

ARTICULOS ORIGINALES

ANTICUERPOS ANTIESPERMATOZOIDE EN LA INFERTILIDAD.

MIGUEL A. GUZMAN,* WILLIAM ONATRA,** MARYBEL AYALA,*** CONSTANZA PEÑA,****
JAIRO BARRAGAN.*****

Utilizando la técnica de macro-aglutinación en gelatina propuesta por Kibrick, se estudio la presencia de anticuerpos antiespermatozoide en parejas infértiles. De 52 parejas, 33 consultaron por infertilidad primaria (63.6%) y 19 por secundaria (36.5%). El 46.1% de todas estas mujeres presentaron anticuerpos circulantes a títulos de 1:16 a 1:128, contra solo 3,8% en el grupo control. La frecuencia de anticuerpos circulantes fue mayor (51.5%) en el grupo de mujeres consultantes por infertilidad primaria que en aquellas que lo hicieron por infertilidad secundaria (36.8-). Solo 12 hombres dentro del grupo estudiado, presentaron anticuerpos a títulos menores o iguales a 1:16; no hubo en ellos correlación ninguna con la calidad de los espermatozoides. No se encontró ninguna relación entre la patología gineco-obstétrica y la presencia de los anticuerpos circulantes.

INTRODUCCION

El espermatozoide es un complejo antigénico que al inocularse en huéspedes competentes puede estimular una buena respuesta inmunológica, (1-5), fundamentalmente de tipo humoral (5). Se ha demostrado que estos anticuerpos lesionan e inmovilizan el espermatozoide, (6). Normalmente no existe en el macho una tolerancia inmunológica para estos antígenos, puesto que solo aparecen cuando el sistema inmunológico está conformado y maduro, no pudiendo, por lo tanto,

según lo postuló Burnet (7), establecerse un proceso normal de tolerancia. Estando separado el espermatozoide del sistema inmunitario, no estimula en él ninguna respuesta; solo la pérdida de esta separación, por diversas causas, podría favorecer su contacto con el sistema inmunitario del macho y por ende estimular en él la producción de autoanticuerpos. En la hembra, la penetración del espermatozoide al sistema inmunitario conduce al estímulo antigénico y a la consiguiente respuesta inmunológica, ya que élla, de hecho, no es tolerante para este antígeno, (8).

* Jefe de la Sección de Diagnóstico, Investigación y Referencia - Instituto Nacional de Salud. Profesor Asociado Facultad de Medicina, Universidad Nacional - Bogotá.

** Docente Sección de Obstetricia y Ginecología, Facultad de Medicina - Universidad Nacional - Bogotá.

*** Bióloga, Unidad de Inmunología Clínica, Grupo Microbiología e Inmunología - Instituto Nacional de Salud.

**** Bacterióloga, Unidad de Inmunopatología, Grupo de Microbiología e Inmunología. Instituto Nacional de Salud.

***** Residente Sección de Obstetricia y Ginecología - Facultad de Medicina - Universidad Nacional - Bogotá.

El papel que los anticuerpos antiespermatozoide puedan jugar en la infertilidad humana ha sido motivo de múltiples estudios y a la vez de controversia. (9-10).

Siendo la infertilidad un problema que afecta a un porcentaje considerable de parejas y conociéndose que entre los múltiples factores de causalidad están los de tipo inmunológico, se justifica el estudio de estos aspectos y que se estandaricen y difundan las técnicas que permitan descubrir los factores inmunitarios implicados en ellos.

En nuestro medio no existen estudios al respecto, ni experimentales ni aplicados, y por consiguiente se desconoce si los factores inmunitarios juegan algún papel, y de qué magnitud, en el problema de la infertilidad conyugal. Este trabajo pretende abrir el tema para las investigaciones que deben seguirse en la materia, las que sin duda aportarán beneficios, tanto en el aspecto académico como en el práctico.

