveles de albúmina puede dar idea de la intensidad y extensión de la inflamación.

### **7.- Evaluación de la calidad de vida en la EII.**

La EC y la CU son enfermedades crónicas que impactan de forma significativa en la vida de los pacientes que las presentan.

El uso de los cuestionarios de calidad de vida relacionada con la salud en la EII ha aumentado considerablemente en los últimos años. Esto es debido a que los pacientes, además de los síntomas habituales de la enfermedad, suelen referir otros como fatiga y dificultad para conciliar el sueño que contribuyen a deteriorar su calidad de vida.

La evaluación de la calidad de vida en los ensayos clínicos realizados en CU se ha realizado utilizando los cuestionarios SF-36, que es un cuestionario genérico, e IBDQ que es específico para la EII. El IBDQ está traducido y validado al castellano<sup>77-79</sup>.

En los pacientes con EC se ha descrito que la depresión es un factor independiente relacionado con peor calidad de vida y con acontecimientos adversos en la evolución de la enfermedad<sup>80</sup>.

La EII, como otras enfermedades crónicas, también afecta a la esfera sexual de los pacientes. Los factores físicos incluyen los derivados de la propia enfermedad y las terapias utilizadas, tanto médicas como quirúrgicas<sup>81</sup>. Entre los factores psicológicos pueden aparecer problemas de autoestima, de ansiedad o de depresión.

Los factores que se han implicado en las alteraciones del funcionamiento sexual en los pacientes con EII son<sup>81</sup>:

1.-Actividad inflamatoria. La actividad inflamatoria es el factor que más impacta en la calidad de vida de los pacientes con EII. También influye en el orgasmo y el deseo e influye negativamente sobre la autoestima.

2.-Ánimo depresivo. Es uno de los factores asociados a disfunción sexual más importantes, independientemente del sexo.

3.-Tiempo de enfermedad. La duración de la enfermedad tiene un efecto protector sobre todas las fases de la sexualidad.

4.-Enfermedad perianal. Hasta el 70% de pacientes con EC presenta alguna anomalía perianal que puede cursar con dolor anal, incontinencia, fístulas e infecciones genitourinarias de repetición. Algunos estudios observan una mayor frecuencia de dispareunia en las pacientes con enfermedad fistulizante perianal<sup>82</sup>.

5.-Cirugía. La escisión del recto en pacientes sometidos a proctocolectomía puede producir disfunción eréctil hasta en el 2% de los pacientes, refiriendo entre el 3 y el 16% de los pacientes miedo a presentar incontinencia durante las relaciones sexuales<sup>83,84</sup>.

Los cuestionarios más utilizados para el estudio de la disfunción sexual, aparte de realizar una historia clínica y una exploración física completa, son:

1.-Changes in Sexual Functioning Questionnaire (CSFQ). Se diseñó para medir los cambios producidos en la sexualidad secundarios a enfermedades o tratamientos farmacológicos. Se encuentra validado en español<sup>85</sup>.

2.-Massachussets General Hospital (MGH). Consta de 5 ítems, por lo que es útil como estudio inicial de las alteraciones de la función sexual<sup>86</sup>.

3.-International Index of Erectile Function (IIEF). Este índice se diseñó para evaluar las disfunciones sexuales en la fase de excitación del varón y es el que se utiliza en la mayoría de los estudios. Consta de 15 variables repartidas en cinco categorías (función eréctil, función orgásmica, deseo sexual, satisfacción sexual y satisfacción global). Estas variables se evalúan en: sin disfunción, disfunción leve, leve-moderada o severa en función de la puntuación obtenida en cada categoría. La puntuación tiene un rango entre 5 y 75 puntos. Los valores más elevados indican mejor función sexual. La población sana suele tener valores superiores a 43 puntos, y para la función eréctil superiores a 25 puntos. Está validado en español<sup>87-89</sup>(Figura 3).

FIGURA 3. INDICE INTERNACIONAL DE FUNCIÓN ERÉCTIL (IIEF). Adaptado de Zegarra y cols<sup>88</sup>.

**INDICE INTERNACIONAL DE FUNCIÓN ERÉCTIL - IIEF -**

Iniciales del paciente \_\_\_\_\_ Nº identificación \_\_\_\_\_ Fecha \_\_\_\_\_

¿Es usted sexualmente activo (definitivo como actividad sexual con pareja o estimulación manual)?

**SI**
 **NO**

*En caso afirmativo, por favor cumplimente el cuestionario relativo a su actividad sexual. (en cada pregunta, marque sólo una casilla).*

	SIN ACTIVIDAD SEXUAL	CASI NUNCA ó NUNCA	MENOS DE LA MITAD DE LAS VECES	LA MITAD DE LAS VECES	MAS DE LA MITAD DE LAS VECES	CASI SIEMPRE ó SIEMPRE
1. Durante las últimas 4 semanas, ¿con qué frecuencia logró una erección durante la actividad sexual <sup>B</sup> ?	0	1	2	3	4	5
2. Durante las últimas 4 semanas, cuando tuvo erecciones con la estimulación sexual <sup>D</sup> , ¿con qué frecuencia fue suficiente la rigidez para la penetración?	0	1	2	3	4	5
3. Durante las últimas 4 semanas, al intentar una relación sexual <sup>A</sup> , ¿con qué frecuencia logró penetrar a su pareja?	0	1	2	3	4	5
4. Durante las últimas 4 semanas, durante la relación sexual <sup>A</sup> , ¿con qué frecuencia logró mantener la erección después de la penetración?	0	1	2	3	4	5

	SIN ACTIVIDAD SEXUAL	EXTREMADAMENTE DIFÍCIL	MUY DIFÍCIL	DIFÍCIL	ALGO DIFÍCIL	SIN DIFICULTAD
5. Durante las últimas 4 semanas, durante la relación sexual <sup>A</sup> , ¿Cuál fue el grado de dificultad para mantener la erección hasta completar la relación sexual?	0	1	2	3	4	5

	NINGUNA	1-2 VECES	3-4 VECES	5-6 VECES	7-10 VECES	11 ó MAS
6. Durante las últimas 4 semanas, ¿cuántas veces intentó una relación sexual <sup>A</sup> ?	0	1	2	3	4	5

	SIN ACTIVIDAD SEXUAL	CASI NUNCA ó NUNCA	MENOS DE LA MITAD DE LAS VECES	LA MITAD DE LAS VECES	MAS DE LA MITAD DE LAS VECES	CASI SIEMPRE ó SIEMPRE
7. Durante las últimas 4 semanas, cuando intentó una relación sexual <sup>A</sup> , ¿con qué frecuencia resultó satisfactoria para usted?	0	1	2	3	4	5

**A = Acto sexual;**  
Se define como la penetración de la pareja.

**B = Actividad sexual;**  
Incluye el acto sexual, caricias juegos anteriores al acto y la masturbación.

**C = Eyacular;**  
Se define como la expulsión de semen del pene (o la sensación de hacerlo).

**D = Estimulación sexual;**  
Incluye situaciones como juegos amorosos con una pareja o mirar fotos eróticas, etc.

**INDICE INTERNACIONAL DE FUNCION ERECTIL - IIEF - (cont.)**

	NO REALICE EL ACTO	NO DISFRUTE NADA	NO DISFRUTE MUCHO	DISFRUTE ALGO	DISFRUTE BASTANTE	DISFRUTE MUCHO
8. Durante las últimas 4 semanas, ¿cuánto ha disfrutado de la relación sexual <sup>A</sup> ?	0	1	2	3	4	5
	SIN ACTIVIDAD SEXUAL	CASI NUNCA ó NUNCA	MENOS DE LA MITAD DE LAS VECES	LA MITAD DE LAS VECES	MAS DE LA MITAD DE LAS VECES	CASI SIEMPRE ó SIEMPRE
9. Durante las últimas 4 semanas, durante la estimulación o la relación sexual <sup>A</sup> , ¿con qué frecuencia eyaculó <sup>C</sup> ?	0	1	2	3	4	5
10. Durante las últimas 4 semanas, durante la estimulación <sup>C</sup> o la relación sexual <sup>A</sup> , ¿con qué frecuencia tuvo una sensación de orgasmo <sup>D</sup> (con o sin eyaculación)?	0	1	2	3	4	5

Las siguientes dos preguntas se refieren al deseo sexual, definido como una sensación que puede ser un deseo de tener una experiencia sexual (por ejemplo, masturbación o relación sexual), un pensamiento sobre una relación sexual o un sentimiento de frustración por no tener una relación sexual.

	CASI NUNCA ó NUNCA	EN ALGUNOS MOMENTOS	BUENA PARTE DEL TIEMPO	LA MAYOR PARTE DEL TIEMPO	CASI SIEMPRE ó SIEMPRE
11. Durante las últimas 4 semanas, ¿con qué frecuencia ha sentido un deseo sexual?	1	2	3	4	5
	MUY BAJO ó NULO	BAJO	MODERADO	ALTO	MUY ALTO
12. Durante las últimas 4 semanas, ¿cómo calificaría su nivel de deseo sexual?	1	2	3	4	5
	MUY INSATISFECHO	BASTANTE INSATISFECHO	NI SATISFECHO NI INSATISFECHO	BASTANTE SATISFECHO	MUY SATISFECHO
13. Durante las últimas 4 semanas, ¿cuál ha sido el grado de satisfacción con su vida sexual en general?	1	2	3	4	5
14. Durante las últimas 4 semanas, ¿cuál ha sido el grado de satisfacción con la relación sexual con su pareja?	1	2	3	4	5
	MUY BAJO ó NULO	BAJO	MODERADO	ALTO	MUY ALTO
15. Durante las últimas 4 semanas, ¿cómo calificaría la confianza que tiene en poder lograr y mantener una erección?	1	2	3	4	5

**A = Acto sexual;**

Se define como la penetración de la pareja.

**B = Actividad sexual;**

Incluye el acto sexual, caricias juegos anteriores al acto y la masturbación.

**C = Eyacular;**

Se define como la expulsión de semen del pene (o la sensación de hacerlo).

**D = Estimulación sexual;**

Incluye situaciones como juegos amorosos con una pareja o mirar fotos eróticas, etc.

## **2. LA FERTILIDAD EN LA POBLACIÓN GENERAL.**

### **8.- Estudio de la fertilidad en la población general.**

#### **8.1.- Definición.**

La Organización Mundial de la Salud (OMS) distingue las siguientes acepciones<sup>90</sup>:

La esterilidad se define como la pareja que tras un año de relaciones sexuales normales con intención de tener hijos y sin usar métodos anticonceptivos no consigue una gestación.

La infertilidad se define como una pareja que tras un año en las mismas condiciones expresadas no consigue llevar a término una gestación (aún teniendo gestaciones).

El término subfertilidad es más equívoco y se aplica para aquellas parejas que consiguen un embarazo sin ayuda médica, pero que requieren más de un año de relaciones. Este término nace para intentar minimizar el impacto psicológico que el término esterilidad tiene en la pareja.

Resulta fácil distinguir ambos conceptos cuando hablamos de una pareja o una mujer. Sin embargo, en el caso del varón, se suele prestar a confusión. En los dos casos se habla de esterilidad primaria cuando la pareja nunca ha conseguido un embarazo de forma natural, y secundaria cuando tras un primer embarazo la pareja no consigue tener otro<sup>91</sup>.

## 8.2.- Epidemiología.

La fertilidad varía desde el 0% hasta 65% de una pareja a otra.

Se considera que el pico de máxima fertilidad, tanto en hombres como en mujeres, se alcanza alrededor de los 24 años de edad y a partir de ahí empieza a disminuir en ambos sexos.

La infertilidad es tan prevalente que se estima que hay entre 35 y 70 millones de afectados en todo el mundo. Sin embargo, hay pocos estudios fiables sobre la epidemiología de la infertilidad, en parte debido a que la mayoría incluyen sólo a las parejas que han buscado ayuda médica. Estudios en Estados Unidos encuentran que la proporción de mujeres entre 15 y 44 años que consultan en centros de fertilidad se elevó del 9% al 15% entre 1982 y 1995, estabilizándose en el 12% en 2010<sup>92</sup>. Resulta muy difícil establecer la contribución relativa del varón a la infertilidad en la pareja, se estima que el factor masculino es el responsable de la infertilidad en el 40% de las parejas que consultan por este motivo<sup>93,94</sup>.

En todos los países desarrollados se está observando un descenso en la tasa global de fecundidad. Aunque no hay un consenso definitivo, hay estudios que sugieren que determinados factores ambientales como los pesticidas, la contaminación ambiental e incluso los teléfonos móviles pueden afectar al tracto genital masculino y a la calidad seminal<sup>95,96</sup>. Sin embargo, otro estudio demostró que la mayoría de las pruebas científicas desmiente esta afirmación<sup>97</sup>.

Sin embargo, hay factores relacionados con el estilo de vida y otros relacionados con el ambiente que han demostrado un efecto negativo sobre la salud reproductora.

**TABLA 8. FACTORES QUE INFLUYEN EN LA SALUD REPRODUCTORA. Adaptado de Dadhich y cols<sup>96</sup>.**

FACTORES AMBIENTALES	EFFECTO SOBRE SEMEN
<b>Radiación ionizante</b>	Espermatotoxicidad
<b>Pesticidas</b>	Alteración niveles hormonales
<b>Disolventes orgánicos</b>	
<b>Metales pesados</b>	
<b>Nicotina</b>	Concentración de espermatozoides
<b>Cafeína</b>	Motilidad espermatozoides
<b>Alcohol</b>	Fragmentación del DNA
<b>Marihuana</b>	Morfología espermatozoides
<b>Opiáceos</b>	Supresión secreción de gonadotropinas
<b>Esteroides anabolizantes</b>	Disminución testosterona intratesticular y gonadotropinas séricas

Otros estudios han encontrado una variabilidad geográfica en los parámetros seminales bien documentada. En este sentido, sobre la población europea, destacan los datos publicados en un estudio en 2001 y confirmados posteriormente en 2010<sup>98,99</sup> en los que se demuestra que Finlandia es el país cuyos habitantes tienen el recuento espermático más alto, seguidos de Francia y Escocia, mientras que Dinamarca el más bajo. Respecto a la morfología de los espermatozoides, en Finlandia se encontró la mayor proporción de espermatozoides normales, mientras que en Dinamarca se halló también la tasa más baja.

Francia y Dinamarca mostraron la tasa más baja de motilidad. Estos datos apoyan una diferencia de calidad seminal dependiente de múltiples factores y con una influencia geográfica, genética y ambiental.

### **8.3.- El análisis de la calidad del semen en la evaluación de la fertilidad.**

La dificultad más importante en el estudio de la fertilidad masculina es que la herramienta con la que se cuenta para evaluar directamente la función reproductora del varón es el análisis del semen. Esto es útil en el aspecto clínico; sin embargo, es difícil obtener muestras de semen en la población general para obtener un grupo control. En los estudios que lo propusieron la tasa de participación fue menor del 20%. Por ello, la mayoría de los estudios sobre calidad seminal en la población basan sus datos en donantes voluntarios de semen para banco<sup>100</sup>.

Los indicadores utilizados para evaluar la calidad del semen en el espermiograma son los siguientes: número de espermatozoides por mililitro (concentración o densidad), movilidad, viabilidad y morfología normal de los espermatozoides; también deben evaluarse otras características físicas del semen como su apariencia, volumen de semen eyaculado, viscosidad o consistencia y pH, así como número de células, en especial leucocitos.

La OMS ha establecido un rango normal de valores en el análisis del semen, que se va modificando con los años<sup>101</sup>.

TABLA 9. VALORES DE REFERENCIA EN EL SEMIOGRAMA. Adaptado de Cooper y cols<sup>101</sup>.

PARÁMETRO	VALOR REFERENCIA
Volumen	>1.5 ml
pH seminal	≥7.2
Concentración espermatozoides	>15 mill/ml
Número total de espermatozoides	>39 mill
Movilidad	>32% progresiva (a+b) >40% cualquier tipo (a+b+c) <22% inmóviles
Vitalidad	>58% vivos
Células redondas	<1 mill/mL
Morfología	≥4% normales
Aglutinación	Grados 1-4
Inmunobead test	<50%
Test MAR	<50%
Zinc	≥2,4 μmol/eyaculado
Fructosa	≥ 13 μmol/eyaculado
Citratos	≤ 50 μmol/eyaculado
α-glucosidasa	≥ 20 μmol/eyaculado

Sin embargo, por lo referido anteriormente, estos valores pueden ser diferentes en cada población, por lo que cada laboratorio debería definir sus valores normales para sus poblaciones respectivas.

Para el estudio morfológico del semen la muestra debe recogerse tras un mínimo de 48 horas de abstinencia sexual y preferiblemente por masturbación. El uso de preservativos convencionales no está recomendado, ya que la mayoría contienen sustancias espermicidas que afectan a la calidad espermática. Es conveniente evitar las temperaturas extremas (menos de 20º y más de 40º) durante el transporte de las muestras al laboratorio. Tras la recogida debe anotarse el nombre del paciente, el periodo de abstinencia, fecha y hora de recogida y el intervalo entre el momento de la eyaculación y el análisis, que no debe ser nunca superior a una hora. También se preguntará al paciente sobre la posibilidad de pérdida de alguna fracción del eyaculado ya que la primera fracción global es la más rica en espermatozoides, de forma que un análisis anómalo en el volumen o la concentración espermática puede ser debido a pérdida de la muestra.

La muestra de semen debe examinarse en la primera hora de la eyaculación a temperatura ambiente. Un eyaculado normal tiene un aspecto homogéneo, gris opalescente. Es casi transparente si no contiene espermatozoides, amarillento si existen muchos leucocitos, y pardo rojizo en caso de hemospermia.

El volumen de líquido seminal tiene un promedio de 2 a 5,5 ml. La hipospermia se define en muestras de semen con un volumen menor de 1,5 ml. La abstinencia sexual prolongada puede dar lugar a volúmenes seminales mayores.

El pH en condiciones normales oscila entre 7,2 y 8. Los procesos inflamatorios crónicos pueden ser responsables de niveles de pH menores de 7. Un pH superior a 8 puede ser secundario a enfermedades prostáticas agudas o a una medición retardada (debe realizarse en la hora posterior al eyaculado).

Durante la investigación microscópica inicial se estiman la concentración espermática, movilidad, aglutinación y presencia de otros elementos celulares distintos al espermatozoide. Debe registrarse la presencia de células inmaduras y leucocitos.

Una muestra de semen en la cual no se observan espermatozoides se denomina azoospermica, y es la causa de infertilidad aproximadamente en el 4% de las parejas. La oligozoospermia define las muestras de semen con una concentración de espermatozoides inferior a 15 millones por ml y es la causa de infertilidad en el 8% de los casos<sup>96</sup>.

En el eyaculado aparecen invariablemente otras células que no son espermatozoides. Entre éstas se incluyen las células epiteliales procedentes del tracto reproductivo, células de espermiogénesis y leucocitos (denominadas colectivamente células redondas). El recuento del número de leucocitos es importante porque la excesiva presencia de estas células (leucospermia) puede indicar la presencia de una infección en el tracto reproductivo. En general un eyaculado no debe contener más de 5 millones de células redondas/ml, mientras que el número de leucocitos no debe exceder el millón por ml. Si el semen contiene más de 1 millón de leucocitos debe realizarse un estudio microbiológico.

La aglutinación espermática significa que los espermatozoides móviles se pegan unos a otros, cabeza a cabeza, cola a cola, segmento intermedio a segmento o de forma mixta. La presencia de aglutinación es sugerente de una causa inmunológica de infertilidad.

La movilidad espermática constituye uno de los parámetros fundamentales para valorar la calidad del eyaculado y se puede encontrar alterada hasta en un 25% de las muestras. La movilidad depende tanto de factores intrínsecos (estructura del flagelo, actividad enzimática), como de factores extrínsecos (composición bioquímica del medio extracelular en que se encuentra el espermatozoide, plasma seminal, moco cervical). Dentro del patrón de movilidad de cada espermatozoide se clasifican las siguientes categorías:

- Movilidad progresiva: los espermatozoides se desplazan activamente, de forma lineal o en círculo, independientemente de su velocidad. Se divide en: movilidad progresiva rápida (a) y movilidad progresiva lenta (b).
- Movilidad no progresiva (c): todo el resto de patrones de movilidad con ausencia de progresión
- Inmovilidad (d): cuando hay ausencia de movimiento.

La OMS aconseja aceptar una muestra de semen como normal en lo que se refiere a movilidad espermática cuando al menos el 40 % de los espermatozoides o más presentan una movilidad progresiva (categoría a+b), pero no existe una relación directa entre el porcentaje de espermatozoides móviles y la fertilidad potencial de un individuo. Se denomina astenozoospermico al semen cuyos espermatozoides tienen una movilidad inferior a la referida.

La movilidad espermática, siendo uno de los parámetros más fáciles de analizar en el estudio funcional del eyaculado, también es uno de los que con más frecuencia se alteran por factores exógenos (temperaturas extremas en el transporte, recogida por coito interrumpido, pérdida de parte de la muestra). La astenozoospermia verdadera incluye causas como las infecciones, causa inmunológica, genéticas, varicocele u obstrucción de vía seminal.

La vitalidad espermática viene reflejada por la cantidad de espermatozoides que están vivos. Se considera una muestra necrozoospermica cuando existe más del 58% de células muertas.

Respecto a la morfología espermática, la cabeza de un espermatozoide debe tener forma oval. La longitud es de entre 4 y 5,5  $\mu\text{m}$ , y la anchura de entre 1,5 y 3,5  $\mu\text{m}$ . Asimismo, deben poseer una región acrosomal bien definida que comprende entre el 40 y el 70% del área de la cabeza. No deben existir defectos en el cuello, segmento intermedio o flagelo. La teratozoospermia es como se denomina la alteración en la morfología de los espermatozoides. El límite inferior que considera el manual de la OMS para una muestra de semen teratozoospermica es del 4%<sup>101,102</sup>.



FIGURA 4. EVALUACIÓN SEMINOGRAMA. Fuente: [www.reproduccionasistida.org](http://www.reproduccionasistida.org)

Otros test opcionales en el análisis del semen son:

- Capacidad secretora de la próstata: El contenido de zinc, ácido cítrico y fosfatasa ácida en semen da una buena medida de la secreción de esta glándula. Existe buena correlación entre estos compuestos y la alteración en la función prostática.
- Capacidad secretora de las vesículas seminales: La fructosa en semen refleja la función secretora de las vesículas seminales. La determinación de fructosa es también útil en casos raros de obstrucción de conductos eyaculadores.
- Capacidad secretora del epidídimo: Se determinan la L-carnitina y la alfa-glucosidasa. Su medida tiene valor diagnóstico en la obstrucción ductal.

