

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA

Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo

UNIDAD ACADÉMICA DE POSGRADO

Maestría en Diagnóstico de Laboratorio Clínico y Molecular

**PREVALENCIA Y GENOTIPOS DEL VIRUS DEL PAPILOMA
HUMANO EN SEMEN DE HOMBRES INFÉRTILES Y SU IMPACTO EN
LA CALIDAD SEMINAL: UNA REVISIÓN SISTEMÁTICA 2013 - 2023
(CUENCA, ECUADOR)**

**TRABAJO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL TÍTULO
DE MAGISTER EN DIAGNÓSTICO DE LABORATORIO CLÍNICO Y
MOLECULAR**

AUTOR: BQF. ANDREA ALEXANDRA CABRERA ANDRADE, MGT.

DIRECTOR: DRA. VIVIAN ALEJANDRA NEIRA MOLIDA, PhD.

CUENCA - ECUADOR

2025

DIOS, PATRIA, CULTURA Y DESARROLLO

Certificación de Asesores

Se certifica que:

El informe de investigación “Prevalencia y genotipos del virus del papiloma humano en semen de hombres infértiles y su impacto en la calidad seminal: una revisión sistemática 2013 – 2023 (Cuenca, Ecuador)”, de autoría de la Señora Bqf. Andrea Alexandra Cabrera Andrade, Mgt., CC: 0104837364, ecuatoriana, previo a la obtención del Título de Cuarto Nivel o Posgrado correspondiente a Magister en Diagnóstico de Laboratorio Clínico y Molecular, cumple con la caracterización y estructura (parte protocolaria y parte expositiva) y se sujeta a la normativa pertinente exigida por el Consejo de Educación Superior, CES y la Universidad Católica de Cuenca, en consecuencia, se autoriza su presentación para los trámites pertinentes.

Santa Ana de los Cuatro Ríos de Cuenca
Marzo, 2025.

Vivian Alejandra Neira Molina
Asesora Científica

Certificación de Autoría

Certifico que:

“Prevalencia y genotipos del virus del papiloma humano en semen de hombres infértiles y su impacto en la calidad seminal: una revisión sistemática 2013-2023 (Cuenca, Ecuador)” es el tema del informe final de investigación de mi AUTORÍA, previo a la obtención del Título de Cuarto Nivel o Posgrado correspondiente a Magister en Diagnóstico de Laboratorio Clínico y Molecular, por lo que, asumí su originalidad y el uso de fuentes de terceros registrados según las normas Vancouver vigentes.

Santa Ana de los Cuatro Ríos de Cuenca
Marzo, 2025.

Bqf. Andrea Cabrera Andrade, Mgt
CC: 0104837364

Agradecimiento

A Dios, fuente de fortaleza, guía y sabiduría, quien ha iluminado mi camino durante todo este proceso. Su presencia en mi vida, me ha brindado la claridad y el valor para alcanzar esta meta.

A mi familia, mi mayor tesoro: a mi esposo, Milton Barragán Landy, por ser mi pilar, mi compañero incondicional; a mis hijos, Mia, Isaac y Ezequiel, quienes son mi fortaleza e inspiración, mi mayor motivo para seguir adelante; a mis padres cuyo amor y enseñanzas me han inculcándo el valor de la superación con la premisa de “no mirar atrás, sino siempre adelante”, y a mis hermanos, que siempre me han dado su apoyo incondicional.

A mis amigos que, con generosidad y cariño han estado siempre presentes en este recorrido. En especial a mi mejor amiga Mónica Narváez, por su constante apoyo y aliento. A la Dra. Alejandra Neira, PhD, mi tutora, por compartir su conocimiento por su guía excepcional y por motivarme a superar mis propios límites.

A la Universidad Católica de Cuenca, por brindarme la oportunidad de cursar este cuarto nivel en el área de Biología Molecular, un campo que me apasiona profundamente y que me inspira a seguir aprendiendo y contribuyendo desde mi conocimiento.

Andrea Alexandra Cabrera Andrade

Dedicatoria

A mi familia, a mi amado esposo Milton, a mis hijos, Mia, Isaac y Ezequiel, quienes llenan mis días de alegría y son la mayor fuente de inspiración para superar cada desafío. Gracias por su paciencia, amor y por ser mi motivo para seguir creciendo.

A mis padres, por su compañía constante, su amor incondicional y su apoyo en cada paso de este recorrido. Ustedes son mi ejemplo de dedicación y fortaleza.

A la Dra. Alejandra Neira, por sus valiosas enseñanzas, su orientación y, sobre todo, por su amistad. Su apoyo y pasión por la ciencia han sido una motivación constante para sumergirme en este fascinante campo de estudio.

Andrea Alexandra Cabrera Andrade

Resumen

El virus del papiloma humano (VPH) es una de las enfermedades de transmisión sexual más comunes en todo el mundo. Si bien la mayoría de las investigaciones se han enfocado en su impacto en la salud femenina, la infección en hombres ha sido subestimada, a pesar de su implicación en la transmisión y su incremento en el desarrollo de cáncer de pene, anal y oral en esta población. Esta asociación podría ser una explicación de las causas de infertilidad idiopática diagnosticadas en esta población, limitando así la capacidad reproductiva en los hombres.

Este estudio tuvo como propósito identificar la prevalencia de VPH en muestras seminales de hombres y evaluar su relación con la calidad espermática. Para ello, se llevó a cabo una revisión sistemática de la literatura mediante una búsqueda exhaustiva de información en bases de datos como PubMed, Scielo, ScienceDirect, SCOPUS en el periodo 2013 al 2023 sin restricción de idioma, de los cuales se obtuvieron 27 estudios.

Los resultados mostraron una prevalencia global de infección por VPH en el semen del 24,5%, infecciones múltiples por diferentes genotipos de VPH 13,4%, VPH-AR 14,3%, y para VPH-BR 9,2%, siendo más frecuente las infecciones por VPH-AR. En cuanto a la calidad seminal, no se encontró una relación significativa entre la infección por VPH y la calidad seminal en los dos grupos analizados (VPH+ y VPH-) en cuanto a los parámetros concentración, motilidad total, motilidad progresiva, viabilidad, y fragmentación del ADN espermático, sin embargo se aconseja realizar estudios donde se relacione la infección por VPH-AR con la calidad seminal, asociar además la carga viral y excluir coinfecciones con otros microorganismos, para tener una visión clara de su impacto dentro de la salud reproductiva. Ya que 15/23 estudios encontraron relación con la disminución de la calidad seminal comprometiendo la capacidad reproductiva masculina.

Palabras clave: prevalencia, VPH, virus del papiloma humano, fertilidad, infertilidad, genotipos de VPH, espermatozoides, semen.

Abstract

Human papillomavirus (HPV) is one of the most common sexually transmitted diseases worldwide. While most research has focused on its impact on women's health, infection in men has been underestimated, despite its involvement in transmission and its increased risk of penile, anal, and oral cancer in this population. This association could explain the causes of idiopathic infertility diagnosed in this population, thus limiting men's reproductive capacity.

This study aimed to identify the prevalence of HPV in male semen samples and evaluate its relationship with sperm quality. To this end, a systematic review of the literature was conducted through an exhaustive search of information in databases such as PubMed, Scielo, ScienceDirect, and SCOPUS from 2013 to 2023 without language restrictions, from which 27 studies were obtained.