MATERIALES Y METODOS

La población humana en observación se conformó con las parejas de cónyuges que consultaron por infertilidad, de noviembre de 1977 a febrero de 1979, a la Unidad de Esterilidad del Hospital Materno Infantil de Bogotá; el grupo control, con parejas de cónyuges en que la esposa asistía a la consulta prenatal de la misma entidad.

Los casos de infertilidad se consideraron como primarios cuando la cónyuge no tenía antecedentes de uno o más embarazos, sin importar la resultante de ellos. En la mujer se averiguaron los antecedentes gineco-obstétricos, más los patológicos de esta índole y generales, se hicieron exámenes clínicos y paraclínicos para determinar su situación gineco-obstétrica y se tomaron muestras de sangre para la determinación de anticuerpos antiespermatozoide. Del varón se tomaron además de sangre, muestras de semen para determinar la calidad de los espermatozoides y para obtener el antígeno requerido para las pruebas antígeno-anticuerpo.

Para la determinación de anticuerpos anti-espermatozoide se empleó la técnica de

macroaglutinación, según Kibrick (11) con sueros inactivados por calentamiento a 56°C. durante 30 minutos y en diluciones dobles progresivas. Luego de la incubación adecuada, las pruebas se leyeron por aglutinación macroscópica visible, dando como título final la dilución última del suero en la cual este fenómeno fuera aparente (Fig. 1 y 2).

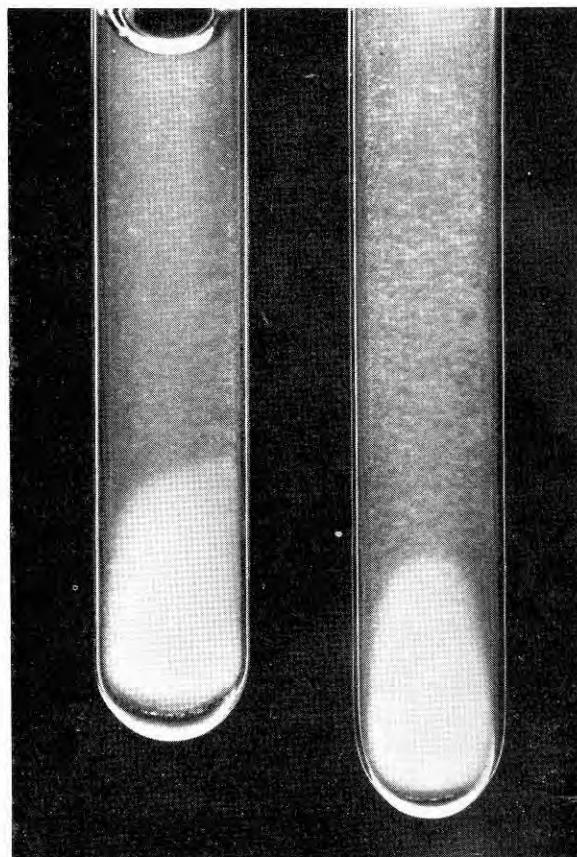


Figura 1. Fotografía que muestra una prueba de macroaglutinación negativa para anticuerpos anti-espermatozoide según la técnica de Kibrick.

Para estimar las cualidades generales de los espermatozoides y la posible causalidad que éstas tengan en el fenómeno de la producción de anticuerpos-antiespermatozoide en las cónyuges, se calcularon los valores promedios de los porcentajes obtenidos, por caso, dentro de los parámetros escogidos. En la normalidad del espermato-