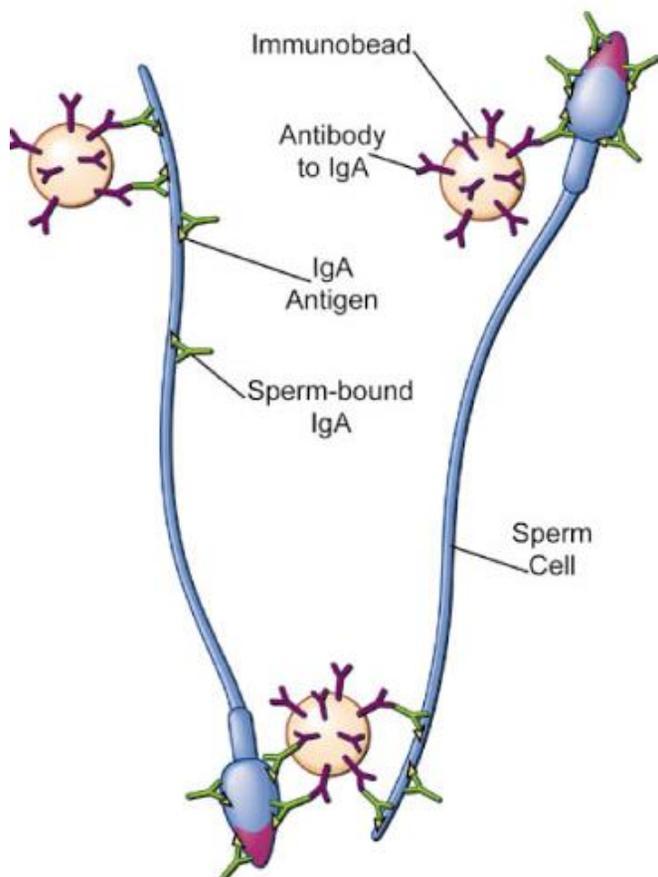
#### 8.4.- Alteraciones inmunológicas en el semen.

Los anticuerpos antiespermatozoide se detectan en aproximadamente un 8% de los varones estériles y son una causa específica de infertilidad de causa inmunológica<sup>103</sup>. En concreto los anticuerpos IgA se secretan por las glándulas sexuales accesorias tienen

propiedades aglutinadoras, están presentes tanto en los espermatozoides como en el plasma seminal, y son los que presentan mayor relevancia clínica en la subfertilidad.

Para que tengan un significado clínico, estos anticuerpos tienen que ser capaces de causar una inmovilización de más del 10% de la población total de espermatozoides. En el eyaculado este hecho se traduce por la presencia de aglutinación espontánea. Los factores que favorecen la aparición de anticuerpos antiespermatozoide en el varón son aquellos que causan lesión de la barrera hematotesticular, como las infecciones, obstrucción, traumatismos físicos, químicos o quirúrgicos (vasectomías). Los métodos más utilizados para el estudio de los anticuerpos antiespermatozoide se basan en la aglutinación o la inmovilización del espermatozoide, aunque también se han desarrollado técnicas de inmunofluorescencia o *immunobeads* (Figura 5).

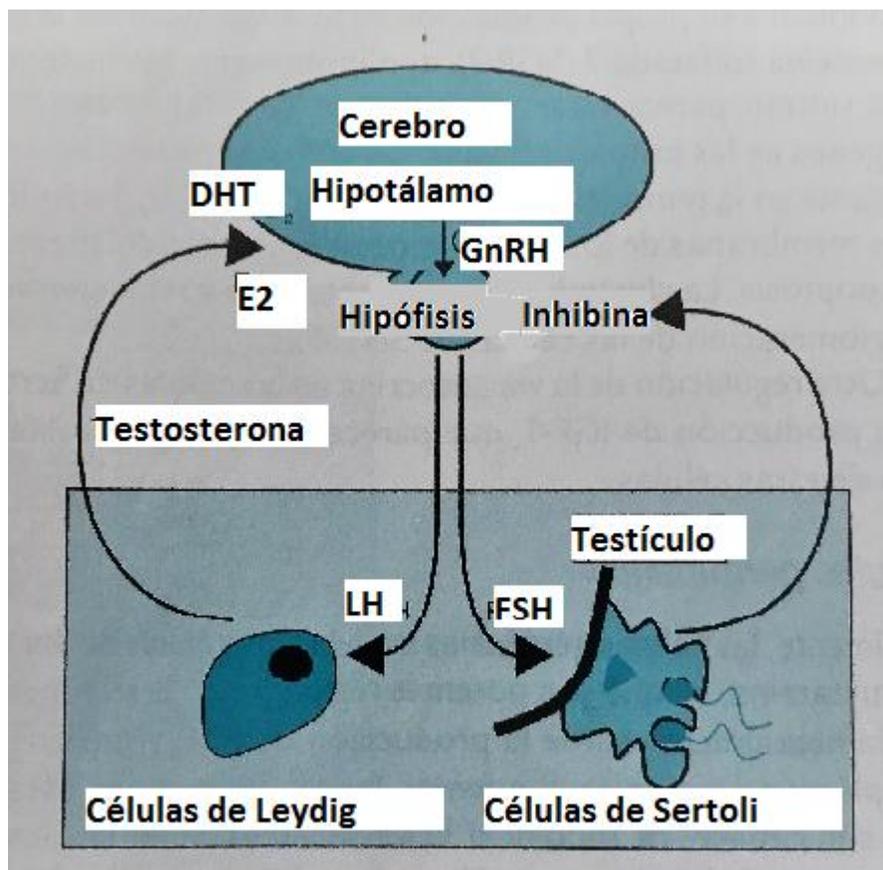
**FIGURA 5. TÉCNICA DE INMUNOFLUORESCENCIA.** Adaptado de Samplaski y cols. *Int J Urol* 2010; 17:839-47. Esta técnica utiliza como antígenos espermatozoides móviles y permite detectar la clase de inmunoglobulina. Se considera positivo cuando se observan más del 10% de espermatozoides ligados a los “beads” que son partículas de poliacrilamida conjugadas con antiinmunoglobulinas humanas IgA, IgG e IgM.



### **8.5.- Estudio hormonal de la función testicular.**

El estudio hormonal de la función testicular debe iniciarse con la determinación de la hormona luteinizante (LH), la hormona folículo estimulante (FSH) y la testosterona total. Las alteraciones hormonales son responsables de menos del 3% de la infertilidad en el varón<sup>96</sup>.

El funcionamiento del testículo está regulado por el eje hipotálamo-hipofisario-gonadal. Al inicio de la pubertad, neuronas hipotalámicas producen pulsos periódicos de la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH). La GnRH alcanza la hipófisis por la circulación portal hipofisaria, donde se une a receptores específicos en las células gonadotropas e induce la secreción de LH y la FSH. Estas hormonas llegan al testículo por la circulación general. Allí, la LH interacciona con los receptores de membrana de las células de Leydig activando enzimas claves de la esteroidogénesis. La FSH actúa en las células de Sertoli desencadenando multitud de efectos destinados a promover la espermatogénesis, como la síntesis de proteínas transportadoras, sustratos energéticos y factores de crecimiento. Aunque las acciones aisladas de la LH y FSH pueden ser suficientes para iniciar y mantener la espermatogénesis, se asume que ambas hormonas son necesarias en el varón para una producción cuantitativa y cualitativamente normal de espermatozoides<sup>104</sup>.



**FIGURA 6. MECANISMO DE REGULACIÓN FUNCIÓN TESTICULAR.** Mecanismo de regulación entre las gonadotropinas y la GnRH y los productos de secreción testicular siguiendo el principio de retroalimentación negativa. Adaptado de Tratado de Andrología y Medicina Sexual. Editorial Paramericana. Página 117.

La testosterona es la hormona androgénica producida por el testículo en mayor cantidad. Puede actuar directamente en los tejidos diana o a través de un metabolito, al dihidrotestosterona (DHT) derivada de la 5 alfa-reducción de la testosterona. Aunque la determinación de testosterona total se considera suficiente para el correcto diagnóstico de infertilidad en la mayoría de los varones, existen algunas situaciones en las que la fracción libre de testosterona (1 y 3% del total), que es la única activa sobre los tejidos diana, no se corresponde con la concentración total de la hormona circulante. En sujetos

con hipoalbuminemia resulta conveniente determinar la concentración de testosterona libre<sup>104</sup>.

La prolactina (PRL) es una hormona producida por la adenohipófisis sin acción fisiológica conocida en el varón. Se observa disminución de gonadotropinas y de andrógenos proporcionalmente al incremento de la concentración de prolactina por inhibición de la liberación de GnRH. La hiperprolactinemia grave (>100ng/ml) se manifiesta en el hombre como un hipogonadismo hipogonadotropo, dando lugar a una disminución de la libido y una disfunción sexual. La espermatogénesis se deteriora de forma más irregular y tardía, y ocasionalmente puede observarse ginecomastia y galactorrea<sup>104</sup>.

#### **8.6.- Causas de esterilidad por factor masculino.**

La clasificación de las causas de esterilidad por factor masculino se detalla en la tabla siguiente:

**TABLA 10. CLASIFICACIÓN DE LAS CAUSAS DE ESTERILIDAD POR FACTOR MASCULINO<sup>105</sup>.**

**CAUSAS PRETESTICULARES**

Endocrinopatías genéticas

- Alteración de la producción o secreción de GnRH
- Alteraciones de la función de LH y FSH
- Alteraciones de la síntesis y función de los andrógenos

Endocrinopatías adquiridas

- Causas hipofisarias
  - Tumores hipofisarios y su tratamiento
  - Hiperprolactinemia
  - Hemocromatosis
  - Procesos granulomatosos (tuberculosis, sarcoidosis, histiocitosis X)
- Exceso de andrógenos
- Exceso de estrógenos
- Síndrome de Cushing
- Hipotiroidismo e hipertiroidismo
- Insuficiencia renal
- Insuficiencia hepática
- Diabetes

TABLA 10. CLASIFICACIÓN DE LAS CAUSAS DE ESTERILIDAD POR FACTOR MASCULINO<sup>105</sup> (CONT.)

**CAUSAS TESTICULARES**

- Anorquia
- Criptorquidia
- Alteraciones genéticas
- Varicocele
- Orquitis
- Torsión
- Traumatismos
- Tumores testiculares
- Gonadotoxinas
- Temperatura elevada
- Tóxicos ocupacionales y medioambientales
- Fármacos
- Radioterapia
- Drogas
- Alteraciones idiopáticas espermatogénesis

TABLA 10. CLASIFICACIÓN DE LAS CAUSAS DE ESTERILIDAD POR FACTOR MASCULINO<sup>105</sup> (CONT.)

<b>CAUSAS POSTESTICULARES</b>
• Obstrucción de la vía seminal
Agenesia de conductos deferentes
Quistes del utrículo prostático
Obstrucción idiopática de epidídimo
Inflamatoria (prostatitis, epididimitis, ETS, tuberculosis)
Yatrógena (herniorrafia inguinal, cirugía pélvica)
Vasectomía
• Alteraciones maduración epididimaria
• Infección vía seminal
• Alteraciones inmunológicas
• Disfunción eréctil
Disfunción eyaculadora

### **8.7.- Evaluación inicial del varón que consulta por alteración en la fertilidad.**

En la evaluación del varón que consulta por problemas en la fertilidad es fundamental realizar una anamnesis detallada y una exploración física dirigida a descartar anomalías en el aparato genitourinario.

TABLA 11. EVALUACION DEL VARÓN QUE CONSULTA POR SUBFERTILIDAD<sup>106</sup>.

ANAMNESIS	EXPLORACIÓN FÍSICA
Antecedentes fertilidad con pareja previa	Exploración pene, meato uretral
Frecuencia y horario coito	Exploración testicular
Enfermedades infancia	Exploración epidídimo
Enfermedades medicas (DM, enfermedades respiratorias)	Varicocele
Cirugías previas	Índice masa corporal
Medicación habitual	Distribución vello
Antecedentes de enfermedad de transmisión sexual	Exploración mamas
Exposición a toxinas (calor, químicas, ambientales)	

### 9.- El tabaquismo y su influencia en la fertilidad.

Según datos de la OMS el 46% de los varones en edad reproductiva son fumadores<sup>107</sup>.

Se han realizado múltiples estudios para evaluar la influencia del tabaquismo en la fertilidad. La mayoría de los estudios sugieren un efecto negativo del tabaco en los parámetros seminales, sobre todo la disminución del volumen seminal<sup>108,109</sup>. Se ha sugerido que el tabaquismo puede tener también una influencia negativa en los resultados de los tratamientos de fertilidad. Sin embargo, los estudios que evalúan estas alteraciones son muy heterogéneos<sup>110,111</sup>. De todos los componentes del tabaco, la cotinina que es un derivado de la nicotina influye negativamente en la movilidad de los

espermatozoides. El cadmio y el plomo también alteran la concentración, la motilidad y la morfología de los espermatozoides<sup>107</sup>.

También se cree que el tabaco influye negativamente en la función endocrina testicular debido a que en varones fumadores se han descrito niveles superiores de FSH, LH y PRL respecto a los no fumadores<sup>112</sup>.

Por otro lado, los metabolitos tóxicos derivados del tabaco activan la respuesta inflamatoria, aumentando los leucocitos en semen y la producción de sustancias oxidantes que pueden ser deletéreas para el espermatozoide<sup>107</sup>.

#### **10.- El TNF- $\alpha$ y su influencia en la fertilidad.**

El papel de las citoquinas en la reproducción masculina no está claramente establecido<sup>113</sup>. Son componentes naturales del semen la IL-1, IL-2, IL-4 y el TNF- $\alpha$  entre otros.

El TNF- $\alpha$  se produce en los testículos, regula la función testicular en condiciones fisiológicas, está implicado en la respuesta inflamatoria, en la fisiología de la reproducción y regula la esteriodogénesis testicular. Se ha demostrado una correlación negativa entre los niveles de TNF- $\alpha$  y los parámetros del seminograma, fundamentalmente la concentración de espermatozoides, la movilidad, la vitalidad, la morfología y la viscosidad del semen<sup>113</sup>. Cuando hay un proceso inflamatorio intercurrente los niveles de citoquinas pro-inflamatorias en semen se elevan y estimulan la producción de especies reactivas al oxígeno, y esto puede alterar de forma dosis-dependiente la espermatogénesis y la movilidad progresiva de los espermatozoides. Algunos autores sugieren que las

citoquinas que se encuentran en el semen se asocian también con la presencia de leucocitospermia<sup>114</sup>.

Por otro lado, se ha demostrado que el tratamiento antibiótico mejora los parámetros seminales al elevar la actividad antioxidante y al disminuir los niveles de citoquinas pro-inflamatorias<sup>115</sup>.

### **11.- El zinc y su influencia en la fertilidad.**

El zinc es uno de los elementos esenciales más abundantes en el cuerpo humano<sup>116</sup>. Las concentraciones más elevadas de zinc en el organismo aparecen en el hígado, páncreas, riñones, huesos y músculo estriado, existiendo también concentraciones importantes en el ojo, próstata, espermatozoide, piel, pelo y uñas.

Para valorar el estatus de zinc en el organismo se usan principalmente como biomarcadores los niveles en suero, plasma y eritrocitos.

Entre el 3 y el 38% del zinc de la dieta se absorbe en el tubo digestivo proximal. Esta absorción del zinc parece estar regulada por la síntesis de una proteína intestinal denominada metalotioneína. La absorción también depende de las cantidades de zinc en la dieta y la presencia de sustancias que interfieren con él, tales como:

- La fibra y los fitatos que forman complejos y disminuyen su absorción,
- Calcio, cobre y cadmio que compiten y pueden reemplazar al zinc en la proteína transportadora, por lo que dificultan su absorción,
- La glucosa y la lactosa, que favorecen la absorción de zinc.

El zinc liberado por las células intestinales en los capilares mesentéricos es transportado hasta el hígado, siendo la albúmina la proteína transportadora más importante.

La eliminación del zinc se produce a través de los riñones, la piel y la mucosa intestinal. Las pérdidas intestinales endógenas de zinc oscilan entre 7  $\mu\text{mol}/\text{día}$  y más 45  $\mu\text{mol}/\text{día}$ , dependiendo de la ingesta de zinc. Las pérdidas urinarias y cutáneas oscilan entre 7-10  $\mu\text{mol}/\text{día}$  respectivamente y dependen menos de la ingesta de zinc<sup>117</sup>. Las pérdidas renales se encuentran aumentadas en pacientes con patología renal, alcoholismo, cirrosis hepática y con estados de estrés metabólico. Las pérdidas seminales de zinc son muy bajas, aproximadamente de 1 mg en cada eyaculación.

TABLA 12. FUNCIONES FISIOLÓGICAS DEL ZINC<sup>117</sup>.

Función cerebral
Neuromodulador en las sinapsis
Respuesta frente al estrés
Crecimiento e integridad celular
Mantenimiento homeostasis en los tejidos epiteliales
Citoprotector: propiedades antioxidantes, antiapoptóticas y antiinflamatorias
Metabolismo del hueso
Maduración sexual
Fertilidad y reproducción: desarrollo y crecimiento fetal
Mantenimiento de la función ocular normal
Visión nocturna
Agente inmunorregulador en diferentes mediadores de la inmunidad como enzimas y citoquinas
Función cardiorrespiratoria y promoción de fuerza en personas sanas y atletas
Regulación de la presión sanguínea
Sentido del gusto y del apetito

Los estados carenciales de zinc pueden estar causados por diferentes factores como son la ingesta insuficiente, alteración en la absorción intestinal o pérdidas corporales excesivamente elevadas. Sin embargo, a pesar de que el cuerpo humano no tiene reservas de zinc, estudios realizados en humanos sometidos a dietas bajas en zinc han demostrado que sus niveles plasmáticos y que los procesos metabólicos que precisan del mismo para su funcionamiento se mantienen dentro del rango normal durante varios meses<sup>118</sup>. Esto pone de manifiesto la eficiencia en la homeostasis del zinc del cuerpo humano. También se han realizado estudios controlados de depleción-repleción de zinc en

humanos, que demuestran que el organismo es capaz de mantener unos niveles adecuados de zinc en plasma y un funcionamiento adecuado modificando la excreción exógena a través de los riñones, el intestino y la piel, así como modificando la capacidad de absorción intestinal del zinc. El mecanismo a través del cual el organismo consigue estos resultados es desconocido<sup>119, 120</sup>. Las manifestaciones clínicas secundarias a la deficiencia de zinc en adultos se han descrito principalmente en pacientes que recibían nutrición parenteral pobre o exenta en este elemento, en pacientes con importantes pérdidas de líquidos gastrointestinales y en los sometidos a diálisis crónica.

El zinc juega un papel fundamental en numerosos aspectos de la reproducción humana actuando como constituyente de metaloenzimas<sup>121</sup> e implicándose en la síntesis proteica, transporte de oxígeno, como agente protector frente a radicales libres y en la motilidad del espermatozoide.

Las situaciones de déficit de zinc se han relacionado en animales con cambios histológicos testiculares, con disminución del calibre de los túbulos seminíferos y parada madurativa en la espermatogénesis, así como una menor sensibilidad de los tejidos diana a la acción de las hormonas esteroideas. En estudios realizados en varones con déficit de zinc se ha demostrado que se altera la concentración de testosterona en suero y el volumen seminal<sup>122</sup>.

### 3. FERTILIDAD Y ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL

#### 12.-Fertilidad en el varón con EII.

La EII afecta fundamentalmente a pacientes jóvenes, presentando las tasas de incidencia más elevadas coincidiendo con el periodo reproductivo<sup>9,10</sup>.

La asociación de la EII con la subfertilidad en la mujer o con el recién nacido de bajo peso están ampliamente descritas en la literatura científica<sup>123</sup>. Sin embargo, los datos sobre asociación de la EII y la fertilidad en el varón no son tan concluyentes<sup>124</sup>.

En general, los pacientes con EII han demostrado tener las mismas tasas de fertilidad que la población general, aunque también se ha descrito en los varones con EC una reducción en la fertilidad que oscila entre un 18-50%, pero sin encontrar ninguna alteración en la capacidad para la fecundación, sugiriendo que la causa de la disminución en la fertilidad sería la decisión del paciente de no tener descendencia debido a la preocupación de transmitir la enfermedad, o bien por el efecto que la enfermedad o la medicación pudiera tener sobre el feto y su desarrollo posterior<sup>125-130</sup>. La actividad inflamatoria es uno de los factores que más impacto produce sobre la calidad de vida en los pacientes con EII.

En la evaluación del espermiograma de los pacientes con EII, Farthing y cols<sup>131</sup> publicaron un estudio en el que se describe oligospermia en el 46% de los pacientes con EC, mientras que Karbach y cols<sup>132</sup> encuentran alterada la morfología y la movilidad de los espermatozoides en los pacientes con EC.

Respecto a los factores que pueden influir en la fertilidad en el varón con EII, se han implicado los siguientes:

### **13.- Intervención quirúrgica previa.**

El antecedente de cirugía pélvica puede producir disfunción eréctil por afectación de los nervios pudendos y/o pélvicos. Los varones con CU en los que se realiza reservorio ileoanal pueden presentar como efecto secundario eyaculación retrógrada y disfunción eréctil<sup>133,134</sup>, sin que se haya demostrado que produzca un impacto negativo en la fertilidad. Al evaluar la calidad de vida sexual en los pacientes portadores de reservorio ileoanal se observa que en el 90% de los casos se encuentran satisfechos tras la intervención debido al control de su enfermedad, y la mayoría no refiere empeoramiento de la función sexual<sup>135</sup>. Los datos tras otro tipo de cirugías como ileostomía, anastomosis ileo-anal o anastomosis ileo-rectal sin reservorio son muy limitados.