The results showed an overall prevalence of HPV infection in semen of 24.5%, multiple infections by different HPV genotypes 13.4%, HR-HPV 14.3%, and for RB-HPV 9.2%, with HR-HPV infections being more frequent. Regarding semen quality, no significant relationship was found between HPV infection and semen quality in the two groups analyzed (HPV+ and HPV-) regarding the parameters concentration, total motility, progressive motility, viability, and sperm DNA fragmentation, however, it is advisable to conduct studies that relate HR-HPV infection with semen quality, also associating viral load and excluding coinfections with other microorganisms, in order to have a clear view of its impact on reproductive health. Since 15/23 studies found a relationship with the decrease in semen quality compromising male reproductive capacity.

Keywords: prevalence, HPV, human papillomavirus, fertility, infertility, HPV genotypes, sperm, semen.

Índice

Resumen	VI
Abstract	VII
1. Capítulo 1	1
1.1. Introducción	1
1.1.1. Antecedentes y justificación	1
1.2. Estado del arte	3
1.2.1. Generalidades del virus del papiloma humano (VPH).....	3
1.2.2. Diagnóstico de la infección por VPH en hombres	4
1.2.3. Fertilidad masculina	8
1.2.4. Infección por VPH e infertilidad	9
1.2.5. Parámetros seminales según la OMS	12
1.2.6. Tratamiento y vacunación	14
2. Capítulo 2.	15
2.1. Metodología	15
2.1.1. Diseño.....	15
2.1.2. Protocolo y herramientas	15
2.1.3. Estrategia de búsqueda	15
2.2. Criterios de inclusión y exclusión	16
2.3. Extracción de datos	17
2.4. Análisis de los datos	17
3. Capítulo 3.	18
3.1. Resultados	18
3.1.1. Descripción de los resultados de la búsqueda	18
3.2. Prevalencia de VPH en hombres infértiles	20
3.3. Genotipos de VPH en hombres infértiles	25
3.4. Relación entre la infección por VPH y calidad seminal	27
3.5. Genotipos de VPH y su relación con la calidad seminal	32
4. Capítulo 4.	34
4.1. Análisis y discusión	34
4.1.1. Prevalencia del VPH en Hombres Infértiles	35
4.1.2. Relación entre el VPH y la calidad seminal.....	37
5. Capítulo 5.	40
5.1. Conclusiones	40
6. Referencias	41
7. Anexos	50

1. Capítulo 1

1.1. Introducción

1.1.1. Antecedentes y justificación

El virus del papiloma humano (VPH, por sus siglas en español; HPV, en inglés) representa la infección de transmisión sexual de origen viral más frecuente a nivel mundial. Hasta la fecha, se han identificado alrededor de 200 genotipos de VPH, clasificados según su capacidad oncogénica en genotipos de alto riesgo y bajo riesgo (1). Los genotipos de alto riesgo están relacionados con varios tipos de cáncer en mujeres y hombres, mientras que los de bajo riesgo suelen causar lesiones benignas como verrugas y, en general, son eliminados por el sistema inmunológico del huésped tras meses o años (2,3).

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS) el 95% de los casos de cáncer cervicouterino están asociados con la infección por VPH. En 2022, esta enfermedad provocó al menos 660.000 nuevos casos y 350.000 muertes en mujeres a nivel mundial (1). Además, el VPH representa el 8,6% de los cánceres femeninos y el 0,8% en hombres (3). En Ecuador en el año 2014 se incluyó la vacunación contra el VPH para niñas de 9 a 11 años en el programa ampliado de inmunizaciones (PAI) con el propósito de disminuir la tasa de prevalencia del cáncer cervicouterino, ya que en el año 2013, el Registro Nacional de Tumores de Solca Quito reportó una incidencia de 15,8 casos por cada 100.000 habitantes.(4).

Por tal motivo, la mayoría de países han establecido programas de prevención e investigación en torno al VPH en mujeres, subestimando el rol que el hombre cumple en la infección desde su transmisión de carácter asintomático hasta el desarrollo de neoplasias malignas siendo los más frecuentes en esta población cáncer de pené, vejiga, ano y orofaríngeo (5).

Un metaanálisis publicado en 2018 indicó que la prevalencia global de la infección por VPH en hombres alcanzó el 49%, de los cuales el 35% presentó genotipos de alto riesgo principalmente los tipos 16 y 18 (5). Otro estudio realizado en Colombia en el año 2011, determinó que la prevalencia fluctúa dependiendo de la población

masculina analizada, siendo del 80,1% en jóvenes universitarios y del 84,1% en homosexuales. Este estudio también determinó una prevalencia global del 37,7% en hombres, en donde el 36,5% fue de genotipos oncogénicos (16, 18, 31, 39, 51, 52, 53, 56, 58, 59, 66 y 68) y el 33,8% de genotipos no oncogénicos, entre los que se destacan los tipos 6, 11, 42 y 84 (6). Estos resultados son consistentes con el metaanálisis de 2018.

La infertilidad es un problema en la salud reproductiva que impacta a la población adulta, se estima que alrededor del 17,5% enfrenta dificultades para concebir, afectado de manera equitativa tanto a hombres como a mujeres (7,8). En los hombres se ha asociado con factores como el estilo de vida, trastornos endocrinos, exposiciones ambientales e infecciones (2,9). Investigaciones recientes han vinculado la infección por VPH con alteraciones en la calidad seminal y un aumento en la fragmentación del ADN espermático. Esto podría explicar la mayor prevalencia de VPH en hombres que acuden a clínicas de fertilidad que va desde el 2 al 31% (2). Asimismo, la presencia del VPH en ambos miembros de la pareja durante los procedimientos de reproducción asistida se le han asociado con una reducción en las tasas de fecundación y embarazo clínico, dificultando el éxito de estas técnicas (2).

Hasta la fecha, las revisiones disponibles sobre la infección por el virus del papiloma humano (VPH) en hombres no han abordado aspectos clave como la población específica, tipo de muestra, métodos de detección empleados y comparación de parámetros seminales en hombres con y sin infección. Este sesgo podría limitar la interpretación de los hallazgos disponibles y dificultar el análisis del impacto del VPH en la fertilidad masculina. En este contexto, la presente revisión sistemática de literatura tiene como propósito determinar la prevalencia y los genotipos del VPH en muestras de semen de hombres infértiles, así como evaluar su posible relación con la calidad seminal, considerando parámetros como la concentración, morfología, motilidad espermática, viabilidad y fragmentación del ADN espermático. Además, el análisis de la prevalencia del VPH en diferentes países en esta población proporcionará datos importantes para fundamentar estrategias de salud pública para la prevención y detección temprana del VPH en hombres, así como mitigar el impacto del VPH en la fertilidad masculina.

1.2. Estado del arte

1.2.1. Generalidades del virus del papiloma humano (VPH)

El virus del papiloma humano (VPH) es un virus pequeño con un diámetro aproximado de 50 nanómetros (nm) cuyo material genético se encuentra en una doble cadena de ADN de forma circular de aproximadamente 8.000 pares de bases (pb), que comprende 8 genes; 6 genes que codifican proteínas tempranas (E) cuya función están relacionadas con la replicación viral, regulación de expresión de genes y la transformación neoplasia; y 2 genes responsables de producción de las proteínas tardías (L) que forman parte de la estructura icosaédrica donde está contenido el material genético (10).