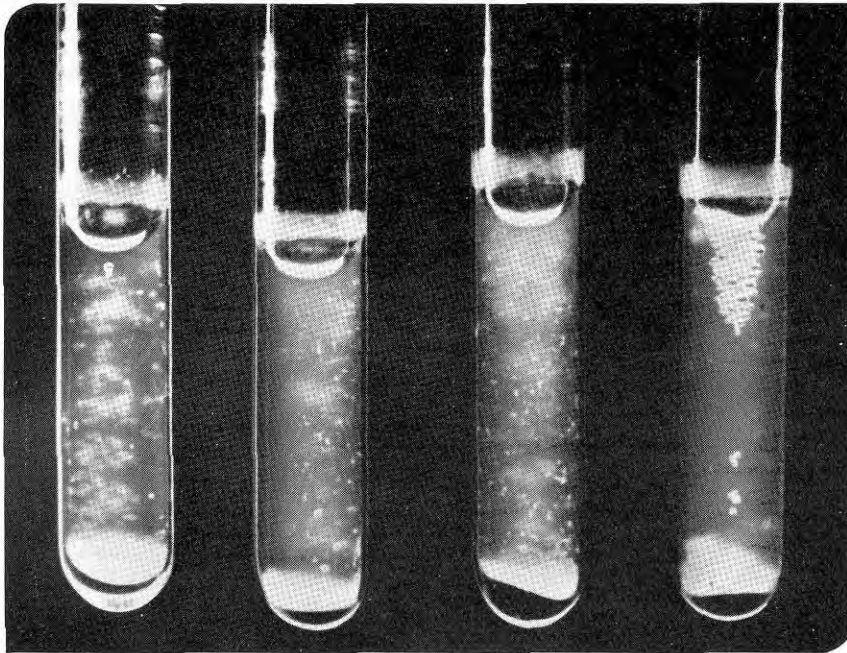


Figura 2. Fotografía que muestra una prueba de macroaglutinación positiva para anticuerpos antiespermatozoide según la técnica de Kibrick. El título para el suero de la prueba que muestra la foto fue de 1:8, el tubo final es negativo.

zoide se consideraron sus características estructurales y de actividad en el momento de recolectar el semen; se denominó normospermia a la concentración de 80×10^6 espermatozoides/ml de sémen y vitalidad al estado de actividad del espermatozoide una hora después de recolectado el semen.

Con el fin de buscar la relación que pueda tener el fenómeno de la producción de anticuerpos antiespermatozoide en la cónyuge con sus antecedentes patológicos gineco-obstétricos, se tomaron en consideración los diagnósticos hechos en el momento del estudio o que figuraban como antecedentes en su historial.

RESULTADOS:

De 70 parejas maritales que consultaron a la Unidad de Esterilidad durante el lapso de tiempo anotado, se descartaron 18 para el estudio, por razones de azospermia o de baja motilidad de los espermatozoides en el varón (30%) o por abandono de las parejas en el cumplimiento de todas las pruebas de examen.

El grupo control se limitó al 50% del tamaño del grupo en estudio y se constituyó siguiendo el orden de llegada de las gestantes a la consulta prenatal y según aceptación de la pareja para someterse a los exámenes propuestos.

De las 52 parejas estudiadas, 33 (63,6%) consultaron por infertilidad primaria y 19 (36,5%) por infertilidad secundaria. El promedio de años de infertilidad corridos hasta el momento del estudio fue de 5,5 y 5,1 años, respectivamente. La edad promedio de la cónyuge fue de 28 años para el grupo de infertilidad primaria y de 30 para el de infertilidad secundaria.

La Tabla No. 1 permite observar muy claramente que hay una amplia y significativa diferencia, ($D/G = 3,8$), entre la positividad para anticuerpos antiespermatozoide en los sueros de las cónyuges consultantes por infertilidad (46,1%) y en los de las cónyuges gestantes (3,8%). El título de dilución para el único suero positivo en el grupo control, ocurrido en una primigestante, de 23 años de edad y con 28 semanas de gestación, fue de

1:16, en tanto que los títulos para el grupo consultante por esterilidad fueron de 1:32 en 9 casos 1:64 en 7 y 1:128 en los 8 restantes.

En la Tabla No. 2, donde se presenta la distribución de los casos de acuerdo con el dato de positividad para anticuerpos antiespermatozoide en los sueros de las cónyuges, según que la infertilidad fuera primaria o secundaria, se hace aparente que el fenómeno se encontró en el 46,1% de las cónyuges y con mayor frecuencia en el grupo de infertilidad primaria (51.5%) que en el de secundaria (36,8%).