### **14.- Mecanismo inmunológico.**

La pérdida de integridad de la mucosa intestinal en pacientes con EII presenta como consecuencia un incremento de la permeabilidad a macromoléculas, y esto puede conducir a una activación del sistema inmune en respuesta a determinados antígenos. En la EII se han identificado títulos elevados de anticuerpos frente a determinados antígenos de la dieta o propios de la flora intestinal, que van a presentar epítomos similares a los presentes en los espermatozoides. Se ha descrito reactividad cruzada entre los espermatozoides y epítomos de *Escherichia coli*, antígenos del grupo *Streptococo*, *Trichomonas vaginalis*, *Mycoplasma hominis* y *Ureaplasma Urealyticum*<sup>136,137</sup>. Como resultado de esta reactividad cruzada se la producen anticuerpos antiespermatozoide, que es una causa conocida de infertilidad<sup>103</sup>.

## **15.- Alteración en la homeostasis del zinc.**

La relación entre los niveles de zinc y la función espermática se ha estudiado en varones con EC<sup>131,138,139</sup> detectando un déficit de zinc hasta en el 70% de los pacientes con EC probablemente secundario a un déficit de absorción y a un aumento de las pérdidas urinarias. Sin embargo, el papel que juega el zinc en la fertilidad de los pacientes con EC es a día de hoy una cuestión sin resolver.

## **16.- Tratamiento farmacológico de la EI.**

### **1.- Aminosalicilatos.**

Se ha descrito que la sulfasalazina produce astenospermia hasta en el 92% de los casos, oligospermia en el 40% así como una mayor incidencia de malformaciones congénitas<sup>140-142</sup>. En los casos en los que se demuestra alteración en los espermatozoides ésta es reversible y desaparece a los dos meses de suspender el fármaco, así como al sustituir la sulfasalazina por mesalazina.

Respecto a la mesalazina se ha sugerido en un estudio retrospectivo que podría tener un efecto negativo sobre la calidad del semen, alterando la movilidad y el recuento de espermatozoides. Sin embargo, estos resultados no han sido confirmados en otros estudios<sup>142, 143</sup>.

## **2.- Esteroides.**

Los estudios realizados sobre el efecto de los esteroides en el varón con EII no han demostrado que tengan un efecto negativo en la fertilidad, aunque hay pocos datos publicados<sup>124,130</sup>.

Se ha descrito que los niveles elevados de esteroides endógenos producen una reducción en la concentración de espermatozoides<sup>144</sup>.

## **3.- Inmunomoduladores.**

Las tiopurinas (azatioprina y su metabolito activo mercaptopurina) son agentes inmunomoduladores que se utilizan con mucha frecuencia en el tratamiento de la EII. Estos fármacos son seguros y pueden mantenerse durante la gestación en las mujeres con EII<sup>126,145</sup>. Los datos acerca de la influencia de las tiopurinas en el varón son más limitados; se ha sugerido que podrían afectar a la fertilidad de los pacientes<sup>146</sup>, mientras que otro estudio no ha demostrado que existan diferencias en el seminograma de los pacientes que toman tiopurinas respecto a los valores estándar de la OMS<sup>147,148</sup>. Respecto a su influencia en la gestación, un estudio realizado en 57 pacientes en tratamiento con mercaptopurina comparado con un grupo control encontró una frecuencia superior de complicaciones (aborto espontáneo, malformaciones congénitas) en el grupo en que el padre había recibido el tratamiento en los tres meses previos a la gestación<sup>149</sup>. Sin embargo, estos resultados no han sido confirmados por otros autores<sup>145,150</sup>. En un estudio realizado en nuestro medio Teruel y cols<sup>151</sup> no demostraron diferencias significativas respecto a la incidencia de aborto espontáneo, gestación ectópica, muerte intraútero, nacimiento

pretérmino, bajo peso al nacer ni malformaciones congénitas en el grupo expuesto a tiopurinas. Estos resultados apoyan la práctica habitual de no suspender el tratamiento con tiopurinas en los varones que estén planificando la gestación.

El metotrexato está contraindicado por su teratogenicidad en mujeres. En varones los datos son más limitados. En estudios experimentales realizados en animales se ha demostrado que el metotrexato tiene toxicidad celular y produce degeneración de los espermatozoides y alteraciones en la espermatogénesis mientras que los estudios realizados en humanos han encontrado resultados contradictorios<sup>124,152</sup>. También se ha relacionado el tratamiento con metotrexato con disfunción eréctil<sup>153</sup>. Los efectos del metotrexato sobre la calidad seminal son reversibles al suspender la medicación<sup>152</sup> por lo que en un varón que desee descendencia el fármaco debe suspenderse al menos 4 meses antes de la concepción<sup>154</sup>.

#### **4.- Fármacos anti-TNF- $\alpha$ .**

Se ha descrito que el tratamiento con infliximab podría alterar la movilidad de los espermatozoides<sup>155,156</sup>.

Respecto a su influencia en la gestación, no se ha demostrado que los padres que reciben tratamiento con infliximab tengan mayor incidencia de malformaciones congénitas en la descendencia, ni mayor frecuencia de abortos o nacimientos pretérmino<sup>157</sup>.

No hay datos acerca de la influencia del adalimumab en la fertilidad del varón con EII.

## **5.- Ciclosporina.**

La ciclosporina se utiliza en el tratamiento de los brotes graves de CU. Un estudio realizado en ratones demostró oligospermia y alteraciones en la movilidad de los espermatozoides y disminución de los niveles de testosterona. No hay estudios realizados en humanos con las dosis que se utilizan habitualmente en el tratamiento de la EII<sup>141</sup>.

### **III. HIPÓTESIS DE TRABAJO**

### **HIPOTESIS CONCEPTUAL**

En comparación con la población sana, los pacientes con EII presentan una alteración en el seminograma de causa multifactorial, en relación con el tipo de enfermedad (EC, CU), la actividad inflamatoria, la malnutrición, y mediado por mecanismo inmunológico, por influencia del TNF- $\alpha$  o bien por la toxicidad de los fármacos empleados para tratar la enfermedad.

La calidad de vida sexual puede estar mermada en los pacientes con EII.

### **HIPOTESIS OPERATIVA**

La EII produce una alteración en la fertilidad secundaria a una reducción en el número de espermatozoides en el seminograma (número de espermatozoides/ml).

### **HIPÓTESIS SECUNDARIA**

La EII produce una alteración en la calidad seminal medida en relación con el grado de actividad de la misma, malnutrición, efectos secundarios del tratamiento o actividad inflamatoria.

La EII produce una disminución de la función sexual en varones.

## **IV. OBJETIVOS**

### **OBJETIVO PRINCIPAL**

Evaluar la calidad del semen en los pacientes con EII mediante el análisis del espermiograma.

### **OBJETIVOS SECUNDARIOS**

1.- Evaluar los potenciales mecanismos de alteración seminal en los pacientes con EII: tipo de enfermedad, actividad de la misma, niveles de hormonas sexuales y de zinc, alteración inmunológica con formación de anticuerpos antiespermatozoide, fármacos administrados por su enfermedad de base y niveles de TNF- $\alpha$ .

2.- Evaluar la calidad de vida sexual en los varones con EII.

## **V. MATERIAL Y MÉTODOS**

## **1.- DISEÑO DEL ESTUDIO.**

Se ha realizado un estudio transversal de serie de casos, comparado con controles.

## **2. -SUJETOS A ESTUDIO.**

Grupo control: Varones de entre 18 y 45 años. Se aquellos pacientes con historia previa de subfertilidad, varicocele, alteraciones de la FSH, LH, PRL o testosterona, u otras enfermedades asociadas a subfertilidad como los antecedentes de criptorquidia y vasectomía.

Casos: Varones de entre 18 y 45 años diagnosticados de EII. Se aquellos pacientes con historia previa de subfertilidad, varicocele, alteraciones de la FSH, LH, PRL o testosterona, u otras enfermedades asociadas a subfertilidad, como los antecedentes de criptorquidia y vasectomía.

Otros criterios de exclusión han sido la presencia de fiebre en el mes previo a la inclusión y, en el análisis del semen, la presencia  $\geq 5$  millones de células redondas,  $>3$  millones de leucocitos (o cultivo de semen positivo) que son los valores superiores del rango de referencia en el laboratorio del Hospital Universitario de Fuenlabrada.

Los participantes en el estudio se han reclutado de forma consecutiva hasta completar el periodo de inclusión máximo establecido al inicio del estudio. Los casos proceden de la consulta monográfica de atención de los pacientes con EII de los cuatro centros participantes (Hospital Universitario de Fuenlabrada, Hospital Universitario de la Princesa, Hospital Universitario Fundación de Alcorcón, Hospital Universitario Severo Ochoa). Los

controles son varones voluntarios sanos procedentes de Atención Primaria, estudiantes de medicina de la Universidad Rey Juan Carlos y acompañantes de los pacientes con EII.

Previamente a su inclusión se ha facilitado a todos los participantes un documento que incluye información detallada acerca del estudio así como el consentimiento informado para participar en él (Anexos 1 y 2).

Todos los casos y controles fueron evaluados en la consulta antes de la inclusión para descartar criptorquidia y varicocele.

En la visita basal todos los participantes aportaron firmado el consentimiento informado y estos serán conservados por el investigador en el archivo del estudio. En relación a los derechos fundamentales de las personas participantes se han seguido los preceptos establecidos en la declaración Universal de los Derechos Humanos (1948), el Código de Nuremberg (1949), la Declaración de Helsinki (2004) y el Convenio para la protección de los derechos humanos y la dignidad del ser humano con respecto a las aplicaciones de la Biología y la Medicina (Convenio relativo a los derechos humanos y la biomedicina), hecho en Oviedo el 4 de abril de 1997 y firmado en España el Instrumento de ratificación el 23 de julio de 1999 (BOE de 11 de noviembre). Se protegerá el derecho a la intimidad personal reconocido en la Constitución Española y en la Ley General de Sanidad; por ello, todas las partes implicadas en este estudio se comprometen a guardar la más estricta confidencialidad de forma que no se viole la intimidad personal ni familiar de los sujetos participantes en el mismo (Ley orgánica 15/1999). Así mismo se tomarán las medidas apropiadas para evitar el acceso de personas no autorizadas a los datos del ensayo. El tratamiento de los datos de carácter personal de los sujetos participantes en el ensayo se

ajustará a lo establecido en la Ley Orgánica 5/1992, de Regulación del tratamiento automatizado de los datos de carácter personal, en especial en lo que al consentimiento del afectado se refiere.

Además, los participantes en el estudio fueron explícitamente informados de su total libertad para retirarse en cualquier momento del estudio.

Todas las muestras biológicas han sido destruidas una vez hechas las determinaciones.

El proyecto fue presentado al Comité de Ética del Hospital de Fuenlabrada y aprobado en la reunión del 15 de septiembre de 2008 (Anexo 3).

### **3.-TAMAÑO MUESTRAL.**

Dada la gran heterogeneidad de la prevalencia estimada de subfertilidad o infertilidad en la población general, y la ausencia de registros en la literatura científica en relación a la fertilidad en el varón con EII, no es posible determinar a priori las diferencias entre ambos grupos, que nos permitan establecer un tamaño muestral adecuado. Por ello, se ha optado por incluir a los participantes de forma consecutiva durante el periodo de inclusión establecido al inicio del estudio, comprendido entre marzo de 2012 y marzo de 2015.

#### 4.- MUESTRAS A ESTUDIO.

Las variables que se han analizado en cada participante han sido:

##### 4.1.-Variables sociodemográficas:

- Edad
- Hábito tabáquico

##### 4.2.-Comorbilidad: DM, HTA no controlada, depresión.

##### 4.3.-Tipo de EII

##### 4.4.-Extensión de la enfermedad según la clasificación de Montreal<sup>7,8</sup>

##### 4.5.-Tiempo de evolución de la enfermedad

4.6.-Tratamiento farmacológico: aminosalicilatos, esteroides, budesonida, tiopurinas (azatioprina, mercaptopurina), fármacos anti-TNF (infliximab, adalimumab). También se ha evaluado si seguían otro tipo de tratamiento farmacológico que pudiera afectar a la fertilidad como esteroides anabolizantes, así como el consumo de alcohol y drogas.

##### 4.7.-Actividad de la EII.

Para el análisis del grado de actividad de la EII se han utilizado índices clínicos, el de Harvey-Bradshaw para la enfermedad de Crohn<sup>51</sup> y el índice de Wamsley<sup>60</sup> para la colitis ulcerosa.

Se han evaluado los niveles de proteína C reactiva en el momento de la inclusión en el estudio mediante ELISA.

#### 4.8.-Evaluación del seminograma

Todos los participantes recibieron en el momento de firmar el consentimiento informado instrucciones concisas por escrito con las recomendaciones para recoger la muestra de semen siguiendo los parámetros de calidad recomendados por la OMS<sup>101</sup>.

Las muestras seminales se tomaron tras una abstinencia sexual mínima de 3 días y de 5 días como máximo.

Únicamente se han procesado las muestras que se habían recogido completamente. El análisis del espermiograma se ha realizado en la primera hora tras la recogida de la muestra y por personal experto. El recipiente fue tapado de forma hermética, protegido de la luz y marcado con el nombre del paciente y la hora de obtención de la muestra, transportado a temperatura corporal (30°C-36°C) y entregado en el laboratorio.

Se han determinado las características seminales (volumen, número de espermatozoides, porcentaje de formas móviles, vitalidad y porcentaje de células anómalas e inmaduras) mediante técnica manual de tinción de Bryan-Leishman por un técnico de laboratorio dedicado específicamente a este proyecto. Los resultados han sido validados por un médico especialista en análisis del espermiograma. En los casos en que se obtuvieron resultados anómalos, se realizó un segundo análisis para confirmar los hallazgos. En los casos en que los resultados fueron discordantes, se ha incluido en el estudio la muestra de mayor calidad.

4.9.-Niveles de hormonas sexuales (FSH, LH, PRL y testosterona libre) por método de inmunoquimioluminiscencia. La determinación de testosterona libre se ha realizado en un laboratorio externo con certificaciones de calidad según la normativa ISO 9001:2008 (Cerba internacional).

Todas las muestras sanguíneas se han obtenido tras periodo de ayunas de 8 horas, a primera hora de la mañana.

En los casos en que se han encontrado niveles elevados de PRL se ha repetido la determinación tras reposo (prolactina a los 30 minutos), y éstos son los niveles que se han incluido en el análisis.

4.10.-Parámetros nutricionales: albúmina, vitamina B<sub>12</sub> y ácido fólico.

4.11.-Niveles de TNF- $\alpha$  en plasma por técnica de ELISA.

4.12.- Niveles de zinc en plasma, orina de 24 horas y semen.

Los niveles de zinc en orina y semen se han determinado por Espectrofotometría de Absorción Atómica. Para procesar las muestras de zinc se diluyeron las muestras con 3 ml de ácido nítrico 0.01M, y se conservaron a 4°C para evitar contaminación bacteriana.

4.13.-Determinación de anticuerpos anti-espermatozoide.

La determinación de los anticuerpos antiespermatozoide se ha realizado con el test SperMarIgA® test (FertiPro N.V., Beernem, Belgium) según las instrucciones del fabricante.

Ésta técnica se realiza mezclando en un portaobjetos 10 $\mu$ L de semen fresco junto con 10 $\mu$ L de partículas de látex SperMar. Posteriormente se añade 10 $\mu$ L de antisuero IgA SperMar y se observa al microscopio. El diagnóstico de infertilidad de causa inmunológica se establece cuando el 50% o más de los espermatozoides tienen adheridas partículas.

#### 4.14.-Evaluación de la calidad de vida sexual mediante el cuestionario IIEF-15

El impacto de la EII sobre la calidad de vida sexual se ha evaluado con el cuestionario Índice Internacional de Función Eréctil (IIEF-15) en su versión validada en español<sup>87-89</sup>. Se ha evaluado el índice global y los cinco dominios específicos (función eréctil, función orgásmica, deseo sexual, satisfacción sexual y satisfacción global).

### 5.- ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

Las variables cualitativas se han expresado por distribución de frecuencias, y las variables cuantitativas por media y desviación estándar (DE). Las variables continuas que no siguen una distribución normal se han expresado como mediana y rango intercuartílico (IQR).

Para las variables cualitativas, la comparación entre los tres grupos a estudio (EC, CU y controles) se ha realizado mediante el test de chi-cuadrado. La comparación entre los tres grupos se ha realizado mediante el análisis de la varianza (ANOVA) para las variables que siguen una distribución normal y mediante el test no paramétrico de Kruskal-Wallis para aquellas variables que no siguen una distribución normal.

Las diferencias entre las variables del análisis del semen y del cuestionario IIEF-15 se evaluaron mediante el análisis de la covarianza (ANCOVA) y los resultados se han ajustado por los factores de confusión (variables sociodemográficas y niveles hormonales). Para el análisis del recuento de espermatozoides, al no seguir una distribución normal, se realizó una transformación logarítmica.

Para la comparación entre los pacientes con EC y CU, excluyendo los pacientes que estaban en tratamiento con fármacos anti-TNF- $\alpha$  al solo tener un paciente de este tipo en el grupo de la CU, se siguió la misma estrategia.

La relación entre las variables cuantitativas se ha realizado mediante el coeficiente de correlación de Pearson.

La hipótesis nula se ha rechazado con un error tipo I inferior a 0.05 ( $p < 0.05$ ).

En un primer paso se ha realizado un análisis univariante para seleccionar las variables que influyen en la calidad del semen y, posteriormente, un análisis multivariante en el que se incluyen las variables que presentaron significación estadística o bien se han considerado clínicamente relevantes. Se ha empleado para cada comparación la totalidad de la muestra debido a que se trata de grupos independientes. En el análisis multivariante se han incluido como variables de confusión la edad, el tabaquismo y los niveles de PRL, y en la comparación entre EC y CU también se ha incluido el tratamiento con salicilatos.



## **VI. RESULTADOS**

### **1.- Características basales de los pacientes con EII y controles.**

Se reclutaron desde la consulta monográfica de EII 97 individuos. De estos, 8 revocaron el consentimiento para participar en el estudio en la visita basal.

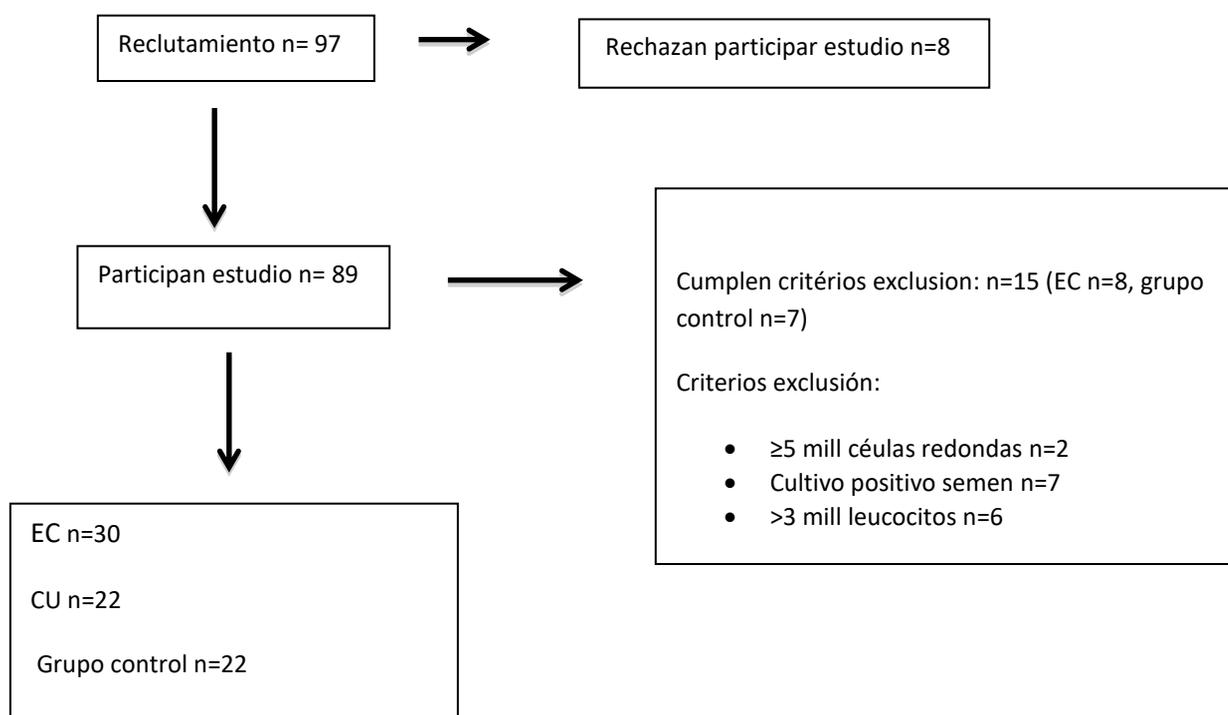
Durante el periodo de reclutamiento no se registró el número ni de las características de los sujetos a los que se les ofreció participar en el estudio y no dieron su consentimiento.

De los 89 individuos que firmaron el consentimiento para participar en el estudio se excluyeron para el análisis 15 al cumplir algún criterio de exclusión (Figura 6). Ningún sujeto tuvo que ser excluido por criptorquidia, varicocele, consumo de tóxicos o alteración en los niveles basales de hormonas sexuales.

Por tanto, en el análisis final se incluyeron 74 pacientes con la siguiente distribución: 30 EC (40,4%), 22 CU (29,7%), y 22 controles (29,7%).

Los casos proceden del Hospital Universitario de Fuenlabrada (n=38), del Hospital Universitario de la Princesa (n=9), del Hospital Universitario Fundación de Alcorcón (n=4) y del Hospital Universitario Severo Ochoa (n=1). Todos los controles fueron reclutados en el Hospital Universitario de Fuenlabrada.

FIGURA 7. DIAGRAMA DE FLUJO CON LAS CARACTERÍSTICAS BASALES DE LOS SUJETOS INCLUIDOS EN EL ESTUDIO.



La edad media (media $\pm$ DE) de los pacientes fue de 30,5 $\pm$ 5,5 años en EC, 34 $\pm$ 6 años en el de CU y 31,3 $\pm$ 5,1 en el grupo control.

Respecto al tabaquismo había 14 fumadores (47%) entre los pacientes con EC, 9 (38%) en la CU y 10 (40%) en el grupo control, sin diferencias significativas entre los tres grupos (p=0,22). Las características basales de los pacientes con EII se encuentran resumidas en siguiente tabla:

TABLA 13. CARACTERÍSTICAS BASALES DE LOS PACIENTES CON EII.