El VPH se transmite sexualmente por las vías vaginal, anal u oral y cuenta con más de 229 tipos virales donde 118 tipos han sido aislados y secuenciados (11–13) La infección por el VPH es muy frecuente, se ha considerado que el 80% de la población sexualmente activa sea hombre o mujer podrían estar en contacto con el virus en algún momento de su vida, estas infecciones son eliminadas por el sistema inmunológico en un lapso de 2 años y un 10-15% la infección puede persistir siendo los responsables del desarrollo de verrugas genitales, condilomas, y cáncer. Los tipos de cáncer que se les ha asociado con mayor frecuencia son de cuello uterino, vagina, vulva, ano, pene y oro faríngeo (5,14).

De acuerdo a su afinidad por un tejido específico el VPH se clasifica en cutaneotróficos que ocasionan verrugas cutáneas y plantares, y mucosotróficos que causan daño a las mucosas ano-genitales y aerodigestiva (15). De acuerdo a su patología oncológica se clasifica en alto riesgo o VPH-AR que incluyen los tipos 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58 y 59; de riesgo intermedio VPH-RI que se encuentra 26, 53, 66, 67, 68, 69, 70, 73, 82 que tienen una probabilidad o posibilidad de ser cancerígenos y finalmente de riesgo bajo o VPH-BR no clasificable como cancerígeno, incluye 6, 11, 40, 42, 53, 54, y, 57 (16). Un estudio publicado en el año 2021 indico que el genotipo más común en hombres y mujeres es el VPH 6 (30,15% y 30,43%), seguido del VPH 16 (18,76% y 20,65%) y el VPH 11 (14,61 y 15,6%) en pacientes entre 17 a 89 años

(17). Además, otro estudio público que 1 de cada 3 hombres está infectado con algún tipo de VPH genital y que 1 de cada 5 hombres están infectados por al menos uno de riesgo alto (18).

1.2.2. Diagnóstico de la infección por VPH en hombres

Actualmente no se dispone de pruebas de rutina para el diagnóstico de VPH en hombres, en algunos casos, los médicos pueden empezar con la búsqueda de verrugas en la región genital, si hay sospecha, aplicar una solución de ácido acético que en contacto con la zona infectada se vuelve blanca por los cambios citológicos asociados por el VPH (19).

Otra prueba es la realización de una biopsia la cual se basa en identificar microscópicamente coilocitos, células epiteliales escamosas alteradas que presenta un agrandamiento perinuclear y un aumento de la densidad del citoplasma características de la infección por VPH (20). Además, el médico también puede solicitar a los hombres homosexuales y bisexuales un examen de Papanicolaou anal para valorar cambios celulares (19).

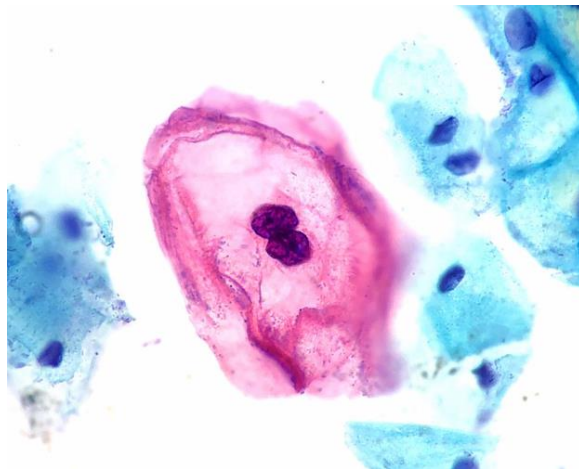


Gráfico 1. Imagen de un coilocito en una lesión precancerosa cervical. Fuente: Enciclopedia Wikipedia 2024 (21)

Debido a las características biológicas del virus del papiloma humano (VPH), su aislamiento en cultivos celulares convencionales no ha sido posible. Su ciclo de replicación depende estrictamente de la diferenciación celular del epitelio escamoso estratificado, ya que la infección inicia en las células basales del epitelio, donde el virus puede permanecer en estado latente. A medida que las células infectadas avanzan en su proceso de maduración hacia las capas superficiales, se activan los

mecanismos necesarios para la replicación viral y la producción de nuevas partículas infecciosas. Esta dependencia del estado de diferenciación celular hace que el VPH no pueda replicarse en sistemas de cultivo tradicionales (20).

Por otro lado, las pruebas inmunocitoquímicas que emplean el uso de anticuerpos policlonales hacia la proteína L1 del virus de VPH de alto riesgo han sido reemplazadas por técnicas moleculares debido a su baja sensibilidad y especificidad (20).

1.2.3. Técnicas moleculares

Las técnicas moleculares son las más utilizadas para el diagnóstico del VPH por su alta sensibilidad, algunas de ellas pueden discriminar entre sus distintos tipos y determinar su carga viral. Los resultados de estas técnicas son dependientes de varios factores los mismos que deben ser controlados para garantizar que sean precisos y reproducibles. Los factores que se aconseja controlar son: el tipo de muestra su adecuada recolección, conservación y transporte, para evitar la contaminación o degradación del material genético. Asimismo, la eficiencia en la extracción y purificación del ADN, el uso de reactivos validados y la correcta elección de la técnica molecular influyen directamente en la sensibilidad y especificidad del análisis asegurando un diagnóstico confiable y un monitoreo preciso de la infección por VPH (22).

La detección del virus del papiloma humano (VPH) en muestras biológicas se basa principalmente en la amplificación de su material genético a través de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR). Esta técnica tiene una alta sensibilidad y especificidad porque en la mayoría de los casos permite identificar el gen tardío L1 (gen que codifica la proteína de la cápside viral), y/o dos genes tempranos E6 y E7 (genes que incentivan una proliferación celular maligna), así como también detectar ARN mensajero, la PCR y pruebas de genotipificación avanzada se puede utilizar en una amplia variedad de muestras masculinas o femeninas. El fundamento de la técnica consiste en amplificar una secuencia de ADN específica generando un número elevado de copias (microgramos), los componentes principales para la reacción son: el ADN molde, la Taq polimerasa, cebadores específicos, nucleótidos (dNTPs) y sales que favorecen la actividad enzimática (23).

La PCR y pruebas de genotipificación avanzadas se inicia tras la mezcla de los componentes esenciales en un único tubo de reacción, seguido de la programación del termociclador (convencional o en tiempo real) según el protocolo específico de cada kit de reactivos. Este proceso consta de tres etapas fundamentales.

Desnaturalización: Se lleva a cabo a temperaturas entre 94 y 98 °C, dependiendo del contenido de guanina-citosina (GC) de la secuencia. En esta fase, el ADN de doble hebra se separa en dos hebras simples, lo que permite que cada una actúe como molde en los ciclos posteriores de amplificación (24).

Hibridación: Ocurre entre 50 y 60 °C, determinada por la estabilidad térmica de los cebadores (primers) diseñados. En esta etapa, los cebadores específicos se alinean en los extremos 3' de cada hebra molde. Existen dos tipos de cebadores: el cebador Forward (sentido) que se une a la hebra anti sentido (3'→5'), y el cebador Reverse (anti sentido) que se une a la hebra sentido (5'→3'). La correcta alineación de los cebadores es fundamental para garantizar la especificidad y eficiencia de la prueba (25).