TABLA Nº 1. Distribución de Parejas Maritales, por Positividad de Anticuerpos-antiespermatozoide en el Suero de las Cónyuges, según grupos de: Consultantes por Infertilidad y Consultantes por Gestación.

GRUPOS	ANTICUERPOS EN SUERO				TOTALES
	POSITIVIDAD		NEGATIVIDAD		
	CASOS	%	CASOS	%	
Casos de Esterilidad	24	46,1	28	53,9	52
Casos de Gestación	1	3,8	25	96,2	26
TOTALES	25	32,1	53	67,9	78

TABLA Nº 2. Distribución de Parejas Maritales Consultantes por Infertilidad, por Positividad de Anticuerpos-antiespermatozoide en el Suero de las Cónyuges, según que la Esterilidad fuera Primaria o Secundaria.

TIPO DE ESTERILIDAD	ANTICUERPOS EN SUERO				TOTALES
	POSITIVIDAD		NEGATIVIDAD		
	CASOS	%	CASOS	%	
Primaria	17	51,5	16	48,5	33
Secundaria	7	36,8	12	63,2	19
TOTALES	24	46,1	28	53,9	52

En el Cuadro No. 1 se presentan las observaciones hechas sobre la población consultante por infertilidad distribuída en dos grupos, según que en el suero de las cónyuges se hubieran encontrado o no anticuerpos-antiespermatozoide y la calidad de los espermatozoides del cónyuge; las diferencias estadísticas encontradas no tienen ninguna significación.

CUADRO Nº 1. Cualidades de los Espermatozoides del Varón en la Población Consultante por Infertilidad, según - que en los Sueros de las Cónyuges se encontraran o nó Anticuerpos-antiespermatozoide.

CUALIDADES DE LOS ESPERMATOZOIDES	SUEROS CON ANTICUERPOS	SUEROS SIN ANTICUERPOS
Espermatozoides Normales \bar{x}	83 %	87 %
Concentración Normospermica \bar{x}	75 %	71 %
Vitalidad después de 1 hora X	57 %	48 %

Las diferentes variedades de patología gineco-obstétrica, incluyendo aquellas que se agrupan bajo el rubro *otros*, que corresponden a disfunción ovárica, no guardan relación con una posible causalidad en el fenómeno de infertilidad por anticuerpos; así, por ejemplo, en la Tabla No. 3 se aprecia un alto porcentaje (75%) de positividad para anticuerpos en el grupo de las cónyuges sin antecedentes comparado frente al grupo con patología cobijada bajo el rubro *otros*, en el cual la positividad es solo de 56,2% y esa diferencia es todavía más notoria frente al grupo con obstrucción tubárica cuya positividad solo es del 32.1%. Sin embargo, debido a la reducida magnitud de los grupos, solo la diferencia de positividad de anticuerpos entre el grupo sin antecedentes y aquel con antecedentes alcanza significación estadística ($Z = 2, 26$, para $p = 0.05$).

TABLA Nº 3. Distribución de las Cónyuges de Parejas Maritales Consultantes por Infertilidad, por Positividad de Anticuerpos-antiespermatozoide en el Suero y según antecedentes Patológicos Gineco-obstétricos.

ANTECEDENTES GINECO-OBSTETRICOS	ANTICUERPOS EN SUERO				TOTALES
	POSITIVIDAD		NEGATIVIDAD		
	CASOS	%	CASOS	%	
Obstrucción tubárica	9	32,1	19	67,9	28
Otros	9	56,2	7	43,8	16
Sin Antecedentes	6	75,0	2	25,0	8
TOTALES	24	46,1	28	53,9	52

En la Tabla No. 4 se puede ver la distribución de casos positivos para anticuerpos antiespermatozoide relacionados

ANTICUERPOS ANTIESPERMATOZOIDE EN LA INFERTILIDAD

con los antecedentes gineco-obstétricos, tanto para la infertilidad primaria como secundaria, las diferencias observadas no tienen significación estadística.