	Enfermedad de Crohn n=30, n (%)	Colitis ulcerosa n=22, n (%)
<b>ACTIVIDAD CLÍNICA<sup>a</sup></b>	Indice Harvey 1 (IQR 0-1)	Indice Wamsley 1 (IQR 0-1)
<b>CLASIFICACIÓN</b>	B Montreal <ul style="list-style-type: none"> <li>• Inflamatorio 18 (60%)</li> <li>• Estenosante 4 (13,3%)</li> <li>• Perforante 8 (26,7%)</li> </ul> L Montreal <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ileal 12 (40%)</li> <li>• Cólica 7 (23,3%)</li> <li>• Ileocolica 9 (30%)</li> <li>• TDS 1 (3,3%)</li> <li>• Ileocolica y TDS 1 (3,3%)</li> <li>• Perianal 11 (36,7%)</li> </ul>	Montreal: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Proctitis 2 (9,1%)</li> <li>• Colitis izquierda 6 (27,3%)</li> <li>• Pancolitis 14 (63,6%)</li> </ul>
<b>CIRUGIA PREVIA</b>	12 (31,6%)	0
<b>TRATAMIENTO EN EL MOMENTO DE LA INCLUSIÓN</b>	Salicilatos 4 AZA/Mercaptopurina 13 IFX 4 ADA 4 Salicilatos+AZA 3 AZA+IFX 2	Salicilatos 11 AZA/Mercaptopurina 5 IFX 1 Prednisona/metilprednisolona 1 Salicilatos+AZA 3 Salicilatos+budesonida 1

<sup>a</sup>Datos expresados por mediana y rango intercuartílico; TDS: tracto digestivo superior;

AZA: azatioprina; IFX: infliximab; ADA: adalimumab.

#### Enfermedad de Crohn:

El tiempo medio de evolución de la enfermedad (media±DE) fue de 10±4,9 años.

Respecto a la actividad inflamatoria, evaluada mediante el índice de Harvey-Bradshaw, la mediana fue de 1 punto (IQR 0-1). De todos los pacientes incluidos sólo 3 presentaban 5 puntos que corresponde con actividad clínica leve.

El 31,6% de los pacientes con EC (n=12) tenían antecedentes de cirugía previa (resección ileal o ileocecal).

### **Colitis Ulcerosa:**

El tiempo medio de evolución de la enfermedad (media±DE) fue de 9±4,5 años.

La actividad inflamatoria, evaluada mediante el Índice de Wamsley, tuvo una mediana de 1 (IQR 0-1). En este grupo solo un paciente presentó 3 puntos, correspondiente con una actividad clínica leve.

En este grupo ningún paciente tenía antecedentes de cirugía previa.

No se encontraron diferencias significativas en la edad media de los pacientes entre los tres grupos (media±DE EC:30,5±5,5 años, CU:34±6 años, grupo control 31,3±5,1, p=0,08), ni en el tiempo de evolución de la enfermedad entre CU y EC (media±DE EC: 10±4,9 años, CU: 9±4,5 año, p=0,4).

### **2.- Evaluación de los niveles de hormonas sexuales en EC, CU y grupo control.**

La comparación de los niveles de hormonas sexuales entre los tres grupos no demuestra diferencias significativas. Sin embargo, los pacientes con EII mostraban una tendencia a presentar niveles superiores de PRL respecto a los controles (media±DE EC:15,2±6,7 ng/ml, CU: 16,7±6,6 ng/ml, grupo control 12,3±3,4 ng/ml, p=0,06), y por este motivo se ha incluido este factor en el análisis multivariante.

TABLA 14. COMPARACIÓN DE LOS NIVELES HORMONALES EN LOS PACIENTES CON EII Y GRUPO CONTROL.

	<b>E. de Crohn</b> <b>N=30</b> <b>(media±DE)</b>	<b>Colitis Ulcerosa</b> <b>N=22</b> <b>(media±DE)</b>	<b>Controles</b> <b>N=22</b> <b>(media±DE)</b>	<b>P<sup>a</sup></b>
<b>PRL ng/ml</b>	15,2±6,7	16,7±6,6	12,3±4	P=0,06
<b>FSH UI/l</b>	4,5±2,3	4,8±2,4	5,2±3,3	P=0,67
<b>LH UI/l</b>	4,3±2	3,9±1,2	4,1±1,9	P=0,63
<b>Testosterona libre ng/dl<sup>b</sup></b>	36,6 (22-49,4)	26,8 (20,8-44)	35,1 (27,1- 47,5)	P=0,32

<sup>a</sup>El valor "P" representa la comparación entre los tres grupos; <sup>b</sup>Datos expresados por mediana e IQR

### 3.- Análisis del seminograma en EC, CU y grupo control.

Se realizó un análisis multivariante tomando el número de espermatozoides/ml como variable dependiente. En dicho análisis no se objetivaron diferencias estadísticamente significativas con el tabaco (p=0,22), edad (p=0,06), FSH (p=0,6), LH (p=0,62), testosterona (p=0,32), budesonida (p=0,423), tiopurinas (p=0,122), Infliximab (p=0,113), adlimumab (p=0,1) ni con el tratamiento con prednisona/metilprednisolona (p=0,672). Si se obtuvieron diferencias con el tratamiento con salicilatos (p<0,01). Sin embargo, se incluirán como variables de confusión la edad, los niveles de prolactina y el tabaquismo, aunque no presentaban diferencias estadísticamente significativas, al considerarse clínicamente relevantes.

En el análisis univariante los pacientes con EC presentaban niveles inferiores en el recuento de espermatozoides respecto a los pacientes con CU y controles. Sin embargo, al realizar el análisis multivariante la diferencia no alcanza la significación estadística.

Los resultados en el análisis del seminograma al comparar los tres grupos se encuentran reflejados en la siguiente tabla.

**TABLA 15. ANÁLISIS DE LAS DIFERENCIAS EN EL ANÁLISIS DEL SEMINOGRAMA ENTRE PACIENTES CON EII Y GRUPO CONTROL.**

	<b>E. de Crohn (media±DE)</b>	<b>Colitis Ulcerosa (media±DE)</b>	<b>Control (media±DE)</b>	<b>p<sup>a</sup></b>
<b>Espermatozoides mill/ml<sup>b</sup></b>	31,8 (21,2-47,7)	56,9 (34-95,4)	50,7 (25,6-100,6)	0,17
<b>Movilidad progresiva (a+b) (%)</b>	42,4±21,3	48,8±22,7	56,6±23,7	0,16
<b>Vitalidad espermática (%)</b>	63,6±18,4	68,6±19,6	73,5±20,4	0,29
<b>Morfología (%)</b>	9,8±5,4	9±5,8	8,7±6	0,83

<sup>a</sup> P: valores ajustados por edad, tabaco y PRL; <sup>b</sup>Datos expresados por mediana e IQR.

#### **4.- Evaluación de la función sexual en EC, CU y grupo control.**

Respecto a la evaluación de la función sexual, al comparar los tres grupos no hemos encontrado diferencias significativas en la puntuación global ni en ninguno de los dominios del cuestionario excepto en la satisfacción global, que fue significativamente inferior en la CU comparada con la EC y los controles.

**TABLA 16. ANÁLISIS DE LAS DIFERENCIAS EN LA FUNCIÓN SEXUAL ENTRE PACIENTES CON EII Y GRUPO CONTROL.**

	<b>E. de Crohn</b> <b>N=30</b> <b>(media±DE)</b>	<b>Colitis Ulcerosa</b> <b>N=22</b> <b>(media±DE)</b>	<b>Controles</b> <b>N=22</b> <b>(media±DE)</b>	<b>P<sup>a</sup></b>
<b>IEEF15</b>	66,1±12,7	62±12,8	68,3±12,1	0,50
<b>Función Eréctil</b>	26,1±7,9	25,2±7,9	28,6±7,8	0,60
<b>Satisfacción Global</b>	8,5±2,1	7,2±2,2	9,1±2,3	0,02
<b>Satisfacción Sexual</b>	11,3±5	10,6±4,9	13,1±5	0,36
<b>Función Orgásmica</b>	9,2±1,6	9,6±1,5	10±1,6	0,57
<b>Deseo Sexual</b>	7,2±2,3	7,2±2,2	7,5±2,3	0,90

<sup>a</sup>P: valores ajustados por edad, tabaco y PRL.

#### **5.- Metabolismo del zinc en EC, CU y grupo control.**

Respecto a los niveles de zinc, al comparar los tres grupos se encontró que los pacientes con EC presentaban unos niveles de zinc en semen significativamente inferiores, comparados con los controles y los pacientes con CU, sin encontrar diferencias significativas en los niveles plasmáticos y en orina de 24 horas.

TABLA 17. NIVELES DE ZINC EN PACIENTES CON EII Y GRUPO CONTROL.

	E. de Crohn N=30 (media±DE)	Colitis Ulcerosa N=22 (media±DE)	Controles N=22 (media±DE)	P <sup>a</sup>
Zinc suero µmol/L	11,6±2,7	12,6±2,6	12,4±2,4	0,37
Zinc orina µmol/L	10,3±6,9	9,9±4,6	6,5±2,9	0,06
Zinc semen µmol/L	1455±860	2193±1153	1523±937	0,02

<sup>a</sup>Valores de "P" ajustados por edad, tabaco y PRL.

#### 6.- Análisis de los niveles de TNF-α en EC, CU y grupo control.

Al comparar los niveles de TNF-α en plasma (expresado como mediana-IQR) no se encontraron diferencias significativas entre los tres grupos: EC 4,5 pg/ml (3,6-12,2), CU 4,5 (3,9-5,4) y grupo control 4,8 (3,9-6,3), p=0,43.

#### 7.- Mecanismo inmunológico en EC, CU y grupo control.

Todos los resultados de los anticuerpos antiespermatozoide fueron negativos en los pacientes con EII y en el grupo control.

#### 8.- Evaluación del seminograma comparando pacientes con EC y CU.

Para analizar si existen diferencias en la calidad del semen entre pacientes con EC y CU se compararon ambos grupos. Para realizar este análisis se excluyeron los pacientes que recibían tratamiento con fármacos anti-TNF-α debido a la diferencia de tamaño muestral entre ambos grupos, ya que sólo un paciente con CU estaba en tratamiento con infliximab. Se han incluido para este análisis 20 pacientes con EC y 21 con CU.

Al considerar que la edad, los niveles de PRL y el tabaquismo son factores de confusión clínicamente relevantes y presentar significación estadística en el análisis multivariante el tratamiento con salicilatos todos los resultados se han ajustado respecto a estas variables.

No se han encontrado diferencias significativas entre los dos grupos en la actividad clínica evaluada mediante los índices de Harvey<sup>51</sup> y Wamsley<sup>60</sup>, ni en el tiempo de evolución de la enfermedad como ya se ha descrito previamente.

Los pacientes con EC presentaron significativamente menor concentración de espermatozoides respecto a los pacientes con CU [mediana-IQR EC: 34,5 (19,2-48) mill/ml, CU: 70 (34,5-127,5),  $p=0,02$ ], y tienden a presentar una movilidad progresiva inferior (media $\pm$ DE EC: 34,4 $\pm$ 5,1 %, CU: 49,1 $\pm$ 5%,  $p=0,06$ ), es decir una tendencia a la oligoastenospermia.

**TABLA 18. COMPARACIÓN DE LA CALIDAD DEL SEMEN ENTRE PACIENTES CON EC Y CU, EXCLUYENDO GRUPO CONTROL Y PACIENTES EN TRATAMIENTO CON ANTI-TNF $\alpha$ .**

	<b>E.de Crohn</b> <b>N=20</b> <b>(media<math>\pm</math>DE)</b>	<b>Colitis Ulcerosa</b> <b>N=21</b> <b>(media<math>\pm</math>DE)</b>	<b>P<sup>a</sup></b>
<b>Espermatozoides millones/ml<sup>b</sup></b>	34,5 (19,2-48)	70 (34,5-127,5)	0,02
<b>Movilidad progresiva (a+b) (%)</b>	34,4 $\pm$ 5,1	49,1 $\pm$ 5	0,06
<b>Vitalidad espermática (%)</b>	57 $\pm$ 4,7	69,6 $\pm$ 4,6	0,08
<b>Morfología (%)</b>	7,4 $\pm$ 1,1	9,2 $\pm$ 1	0,28

<sup>a</sup> Resultados ajustados por edad, tabaco, PRL y salicilatos; <sup>b</sup>Datos expresados por mediana e IQR.

**9.- Evaluación de la función sexual comparando EC con CU.**

Al comparar los pacientes con EC y CU, excluyendo a los pacientes que recibían tratamiento con anti-TNF- $\alpha$ , no se han encontrado diferencias significativas en la puntuación global ni en ninguno de los dominios del cuestionario IEEF15.

**TABLA 19. COMPARACIÓN DE LA FUNCIÓN SEXUAL ENTRE PACIENTES CON EC Y CU, EXCLUYENDO GRUPO CONTROL Y PACIENTES EN TRATAMIENTO CON ANTI-TNF $\alpha$ .**

	<b>E.de Crohn</b> <b>N=20</b> <b>(media<math>\pm</math>DE)</b>	<b>Colitis Ulcerosa</b> <b>N=21</b> <b>(media<math>\pm</math>DE)</b>	<b>P<sup>a</sup></b>
<b>IEEF15</b>	64,1 $\pm$ 16	62,3 $\pm$ 14,3	0,73
<b>Función Eréctil</b>	25,1 $\pm$ 10,6	24,9 $\pm$ 9,6	0,95
<b>Satisfacción Global</b>	11 $\pm$ 6,1	10,6 $\pm$ 5,4	0,29
<b>Satisfacción Sexual</b>	8,2 $\pm$ 2,8	7,2 $\pm$ 2,5	0,84
<b>Función Orgásmica</b>	9,4 $\pm$ 1	9,6 $\pm$ 0,9	0,69
<b>Deseo Sexual</b>	6,1 $\pm$ 2,8	7,5 $\pm$ 2,5	0,38

<sup>a</sup> Resultados ajustados por edad, tabaco, PRL y salicilatos

**10.- Evaluación del metabolismo del zinc comparando EC con CU.**

Respecto a los niveles de zinc, al comparar los dos grupos excluyendo los pacientes en tratamiento con anti-TNF- $\alpha$ , se encontró que los pacientes con EC presentaban unos niveles de zinc en semen significativamente inferiores comparados con los pacientes con CU, sin encontrar diferencias significativas en los niveles plasmáticos y en orina de 24 horas.

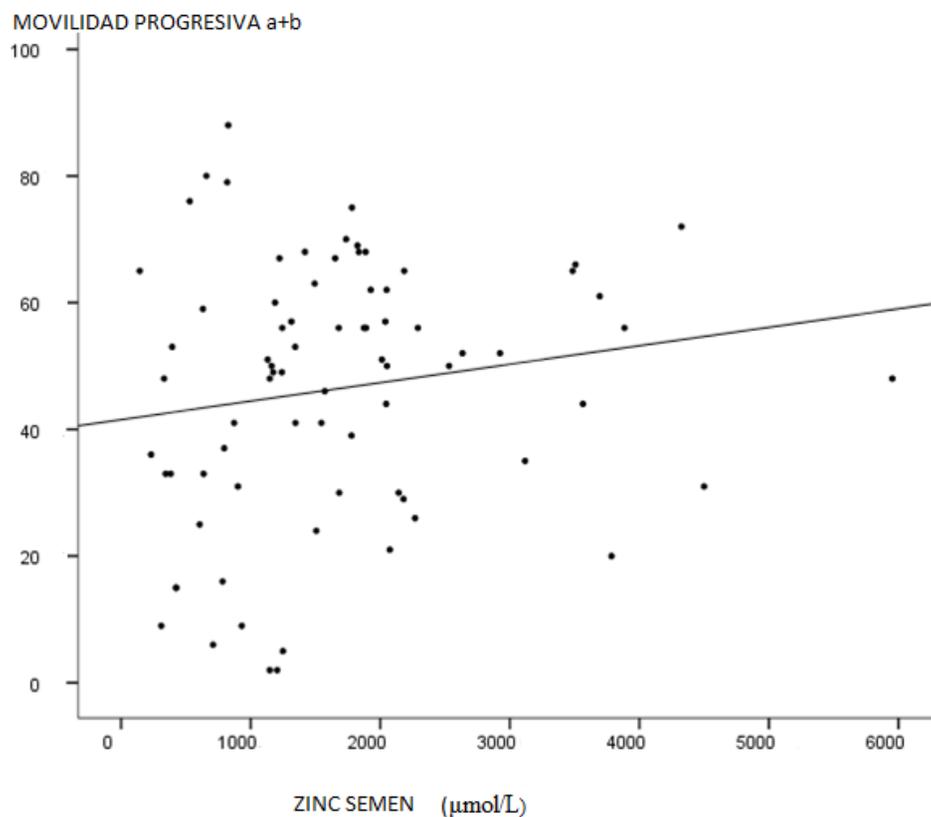
**TABLA 20. COMPARACIÓN DE LOS NIVELES DE ZINC ENTRE EC Y CU, EXCLUYENDO GRUPO CONTROL Y PACIENTES EN TRATAMIENTO CON ANTI-TNF $\alpha$ .**

	<b>E. de Crohn (media<math>\pm</math>DE)</b>	<b>Colitis Ulcerosa (media<math>\pm</math>DE)</b>	<b>P<sup>a</sup></b>
<b>Zinc suero <math>\mu</math>mol/L</b>	12,3 $\pm$ 0,5	12,4 $\pm$ 0,9	0,09
<b>Zinc orina <math>\mu</math>mol/L</b>	12,5 $\pm$ 2,0	16,31 $\pm$ 2,2	0,21
<b>Zinc semen <math>\mu</math>mol/L</b>	1475 $\pm$ 235	2221 $\pm$ 1123	0,04

<sup>a</sup> Resultados ajustados por edad, tabaco, PRL y salicilatos

Por otro lado, los niveles de zinc en semen tendieron a presentar correlación positiva con la movilidad progresiva de los espermatozoides ( $r=0,24$ ,  $p=0,08$ , Figura 7). Esta correlación no se encontró con los niveles de zinc en orina y en plasma.

FIGURA 8. CORRELACIÓN ENTRE LOS NIVELES SEMINALES DE ZINC Y LA MOVILIDAD PROGRESIVA DE LOS ESPERMATOZOIDES.



#### 11.- Análisis de los niveles de TNF- $\alpha$ comparando EC con CU.

Al comparar los niveles de TNF- $\alpha$  en plasma no se encontraron diferencias significativas entre los dos grupos: EC 4,5 pg/ml (1,7-7,3), CU 4,4 (3-5,8),  $p=0,9$ . En este análisis están excluidos los pacientes en tratamiento con infliximab y adalimumab.

**12.- Mecanismo inmunológico comparando EC con CU.**

Todos los resultados de los anticuerpos antiespermatozoide fueron negativos en ambos grupos.

**13.- Evaluación de la influencia de los fármacos anti-TNF- $\alpha$  en la calidad del semen de los pacientes con EII.**

Para evaluar la influencia de los fármacos anti-TNF- $\alpha$  en la calidad del semen se han incluido para el análisis exclusivamente los pacientes con EC, debido a la diferencia en el tamaño muestral entre ambos grupos ya que en el grupo de CU sólo había un paciente en tratamiento con infliximab.

Se han evaluado en total 30 pacientes, seis de ellos en tratamiento con infliximab, cuatro en tratamiento con adalimumab y veinte que no estaban en tratamiento con anti-TNF- $\alpha$ . Todos los pacientes recibían estos fármacos para mantener en remisión clínica la enfermedad, y el 95% de los pacientes llevaba al menos 7 meses en tratamiento.

Los resultados de este análisis también se han ajustado a las variables de confusión edad, tabaco y niveles de PRL.

No se encontraron diferencias significativas en la actividad clínica de los pacientes que recibían anti-TNF- $\alpha$  y los que no estaban con estos tratamientos. Sin embargo, los pacientes con EC que no recibían anti-TNF- $\alpha$  presentaron unos niveles de proteína C reactiva significativamente inferiores: (mediana-IQR: EC sin anti-TNF $\alpha$  0,2 mg/dl [0,2-0,3] vs. 0,5 mg/dl [0,3-4,7], p=0,01).

Respecto al estado nutricional de los pacientes, aquellos que no estaban en tratamiento con fármacos biológicos presentaban unos niveles de albumina significativamente superiores, sin encontrar diferencias significativas en los niveles de vitamina B12 y ácido fólico.

**TABLA 21. EVALUACIÓN NUTRICIONAL DE LOS PACIENTES CON EC Y TRATAMIENTO CON FÁRMACOS ANTI-TNF $\alpha$ .**

	<b>E.de Crohn con anti-TNF N=10 (media<math>\pm</math>DE)</b>	<b>E.de Crohn sin anti-TNF N=20 (media<math>\pm</math>DE)</b>	<b>P<sup>a</sup></b>
<b>Ácido fólico<sup>b</sup>(ng/ml)</b>	3,3 (2,6-9,5)	4,3 (2,7-5,2)	0,78
<b>Albúmina(g/dl)</b>	3,6 $\pm$ 0,4	4,3 $\pm$ 0,3	0,04
<b>Vitamina B<sub>12</sub> (pg/ml)</b>	239 $\pm$ 68	298 $\pm$ 113	0,15

<sup>a</sup> Resultados ajustados por edad, PRL y tabaco; <sup>b</sup>Resultados expresados como mediana e IQR.

### **Análisis del seminograma**

En el análisis del seminograma, los pacientes que recibían tratamiento con infliximab y adalimumab presentaron significativamente mejor movilidad progresiva y morfología de los espermatozoides y también demostraron una tendencia a presentar mejor vitalidad espermática.

**TABLA 22. EVALUACIÓN DE LA INFLUENCIA DEL TRATAMIENTO CON FÁRMACOS ANTI-TNF  $\alpha$  EN LA CALIDAD DEL SEMEN DE LOS PACIENTES CON ENFERMEDAD DE CROHN.**

	<b>E.de Crohn con anti-TNF</b> <b>N=10</b> <b>(media<math>\pm</math>DE)</b>	<b>E de Crohn sin anti-TNF</b> <b>N=20</b> <b>(media<math>\pm</math>DE)</b>	<b>P<sup>a</sup></b>
<b>Espermatozoides millones /ml<sup>b</sup></b>	43 (22-71,2)	34,5 (19,2-48)	0,44
<b>Movilidad progresiva (a+b) (%)</b>	56,7 $\pm$ 17,7	35,1 $\pm$ 22,1	0,01
<b>Vitalidad espermática (%)</b>	73,2 $\pm$ 13,7	59,5 $\pm$ 20,9	0,07
<b>Morfología (%)</b>	14,4 $\pm$ 7,1	7,6 $\pm$ 4,9	0,04

<sup>a</sup> Resultados ajustados por edad, PRL y tabaco; <sup>b</sup>Datos expresados por mediana e IQR.