Extensión o elongación: Se desarrolla a una temperatura de 72 °C, condición óptima para la función de la Taq polimerasa, enzima responsable de adicionar desoxinucleótidos trifosfato (dNTPs) desde el extremo 3' del cebador. Como consecuencia, se generan nuevas secuencias de ADN complementarias a las hebras molde, lo que permite la duplicación del material genético en cada ciclo de amplificación (25).

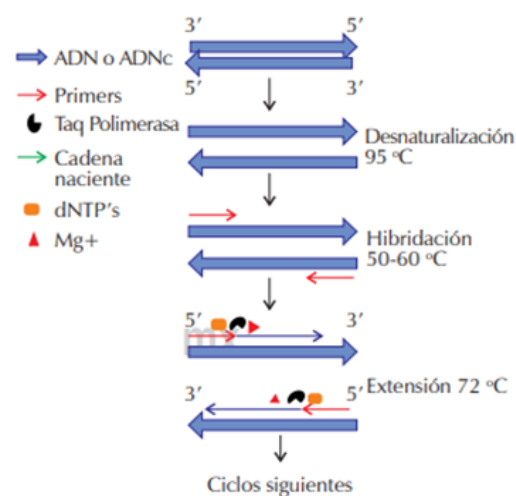


Gráfico 2. Esquema de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR). Fuente: Tamay de Dios L et al. 2013 (25).

La PCR puede realizarse de forma convencional o en tiempo real (qPCR), en la PCR convencional, la detección de los productos amplificados requiere electroforesis en gel de agarosa, con concentraciones entre 1-2%, dependiendo del tamaño de los fragmentos esperados. La visualización del ADN se realiza mediante colorantes intercalantes, como el bromuro de etidio o SYBR Safe, y se observa bajo luz ultravioleta. A diferencia de la PCR en tiempo real (qPCR) permite la cuantificación del ADN amplificado sin necesidad de electroforesis, gracias a la utilización de sondas fluorescentes o colorantes específicos, lo que mejora la sensibilidad y precisión del análisis.

En el diagnóstico de la infección por VPH la PCR es una herramienta esencial para determinar la presencia del ADN del virus en muestras biológicas, incluida la detección en semen de hombres infértiles. Sin embargo, la detección del ADN del VPH únicamente confirma la presencia del virus, sin proporcionar información sobre su actividad transcripcional ni su progresión clínica. Para ello, se emplean pruebas complementarias que detectan la expresión del ARNm de los genes E6 y E7, asociados a la transformación maligna de células infectadas. Estos biomarcadores permiten identificar lesiones precancerosas en el epitelio cervical, mejorando la evaluación del riesgo de progresión a cáncer y facilitando el manejo clínico de los pacientes (23).

Tabla 1. Técnicas moleculares más empleadas en la práctica clínica para el diagnóstico de VPH

Biomolécula	Nombre de la prueba	Compañía	Objetivo	Número de genotipos
<i>Pruebas sin especificar el tipo de VPH</i>				
ADN	Captura híbrida® 2 (hc2)	Qiagen (Digene)	Genoma completo del VPH	13
<i>Genotipado parcial</i>				
ADN	Prueba de VPH Cobas Cobas PCR multiplex tiempo real, producto 200 pb Control interno B-globina Límite de detección: >300-600 copias/ml	Roche	L1 (200pb)	14
ADN	Ensayo de VPH de alto riesgo en tiempo real	Abott Molecular	L1	14

Biomolécula	Nombre de la prueba	Compañía	Objetivo	Número de genotipos
ADN	Prueba de detección del virus del papiloma humano (VPH)	Becton, Dickinson y compañía	E6/E7	14
<i>Genotipado completo</i>				
ADN	Genotipado de VPH INNO-LiPA® Extra II Hibridación inversa Primers: SPF10	Fujirebio	L1	32
ADN	PapilloCheck PCR, etiquetado fluorescente, hibridación en chip Control interno: ADAT1 Límite de detección 50 copias/reacción - 300 copias/reacción	Bio-One de Greiner	E1 350 pb	18-24
ADN	LMNX genotipado PCR biotinilado GP5+/ 6 primers, RHA Control interno: fragmento de ADN humano localizado en el cromosoma 14 Límite de detección: 10-100 copias/reacción	Diassay	L1 (150pb)	14
ADN	Microarrays de microesferas líquidas para VPH LBMA Basado en el sistema de PCR MY09-MY11-HMB01 detección en el sistema LiquiChip (plataforma Luminex 100 Límite de detección 50 copias/ reacción	GeneFinder	L1	32
ADN	Reacción en cadena de la polimerasa de polimorfismo de longitud de fragmentos de restricción (PCR-RFLP). Amplificación de un fragmento del gen L1 utilizando iniciadores PGMY09/11 y posterior análisis RFLP de cuatro enzimas de restricción (Pst I, Hae III, Dde I y Rsa I)		L1	28
ADN	Secuenciación Electroforesis capilar, en donde tanto cebadores como terminadores están marcados con fluoróforos que permiten su detección	Applied Biosystems		449–458 nucleótidos.

Fuente: Bartosik et al. 2024 (23), modificada por los autores (23,26–29)

1.2.4. Fertilidad masculina

Se entiende por infertilidad como una patología que afecta al sistema reproductor

masculino o femenino ocasionando la incapacidad de lograr un embarazo después de 1 año o más de relaciones sexuales regulares sin protección. Esta situación genera en la pareja angustia, ansiedad, estigmatización y dificultades económicas dado que en muchos países las técnicas de reproducción no están incluidas en los programas de salud pública por lo que estos procedimientos son poco accesibles para muchas personas (30,31).

A nivel mundial el incremento de las tasas de infertilidad se ha convertido en un problema que afecta a todos los países (32). Según la OMS aproximadamente 1 de cada 6 personas presenta dificultades para concebir a nivel mundial (32,33). Ante esta realidad, los hombres contribuye cerca del 50% de todos los casos de infertilidad siendo las principales causas las anomalías urogenitales adquiridas o congénitas, trastornos endocrinos, exposición a toxinas ambientales, mutaciones genéticas, neoplasias, infecciones del tracto urogenital y causas idiopáticas (34).

1.2.5. Infección por VPH e infertilidad

La detección del ADN del VPH en el semen se debe a la presencia de viriones que pueden encontrarse libres en el plasma seminal, adheridos a los espermatozoides o en proceso de ser liberados por células epiteliales escamosas infectadas, dado que este tipo de muestra carece de células en división, su ciclo de diseminación es limitado, ya que las células diferenciadas tardan aproximadamente cuatro semanas en alcanzar la superficie epitelial y descamarse, restringiendo así la propagación viral (34).

Un estudio que evaluó el aclaramiento de la infección por VPH en ciclos consecutivos de inseminación intrauterina (IIU) empleando diversas técnicas de selección espermática, incluyendo gradientes de densidad, Swim-Up y lavado seminal. A partir de estos procedimientos, se obtuvieron diferentes fracciones espermáticas: plasma seminal, Swim-Up, pellet/espermatozoides móviles y gradientes superior e inferior (ver Gráfico 3). El análisis mediante PCR mostró inicialmente la presencia de viriones en el plasma seminal, mientras que las fracciones Swim-Up y pellet resultaron negativas. Posteriormente, se observó una fase de eclipse, en la que no se detectó ADN viral en ninguna fracción, seguida de la reaparición del virus en la fracción Swim-Up y,

finalmente, en el pellet espermático. Con base en estos hallazgos, se determinó que el tiempo promedio para la eliminación del virus variaba según la fracción en la que se detectó inicialmente: 45 días cuando estaba presente en el plasma seminal, 39 días en la fracción Swim-Up y 28 días en el pellet espermático ver Gráfico 4 (35).