En todos los casos de infertilidad en que el suero de la cónyuge fue negativo para anticuerpos antiespermatozoide, el suero del varón también fue negativo. De los 24 casos de positividad femenina se encontró en 12 de ellos, (50%) positividad a anticuerpos antiespermatozoide en el varón cónyuge; sus títulos siempre fueron menores (Tabla 5), sin sobrepasar la dilución de 1:16 y con el modo en la dilución 1:8; se observa una ligera tendencia a la relación directa entre los títulos de los cónyuges que, sin embargo, por el tamaño de los grupos, no resiste análisis estadístico.

TABLA Nº 4. Distribución de las Cónyuges Positivas para Anticuerpos-antiespermatozoide en Parejas Maritales Consultantes por Infertilidad, por antecedentes Patológicos Gineco-obstétricos y según tipo de Esterilidad.

TIPO DE ESTERILIDAD	ANTECEDENTES PATOLOGICOS GINECO-OBSTETRICOS						TOTAL
	OBSTRUCCION TUBARICA		OTROS		SIN ANTECEDENTES		
	CASOS	%	CASOS	%	CASOS	%	
Primaria	5	29,4	6	35,3	6	35,3	17
Secundaria	4	57,1	3	42,9	-	-	7
TOTALES	9	37,5	9	37,5	6	25,0	24

DISCUSION

Dentro del vasto y complejo estudio clínico de la infertilidad humana, es aparente que a los mecanismos inmunológicos les cabe cierta responsabilidad, (12). Sin embargo, por lo informado en la literatura universal y por la experiencia obtenida con el presente trabajo sólo un reducido número de casos de infertilidad puede tener como explicación un mecanismo inmunológico. Por tanto, a este estudio deben llegar las parejas cuando todas las otras posibles causas han sido estudiadas y excluidas (13-18). En nuestro estudio se destaca que el mecanismo inmunológico, cuando opera, implica fundamen-

talmente a la mujer, ya que de las 24 parejas estudiadas, todas las mujeres fueron positivas, con título de 1:16 y más; solo 12 hombres tuvieron título igual o más bajo de 1:16 como lo muestra la tabla No. 5. Es más claro que sea en la mujer ya que para ella el complejo antigénico espermatozoide es frecuentemente extraño; la penetración a través del tracto genital de estímulos antigénicos está probada, pudiendo encontrarse una respuesta de tipo sistémico o local para muchos microorganismos; por tanto, algunos factores predisponentes a la inmunización pueden ser las lesiones del tipo cervicitis u otro tipo de patología que coadyuve a abrir puertas de entrada en la mucosa genital(8).

TABLA Nº 5. Distribución de los Casos de Infertilidad, con positividad a Anticuerpos-antiespermatozoide en la cónyuge, por Título de Positividad en el Varón y según Título en la Mujer.

TITULOS EN LA MUJER	TITULOS EN EL VARON				TOTAL
	NEGATIVOS	1:4	1:8	1:16	
1:32	6	1	1	1	9
1:64	3	1	2	1	7
1:128	3	-	4	1	8
TOTAL	12	2	7	3	24
%	50,0	8,3	29,2	12,5	

En el presente trabajo, esta patología concomitante se encontró en 18 de las pacientes estudiadas. El papel que en el hombre pueden tener los anticuerpos antiespermatozoide ha sido muy controvertido (19-25), es menos claro en el trabajo aquí discutido ya que solo 12 hombres presentaron estos anticuerpos y a títulos bajos cuando sus cónyuges los tenían también altos. Por otra parte no se encontró dentro de la población masculina estudiada relación alguna con la calidad del espermatozoide de acuerdo al espermograma, hecho también ya informado por otros autores, (26-27). Es evidente en el presente estudio que el grupo control no presenta anticuerpos ni a títulos bajos; solamente una paciente los presentó a título alto, pero no sabemos, por no haber seguimiento posterior a este hallazgo, qué haya pasado con dicha paciente.