### **Metabolismo del zinc**

Al comparar los dos grupos, los pacientes con EC que recibían tratamiento con anti-TNF- $\alpha$  presentaron unos niveles de zinc en suero significativamente inferiores, sin encontrar diferencias significativas en el zinc en semen ni en orina.

**TABLA 23. EVALUACIÓN DE LOS NIVELES DE ZINC EN LOS PACIENTES CON ENFERMEDAD DE CROHN EN TRATAMIENTO CON ANTI-TNF $\alpha$ .**

	<b>E. de Crohn con anti-TNF N=10 (media<math>\pm</math>DE)</b>	<b>E. de Crohn sin anti-TNF N=20 (media<math>\pm</math>DE)</b>	<b>P<sup>a</sup></b>
<b>Zinc suero <math>\mu</math>mol/L</b>	10,2 $\pm$ 2,9	12,4 $\pm$ 2,3	0,03
<b>Zinc orina <math>\mu</math>mol/L</b>	12,6 $\pm$ 5,6	9 $\pm$ 7,3	0,18
<b>Zinc en semen <math>\mu</math>mol/L</b>	1484 $\pm$ 984	1440 $\pm$ 813	0,90

<sup>a</sup> Resultados ajustados por edad, PRL y tabaco

#### **Evaluación de la función sexual.**

No se encontraron diferencias significativas al comparar los resultados del cuestionario IEEF15 entre los dos grupos en la puntuación global del cuestionario ni en los dominios de función eréctil, satisfacción global, satisfacción sexual y función orgásmica.

**TABLA 24. EVALUACIÓN DE INFLUENCIA DEL TRATAMIENTO CON FÁRMACOS ANTI-TNF- $\alpha$  EN LA CALIDAD DE VIDA SEXUAL DE LOS PACIENTES CON ENFERMEDAD DE CROHN.**

	<b>E.de Crohn con anti-TNF N=10 (media<math>\pm</math>DE)</b>	<b>E de Crohn sin anti-TNF N=20 (media<math>\pm</math>DE)</b>	<b>P<sup>a</sup></b>
<b>IEEF15</b>	69,3 $\pm$ 16	69,6 $\pm$ 15	0,3
<b>Función Eréctil</b>	30 $\pm$ 3	26 $\pm$ 1	0,2
<b>Satisfacción global</b>	9 $\pm$ 1	8 $\pm$ 0,3	0,3
<b>Satisfacción sexual</b>	11 $\pm$ 3	11 $\pm$ 2,5	0,9
<b>Función orgásmica</b>	8 $\pm$ 0,6	9 $\pm$ 0,2	0,05

<sup>a</sup> Resultados ajustados por edad, PRL y tabaco

#### **Análisis del TNF- $\alpha$ .**

Al comparar los niveles de TNF- $\alpha$  en plasma (expresados como mediana-IQR) no se encontraron diferencias significativas entre los dos grupos, aunque tienden a presentar valores más elevados aquellos pacientes en tratamiento con infliximab y adalimumab: 11,3 pg/ml (4,75-67,6) vs 4,5 (3,3-6), p=0,07.

#### **14.- Evaluación de la influencia de los fármacos inmunomoduladores.**

Para evaluar si el tratamiento con fármacos inmunomoduladores influye en los resultados del seminograma, se compararon los pacientes con EII (EC y CU) que recibían tratamiento con azatioprina y mercaptopurina con aquellos que no recibían este tratamiento, excluyendo los pacientes que recibían tratamiento con anti-TNF- $\alpha$ . Para este análisis se han incluido finalmente 24 pacientes que no estaban en tratamiento con tiopurinas y 17 que recibían tratamiento con azatioprina o mercaptopurina.

Los resultados se han ajustado a las variables de confusión edad, tabaco y PRL.

Al comparar ambos grupos no se encontraron diferencias significativas en el análisis del seminograma.

**TABLA 25. INFLUENCIA DE LAS TIOPURINAS EN LA CALIDAD EL SEMEN DE LOS PACIENTES CON EII.**

	<b>EII con tiopurinas</b>	<b>EII sin tiopurinas</b>	<b>P<sup>a</sup></b>
	<b>N=24</b>	<b>N=17</b>	
	<b>(media±DE)</b>	<b>(media±DE)</b>	
<b>Espermatozoides millones /ml<sup>b</sup></b>	35,5 (19,7-69)	51 (24-100)	0,37
<b>Movilidad progresiva (a+b) (%)</b>	46±21,3	43,8±22,2	0,75
<b>Vitalidad espermática (%)</b>	68,1±13,8	63±21,2	0,37
<b>Morfología (%)</b>	9,6±7,2	9,6±5	1,00

<sup>a</sup> Resultados ajustados por edad, PRL y tabaco; <sup>b</sup>Datos expresados por mediana e IQR.



## VII. DISCUSIÓN

La EII afecta fundamentalmente a personas en edad reproductiva presentando un pico de mayor incidencia en adolescentes y adultos jóvenes, por lo que es habitual que los pacientes soliciten información acerca de la influencia que la enfermedad puede tener en la fertilidad, y si ésta o la medicación que reciben para tratarla puede afectar a sus futuros hijos y a su calidad de vida.

Por otro lado, debido a los avances que se han producido en el tratamiento de esta enfermedad, cada vez nos encontramos con más pacientes que presentan un estado de salud adecuado para considerar tener descendencia<sup>123</sup>.

La asociación de la EII con la subfertilidad en la mujer o con el recién nacido de bajo peso, así como la influencia de los fármacos en la gestación, están ampliamente estudiados en la literatura científica<sup>126,158</sup>.

Sin embargo, los estudios sobre la fertilidad y la influencia de los fármacos en el varón son muy escasos. En la EC se ha sugerido que los pacientes presentan menores tasas de descendencia, y que esto podría ser secundario al impacto negativo de la EII<sup>125</sup>. Sin embargo, al investigar las causas de la subfertilidad, se concluye que la mayoría de los pacientes tiene menor descendencia por decisión propia<sup>126-130</sup>, debido a la preocupación de transmitir la enfermedad y al miedo al efecto que ésta o la medicación que reciben pudiera tener sobre el feto y su desarrollo posterior<sup>159</sup>.

El estudio de la fertilidad masculina se basa en el análisis del semen, siendo una herramienta útil en la práctica clínica habitual. Sin embargo, su interpretación presenta limitaciones debido a la dificultad para obtener muestras en la población general para obtener un grupo control, así como a la variabilidad de los parámetros del semen en

distintas zonas geográficas. Es por esto que la mayoría de los estudios utilizan como referencia los valores estándar establecidos por la OMS<sup>101</sup>.

### **1. Evaluación del seminograma.**

Los estudios que se han realizado para evaluar el seminograma en pacientes con EII incluyen un número reducido de pacientes<sup>131</sup>. Karbach y cols<sup>132</sup> realizaron un estudio en 27 pacientes con EC en el que llamaba la atención que los pacientes que presentaban alterada la movilidad y la morfología de los espermatozoides eran aquellos que presentaban mayor actividad clínica por lo que concluyen que la enfermedad y la actividad inflamatoria producen un impacto negativo en la calidad del semen de los pacientes con EC. Estos hallazgos no se han descrito en la CU excepto en varones con reservorio ileoanal los cuales pueden presentar eyaculación retrógrada y disfunción eréctil<sup>133,134</sup>, sin que se haya demostrado que produzca un impacto negativo en la fertilidad. En un número reducido de pacientes con CU se ha demostrado la presencia de anticuerpos antiespermatozoide en el semen,<sup>136,137</sup> que es una causa conocida de infertilidad.

El objetivo principal de este estudio es evaluar si existe una alteración en el seminograma de los varones con EII que pudiera producir subfertilidad y, en ese caso, investigar que factores pueden estar implicados. Para ello se ha reclutado a un grupo de pacientes con EII (EC y CU) y un grupo control procedente de la misma zona geográfica.

El análisis del seminograma se ha realizado siguiendo las directrices de la OMS según las cuales no se debe evaluar la calidad del semen en pacientes que hayan presentado un proceso febril o infeccioso en las semanas previas. Esto hecho, unido a la dificultad para obtener la colaboración de los pacientes que estaban en una fase de reagudización de su

El, tiene como consecuencia que los participantes en este estudio se encontraban en una fase inactiva de su enfermedad. Por esto, las conclusiones de este estudio deben ser aplicadas a pacientes que se encuentren en remisión clínica.

En una primera fase se ha comparado la calidad del semen entre los pacientes con EC, CU y el grupo control encontrando que los pacientes con EC presentan niveles inferiores en el número de espermatozoides respecto a los pacientes con CU y controles. Sin embargo, al ajustar los resultados por edad, tabaquismo y niveles de prolactina, la diferencia no alcanza la significación estadística (mediana-IQR: 31,8 (21,2-47,7) vs. 56,9 (34-95,4) vs. 50,7 (25,6-100,6),  $p=0,17$ ).

En un segundo tiempo se ha comparado los pacientes con EC y CU excluyendo al grupo control, para averiguar si existen diferencias significativas entre ambos grupos. En este análisis se excluyeron también los pacientes en tratamiento con anti-TNF- $\alpha$  debido a la diferencia de tamaño muestral entre ambos grupos (solo un paciente con CU estaba en tratamiento con infliximab) y para evitar interferencias dado que se ha descrito que el infliximab podría alterar la calidad del semen en la EC<sup>155</sup>. Los resultados obtenidos demuestran que los pacientes con EC presentan oligoastenospermia al detectar un recuento de espermatozoides significativamente inferior [mediana-IQR 34,5 mill/ml (19,2-48) vs. 70 (34,5-127,5),  $p=0,02$ ] y tendencia a peor movilidad progresiva que los pacientes con CU ( $34,4\pm 5,1$  vs.  $49,1\pm 5$ ,  $p=0,06$ ). Estos resultados concuerdan con lo descrito previamente en la literatura, sugiriendo que respecto a la fertilidad la EC y la CU se comportan de forma diferente.

Al evaluar que factores pueden estar implicados en este resultado, no hay diferencias entre ambos grupos en la actividad clínica de la enfermedad, ni en los niveles de hormonas sexuales. No se ha podido investigar la influencia de la cirugía puesto que ningún paciente con CU había sido intervenido previamente. Tampoco se ha podido evaluar la influencia de la extensión de la zona afectada por la enfermedad y de su comportamiento según la clasificación de Montreal<sup>7,8</sup> debido a la heterogeneidad de la muestra.

## **2.- Evaluación mecanismo inmunológico.**

El estudio realizado por Dimitrova y cols<sup>136</sup> en 50 pacientes con CU comparados con un grupo control de donantes de sangre sanos demostró una mayor prevalencia de anticuerpos antiespermatozoide en el grupo de CU (44% vs. 2% en el grupo control), sugiriendo que la inmunidad puede estar implicada en la subfertilidad de los pacientes con EII.

Por este motivo, se han evaluado los anticuerpos antiespermatozoide del tipo IgA ya que si estos anticuerpos están presentes sobre la superficie espermática pueden interferir en la unión a la zona pelúcida, y por ello alterar la fecundación. Los anticuerpos de tipo IgG pueden aparecer en los conductos genitales por trasudación desde la sangre y son menos específicos<sup>160</sup>. Los resultados de este test están basados en el análisis de la movilidad, por lo que en muestras con pobre movilidad pueden obtenerse falsos positivos, pero es excepcional que se obtengan falsos negativos.

En este estudio no se ha demostrado un mecanismo inmunológico como causa de subfertilidad ya que ningún participante ha presentado positividad frente a los anticuerpos anti-espermatozoide.

### **3.- Homeostasis del zinc.**

Como se ha descrito previamente el zinc es un oligoelemento esencial en la reproducción humana<sup>161</sup> y su deficiencia influye negativamente en la fertilidad. Los estudios realizados en EC sugieren que estos pacientes presentan déficit de zinc debido a la disminución en la absorción intestinal y al incremento en las pérdidas urinarias<sup>138</sup>. Los estudios realizados en animales de experimentación y en humanos han demostrado que existe una correlación positiva entre la concentración de zinc en semen y el recuento de espermatozoides. Por otro lado, la concentración sérica de testosterona y el volumen seminal por eyaculado se alteran en los varones que presentan deplección de zinc<sup>120,121</sup>. Sin embargo, los efectos secundarios derivados del déficit de zinc pueden tardar en ser evidentes debido a que el organismo tiene la capacidad de mantener una homeostasis adecuada durante varios meses e incluso en periodos de ayuno prolongado<sup>117-120</sup>. Es necesario presentar una deplección intensa para que se alteren los niveles de zinc en plasma y la excreción en orina de 24 horas, que son los parámetros que se utilizan en la práctica clínica habitual para diagnosticar el déficit de zinc en el organismo.

En este estudio se ha demostrado que los pacientes con EC tienen un zinc en semen inferior comparado con los pacientes con CU (media  $\pm$ DS:  $1475 \pm 235$   $\mu$ mol/L vs.  $2221 \pm 1123$   $\mu$ mol/L,  $p=0,04$ ). Por otro lado, el zinc en semen tiende a presentar una correlación

positiva con la movilidad de los espermatozoides. Esto podría explicar las diferencias encontradas en la movilidad progresiva entre los pacientes con EC y CU.

Sin embargo, en contraposición con descrito en la literatura, no se ha demostrado que los pacientes con EC incluidos en este estudio sean deficitarios en zinc. Esto puede ser debido a que nuestros pacientes no presentan una deficiencia grave, ya que se encuentran en remisión clínica y son seguidos en consultas especializadas con atención multidisciplinar dirigida, entre otras cuestiones, a mantener un adecuado estado nutricional.

Aun así, hay resultados de nuestro estudio que sugieren que los pacientes con EC tienen un estado nutricional de zinc diferente a los pacientes con CU como son que los casos con EC que reciben anti-TNF $\alpha$  tienen niveles inferiores de zinc en plasma respecto a los que no están con este tratamiento (media $\pm$ DE 10,2 $\pm$  2,9  $\mu$ mol/L vs 12,4  $\pm$  2,3, p=0,03), y que al comparar EC con CU y grupo control los niveles de zinc en orina en la EC tienden a estar más elevados sugiriendo un incremento de las pérdidas urinarias en este grupo (media  $\pm$ DE EC 10,3 $\pm$ 6,9 $\mu$ mol/L vs 9,9 $\pm$ 4,6 en CU y 6,5 $\pm$ 2,9 grupo control, p=0,06). Sin embargo, consideramos que estos resultados deben ser tomados con precaución, ya que no se puede establecer si estas diferencias son clínicamente relevantes.

Nuestros resultados, al corroborar la correlación positiva de los niveles de zinc en semen con la movilidad de los espermatozoides, confirman la influencia del zinc en la fertilidad, así como la importancia de mantener un estado nutricional adecuado en los pacientes con EI para evitar el efecto negativo que podría producir el déficit de zinc en semen sobre la calidad del espermograma.

#### **4.- Influencia del tratamiento farmacológico.**

##### **Fármacos tiopurínicos.**

Se ha sugerido que algunos fármacos utilizados en el tratamiento de la EII podrían tener un impacto negativo en la fertilidad. El tratamiento con mesalazina y corticoides no produce alteraciones seminales ni subfertilidad<sup>125,141</sup>. Los datos acerca de la influencia de las tiopurinas en el varón son más limitados, y se ha publicado que podrían afectar a la calidad del semen de los pacientes. Sin embargo, el estudio realizado por DeJaco y cols<sup>147</sup> que evalúa 23 pacientes tratados con azatioprina durante al menos tres meses no encontró diferencias en el espermiograma respecto a los valores estándar de la OMS. En este estudio también se compara el espermiograma en 10 pacientes, previo y posterior al tratamiento con azatioprina, sin encontrar diferencias incluso en pacientes en tratamiento durante más de 50 meses. Por otro lado, durante el periodo del estudio seis pacientes fueron padres de niños sanos.

La influencia del tratamiento con tiopurinas en el varón ha sido evaluado por Teruel y cols<sup>151</sup>. En este estudio se compararon 46 gestaciones en un grupo en el que el varón había estado expuesto a tiopurinas frente a 84 en un grupo control, que eran pacientes con EII que no habían recibido tiopurinas al menos en los tres meses previos a la inclusión. Los resultados obtenidos no demostraron diferencias significativas respecto a la incidencia de aborto espontáneo, gestación ectópica, muerte intraútero, nacimiento pretérmino, bajo peso al nacer ni malformaciones congénitas. Sin embargo, la proporción de pacientes que precisaron más de un año para conseguir la gestación fue superior en el grupo expuesto a tiopurinas sin alcanzar diferencia significativa. El metanálisis realizado

por Akbari y cols<sup>145</sup> en varones expuestos a tiopurinas no demuestra una mayor incidencia de malformaciones congénitas. Por otro lado, un estudio reciente realizado en una cohorte danesa en 699 pacientes tampoco encuentra diferencias respecto a la tasa de abortos, muerte intraútero, nacimiento pretérmino, recién nacido de bajo peso o malformaciones congénitas<sup>162</sup>.

El diseño transversal de nuestro estudio solo ha permitido evaluar si existen diferencias en el seminograma de los pacientes que estaban en tratamiento con tiopurinas comparado con aquellos que no lo recibían, sin demostrar diferencias significativas entre ambos grupos. Este resultado apoya la práctica habitual de no suspender el tratamiento con azatioprina y mercaptopurina en pacientes con dicho tratamiento que desean ser padres.

#### **Fármacos anti-TNF- $\alpha$ .**

Las citoquinas (especialmente el TNF- $\alpha$ ) están implicadas en la reproducción. El TNF- $\alpha$  se produce en las células germinales de los testículos en condiciones fisiológicas y se detecta en el plasma seminal. Cuando hay un proceso inflamatorio como por ejemplo en la EII, el TNF- $\alpha$  se eleva en plasma y en semen. Esto puede producir un efecto negativo en la espermatogénesis alterando la vitalidad y la movilidad de los espermatozoides<sup>113,114</sup>. En el estudio de la infertilidad por factor masculino se ha encontrado que la concentración de TNF- $\alpha$  se correlaciona con el número de leucocitos y células redondas en semen, que están elevados como consecuencia de procesos infecciosos silentes en el tracto genital masculino. La inflamación y las citoquinas producen estrés oxidativo y esto potencia la apoptosis de los espermatozoides alterando la fertilidad<sup>163</sup>. Se ha descrito que determinados polimorfismos del TNF- $\alpha$  (gen TNF- $\alpha$ -308) están relacionados con la

infertilidad al producir un descenso en el recuento espermático, la movilidad, y el porcentaje de células con morfología normal en el semen<sup>164</sup>.

Existen pocos datos publicados acerca de la seguridad de los fármacos anti-TNF- $\alpha$  en los varones en el momento de la concepción<sup>124,141</sup>. Se ha sugerido que la exposición paterna a estos fármacos podría tener un efecto tóxico sobre los espermatozoides maduros o bien alterar su maduración, así como influir en la fertilidad de la mujer por absorción del fármaco por la mucosa vaginal o debido al efecto tóxico directo intraútero<sup>165</sup>.

Una cohorte danesa que incluye 372 nacimientos de padres que habían estado expuestos al tratamiento con anti-TNF- $\alpha$  en los tres meses previos a la concepción no encuentra una mayor incidencia de malformaciones congénitas, nacimiento pretérmino o bajo peso al nacer, sustentando la práctica habitual de no suspender estos fármacos en el varón cuando se planifica la gestación<sup>165</sup>.

La mayoría de los estudios con anti-TNF- $\alpha$  en varones se han focalizado en el impacto que tiene la exposición “*in vitro*” de estos fármacos en los espermatozoides. Un estudio realizado en ratas demuestra que infliximab modula el efecto que produce el TNF- $\alpha$  en la regulación de la apoptosis en los túbulos seminíferos<sup>166</sup>. La exposición de los espermatozoides “*in vitro*” a dosis elevadas de TNF- $\alpha$  altera su movilidad mientras que al añadir infliximab se observa como éste tiene un efecto protector que compensa el daño producido por el TNF- $\alpha$ , mejorando la función de los espermatozoides<sup>167</sup>.

En la EII se ha descrito que el tratamiento con infliximab podría alterar la movilidad de los espermatozoides<sup>155,156</sup>. Mahadevan y cols realizaron un estudio prospectivo en 10 pacientes con EII, siete de ellos con EC, en el que cada paciente era su propio control. Se evaluó el seminograma antes y una semana después de la infusión de infliximab<sup>155</sup>. Los

pacientes que se encontraban en remisión clínica presentaron un aumento del volumen seminal y un descenso significativo de los espermatozoides con morfología normal tras el tratamiento, mientras que en el grupo de pacientes que presentaba actividad clínica se observó un empeoramiento en la movilidad progresiva de los espermatozoides. Estos resultados les llevaron a concluir que infliximab podía producir un efecto tóxico sobre los espermatozoides y, por ende, alterar la fertilidad. Sin embargo, estos resultados deben ser tomados con precaución, debido al corto espacio de tiempo que había transcurrido entre la infusión del fármaco y la evaluación del espermiograma, así como la interferencia de la actividad inflamatoria de la enfermedad en el seminograma de los pacientes que no se encontraban en remisión.

Los estudios realizados en otras enfermedades como la espondiloartritis, la espondilitis anquilosante y la psoriasis no han demostrado un efecto negativo del infliximab sobre el seminograma<sup>168-170</sup>.

Un estudio realizado en diez pacientes con espondiloartritis demostró que los pacientes en situación basal presentaban una reducción en la movilidad de los espermatozoides comparado con el grupo control, mientras que tras el tratamiento con infliximab mejoró la morfología de los espermatozoides, concluyendo que las alteraciones basales del espermiograma estaban en relación con la actividad inflamatoria de la enfermedad<sup>168</sup>. El estudio realizado por Villiger y cols<sup>169</sup> en 26 pacientes con espondiloartritis comparados con 102 voluntarios sanos demostró que los pacientes con actividad inflamatoria sin tratamiento con anti-TNF- $\alpha$  presentaban una reducción significativa en la movilidad y en la vitalidad de los espermatozoides, mientras que los pacientes que estaban en remisión y recibían tratamiento de larga duración con infliximab o etanercept no presentaban

diferencias significativas en el espermograma respecto al grupo control. Micu y cols<sup>170</sup> no encontraron diferencias significativas en el espermograma basal ni tras 3, 6 y 9 meses de tratamiento con infliximab en 23 pacientes con espondilitis anquilosante respecto al grupo control.