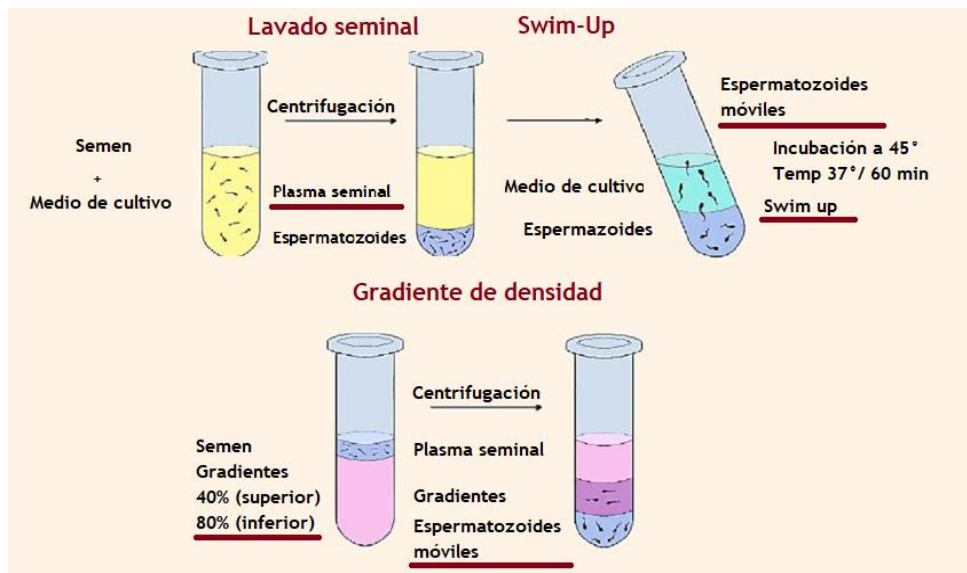


Gráfico 3. Técnicas de separación espermática: Lavado seminal, Swim-Up, y Gradiente de densidades con sus respectivas fracciones. Fuente: Souza et al. 2022 (36) modificada por los autores.

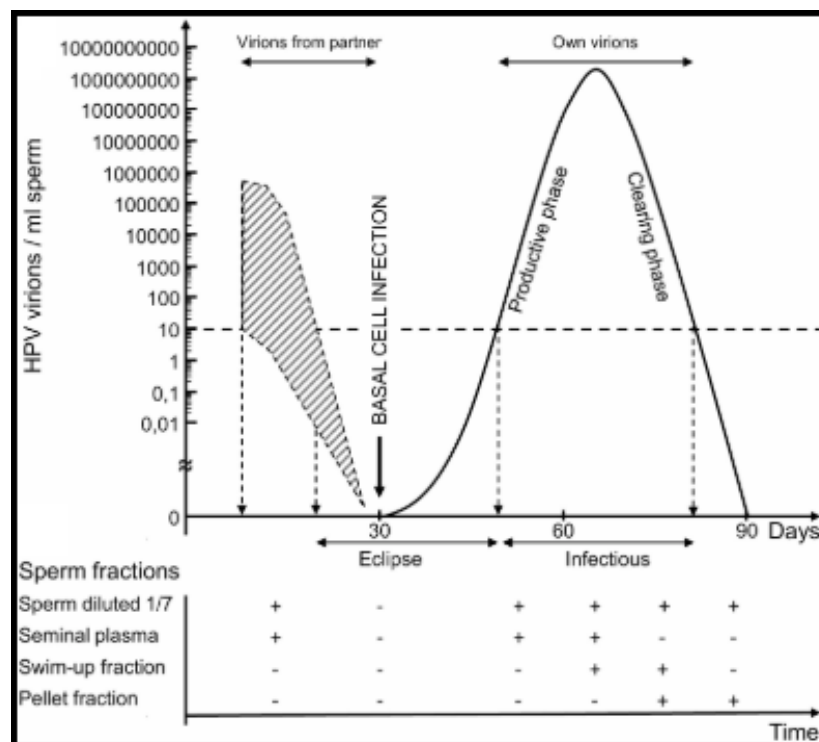


Gráfico 4. Cantidad de viriones del VPH por mililitro de espermatozoides en función de las fracciones de la muestra seminal y del tiempo de infección del paciente. Fuente: Depuydt et al. 2019 (35).

La presencia de viriones adheridos a la superficie espermática se ha vinculado con una disminución en la motilidad y progresión espermática, posiblemente debido a un aumento en la producción de anticuerpos anti espermatozoides (ASA) (36,37). Asimismo, varios estudios han reportado alteraciones en la calidad seminal incluyendo disminución en la concentración espermática y morfología, alteraciones en el pH y un incremento en el índice de fragmentación del ADN espermático (10,38,39). Estos efectos pueden estar relacionados con la infección de VPH-AR 16 y 18, a los cuales se les atribuye la capacidad de inducir daño celular y apoptosis (2). Sin embargo, otros estudios no han encontrado diferencias estadísticamente significativas en estos parámetros entre individuos VPH positivos y negativos (40–42).

En cuanto a la prevalencia de VPH, un estudio que incluyó 43 hombres sanos y probablemente fértiles presentó un 35% de positividad en muestras de semen, 65% en piel genital, 7% en conductos deferentes y ninguno fue positivo en tejido testicular. Sin embargo, el 73% presentaron genotipos idénticos que afectaron las dos localizaciones piel genital y el semen por lo que este estudio sugirió que la presencia del VPH en el semen puede deberse a una contaminación de la mucosa genital y de la piel (37). Otros estudios postulan, que la prevalencia de VPH es mayor en hombres atendidos en clínicas de fertilidad entre el 10% y el 35.7% en comparación con la población general que puede variar entre el 2% y el 31% (38).

Además, estudios sugieren que la infección por VPH tanto en mujeres como en hombres pueden afectar las tasas de implantación disminuyendo la eficiencia de los procedimientos de reproducción asistida, aunque no está claro todavía si el espermatozoide actúa como vector es decir que el ADN viral se encuentra en la membrana o el citoplasma, o si está integrado en su núcleo, pero al transferir la infección al ovocito induciría una apoptosis trofoblástica y por ende disminuiría la implantación endometrial y la tasa de embarazo clínico (2,35,39,40). Una investigación realizada en mujeres sometidas a inseminación intrauterina IIU con muestras seminales positivas para VPH tuvieron 4 veces menos embarazos clínicos en comparación con las mujeres en las que sus parejas fueron VPH negativas (2,9% frente a 11,1% por ciclo) (2,35,39,40).

El impacto del VPH en la calidad seminal y su posible relación con la infertilidad sigue siendo un tema de debate, ya que la evidencia actual es controvertida, lo que resalta la importancia de realizar investigaciones adicionales en este campo para aclarar su papel y esclarecer una posible causa de infertilidad idiopática (40–42).