Aunque el objeto de este trabajo no contemplaba posibles conductas terapéuticas, un grupo de pacientes fue tratado mediante la recomendación de relaciones sexuales con condón y la titulación periódica de anticuerpos hasta cuando ocurriera una disminución por debajo de 1:16. Los resultados son ampliamente satisfactorios y serán motivo de una publicación separada. Ninguna pareja fue tratada con corticosteroides, procedimiento con el cual algunos autores han demostrado éxitos, (28).

Compartimos el criterio que la macroaglutinación en gelatina propuesta por Kirbick (11), es suficiente herramienta para la investigación de estos anticuerpos, (29-30); estudios recientes comparativos con un procedimiento experimental de radioinmunoensayo así lo confirman (31).

No compartimos, sin embargo, el criterio de algunos autores (32), quienes dan como positiva y con un gran valor esta prueba con títulos de 1:4. Nuestro criterio es más conservador, considerándolo como positiva solamente cuando el título es igual o mayor que 1:16. Consideramos que este estudio debe ser hecho a la pareja en cuestión y siempre con espermatozoides homólogos, ya que no sabemos cuál pueda ser el comportamiento cuando se usan espermatozoides de donantes.

SUMMARY

52 infertile couples were studied by means of the Kibrick macro-agglutination test for circulating anti-spermatozoa antibodies. 33 of them consulted for primary infertility (63.6%) and 19 (36.5%) for secondary infertility, 46.1% of the females had antibodies against spermatozoa with titers ranging from 1:16 to 1:128; only 3.8% from the control group had such antibodies. The frequency of circulating antibodies was higher for the group of primary infertility (51.5%) than for the group of secondary infertility (36.8%). Only 12 men from the 52 couples studied had circulating antispermatozoa antibodies with titers equal or less than 1:16; no relation was found between these antibodies and the spermatogram. No

significant relation was found between gynecological and obstetric antecedents and circulating anti-spermatozoa antibodies.

AGRADECIMIENTOS

Deseamos expresar nuestros agradecimientos al Dr. Alvaro Aguilera Ballesteros, Jefe de la Oficina de Epidemiología del INS por su valiosa colaboración en el análisis estadístico y tabulación de resultados.

BIBLIOGRAFIA

1. Rumke PH, Heckman A. Auto and iso-immunity to sperm in infertility. *Clin Endocrinol Metabol.* 1975; 4: 473.
2. Behrman SJ. Immunologic aspects of Infertility. *Int. J. Fertil.* 1961; 6: 349.
3. Bradley BA, Festenstein H. Cellular typing. *Br. Med. Bull.* 1978; 34: 223.
4. Chattopadhyay U. Immunological Induction of spermatogenesis. *J. Steroid. Biochem.* 1979; 11: 687.
5. Jones WR, Ing RMY, Hobbin ER. Approaches and perspectives in the development of anti-sperm immunity as a contraceptive principle. Symposium on Immunology of Reproduction Development of Vaccines for Fertility Regulation 1976. Pag. 17. Scriptor Copenhagen.
6. Hendry WF, Morgan H, Stedronska J, Scammell G, Chamberlain GV. The clinical significance of antisperm antibodies in male subfertility: crossed hospitality testing and prednisolone treatment. In: Cohen J, Hendry WF, ed. Spermatozoa, antibodies and Infertility. Oxford, Blackwell 1978; pag 129-37.
7. Burnet M. The clonal selection theory of acquired immunity. Cambridge University Press 1959.
8. Cinader B, de Weck A. ed. Immunological Response of the Female Reproductive Tract. WHO Workshop Geneva 1975. Scriptor, Copenhagen 1976.
9. Jones WR. The investigation of immunological infertility. *Med. J. Aust.* 1979; 25: 188.
10. Mumford DM. Immunity and male infertility. *Invest. Urol.* 1979; 16: 255.
11. Kibrick S, Belding DL, Merrill B. Methods for the detection of antibodies against mammalian spermatozoa. II A gelatin agglutination test. *Fertil. Steril.* 1952; 3: 430.
12. Boettcher B, Hjort T, Rumke P, Shulman S, Vyazov OE. Auto and Iso-antibodies to antigens of the human reproductive system. *Lancet.* 1977; 1: (8024): 1228.