La revisión sistemática realizada por Puchner y cols<sup>171</sup> que incluye 60 gestaciones en las que el padre había recibido anti-TNF- $\alpha$  en los meses previos a la concepción no encontró mayor incidencia de abortos o malformaciones congénitas. Por otro lado, encuentran evidencia científica de que la movilidad y la vitalidad de los espermatozoides incluso mejora con el tratamiento con anti-TNF- $\alpha$  al disminuir la actividad inflamatoria de la enfermedad.

En nuestro estudio, al evaluar los pacientes con EC que están en tratamiento con anti-TNF- $\alpha$  se obtiene que éstos presentan un recuento de espermatozoides más elevado, mejor movilidad progresiva, así como una tendencia a presentar mejor vitalidad espermática comparado con los pacientes con EC que no reciben estos fármacos. Estos resultados concuerdan con los obtenidos en pacientes con enfermedades reumatológicas, confirmando que el tratamiento con anti-TNF- $\alpha$  ayuda a mejorar la calidad seminal al contrarrestar el efecto deletéreo que tiene el TNF- $\alpha$  en la espermatogénesis y, por tanto, no producen un efecto negativo en la fertilidad de los pacientes.

Al analizar otros factores que pudieran influir en nuestros resultados, no se han encontrado diferencias en la actividad clínica de la enfermedad entre los dos grupos, aunque los pacientes con EC en tratamiento con anti-TNF- $\alpha$  presentan niveles superiores de proteína C reactiva (0,2 mg/dl [0,2-0,3] vs. 0,5 mg/dl [0,3-4,7],  $p=0,01$ ) y menores de

albumina (pg/ml media $\pm$ DE: 4,3 $\pm$ 0,3 vs. 3,6 $\pm$ 0,4, p=0,04) sugiriendo un mayor grado de inflamación y peor estado nutricional.

### **5.-Evaluación de la calidad de vida sexual.**

Finalmente, el número de trabajos que evalúan la calidad de vida sexual de los pacientes con EII se ha incrementado en los últimos años<sup>172-174</sup>.

Un estudio europeo que incluyó 4670 pacientes demostró que la mayoría presentaba absentismo laboral por la enfermedad, el 85% había estado hospitalizado los cinco años previos y el 45% refería que la EII tenía un impacto negativo en su calidad de vida y en las relaciones con otras personas<sup>175</sup>. Otro estudio realizado por Sato y cols<sup>176</sup> en 364 pacientes con EII recogió información sobre el deseo de ser padres de los pacientes y si existían dudas acerca de la medicación o sobre la influencia de su enfermedad en la gestación, revisando las opiniones favorables y desfavorables. La tasa de nacimientos en parejas de varones con EII fue del 91,6 % y los pacientes consideraron que la seguridad de la medicación (51%) y el mantenimiento de la remisión (41%) eran más importantes que no recibir tratamiento para su EII en el momento de planificar la gestación (19%).

Respecto a la calidad de vida sexual, entre pacientes con EII en remisión o con actividad leve<sup>173</sup> el 24% refiere que ésta no influye en sus relaciones sexuales mientras que esta cifra desciende al 11% en los pacientes con actividad inflamatoria. En este estudio el 44% de los pacientes con actividad clínica había reducido de forma significativa su vida sexual en las dos semanas previas a la inclusión en el estudio comparado con el 21% de los pacientes en remisión o con actividad leve. En otro estudio realizado en 153 varones con EII<sup>174</sup> no se encontraron diferencias en los índices de disfunción sexual evaluados

mediante el IEEF-15 en los varones con EII respecto a los controles mientras que la depresión y la medicación antihipertensiva fueron los factores determinantes principales de disfunción sexual.

En una revisión sobre la disfunción sexual en la EII se describen unas tasas en varones que oscilan entre el 10 y el 50%. Del 30 al 50% refiere que su deseo y salud sexual se deterioraron tras el diagnóstico de la EII, y el 50% de los pacientes que referían ser sexualmente inactivos lo achacaban a la enfermedad<sup>177</sup>.

El estudio realizado por Carrera y cols<sup>178</sup> en 39 varones con EII se observaron alteraciones en el funcionamiento sexual global en aproximadamente el 32% de los pacientes, afectándose todas las esferas del ciclo sexual (40% en el deseo, 32% en la excitación y 20% en el orgasmo). En el análisis multivariante fue la propia EII el factor con mayor influencia de disfunción sexual, sin poder determinar ninguna relación entre la sexualidad y el tipo de enfermedad y la actividad inflamatoria. En otro estudio en el que se envió el cuestionario IEEF-15 a 355 pacientes con EII y 200 controles se demostró que un tercio de los varones con EII referían que el deseo y la satisfacción sexual habían empeorado tras el diagnóstico de su enfermedad. Dentro del grupo de EII había una proporción significativamente superior de pacientes tratados por depresión y tenían una puntuación significativamente inferior en el IEEF15. Dentro de los factores evaluados como predictores de peor puntuación se encontró el uso de fármacos biológicos, la depresión y la diabetes en los varones<sup>179</sup>. Mahmood y cols<sup>180</sup> han realizado un estudio sobre la calidad de vida sexual mediante el IEEF-15 en 47 pacientes con EII, de los que el 44,7% eran varones, y de ellos el 62% con EC. El 52% de los varones refería alteración en la función eréctil, el 23% de la función orgásmica y el 81% del deseo sexual. Esta alteración era más

prevalente en los varones con enfermedad activa (60%) respecto a los que estaban en remisión clínica (33%). También encuentra una prevalencia elevada de depresión (62%) y astenia (45%) entre los pacientes con EII. Finalmente, otro estudio realizado en pacientes con EII comparados con grupo control, que evalúa la satisfacción sexual mediante el cuestionario IIEF15 encuentra que los varones con EII activa presentan una peor función sexual que los controles, siendo la depresión el factor independiente más determinante. Sin embargo, los pacientes con EII en remisión no muestran mayor prevalencia de disfunción sexual que la población general<sup>181</sup>.

En nuestro estudio la función sexual de los pacientes evaluada mediante el cuestionario IIEF15 no ha encontrado diferencias en la puntuación global ni en las diferentes categorías entre los pacientes con EII y los controles. Tampoco se han encontrado diferencias al comparar la CU y la EC ni entre los pacientes que reciben tratamiento con anti-TNF- $\alpha$ . Estos resultados sugieren que los pacientes con EII en remisión clínica no presentan alteraciones en la esfera sexual, y ésta tampoco se ve perjudicada por los fármacos administrados para tratar la enfermedad. Ninguno de los pacientes incluidos estaba diagnosticado de depresión ni recibía tratamiento con fármacos antidepresivos.

Nuestro estudio presenta algunas limitaciones. Al no haber obtenido los datos de los pacientes que no quisieron participar en el estudio, no podemos saber si los pacientes que participaron lo hicieron porque no presentaban “a priori” ningún problema de fertilidad, o si participaron los pacientes que estaban más preocupados por la influencia de su enfermedad en la reproducción. Por otro lado, todos los pacientes se han reclutado de hospitales con consultas especializadas en EII lo que podría haber provocado un sesgo de selección.

Respecto al grupo control, se ha intentado obtener una muestra representativa de nuestra población, pero tampoco podemos saber si los individuos que se han ofrecido a participar lo han hecho porque estuvieran preocupados por su salud sexual.

En el diseño del estudio se optó por aplicar índices de actividad clínicos no invasivos. Quizás si se hubiese evaluado con otro tipo de índices mixtos o endoscópicos hubieramos podido discriminar si había diferencias subclínicas en la actividad de la enfermedad que pudieran influir en los resultados obtenidos.

Por otro lado, al aplicar los criterios de la OMS para el análisis del espermograma, se han excluido sistemáticamente los pacientes que presentaban actividad clínica significativa.

Por último, otra limitación del estudio es su diseño transversal. Esto nos permite evaluar la calidad del semen en un momento concreto, pero no permite establecer conclusiones sobre la influencia de la enfermedad en la futura paternidad de los pacientes. Además, debido al tamaño muestral no se ha podido evaluar la influencia de otros factores como los antecedentes de cirugía previa o la enfermedad perianal.

Por último, los resultados obtenidos en los casos con EC en tratamiento con anti-TNF- $\alpha$ , aunque concuerdan con lo descrito en enfermedades reumatológicas, deben ser considerados con precaución debido al reducido tamaño muestral ya que sólo hay diez pacientes incluidos en el grupo de EC en tratamiento con anti-TNF- $\alpha$ .

## **VIII.CONCLUSIONES**

- 1.- En nuestro estudio, los varones con enfermedad de Crohn presentan una peor calidad del semen respecto a los pacientes con colitis ulcerosa, caracterizada por un recuento y una movilidad progresiva de los espermatozoides inferiores (oligoastenospermia).
- 2.- Los pacientes con EC presentan niveles inferiores de zinc en semen respecto a aquellos con CU y este hecho puede explicar la menor movilidad progresiva de los espermatozoides en la EC.
- 3.- No se ha demostrado que los anticuerpos anti-espermatozoide estén implicados en las alteraciones encontradas en el espermiograma de los pacientes con EC.
- 4.- El tratamiento con tiopurinas no altera la calidad del espermiograma en los pacientes con EII.
- 5.- El tratamiento con fármacos anti-TNF en la enfermedad de Crohn no influye negativamente en la calidad del semen de los pacientes.
- 7.- Los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal que se encuentran en remisión clínica no refieren alteración en la función sexual.
- 8.- El tratamiento con fármacos anti-TNF- $\alpha$  no perjudica la esfera sexual de los pacientes.

## **IX. BIBLIOGRAFÍA**

- 1.-Hugot JP; Chamaillard M; Zouali H; Lesage S; Cezard JP; Belaiche J; Almer S; Tysk C; O'Morain CA; Gasull M; Binder V; Finkel Y; Cortot A; Modigliani R; Laurent-Puig P; Gower-Rousseau C; Macry J; Colombel JF; Sahbatou M; Thomas G; Association of NOD2 leucine-rich repeat variants with susceptibility to Crohn's disease. *Nature* 2001; 411:599-603.
- 2.-Zhernakova A, Festen EM, Franke L, Trynka G, van Diemen C, Monsuur AJ, Bevova M, Nijmeijer RM, van't Slot R, Heijmans R, Boezen HM, van Heel DA, van Bodergraven A, Stokkers P, Wijmenga C, Crusius J, Weersma R. Genetic Analysis of Innate Immunity in Crohn's disease and Ulcerative colitis identifies two susceptibility loci harboring CARD9 and IL18RAP. *The American Journal of Human Genetics* 2008; 82: 1202-1210.
- 3.- Podolsky DK. Inflammatory bowel disease. *N Engl J Med* 2002; 347:417-29.
- 4.-Bewtra M, Kaiser LM, TenHave T, Lewis JD. Crohn's disease and ulcerative colitis are associated with elevated standardized mortality ratios: a meta-analysis. *Inflamm Bowel Dis* 2013; 19:599-613.
- 5.-Lennard-Jones JE. Classification of inflammatory bowel disease. *Scandinavian Journal of Gastroenterology Supplement*.1989; 170:2-6.
- 6.-Dubinsky M. Sexual dysfunction in inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2007;102: S65-7.
- 7.- Silverberg MS<sup>1</sup>, Satsangi J, Ahmad T, Arnott ID, Bernstein CN, Brant SR, Caprilli R, Colombel JF, Gasche C, Geboes K, Jewell DP, Karban A, Loftus EV Jr, Peña AS, Riddell RH, Sachar DB, Schreiber S, Steinhardt AH, Targan SR, Vermeire S, Warren BF. Toward an integrated clinical, molecular and serological classification of inflammatory bowel disease:

report of a Working Party of the 2005 Montreal World Congress of Gastroenterology. Canadian Journal of Gastroenterology. Journal Canadien de Gastroenterologie 2005 Sep;19 Suppl A:5A-36A.

8.-Satsangi J, Silverberg MS, Vermeire S, Colombel JF. The Montreal classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus, and implications. Gut 2006 Jun 55(6):749-53.

9.-Lakatos PL. Recent trend in the epidemiology of inflammatory bowel diseases: up or down? World J Gastroenterol. 2006 Oct 14;12(38):6102-8.

10.-Loftos EV Jr. Clinical epidemiology of inflammatory bowel disease: incidence, prevalence and environmental influence. Gastroenterology 2004; 126(6):1504-17.

11.-Molodecky NA, Soon IS, Rabi DM, Ghali WA, Ferris M, Chernoff G, Benchimol EI, Panaccione R, Ghosh S, Barkema HW, Kaplan GG. Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel disease with time based on systematic review. Gastroenterology 2010 Jan; 142(1):46-54 e42.

12.-Lopez Serrano P, Pérez Calle E, Carrera Alonso E. Epidemiologic study on the current incidence of inflammatory bowel disease in Madrid. Rev Esp Enferm Dig 2009; 101 (11):768-772.

13.-Mayberri JF, Rhodes J. Epidemiological aspects of Crohn's disease: a review of the literature. Gut 1984; 25: 886-899.

- 14.-Gilat T, Grossman A, Fireman Z, Rozen P. Inflammatory Bowel Disease in Jews. *Front Gastrointest Res* 1986; 11:135-40.
- 15.-Ahmad T, Satsangi J, McGovern D, Bunce M, Jewell DP. Review article: the genetics of inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2001; 14: 731-748.
- 16.-Tysk C, Lindberg E, Järnerot G, Flodérus-Myrhed B. Ulcerative colitis and Crohn's disease in an unselected population of monozygotic and dizygotic twins. A study of heritability and the influence of smoking. *Gut* 1998; 29:990-96.
- 17.-Orholm M, Munkholm P, Langholz E, Nielsen OH, Sørensen TI, Binder V. Familial occurrence of inflammatory bowel disease. *N Eng J Med* 1991;324:84-88.
- 18.-Satsangi J, Rosenberg WMC, Jewel DP. The prevalence of inflammatory bowel disease in relatives of patients with Crohn's disease. *Euro J Gastroenterol Hepatol* 1994; 6:413-16.
- 19.-Peeters M, Nevens H, Baert F, Hiele M, de Meyer AM, Vlietinck R, Rutgeerts P. Familial aggregation in Crohn's disease: increased age adjusted risk and concordance in clinical characteristics. *Gastroenterology* 1996; 111:597-603.
- 20.-Bennet RA, Rubin PH, Present DH. Frequency of inflammatory bowel disease in offspring of couples both presenting with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 1991; 100:1638-43.
- 21.-Naser SA, Arce M, Khaja A, Fernandez M, Naser N, Elwasila S, Thanigachalam S. Role of ATG16L, NOD2 and IL23R in Crohn's disease pathogenesis. *World Journal of Gastroenterology: WJG* 2012 Feb 7;18 (5):412-24.

22.-Zhernakova A, Festen E, Franke L, Trynka G, van Diemen C, Monsuur A. Genetic analysis of innate immunity in Crohn's disease and Ulcerative colitis identifies two susceptibility loci harboring CARD9 and IL18RAP. *The American Journal of Human Genetics* 2008; 82:1202-10.

23.-Jostins L, Ripke S, Weersma RK, Duerr RH, McGovern DP, Hui KY, Lee JC, Schumm LP, Sharma Y, Anderson CA, Essers J, Mitrovic M, Ning K, Cleynen I, Theatre E, Spain SL, Raychaudhuri S, Goyette P, Wei Z, Abraham C, Achkar JP, Ahmad T, Amininejad L, Ananthakrishnan AN, Andersen V, Andrews JM, Baidoo L, Balschun T, Bampton PA, Bitton A, Boucher G, Brand S, Büning C, Cohain A, Cichon S, D'Amato M, De Jong D, Devaney KL, Dubinsky M, Edwards C, Ellinghaus D, Ferguson LR, Franchimont D, Fransen K, Gearry R, Georges M, Gieger C, Glas J, Haritunians T, Hart A, Hawkey C, Hedl M, Hu X, Karlsen TH, Kupcinskis L, Kugathasan S, Latiano A, Laukens D, Lawrance IC, Lees CW, Louis E, Mahy G, Mansfield J, Morgan AR, Mowat C, Newman W, Palmieri O, Ponsioen CY, Potocnik U, Prescott NJ, Regueiro M, Rotter JI, Russell RK, Sanderson JD, Sans M, Satsangi J, Schreiber S, Simms LA, Sventoraityte J, Targan SR, Taylor KD, Tremelling M, Verspaget HW, De Vos M, Wijmenga C, Wilson DC, Winkelmann J, Xavier RJ, Zeissig S, Zhang B, Zhang CK, Zhao H; International IBD Genetics Consortium (IIBDGC)., Silverberg MS, Annese V, Hakonarson H, Brant SR, Radford-Smith G, Mathew CG, Rioux JD, Schadt EE, Daly MJ, Franke A, Parkes M, Vermeire S, Barrett JC, Cho JH. Host-microbe interactions have shaped the genetic architecture of inflammatory bowel disease. *Nature* 2012; 491:119-24.

24.-Fiocchi C. Inflammatory Bowel Disease: Etiology and Pathogenesis. *Gastroenterology* 1998; 115:182-205.

25.-Veltkamp C, Tonkonogy DL, de Jong YP, Albright C, Grenther WB, Balish E, Terhost C, Sartor RB. Continuous stimulation by normal luminal bacteria is essential for the development and perpetuation of colitis in Tge26mice. *Gastroenterology* 2001; 120:900-13.

26.-Jewell DP. Immunology of inflammatory bowel disease-an update. *Journal of Gastroenterology* 1995 Nov; 30 Suppl 8:78-82.

27.-Cobrin GM, Abreu MT. Defects in mucosal immunity leading to Crohn's disease. *Immunological reviews*. 2005 Aug; 206:277-95.

28.-Ananthakrishnan AN. Enviromental risk factors for inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci* 2015;60: 290-98.

29.-Truelove SC. Ulcerative colitis provoked by milk. *Br Med J* 1961; i:154-60.

30.-Katchinski B, Logan RFA, Edmond M, Langrnan MJS. Smoking and sugar intake are separate but interactive risk factors in Crohn's disease. *Gut* 1988; 29:1202-1206.

31.-Persson PG, Ahlbom A, Hellers G. Diet and inflammatory bowel disease. A case-control study. *Epidemiology* 1992;3(I):47-52.

32.-Mayberri JF, Rhodes J, Allen R, Newcombe RG, Regan GM, Chamberlain LM, Wragg KG. Diet in Crohn's disease: two studies of current and previous habits in newly diagnosed patients. *Dig Dis Sci* 1981; 26:444-48.

33.-Ananthaskrishnan AN, Khalili H, Konijeti GG, Higuchi LM, de Silva P, Fuchs CS et al. Long-term intake of dietary fat and risk of ulcerative colitis and Crohn's disease. *Gut* 2014 May; 63 (5):776-84.

34.-Cabre E, Domènech E. Impact of environmental and dietary factors on the course of inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2012; 18:3814-22.

35.-Hou JK, Abraham B, El-Serag H. Dietary intake and risk of developing inflammatory bowel disease: a systematic review of the literature. *Am J Gastroenterol* 2011;106: 563-73.

36.-Harries AD, Baird A, Rhodes J. Non-smoking: a feature of ulcerative colitis. *Br Med J* 1982; 284:706.

37.-Higuchi LM, Khalili H, Chan AT, Richter JM, Bousvaros A, Fuchs CS. A prospective study on cigarette smoking and the risk of inflammatory bowel disease in women. *Am J Gastroenterol* 2012;107: 1399-406.

38.-Linberg E, Järnerot G, Huitfeldt B. Smoking in Crohn's disease: effect on localisation and clinical course. *Gut* 1992; 33:779-82.

39.-Cosnes J, Carbonell F, Beaugerie L, Quintrec Y, Gendre JP. Effects of cigarette smoking on the longterm course of Crohn's disease. *Gastroenterology* 1996; 110:424-31.

40.-Godet PG, May GR, Sutherland LR. Meta-analysis of the role of oral contraceptive agents in inflammatory bowel disease. *Gut* 1995; 37:668-73.

41.-Davies NM, Can PD. Toxicity of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the large intestine. *Dis Colon Rectum* 1995; 38:1311-21.

42.-Andersson RE, Olaison G, Tysk C, Ekbohm A. Appendectomy and protection against ulcerative colitis. *N Eng J Med* 2001; 344:808-14.

43.-Singh S, Graff LA, Bernstein CN. Do NSAID, antibiotics, infections, or stress trigger flares in inflammatory bowel disease? *Am J Gastroenterol* 2009; 104:1298-1313.

44.-Shaw SY, Blanchard JF, Bernstein CN, Association between the use of antibiotics in the first year of life and pediatric inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2010;105: 2687-92.

45.-Gradel KO, Nielsen HL, Schønheyder HC, Ejlersen T, Kristensen B, Nielsen H. Increased short-and long-term risk of inflammatory bowel disease after salmonella or campylobacter gastroenteritis. *Gastroenterology* 2009; 137:495-501.

46.-Gevers D, Kugathasan S, Denson LA, Vazquez-Baeza Y, Van Treuren W, Ren B, Schwager E, Knights D, Song SJ, Yassour M, Morgan XC, Kostic AD, Luo C, Gonzalez A, McDonald D, Haberman Y, Walters T, Baker S, Rosh J, Stephens M, Heyman M, Markowitz J, Baldassano R, Griffiths A, Sylvester F, Mack D, Kim S, Crandwall W, Hyams J, Huttenhower C, Knight R, Xavier RJ. The treatment-naive microbiome in new-onset Crohn's disease. *Cell Host Microbe* 2014; 15:382-92.

47.-Darfeuille-Michaud A, Boudeau J, Bulois P, Neut C, Glasser AL, Barnich N, Bringer MA, Swidsinski A, Beaugerie L, Colombel JF. High prevalence of adherent-invasive *Escherichia coli* associated with ileal mucosa in Crohn's disease. *Gastroenterology* 2004;127: 412-21.