1.2.6. Parámetros seminales según la OMS

El espermograma también conocido como espermograma es la prueba estándar para evaluar la calidad seminal y proporcionar información sobre el potencial reproductivo masculino. La OMS ha estandarizado los procedimientos de rutina a través de su manual de referencia, hasta la fecha se cuenta con 6 ediciones, la última fue publicada en el año 2021. Estos manuales han permitido a las Clínicas de Fertilidad y a los laboratorios de andrología unificar criterios de evaluación dentro de los laboratorios (41).

Tabla 2. Valores de referencia para las muestras seminales establecidos por hombres cuyas parejas embarazaron dentro del año de relaciones sexuales sin protección (95% intervalo de confianza).

Parámetro	Valor de referencia (2021)
Volumen seminal (ml)	1,4
Concentración de espermatozoides (10^6 /ml)	16
Concentración total de espermatozoides (10^6 eyaculado)	39
Motilidad total (PR+NP) %	42
Motilidad progresiva (PR) %	30
Motilidad no progresivos (NP) %	1
Espermatozoides inmóviles (IM) %	20
Vitalidad (%)	54
Formas normales (%)	4

Fuente: WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen 6th edition 2021 (42)

Dentro del espermograma básico se consideran las siguientes pruebas volumen, pH, concentración total, concentración (10^6 /ml), motilidad total, motilidad progresiva, vitalidad y morfología.

1.2.7. Índice de fragmentación de ADN espermático

La integridad del ADN espermático es un factor importante que hay que evaluar dentro la fertilidad masculina, alteraciones en su estructura pueden comprometer la capacidad de fecundación, el desarrollo embrionario y por ende el embarazo. La fragmentación del ADN espermático puede originarse por fallos en la espermatogénesis, maduración defectuosa de células germinales, apoptosis abortiva, aumento del estrés oxidativo, exposición a agentes tóxicos, temperaturas elevadas, tabaquismo y tratamientos quimioterápicos, lo que conduce a daños en el material genético de los espermatozoides (43,44). Un índice elevado de fragmentación espermática (IFS) ha sido asociado con una menor tasa de fertilización, un estudio plantea que un IFS menor al 15% tiene excelente potencial de fertilizar el ovocito, de entre un 15-24% alto potencial, de 25-30% bajo potencial y mayor al 30% incompatible con la fertilidad *in vivo* ((45). Por esta razón, la evaluación de la fragmentación del ADN espermático ha cobrado relevancia como prueba complementaria en el estudio de la infertilidad masculina ya que puede afectar tanto las tasas de embarazo natural como la de las técnicas de reproducción asistida.

Un estudio realizado en 6160 hombres infértiles encontró que a un mayor Índice de fragmentación del ADN espermático (IFS) existe una disminución en la concentración, motilidad y morfología espermática. Además, se observó una relación positiva entre IFS y factores como la edad del paciente, el índice de masa corporal, el consumo de tabaco y alcohol, lo que redujo la tasa de embriones de buena calidad, y las tasas de embarazo (46,47).

Hasta la fecha, existen pocos autores que han investigado sobre el IFS en pacientes positivos para VPH en donde algunos han encontrado una relación sobre todo con los VPH de alto riesgo, mientras que otros autores no han hallado relación (48,49). Estos resultados motivan a continuar con investigaciones en este ámbito, con el fin de esclarecer el impacto real de la infección por VPH en la integridad del ADN espermático y su relación con la fertilidad masculina.

Las técnicas que se utilizan para analizar el IFS se dividen en dos grupos principales, el primero incluye aquellas que evalúan la susceptibilidad del ADN a la

desnaturalización mediante diversos tratamientos, como la prueba de estructura de cromatina (SCSA), la detección de rupturas de ADN mediante hibridación fluorescente *in situ* (DBD-FISH) y la dispersión de cromatina (SCD). El segundo grupo está conformado por la técnica que identifican directamente las roturas en las hebras de ADN prueba TUNEL. De las técnicas mencionadas, la más empleada en los laboratorios de fertilidad es la SCD, debido a su bajo costo, mínima necesidad de equipos especializados y su facilidad en el procedimiento (44,47).

1.2.8. Tratamiento y vacunación

No existe un tratamiento definitivo para eliminar la infección por VPH, ya que los esquemas actuales están orientados a manejar los síntomas. El empleo de cremas, crioterapia o extirpación quirúrgica, es controvertido ya que en algunos casos las verrugas pueden resolverse solo. Ningún tratamiento garantiza la eliminación completa de la infección ni es una solución definitiva. En los pacientes diagnosticados con cáncer relacionado con el VPH el tratamiento se centra en opciones como la radioterapia, quimioterapia y/o cirugía, dependiendo del tamaño del tumor y de la posible diseminación (50).

En cuanto a la vacunación en hombres existen varias opciones entre ellas Gardasil 9, utilizada para prevenir el desarrollo de verrugas anogenitales y cáncer asociado al VPH su administración se recomienda entre los 9 y 45 años (50). Respecto al impacto de la vacunación en la fertilidad masculina, un estudio observó que los hombres VPH positivos que recibieron la vacuna 6 a 12 meses antes de someterse a un procedimiento de fertilidad presentó una menor tasa de abortos espontáneos y una mayor tasa de embarazos en comparación con aquellos que no la recibieron 15% vs. 38,9% (51) coincidiendo con Foresta et al. (52) en donde señala que los pacientes vacunados lograron una eliminación más rápida del virus y mejores tasas de embarazo.

No obstante, en varios países la disponibilidad limitada de la vacuna y la desinformación continúan siendo barreras para la prevención de la infección por VPH en esta población.

2. Capítulo 2.

2.1. Metodología

2.1.1. Diseño.

Esta investigación corresponde a una revisión sistemática de la literatura, siguiendo las recomendaciones establecidas por la guía PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses). Además, se formuló 3 preguntas de investigación utilizando el modelo PICO (Población, Intervención, Comparador, Outcome/Resultados) para definir los criterios específicos de búsqueda y análisis.

-¿Cuál es la prevalencia de la infección por VPH en muestras seminales de hombres infértiles?

-¿Cuáles son los genotipos de VPH más frecuentes en hombres infértiles?

-¿Qué genotipos de VPH están asociados con alteraciones en los parámetros seminales y con el índice de fragmentación del ADN espermático en hombres infértiles?.

Estas preguntas permitieron definir con precisión los criterios de selección en la revisión sistemática de la literatura.

2.1.2. Protocolo y herramientas

Se emplearon diversas herramientas, de la guía PRISMA se utilizó la lista de verificación y el flujograma para estandarizar la selección y evaluación de los estudios. La plataforma Parsifal facilitó la revisión colaborativa de la literatura, mientras que Microsoft Excel permitió organizar y extraer las variables de estudio. Para el análisis estadístico, se aplicaron medidas descriptivas utilizando SPSS (versión demo) para el procesamiento de datos.

2.1.3. Estrategia de búsqueda

Para la recuperación de artículos relevantes se emplearon palabras clave generales con el propósito de obtener la mayor cantidad de investigaciones posibles. Las palabras clave utilizadas incluyeron: “prevalence”, “HPV”, “human papillomavirus”, “fertility”, “infertility”, “genotypes”, “sperm” y “semen”.

Se aplicaron los operadores booleanos AND y OR para estructurar cuatro ecuaciones de búsqueda para garantizar una cobertura total del tema. Estas ecuaciones fueron utilizadas en las bases de datos PubMed, ScienceDirect, SciELO, y SCOPUS. Se incluyeron los estudios publicados entre 2013 y noviembre de 2023, sin restricción de idioma.