ANTICUERPOS ANTIESPERMATOZOIDE EN LA INFERTILIDAD

13. Telang M, Reyniak J.V, Shulman S. Antibodies to spermatozoa. VIII. Correlation to sperm anti body activity with post-coital tests in infertile couples. *Int. J. Fertil.* 1978; 23: 200.
14. Harrison RF. Significance of sperm antibodies in human fertility. *Int. J. Fertil.* 1978; 23: 288.
15. Koskimies A.I. Sperm-agglutinating antibodies in infertility couples. *Arch. Androl.* 1979; 2:241
16. Kremer J, Jager S, Kuiken J. Treatment of infertility caused by antisperm antibodies. *Int. J. Fertil.* 1978; 23: 270.
17. Moghissi KS, Sacco AG, Borim K. Immunological Infertility. I. Cervical mucus antibodies and post-coital test. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1980; 136: 941.
18. Shulman S, Harlin B, Davis P, Reyniak JV. Immune infertility and new approaches to treatment. *Fertil-Steril.* 1978; 29: 309.
19. Hargrave TB, Haxton M, Whitelaw J, Elton R, Chishom GD. *Br. J. Urol.* 1980; 52: 566.
20. Marmar JL, Praiss DE, De Benedictis TJ. Functional role of spermagglutinating antibodies in men. *Fertil. Steril.* 1980; 34: 365.
21. Franken DR, Slabber CF. Sperm antibodies in men with oligozoospermia and azoospermia. *S. Afr. Med. J.* 1979; 29: 573.
22. Sullivan H, Quinlivan WL. Immunoglobulins in the semen of men with azoospermia, oligospermia, or self-agglutination of spermatozoa. *Fertil. Steril.* 1980; 34: 465.
23. Jequier AM, Crich JP. Gel agglutination test: its application to infertile men. *Arch. Androl.* 1980; 5: 205.
24. Vu-van H, Grimaud JA, Cognat M. Immunoglobulin deposits and testis tubular membrane pathology in human sterility. *Arch. Androl.* 1978; 1: 351.
25. Azim AA, Fayad S, Fattah AA, Habrib M. Immunologic studies of male infertility. *Fert. Steril.* 1978; 30: 426.
26. Kula K, Owczarczyk I, Reterski Z. Serum immunoglobulins IgG and IgM in the seminal plasma of men with normospermia, oligozoospermia, and azoospermia. *Arch. Androl.* 1979; 3: 37.
27. Schoenfeld C, Amelar RD, Dubin L. Sperm antibody testing in infertile men. *Arch. Androl.* 1978; 1: 111.
28. Hendry WF, Stedronska J, Hughes L, Cameron KM, Pugh RC. Steroid treatment of male subfertility caused by antisperm antibodies. *Lancet* 1979; 8: 2-498.
29. Hendry WF, Morgan H, Stedronska J. The clinical significance of antisperm antibodies in male sub-fertility. *Br. J. Urol.* 1977; 49: 757.
30. Girgis SM, Ekiadios EM, Iskander RM, Ghishn FK. Serum sperm antibodies in cases of azoospermia: Comparative diagnostic value of separate and combined, agglutination, immobilization and cytotoxic serological tests. *Andrologia.* 1979; 11: 417.
31. Haas GG, Cines DD, Schreiber AD. Immunologic infertility; identification of patients with antisperm antibody. *New Engl. J. Med.*, 1980; 303: 722.
32. Shulman S. Human sperm antibodies and their detection. In: *Manual of Clinical Immunology* pag. 710-713 Edit. Rose NR, Friedman F. American Society For Microbiology Washington 1976.