48.-Martin R, Chain F, Miquel S, Lu J, Gratadoux JJ, Sokol H, Verdu EF, Bercik P, Bermúdez-Humarán LG, Langella P. The commensal bacterium *Faecalibacterium prausnitzii* is protective in DNBS-induced chronic moderate and severe colitis model. *Inflamm Bowel Dis* 2014; 20:417-30.

49.-Turner D, Seow CH, Greenberg GR, Griffiths AM, Siverberg MS, Steinhart AH. A systematic prospective comparison of noninvasive disease activity indices in ulcerative colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2009 Oct;7(10):1081-88

50.-Best WR, Beckett JM, Singleton JW. Rederived values of the eight coefficients of the Crohn's Disease Activity Index (CDAI). *Gastroenterology* 1979 Oct;77(4PT2):843-6.

51.-Harvey RF, Bradshaw JM. A simple index of Crohn's disease activity. *Lancet* 1980; Mar 8;1 (8167):514.

52.-Satsangi J, Silverberg MS, Vermeire S, Colombel JF. The Montreal classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus and implications. *Gut* 2006 Jun; 55(6):749-5.

53.-Truelove SC, Witts LJ. Cortisone in ulcerative colitis. Final report on therapeutic trial. *BMJ* 1955;2:1041-8.

54.-Stange EF, Travis SP, Vermeire S, Reinisch W, Geboes K, Barakauskiene A, Feakins R, Fléjou JF, Herfarth H, Hommes DW, Kupcinskis L, Lakatos PL, Mantzaris GJ, Schreiber S, Villanacci V, Warren BF;European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO). European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis. Definitions and diagnosis. *Journal of Crohn's and Colitis* 2008 Mar; 2 (1):1-23.

55.-D'Haens Geert, Sandborn WJ, Feagan BG, Geboes K, Hanauer SB, Irvine EJ, Lémann M, Marteau P, Rutgeerts P, Schölmerich J, Sutherland LLR. A review of activity indices and efficacy end points for clinical trials of medical therapy in adults with ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2007; 132:763-786.

56.-Powell-Tuck J, Bown RL, Lennard-Jones JE. A comparison of oral prednisolone given as single or multiple daily doses for active proctocolitis. *Scand J Gastroenterol* 1978; 13: 833-837.

57.-Powell-Tuck J, Day DW, Buckell NA, Eadsworth J, Lennard-Jones JE. Correlations between defined sigmoidoscopic appearances and other measures of disease activity in ulcerative colitis. *Dig Dis Sci* 1982; 27:533-537.

58.-Rachmilewitz D. Coated mesalazine (5-aminosalicylic acid) versus sulphasalazine in the treatment of active ulcerative colitis: a randomised trial. *BMJ* 1989; 298:82-86.

59.-Lichtiger S, Present DH, Kornbluth A, Gelemt I, Bauer J, Galler G, Michelassi F, Hanauer S. Cyclosporine in severe ulcerative colitis refractory to steroid therapy. *N Eng J Med* 1994; 330:1841-1845.

60.-Wamsley RS, Ayres RCS, Pounder RE, Allan RN. A simple clinical colitis activity index. *Gut* 1998; 43:29-32.

61.-Marin-Jimenez I, Nos P, Domènech E, Riestra S, Gisbert JP, Calvet X, Cortés X, Iglesias E, Huguet JM, Taxonera C, Fernandez R, Carpio D, Gutierrez A, Guardiola J, Laria LC, Sicilia B, Bujanda L, Cea-Calvo L, Romero C, Rincon O, Juliá B, Panés J. Diagnostic performance of the simple clinical colitis activity index self-administered online at home by patients with ulcerative colitis: CRONICA-UC study. *Am J Gastroenterol* 2016; 111:261-8.

62.-Sutherland LR, Martin F, Greer S, Robinson M, Greenberger N, Saibil F, Martin T, Sparr J, Prokipchuk E, Borgen L. 5-aminosalicylic acid enema in the treatment of distal ulcerative colitis, proctosigmoiditis, and proctitis. *Gastroenterology* 1987;92: 1894-1898.

63.-Travis SP, Schnell D, Krzeski P, Abreu MT, Altman DG, Colombel JF et al. Developing an instrument to assess the endoscopic severity of ulcerative colitis The Ulcerative Colitis Endoscopic Index of Severity (UCEIS). *Gut* 2012 Apr; 61(4):535-42.

64.-Baron JH, Connell AM, Lennard-Jones JE. Variation between observers in describing mucosal appearances in proctocolitis. *BMJ* 1964;1: 89-92.

65.-Feagan BG, Greenberg GR, Wild G, Fedorak R, Pare P, Mc Donald JWD, Dube R, Cohen A, Steindhart H, Landau S, Aguzzi RA, Fox IH, Vandervoort MK. Treatment of ulcerative colitis with a humanized antibody to the alpha4beta7 integrin. *N Eng J Med* 2005;352: 2499-2507.

66.-Schroeder KW, Tremaine WJ, Ilstrup DM. Coated oral 5-aminosalicylic acid therapy for mildly to moderately active ulcerative colitis. A randomized study. The New England Journal of Medicine. 1987 Dec 24;317(26):1625-9.

67.-Riley SA, Mani V, Goodman MJ, Dutt S, Herd ME. Microscopic activity in ulcerative colitis: what does it mean? Gut 1991; 32:174-178.

68.-Geboes K, Riddell R, Ost A, Jensfelt B, Persson T, Loftberg R. A reproducible grading scale for histological assessment of inflammation in ulcerative colitis (comment). Gut 2000; 47:404-409.

69.-Mary JY, Modigliani R. Development and validation of an endoscopic index of the severity for Crohn's disease: a prospective multicentre study. Groupe d'Etudes Therapeutiques des Affections Inflammatoires du Tube Digestif (GETAID). Gut 1989 Jul;30(7):983-9.

70.- Daperno M, D'Haens G, Van Assche G, et al. Development and validation of a new, simplified endoscopic activity score for Crohn's disease: the SES-CD. Gastrointest Endosc 2004; 60:505-12.

71.-D'Haens G, Rutgeerts P, Geboes K, Vantrappen G. The natural history of esophageal Crohn's disease: three patterns of evolution. Gastrointestinal endoscopy 1994 May-Jun;40 (3):296-300.

72.- Vermeire S, Van Assche G, Rutgeerts P. C-reactive protein as a marker for inflammatory bowel disease. Inflammatory bowel diseases 2004. Sep; 10 (5):661-5.

73.-Daperno M, Castiglione F, de Ridder L, Dotan I, Färkkiliä M, Florholmen J, Fraser G, Fries W, Hebuterne X, Lakatos PL, Panés J, Rimola J, Louis E. Results from de 2<sup>nd</sup> Scientific Workshop of the ECCO. II: Measures and markers of prediction to achieve, detect, and monitor intestinal healing in inflammatory bowel disease. *J Crohn's Colitis*. 2011; 5:484-98.

74.-Billiet T, Ferrante M, Van Assche G. The use of prognostic factors in inflammatory bowel diseases. *Curr Gastroenterol Rep* (2014) 16: 416-420.

75.- Theede K, Holck S, Ibsen P, Ladelund S, Nordgaard-Lassen I, Nielsen AM. Level of fecal calprotectin correlates with endoscopic and histologic inflammation and identifies patients with mucosal healing in ulcerative colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015; 13:1929-36

76.- Zittan E, Kelly OB, Kirsch R, Milgrom R, Burns J, Nguyen GC et al. Low fecal calprotectin correlates with histological remission and mucosal healing in ulcerative colitis and colonic Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2016; 22:623-30.

77.-Sandborn WJ, Feagan BG, Reinisch W, Yan S, Eisenberg D, Bala M, Olson A, Rutgeerts P. Response and remission are associated with improved quality of life in patients with ulcerative colitis. *Gut* 2005; 54 (Suppl VII): A 58.

78.-Irvine EJ, Feagan B, Ochon J, Archambault A, Fedorak RN, Groll A, Kinnear D, Sabili F, McDonald JW. Quality of life: a valid and reliable measure of therapeutic efficacy in the treatment of inflammatory bowel disease. Canadian Crohn's Relapse Prevention Trial Study Group. *Gastroenterology* 1994; 106:287-296.

79.-Masachs M, Casellas F, Malagelada JR. Spanish translation, adaptation, and validation of the 32-item questionnaire on quality of life for inflammatory bowel disease (IBDQ-32). *Rev Esp Enferm Dig.* 2007; 99:511-9.

80.- Zhang CK, Hewett J, Hemming J, Grant T, Zhao H, Abraham C et al. The influence of depression on quality of life in patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2013; 19:1732-39.

81.-Carrera Alonso E, López San Román A, Boixeda de Miquel D. Impacto de la enfermedad inflamatoria intestinal sobre la función sexual. *Gastroenterol Hepatol* 2009; 32 (Supl 2): 50-54.

82.- Borentain P, Seyfried V, Bonierbale M, Grimaud J. Sexual function among women with Crohn's disease: a need for sympathetic investigation. *Gut* 2006; 55: S5: A 137.

83.- Farouk R, Pemberton JH, Wolff BG, Dozois RR, Browning S, Larson D. Functional outcomes after ileal pouch-anal anastomosis for chronic ulcerative colitis. *Ann Surg* 2000; 231:919-26.

84.- Tuanien J, Matikainen M, Hiltunen KM. Ileal J-pouch-anal anastomosis, sexual dysfunction, and fertility. *Scand J Gastroenterol* 1999; 34:185-8.

85.-Bobes J, Gonzalez MP, Rico-Villandemoros F, Bascaran MT, Sarasa P, Clayton A. Validation of the Spanish version of the changes in sexual functioning questionnaire (CSFQ). *J Sex Marital Ther.* 2000; 26:119-31.

86.- Labbate LA, Lare SB. Sexual dysfunction in male psychiatric outpatients: Validity of the Massachusetts General Hospital Sexual Functioning Questionnaire. *Psychother Psychosom.* 2001; 70:221-5.

87.-Rosen RC, Riley A, Wagener G. The international index of erectile function (IIEF): a multidimensional scale for assessment of erectile dysfunction. *Urology* 1997; 49:822-30.

88.- Cappelleri JC, Rosen RC, Smith MD, Mishra A, Osterloh IH. Diagnostic evaluation of the erectile function domain of the International Index of Erectile Function, *Urology* 1999;54:346-51.

89.- Zegarra L, Loza C, Pérez V. Validación psicométrica del instrumento índice internacional de función eréctil en pacientes con disfunción eréctil en Perú. *Rv Peru Med Exp Salud Publica* 2011;28(3):477-83.

90.- Tocci A, Lucchini C. WHO reference values for human semen. *Hum Reprod Update.* 2010;16(5):559).

91.- Marshburn P. Counseling and diagnostic evaluation for the infertile couple. *Obstet Gynecol Clin N Am* 2015;42: 1-14.

92.- Chandra A, Copen CE, Stephen EH. Infertility and impaired fecundity in the United States, 1982-2010: data from the National Survey of Family Growth. *Natl Health Stat Report* 2014; 67:1-18.

93.- Thonneau P, Marchand S, Tallec A, Ferial ML, Ducot B, Lansac J, Lopes P, Tabaste JM, Spira A. Incidence and main causes of infertility in a resident population of three French regions (1988-1989): Hum Reprod 1991;6:811-6.

94.- Odisho AY, Nangia AK, Katz PP, Smith JF. Temporal and geospatial trends in male factor infertility with assisted reproductive technology in the United States from 1999-2010. Fertil Steril 2014; 102:469-75

95.- Jurewicz J, Hanke W, Radwan M, Bonde JP. Environmental factors and semen quality. Int J Occup Med Environ Health 2009; 22(4):305-329.

96.- Dadhich P, Ramasamy R, Lipshultz LI. The male infertility office visit. Minerva Urol Nefrol 2015; 67:157-68.

97.- Fish H. Declining worldwide sperm counts: disproving a myth. N Engl J Med 2008; 318:961-5.

98.- Jorgesen N, Andersen AG, Eustache F, Irvine DS, Suomien J, Petresen JH, Andersen AN, Auger J, Cawood EH, Horte A, Jensen TK, Jouannet P, Keiding N, Vierula M, Toppari J, Skakkebaek NE. Regional differences in semen quality in Europa. Hum Reprod 2001;16(5):1012-9.

99.- Ellekilde Bonde JP. Semen analysis from an epidemiologic perspective. Asian J Androl 2010; 12 (1):91-4.

100.- Van der Merwe FH, Kruger TF, Oehninger SC, Lombard CJ. The use of semen parameters to identify the subfertile male in the general population. *Gynecol Obstet Invest* 2005;59(2):86-91.

101.- Cooper TG, Noonan E, von Eckardstein S, Auger J, Baker HW, Behre HM, Haugen TB, Kruger T, Wang C, Mbizvo MT, Vogelsong KM. World Health Organization reference values for human semen characteristics. *Hum Reprod Update*. 2010; 16 (3):231-5) World Health Organization. WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen. Ed 5. Geneva, Switzerland: WHO Press;2010).

102.- Nuñez Calonge R, Caballero Peregrin P, Cruz N. Esterilidad masculina. Etiopatogenia y diagnóstico de la esterilidad masculina. Seminograma y Pruebas funcionales seminales. En *Tratado de Andrología y Medicina Sexual*. Editorial Médica Panamericana. 2011: 153-161.

103.- Bronson R, Cooper G, Rosenfeld D. Sperm antibodies: their role in infertility. *Fertil Steril*. 1984 Aug;42(2):171-83.

104.- Bassas Arnau L. Estudio hormonal. *Endocrinología y reproducción masculina*. En *Tratado de Andrología y Medicina Sexual*. Editorial Médica Panamericana. 2011: 162-170.

105.- Gil Salom M, Cruz Navarro N. Capítulo 15. Causas de esterilidad masculina. Etiopatogenia. En *Tratado de Andrología y Medicina Sexual*. Editorial Médica Panamericana. 2011: 139.

106.- Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Diagnostic evaluation of the infertile male: a committee opinion. *Fertil Steril* 2012;98(2):294-301.

- 107.- Harlev A, Agarwal A, Gunes SO, Shetty A, Simos du Plessis S. Smoking and male infertility: an evidence-based review. *World J Mens Health* 2015; 33 (3): 143-160.
- 108.- Lotti F, Corona G, Vitale P, Maseroli E, Rossi M, Fino MG, Maggi M. Current smoking is associated with lower seminal vesicles and ejaculate volume, despite higher testosterone levels, in male subjects of infertile couples. *Hum Reprod* 2015 Mar;30(3):590-602.
- 109.- Li Y, Lin H, Cao J. Association between socio-psycho-behavioral factors and male semen quality: a systematic review and meta-analyses. *Fertil Steril* 2011; 95:116-23).
- 110.- Barazani Y, Katz BK, Nagler HM, Stember DS. Lifestyle, environment, and male reproductive health. *Urol Clin North Am* 2014; 41:55-66.
- 111.- Sharma R, Harlev A, Agarwal A, Esteves SC. Cigarette smoking and semen quality: a new meta-analysis examining the effect of the 2010 World Health Organization laboratory methods for the examination of human semen. *Eur Urol.* 2016 Oct;70(4):635-645.
- 112.- Paqualotto FF, Sobreiro BP, Hallak J, Pasqualotto EB, Lucon AM. Cigarette smoking is related to a decrease in semen volume in a population of fertile men. *BJU Int* 2006; 97:324-6.
- 113.- Fracek M, Kurpisz M. Cytokines in the male reproductive tract and their role in infertility disorders. *Journal of Reproductive Immunology* 2015; 108: 98-104.

- 114.- Eggert-Kruse W, Kiefer I, Beck C, Demirakca T, Strowitzki T. Role for tumor necrosis factor alpha (TNF-alpha) and interleukin 1-beta (IL-1beta) determination in seminal plasma during infertility investigation. *Fertil Steril* 2007; 87:810-23.
- 115.- Omu AE, al-Othman S, Mohamad AS, al-Kaluwby NM, Fernandes S. Antibiotic therapy for seminal infection. Effect on antioxidant activity and T-helper cytokines. *J Reprod Med.* 1998 Oct;43(10):857-64.
- 116.- Rubio C, Gonzalez Weller D, Martín-Izquierdo R.E, Revert C, Rodriguez I, Hardisson A. El zinc: oligoelemento esencial. *Nutr Hosp* 2007; 22 (1):101-107.
- 117.- King JC, Turnlund JR. Human zinc requirements. In: *Zinc in human biology.* 1989. Mills C.F. ed p335-350. Devon, UK, Springer-Verlag.
- 118.- Lukaski HC, Bolunchuk WW, Klevay LM, Milne DB, Sandstead HH. Changes in plasma zinc content after exercise in men fed a low-zinc diet. *Am J Physiol* 1984; 247: E88-93.
- 119.- Baer MJ and King JC. Tissue zinc levels and zinc excretion during experimental zinc depletion in young men. *Am J Clin Nutr* 1984; 39: 556-70.
- 120.- Johnson PE, Hunt CD, Milne DB and Mullen LK. Homeostatic control of zinc metabolism in men: zinc excretion and balance in men fed diets low in zinc. *Am J Clin Nutr* 1993; 38: 181-6.
- 121.- Hunt CD, Johnson PE, Herbel J, Mullen LK. Effects of dietary zinc depletion on seminal volumen, and zinc loss, serum testosterone concentrations and sperm morphology in young men. *Am J Clin Nutr* 1992; 56: 148-157.

- 122.- Hamdi SA, Nassif OI, Ardawi MS. Effect of marginal o severe dietary zinc deficiency on testicular development and functions of the rat. *Arch Androl* 1997; 38: 243-253.
- 123.- Mayberry JF, Weterman IT. European survey of fertility and pregnancy in women with Crohn's disease: a case control study by European Collaborative group. *Gut* 1986; 27: 821-825.
- 124.- Feagins L, Kane S. Sexual and reproductive issues for men with inflammatory bowel disease. *AmJ Gastroenterol* 2009; 104:768-773.
- 125.- Tavernier N, Fumery M, Peyrin-Biroulet L, Colombel J-F, Gower-Rousseau C. Systematic review: fertility in non-surgically treated inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2013; 38:847-53.
- 126.- Van der Woude CJ, Ardizzone S, Bengston MB, Fiorini G, Fraser G, Katsanos K, Kolacek S, Juillerat P, Mulders AGMGJ, Pedersen N, Selinger C, Sebastian S, Sturm A, Zelikova Z, Magro F. The Second European Evidenced-Based Consensus on Reproduction and Pregnancy in Inflammatory Bowel Disease. *Journal of Crohn's and Colitis* 2015 107-124.
- 127.- Palomba S, Sereni G, Falbo A, Beltrami M, Lombardini S, Boni MC, Fornaciari G, Sassatelli R, La Sala GB. Inflammatory bowel diseases and human reproduction: A comprehensive evidence-based review. *World J Gastroenterol* 2014; 20(23):7123-36).
- 128.- Cornish J, Tan E, Teare J, Teoh TG, Rai R, Clark SK, Tekkis PP. A meta-analysis on the influence of inflammatory bowel disease on pregnancy. *Gut* 2007; 56:830-37

- 129.- Heetun ZS, Byrnes C, Neary P, O'Morain C. Review article: reproduction in the patient with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 26:513-533
- 130.- Narendranathan M, Sandler RS, Suchidrian CM, Savitz DA. Male infertility in inflammatory bowel disease. *J Clin Gastroenterol* 1989; 11:403-6.
- 131.- Farthing MJ, Dawson AM. Impaired semen quality in Crohn's disease—drugs, ill health or undernutrition? *Scand J Gastroenterol* 1983; 18: 57-60.
- 132.- Karbach U, Ewew K, Schramm P. Quality of semen in patients with Crohn's disease. *Z Gastroenterol* 1982;20: 314-320.
- 133.- Waljee A, Waljee J, Morris AM, Higgins PDR. Threefold increased risk of infertility: a meta-analysis of infertility after ileal pouch anal anastomosis in ulcerative colitis. *Gut* 2006; 55:1575-80.
- 134.- Farouk R, Pemberton JH, Wolff BG, Dozois RR, Browning S, Larson D. Functional outcomes after ileal pouch-anal anastomosis for chronic ulcerative colitis. *Ann Surg* 2000; 231:919-26.
- 135.- Davies RJ, O'Connor BI, Victor C, MacRae HM, Cohen Z, McLeod RS. A prospective evaluation of sexual function and quality of life after ileal pouch-anal anastomosis. *Dis Colon Rectum* 2008; 51:1032-345.
- 136.- Dimitrova D, Kalaydjiev S, Mendizova A, Piryova E, Nakov L. Circulating antibodies to human spermatozoa in patients with ulcerative colitis. *Fertil Steril* 2005; 84 (5):1533-1535.
- 137.- Rossato M, Foresta C. Antisperm antibodies in inflammatory bowel disease. *Arch Intern Med* 2004; 164 (20):2283.

- 138.- El-Tawil AM. Zinc deficiency in men with Crohn's disease may contribute to poor sperm function and male infertility. *Andrologia* 2003; 35 (6): 337-41.
- 139.- D'Inca R. Effect of moderate exercise on Crohn's disease patients in remission. *Ital J Gastroenterol Hepatol* 1999; 31:205-210.
- 140.- Moody GA, Probert C, Jayanthi V, Mayberry JF. The effects of chronic ill health and treatment with sulphasalazine on fertility amongst men and women with inflammatory bowel disease in Leicestershire. *Int J Colorect Dis* 1997; 12:220-224.
- 141.- Sands H, Jansen R, Zaslau S, Greenwald D. Review article: the safety of therapeutic drugs in male inflammatory bowel disease patients wishing to conceive. *Aliment Pharmacol Ther* 2015; 41:821-34.
- 142.- Riley SA, LeCarpentier J, Mani V et al. Sulphasalazine induced seminal abnormalities in ulcerative colitis: results of mesalazine substitution. *Gut* 1987; 28 (8): 1008-12.
- 143.- Shin T, Kobori Y, Suzuki K, Iwata T, Yahi H, Soh S, Arai G, Okada H. Inflammatory bowel disease in subfertile men and the effect of mesalazine on fertility. *Syst Biol Reprod Med* 2014; 60:373-6.
- 144.- Roberts AC, McClure RD, Weiner RI, Brooks GA. Overtraining affects male reproductive status. *Fertil Steril* 1993; 60:686-92.
- 145.- Akbari M, Shah S, Velayos FS, Mahadevan U, Cheifetz AS. Systematic review and meta-analysis on the effects of thiopurines on birth outcomes from female and male patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2013; 19:15-22.