Las ecuaciones de búsqueda utilizadas fueron:

1. (prevalence OR incidence) AND (males OR man OR men) AND (HPV OR "human papillomavirus") AND (fertility OR infertility)
2. (genotypes) AND (HPV OR "human papillomavirus") AND (males OR man OR men) AND (fertility OR infertility)
3. (males OR man OR men) AND (HPV OR "human papillomavirus") AND (semen OR sperm) AND (fertility OR infertility)
4. HPV males

Esta estrategia permitió la identificación y selección de estudios relevantes que abordan la relación entre la infección por VPH y la fertilidad masculina, considerando las variables de interés del estudio.

2.2. Criterios de inclusión y exclusión

Se incluyeron estudios originales que contenían:

- Población de estudio hombres infértiles u hombres que acompañaban a sus parejas a Clínicas de fertilidad, estudios que informaban situación de infertilidad masculina.
- Prevalencia y genotipos en la infección seminal por VPH en hombres infértiles relación con la calidad seminal: concentración espermática, motilidad, morfología y fragmentación de ADN espermático.
- Calidad espermática evaluada de acuerdo con las directrices de la OMS.

Se excluyeron estudios que:

- Estudios que no eran de acceso libre, informe de casos, revisiones sistemáticas, meta análisis, libros, y opiniones de expertos

- Determinación de la infección por VPH en una población diferente de estudio, población vacunada por VPH o que la muestra para el análisis sea diferente a la seminal.

2.3. Extracción de datos

Los estudios originales que se obtuvieron de la aplicación de las ecuaciones de búsqueda, fueron subidas al gestor Parsifal; en donde intervinieron dos investigadores para eliminar los estudios duplicados y descartar los estudios que no cumplían los criterios de inclusión establecidos. Posteriormente, se efectuó la revisión completa del artículo y los datos obtenidos se colocaron en un documento en Excel que contenía las variables de estudio como el título, autores, país, año de publicación, revista, cuartil en el momento de la publicación, factor de impacto, tamaño de muestra, diseño de estudio, estilo de vida, criterios de inclusión y exclusión, prevalencia de HPV general, VPH múltiple, VPH-AR, VPH-RI, VPH-BR, genotipos, método de detección, parámetros seminales (concentración total, concentración $\times 10^6/\text{ml}$, motilidad total %, motilidad progresiva %, vitalidad %, morfología %, fragmentación de ADN espermático, técnica de determinación) y conclusiones.

2.4. Análisis de los datos

Los datos completos de la búsqueda fueron colocados en el programa de Microsoft Excel versión 2019, la prevalencia total, múltiple y específica para VPH-AR y VPH-BR se calculó dividiendo el número de muestras seminales positivas para el tamaño de la muestra (solo hombres infértiles que asistieron a la clínica de fertilidad).

Para el análisis de los estudios, se diseñó una base de datos en Excel que incluyó las variables bibliográficas, valores de prevalencia, y la frecuencia de los genotipos identificados en cada estudio. Además, los parámetros seminales fueron clasificados en dos grupos: hombres con infección por VPH (VPH+) y sin infección (VPH-). Posteriormente, los datos fueron procesados en SPSS (versión demo) para llevar a cabo los análisis estadísticos. Se evaluó la normalidad de los datos mediante la prueba de Shapiro-Wilk, y se aplicaron pruebas estadísticas según la distribución de los datos: la prueba t de Student para distribución normal y la prueba de Mann-Whitney U para una distribución no normal, con el objetivo de determinar si existen diferencias significativas entre los grupos.

3. Capítulo 3.

3.1. Resultados

1.2.9. 3.1.1. Descripción de los resultados de la búsqueda

Se identificaron 330 estudios en las cuatro bases de datos; PubMed (84), Scielo (17), ScienceDirect (27), y Scopus (202). Se eliminaron 185 estudios duplicados, 68 rechazados porque al evaluar el resumen no cumplía con los criterios de inclusión, 7 estudios que no eran de acceso libre, 38 revisiones de literatura o meta análisis, 3 estudios que determinaron VPH en muestras diferentes a la seminal, 2 estudios cuya población varonil estuvieron vacunados para el VPH. Teniendo un total de 27 estudios originales que ingresaron a la revisión. El flujo del proceso de selección y elegibilidad de los estudios se describe en el Gráfico 5.

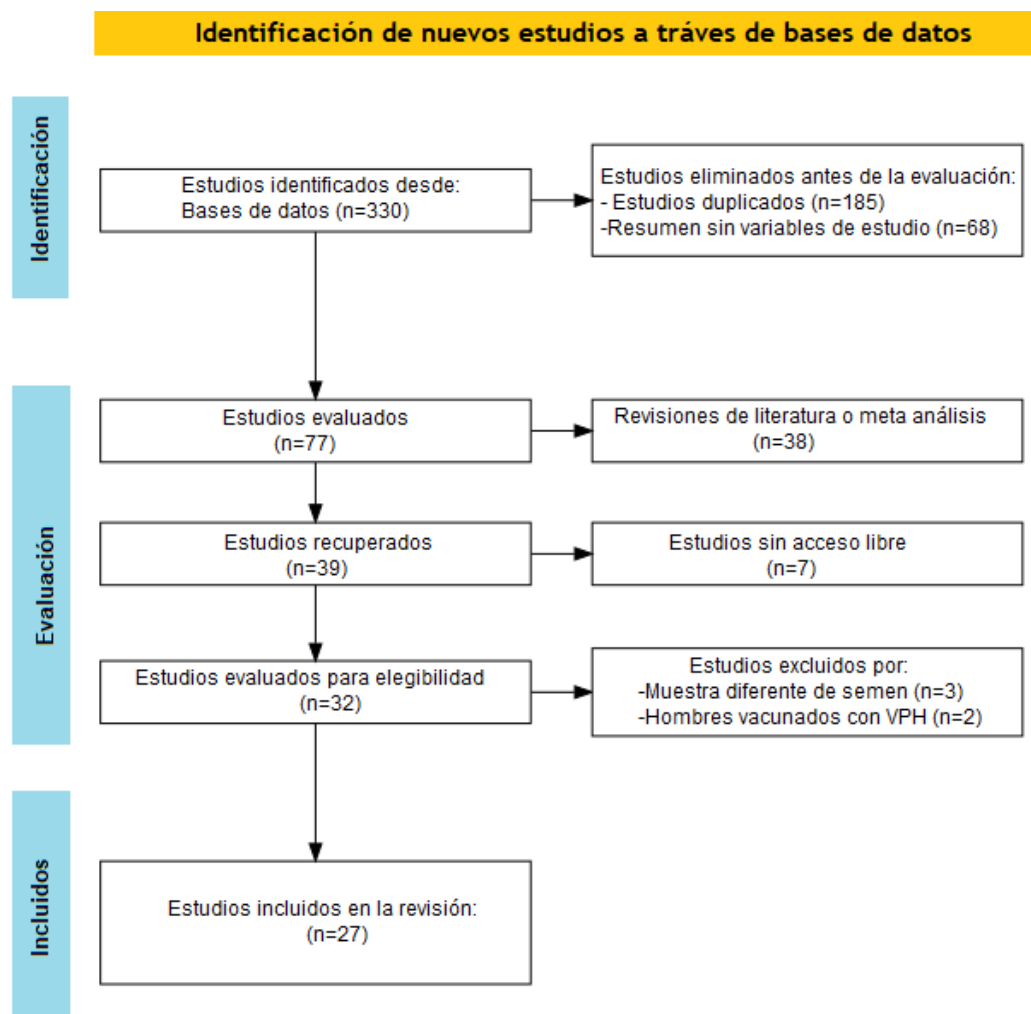


Gráfico 5. Flujograma PRISMA de los estudios identificados para la revisión sistemática de literatura.