146.- Ligumsky M, Badaan S, Lewis H, Meirou D. Effects of 6-mercaptopurine treatment on sperm production and reproductive performance: a study in male mice. *Scand J Gastroenterol* 2005; 40:444-9.

147.- Dejaco C, Mittermaier C, Reinisch W, Gasche C, Waldhoer T, Strohmer H, Moser G. Azathioprine treatment and male fertility in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2001; 121(5): 1048-53.

148.- Marion J. Seminal work: Azathioprine and male fertility in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2002;8(3):234-5.

149.- Rajapakse RO, Korelitz BI, Zlatanic J, Baiocco PJ, Gleim GW. Outcome of pregnancies when fathers are treated with 6-mercaptopurine for inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2000; 95:684-8.

150.- Francella A, Dyan A, Bodian C, Rubin P, Chapman M, Present DH. The safety of 6-mercaptopurine for childbearing patients with inflammatory bowel disease: a retrospective cohort study. *Gastroenterology* 2003; 124:9-17.

151.- Teruel C, López-San Roman A, Bermejo F, Taxonera C, Pérez-Calle JL, Gisbert JP, Marín-Arranz M, Ponferrada A, Van Domselaar M, Algaba A, Estellés J, López-serrano P, Linares PM, Muriel A. Outcomes of pregnancies fathered by Inflammatory Bowel Disease patients exposed to thiopurines. *Am J Gastroenterol* 2010; 105:2003-8.

152.- Sussman A, Leonard JM. Psoriasis, methotrexate, and oligospermia. *Arc Dermatol* 1980; 116:215-7.

153.- Riba N, Moreno F, Costa J, Olive A. Appearance of impotence in relation to the use of methotrexate. *Med Clin (Barc)* 1996; 106:558.

154.- Mowat C, Cole A, Windsor A, Ahmad T, Arnott I, Driscoll R, Mitton S, Orchard T, Rutter M, Younge L, Lees C, Ho GT, Satsangi J, Bloom S; IBD Section of the British Society of Gastroenterology. Guidelines for the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut* 2011; 60:571-607.

155.- Mahadevan U, Terdiman JP, Aron J, Jacobsohn S, Turek P. Infliximab and semen quality in men with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2005; 11(4): 395-9.

156.- Mahadevan U. Fertility and pregnancy in the patient with inflammatory bowel disease. *Gut* 2006; 55(8):1198-206.

157.- Katz JA, Antoni C, Keenan GF, Smith DE, Jacobs SJ, Lichtenstein GR. Outcome of pregnancy in women receiving infliximab for the treatment of Crohn's disease and rheumatoid arthritis. *Am J Gastroenterol* 2004; 99:2385-92.

158.- Casanova MJ, Chaparro M, Domènech E, Barreiro-de Acosta M, Bermejo F, Iglesias E, Gomollón F, Rodrigo L, Calvet X, Esteve M, García-Planella E, García-López S, Taxonera C, Calvo M, López M, Ginard D, Gómez-García M, Garrido E, Pérez-Calle JL, Beltrán B, Piqueras M, Saro C, Botella B, Dueñas C, Ponferrada A, Mañosa M, García-Sánchez V, Maté J, Gisbert JP. Safety of thiopurines and anti-TNF- $\alpha$  drugs during pregnancy in patients with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2013; 108(3): 433-40.

- 159.- Mañosa M, Navarro-Llavat M, Marín L, Zabana Y, Cabré E, Domenéch E. Fecundity, pregnancy outcomes, and breastfeeding in patients with inflammatory bowel disease: a large cohort survey. *Scand J Gastroenterol* 2013; 48:427-32.
- 160.- Manual de Análisis Básico de Semen. Editores U. Kvist y L. Björndahl. Editado por: Sociedad Española de Bioquímica Clínica y Patología Molecular. Barcelona 2004. ISBN 84-89975-16-7. Pagina 30-33.
- 161.- Aggett PJ, Favier A. Zinc. *Int J Vitam Nutr Res.* 1993; 63(4): 301-7.
- 162.- Nørgård BM, Magnussen B, Larsen MD, Friedman S. Reassuring results on birth outcomes in children fathered by men treated with azathioprine/6-mercaptopurine within 3 months before conception: a nationwide cohort study. *Gut* 2016; 0:1–6.
- 163.- Azenabor A, Ekun AO, Akinloye O. Impact of Inflammation on Male Reproductive Tract. *J Reprod Infertil.* 2015 Jul-Sep;16(3):123-9.
- 164.- Zalata A, Atwa A, El-Naser Badawy A, Aziz A, El-Baz R, Elhanbly S, Mostafa T. Tumor Necrosis Factor- $\alpha$  Gene Polymorphism Relationship to Seminal Variables in Infertile Men. *Urology* 2013; 81 (5): 962-966.
- 165.- Larsen MD, Friedman S, Magnussen B, Nørgård BM. Birth outcomes in children fathered by men treated with anti-TNF- $\alpha$  agents before conception *Am J Gastroenterol.* 2016 Nov; 111(11):1608-1613.

- 166.- Suominen JS, Wang Y, Kaipia A, Toppari J. Tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) promotes cell survival during spermatogenesis, and this effect can be blocked by infliximab, a TNF- $\alpha$  antagonist. *Eur J Endocrinol.* 2004 Nov;151(5):629-40.
- 167.- Said TM, Agarwal A, Falcone T, Sharma RK, Bedaiwy MA, Li L. Infliximab may reverse the toxic effects induced by tumor necrosis factor  $\alpha$  in human spermatozoa: an in vitro model. *Fertil Steril* 2005; 83(6): 1665-73.
- 168.- Ramonda R, Foresta C, Ortolan A, Bertoldo A, Oliviero F, Lorenzin M, Pizzol D, Punzi L, Garolla A. Influence of tumor necrosis factor  $\alpha$  inhibitors on testicular function and semen in spondyloarthritis patients. *Fertil Steril.* 2014 Feb;101(2):359-65.
- 169.- Villiger PM, Calizei G, Cottin V, Forger F, Senn A, Ostensen M. Effects of TNF antagonists on sperm characteristics in patients with spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis* 2010; 69 (10):1842-4.
- 170.- Micu MC, Micu R, Surd S, Gîrlovanu M, Bolboaca SD, Ostensen M. TNF-  $\alpha$  inhibitors do not impair sperm quality in males with ankylosing spondylitis after short-term or long-term treatment. *Rheumatology* 2014; 53 (7): 1250-5.
- 171.- Puchner R, Danninger K, Puchner A, Pieringer H. Impact of TNF-blocking agents on male sperm characteristics and pregnancy outcomes in fathers exposed to TNF-blocking agents at time of conception. *Clin Exp Rheumatol* 2012; 30 (5): 765-7.
- 172.- Moody GA, Mayberry JF. Perceived sexual dysfunction amongst patients with inflammatory bowel disease. *Digestion* 1993; 54 (4): 256-60.
- 173.- Timmer A, Bauer A, Kemptner D, Fürst A, Rogler G. Determinants of male sexual

function in inflammatory bowel disease: a survey based cross-sectional analysis in 280 men. *Inflamm Bowel Dis* 2007; 13(10): 1236-43.

174.- Timmer A, Bauer A, Dignass A, Rogler G. Sexual function in persons with inflammatory bowel disease: a survey with matched controls. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; 5 (1): 87-94. 175.- Lönnfors S, Vermeire S, Greco M, Hommes D, Bell C, Avedano L. IBD and health-related quality of life -- discovering the true impact. *J Crohns Colitis*. 2014 Oct;8(10):1281-6.

175.-Lönnfors S, Vermiere S, Greco M, Hommes D, Bell C, Avendano L. IBD and health-related quality of life—discovering the true impact. *J Crohns Colitis*. 2014 Oct;8(10):1281-6.

176.- Sato A, Naganuma M, Asakura K, Nishiwaki Y, Yajima T, Hisamatsu T, Iwao Y, Takebayashi T, Watanabe M, Hibi T. Conception outcomes and opinions about pregnancy for men with inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis* 2010; 4 (2): 183-844.

177.- O'Toole A, Winter D, Friedman S. Review article: the psychosexual impact of inflammatory bowel disease in male patients. *Aliment Pharmacol Ther* 2014; 39(10): 1085-94.

178.- Carrera E, López San Roman A, Boixeda D, Bermejo F, Rodriguez S. The impact of the inflammatory bowel disease on sexual health. *Gut* 2006;55-S5:A134.

179.- Marín L, Mañosa M, García-Planella E, Gordillo J, Zabana Y, Cabré E, Domènech E. Sexual function and patient's perceptions in inflammatory bowel disease: a case-control survey. *J Gastroenterol* 2013 48:713-720.

180.- Mahmood S, Nusrat S, Crosby A, Zhao YD, Ali T. Assesment of Sexual Function Among Inflammatory Bowel Disease Patients. *Am J Gastroenterol* 2015; 110(4): 601-3.

181.- Bel LG, Vollebregt AM, Van der Meulen-de Jong AE, Fidder HH, Ten Hove WR, Vliet-Vlieland CW, Ter Kuile MM, de Groot HE, Both S. Sexual Dysfunctions in Men and Women with Inflammatory Bowel Disease: The Influence of IBD-Related Clinical Factors and Depression on Sexual Function. *J Sex Med* 2015; 12(7): 1557-67.

## **X. LISTA DE FIGURAS**

FIGURA 1. CLASIFICACIÓN DE MONTREAL ENFERMEDAD DE CROHN. Fuente: Adaptado de <https://es.slideshare.net>.

FIGURA 2. CLASIFICACIÓN MONTREAL PARA LA CU. Fuente: Adaptado de [www.emaze.com/@AFOQFOIQ/INTESTINO](http://www.emaze.com/@AFOQFOIQ/INTESTINO)

FIGURA 3. INDICE INTERNACIONAL DE FUNCIÓN ERÉCTIL (IIEF). Adaptado de Zegarra y cols88.

FIGURA 4. EVALUACIÓN SEMINOGRAMA. Fuente: [www.reproduccionasistida.org](http://www.reproduccionasistida.org)

FIGURA 5. TÉCNICA DE INMUNOFLUORESCENCIA. Adaptado de Samplaski y cols. Int J Urol 2010; 17:839-47. Esta técnica utiliza como antígenos espermatozoides móviles y permite detectar la clase de inmunoglobulina. Se considera positivo cuando se observan más del 10% de espermatozoides ligados a los “beads” que son partículas de poliacrilamida conjugadas con antiinmunoglobulinas humanas IgA, IgG e IgM.

FIGURA 6. MECANISMO DE REGULACIÓN FUNCIÓN TESTICULAR. Mecanismo de regulación entre las gonadotropinas y la GnRH y los productos de secreción testicular siguiendo el principio de retroalimentación negativa. Adaptado de Tratado de Andrología y Medicina Sexual. Editorial Paramericana. Página 117.

FIGURA 7. DIAGRAMA DE FLUJO CON LAS CARACTERÍSTICAS BASALES DE LOS SUJETOS INCLUIDOS EN EL ESTUDIO.

FIGURA 8. CORRELACIÓN ENTRE LOS NIVELES SEMINALES DE ZINC Y LA MOVILIDAD PROGRESIVA DE LOS ESPERMATOZOIDES.

## **XI. LISTA DE TABLAS**

TABLA 1. CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE LENNARD-JONES PARA LA ENFERMEDAD DE CROHN.

TABLA 2. CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE LENNARD-JONES PARA LA COLITIS ULCEROSA.

TABLA 3. CLASIFICACIÓN DE MONTREAL PARA LA ENFERMEDAD DE CROHN.

TABLA 4. FACTORES DE RIESGO DE LA EII.

TABLA 5. CLASIFICACIÓN DE MONTREAL DE LA ACTIVIDAD DE LA COLITIS ULCEROSA.

TABLA 6. ÍNDICE DE WAMSLEY O SIMPLE CLINICAL INDEX (SCCAI).

TABLA 7. INDICE DE HARVEY-BRADSHAW.

TABLA 8. FACTORES QUE INFLUYEN EN LA SALUD REPRODUCTORA. Adaptado de Dadhich y cols<sup>95</sup>.

TABLA 9. VALORES DE REFERENCIA EN EL SEMIOGRAMA. Adaptado de Cooper y cols<sup>100</sup>.

TABLA 10. CLASIFICACIÓN DE LAS CAUSAS DE ESTERILIDAD POR FACTOR MASCULINO<sup>104</sup>.

TABLA 11. EVALUACION DEL VARÓN QUE CONSULTA POR SUBFERTILIDAD<sup>105</sup>.

TABLA 12. FUNCIONES FISIOLÓGICAS DEL ZINC<sup>116</sup>.

TABLA 13. CARACTERÍSTICAS BASALES DE LOS PACIENTES CON EII.

TABLA 14. COMPARACIÓN DE LOS NIVELES HORMONALES EN LOS PACIENTES CON EII Y GRUPO CONTROL.

TABLA 15. ANÁLISIS DE LAS DIFERENCIAS EN EL ANÁLISIS DEL SEMINOGRAMA ENTRE PACIENTES CON EII Y GRUPO CONTROL.

TABLA 16. ANÁLISIS DE LAS DIFERENCIAS EN LA FUNCIÓN SEXUAL ENTRE PACIENTES CON EII Y GRUPO CONTROL.

TABLA 17. NIVELES DE ZINC EN PACIENTES CON EII Y GRUPO CONTROL.

TABLA 18. COMPARACIÓN DE LA CALIDAD DEL SEMEN ENTRE PACIENTES CON EC Y CU, EXCLUYENDO GRUPO CONTROL Y PACIENTES EN TRATAMIENTO CON ANTI-TNF $\alpha$ .

TABLA 19. COMPARACIÓN DE LA FUNCIÓN SEXUAL ENTRE PACIENTES CON EC Y CU, EXCLUYENDO GRUPO CONTROL Y PACIENTES EN TRATAMIENTO CON ANTI-TNF $\alpha$ .

TABLA 20. COMPARACIÓN DE LOS NIVELES DE ZINC ENTRE EC Y CU, EXCLUYENDO GRUPO CONTROL Y PACIENTES EN TRATAMIENTO CON ANTI-TNF $\alpha$ .

TABLA 21. EVALUACIÓN NUTRICIONAL DE LOS PACIENTES CON EC Y TRATAMIENTO CON FÁRMACOS ANTI-TNF $\alpha$ .

TABLA 22. EVALUACIÓN DE LA INFLUENCIA DEL TRATAMIENTO CON FÁRMACOS ANTI-TNF $\alpha$  EN LA CALIDAD DEL SEMEN DE LOS PACIENTES CON ENFERMEDAD DE CROHN.

TABLA 23. EVALUACIÓN DE LOS NIVELES DE ZINC EN LOS PACIENTES CON ENFERMEDAD DE CROHN EN TRATAMIENTO CON ANTI-TNF $\alpha$ .

TABLA 24. EVALUACIÓN DE INFLUENCIA DEL TRATAMIENTO CON FÁRMACOS ANTI-TNF $\alpha$  EN LA CALIDAD DE VIDA SEXUAL DE LOS PACIENTES CON ENFERMEDAD DE CROHN.

TABLA 25. INFLUENCIA DE LAS TIOPURINAS EN LA CALIDAD EL SEMEN DE LOS PACIENTES CON EII.



## **XII. ABREVIATURAS**

ADA: Adalimumab

AZA: azatioprina

CU: Colitis ulcerosa

DE: desviación estándar

EC: Enfermedad de Crohn

EII: Enfermedad inflamatoria intestinal

FSH: hormona folículo-estimulante

GnRH: hormona liberadora de gonadotropinas

IEEF-15: Índice Internacional de Función Eréctil

IFX: Infliximab

IQR: rango intercuartílico

LH: Hormona luteinizante

OMS: Organización mundial de la salud

PRL: prolactina

TDS: Tracto digestivo superior

VSG: velocidad de sedimentación globular

## **XIII. ANEXOS**

**ANEXO 1. DOCUMENTO INFORMACIÓN AL PACIENTE.****DOCUMENTO INFORMACION PACIENTE**

La enfermedad inflamatoria intestinal (EII) es una entidad compleja, que incluye la enfermedad de Crohn (EC) y la colitis ulcerosa (CU). Se trata de una enfermedad cuya incidencia está en aumento en los últimos años en los países desarrollados y que afecta fundamentalmente a pacientes en edad fértil. La asociación de la EII con la subfertilidad en la mujer está ampliamente descrita en la literatura científica, sin embargo, la posible asociación de la EII con la subfertilidad en el varón y su relación con las alteraciones seminales no resultan tan concluyentes. Los objetivos de este estudio son evaluar las alteraciones seminales en los pacientes con EII, así como los posibles mecanismos responsables de dicha alteración.

Se trata de un estudio en el que se incluirán varones de entre 18 y 45 años. Se excluirán aquellos pacientes con enfermedades asociadas a subfertilidad.

Para analizar las características seminales se requiere la recogida de una muestra de semen para realizar un espermograma. La muestra debe recogerse mediante masturbación, tras un periodo de abstinencia sexual de 3 días (5 días como máximo) y se debe entregar en la hora siguiente, siendo transportada a temperatura corporal.

Además, se realizará una extracción de sangre y unos análisis de orina de 24 horas para determinar los niveles sanguíneos de hormonas relacionadas con la fertilidad y zinc.

Para evaluar la calidad de vida sexual se entregará un cuestionario para su cumplimentación.

El proyecto para el que se solicita su colaboración ha sido aprobado por el comité de ética del Hospital de Fuenlabrada y no existen intereses con la industria farmacéutica, cosmética o alimentaria.

La participación en este estudio es completamente voluntaria, pudiendo denegar su consentimiento en cualquier momento.

Todos los resultados obtenidos del análisis de las muestras serán absolutamente confidenciales, teniendo acceso únicamente los participantes en el ensayo según la ley de protección de datos vigente.

Además, puede solicitar información sobre los resultados obtenidos a partir de sus muestras.

**ANEXO 2. DOCUMENTO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO.**



**DOCUMENTO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO**

Nº Historia:

D.: \_\_\_\_\_ de años de edad,

Con domicilio en \_\_\_\_\_ y DNI Nº \_\_\_\_\_

**DECLARO**

Que el Doctor XX me ha explicado los objetivos del estudio sobre “BASES ETIOPATOGÉNICAS DE LA SUBFERTILIDAD ASOCIADA A ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL” con un lenguaje claro y comprensible.

Entiendo que:

Se va a proceder a tomarme muestras biológicas de sangre, orina y semen para su procesamiento, y que la muestra no utilizada será inmediatamente desechada.

Que mi participación en el estudio es completamente voluntaria, pudiendo denegar mi consentimiento en cualquier momento.

Que de esta investigación se pretenden obtener conclusiones sobre los posibles problemas de fertilidad en los pacientes.

Que el riesgo para mi salud es mínimo, pues únicamente se tomarán/obtendrán muestras biológicas.

Que todos los resultados obtenidos del análisis de las muestras serán absolutamente confidenciales, teniendo acceso únicamente los participantes en el ensayo.

Que tengo derecho a rehusar mi participación o a retirar mis datos o mis muestras en cualquier momento, sin tener que argumentar causa alguna y sin que suponga un perjuicio para mí o para el tratamiento de mi enfermedad.

Que no existe compensación económica alguna por participar en este estudio.

Que el proyecto para el que se solicita mi colaboración ha sido aprobado por el comité de ética del Hospital de Fuenlabrada y sin existir intereses con la industria farmacéutica, cosmética o alimentaria.

Que puedo solicitar información sobre los resultados obtenidos a partir de mis muestras.

Sabiendo todo esto, ACEPTO formar parte del estudio descrito, con fecha de...de...de...

### ANEXO 3. ACTA COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA.



D. Ricardo Díaz Abad, Presidente del CEIC del área 9 de Madrid.

#### CERTIFICA

Que este Comité ha evaluado el proyecto de investigación titulado:

**"BASES ETIOPATOGÉNICAS DE LA SUBFERTILIDAD MASCULINA ASOCIADA A LA ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL"**

y considera que:

Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto.

La capacidad del investigador y los medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio.

Son adecuados tanto el procedimiento para obtener el consentimiento informado como la compensación prevista para los sujetos por daños que pudieran derivarse de su participación en el ensayo.

El alcance de las compensaciones económicas previstas no interfiere con el respeto a los postulados éticos.

Y que este Comité acepta que dicho proyecto de investigación sea llevado como investigador principal por:

el **Dra. M<sup>a</sup> Paz Valer López Fando**  
del Servicio de Digestivo  
del Hospital de Fuenlabrada

Lo que firmo en Leganés 1 de diciembre de 2008

Firmado.: Ricardo Díaz Abad

**ANEXO 4. PUBLICACIONES RELACIONADAS CON LA PRESENTE TESIS.**

- **MP Valer**, D Santos, A Algaba, P Lopez, M Chaparro, E Quintanilla, M Hernandez, B Piqueras, G de la Poza, F Bermejo. Evaluation of male sexual function in men with inflammatory bowel disease. United European Gastroenterology Journal 2015 3 (5S) A411.
- **MP Valer**, D Santos, A Algaba, ME Nieto, M de Lucas, P Lopez, M Chaparro, I Guerra, F Bermejo. Evaluation of fertility in men with inflammatory bowel disease. United European Gastroenterology Journal 2015 3 (5S) A93.
- **Valer López-Fando M**, Santos Arrontes D, Chavez Roa C, Algaba A, Bermejo F. ¿Se asocia la Enfermedad Inflamatoria Intestinal con subfertilidad en varones?. XXXII de la Confederación Americana de Urología. Lima 2013.
- **Valer P**, Algaba A, Nieto E, Guerra I et al. Influencia de la Enfermedad Inflamatoria Intestinal en la fertilidad de pacientes varones. En XVI Reunión Anual de la Asociación Española de Gastroenterología. Madrid 2013.
- **Valer P**, Algaba A, Santos D, Fuentes ME, Nieto E, Gisbert JP, López P, Quintanilla E, García-Alonso FJ, Guerra I, Páez Á, Bermejo F. Evaluation of the Quality of Semen and Sexual Function in Men with Inflammatory Bowel Disease. Inflamm Bowel Dis 2017 (*en prensa*).