De los 27 estudios seleccionados aproximadamente la mitad se publicaron en revistas de alto impacto clasificadas en el Cuartil 1, destacándose Fertility and Sterility y BioMed Research International como las más representativas. Además, se identificó que los años con mayor número de publicaciones relacionadas con la prevalencia del VPH en hombres infértiles y su efecto en la calidad seminal fueron 2019 y 2021. Los países que publicaron más investigaciones originales en este periodo fueron Italia (7 estudios) e Irán (3 estudios).

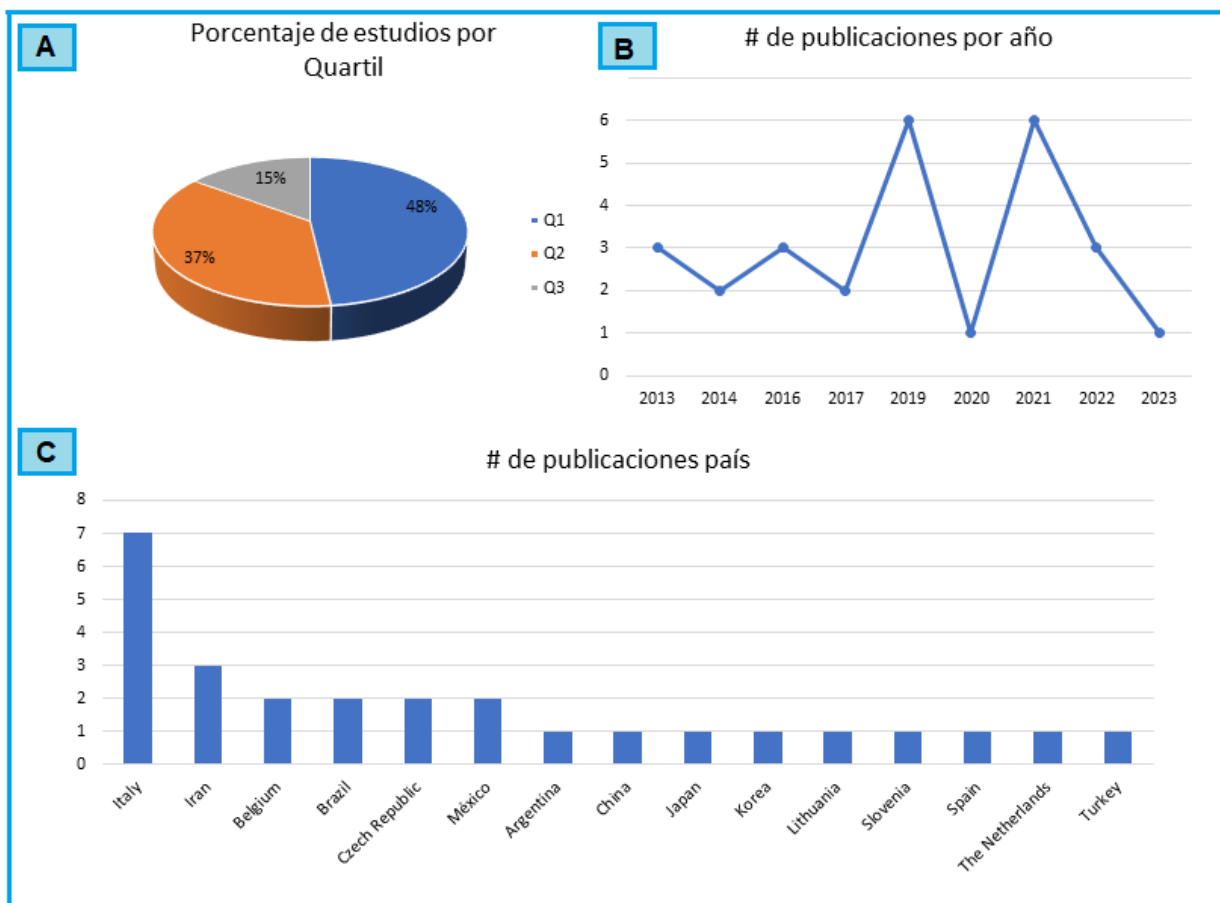


Gráfico 6. A. Porcentajes de publicación en revistas de impacto Cuartiles 1, 2 y 3. B. Número de publicaciones por año, C. Estudios originales publicados por país.

Para responder a las preguntas de investigación planteadas de los 27 estudios; los 27 estudios se utilizaron para determinar la prevalencia de VPH, 22 estudios reportaron los genotipos de VPH más frecuentes, 23 estudios relacionaron la infección por VPH y los parámetros seminales y 17 estudios incluyeron información tanto sobre los genotipos como su efecto sobre la calidad espermática y la fragmentación del ADN espermático.

Tabla 3. Número de estudios de acuerdo a las preguntas de investigación sobre VPH en hombres infértiles

Temas de investigación	N. Revistas
Análisis Bibliográfico y prevalencia de VPH	27
Genotipos de VPH	22
Calidad espermática y Fragmentación de ADN	23
Genotipos de VPH y calidad seminal	17

1.2.10. 3.2. Prevalencia de VPH en hombres infértiles

En la Tabla 4 se presenta los datos completos de los 27 estudios seleccionados con un tamaño de muestra total de 5.679 hombres infértiles, a partir de los cuales se pudo extraer y calcular la información planteada en la investigación.

La edad promedio de los pacientes que asisten a Clínicas de Fertilidad es de $34 \pm 2,4$ años con un rango de edad que oscila entre los 20 a 69 años. En cuanto a la prevalencia global de infección por VPH en hombres infértiles o en aquellos que acompañan a sus parejas a Clínicas de Fertilidad fue del 25,7%. El porcentaje más bajo se reportó en Corea 1,57% mientras que los valores más altos se observaron en dos estudios realizados en militares en México con prevalencias del 80,20% y 65,47%.

Respecto a la coinfección por múltiples genotipos la prevalencia global fue de 13,4 %, el estudio realizado en Corea no incluyó esta información por lo que Italia reportó la tasa más baja de coinfección 1,3% y México el valor más alto 63% respectivamente. Por otro lado, la prevalencia global por VPH- AR fue del 14,3% donde igualmente el estudio de Corea registró la prevalencia más baja 0,78%, y la más alta lo registró República Checa 35,10%, en cuanto a la prevalencia global por VPH- BR fue del 9,2%, donde Italia tuvo la prevalencia más baja 1,30% y Eslovenia 27,91% la más alta.

En el Gráfico 7 se puede observar que el país que tiene mayor prevalencia de infección global y múltiple por VPH fue México. La mayoría de países registran un promedio de prevalencia de hasta el 30%, y las infecciones por HPV-AR son mayores en

comparación con las de VPH BR, y no se contó con información que permitiera calcular la prevalencia de infección por genotipos de riesgo intermedio.

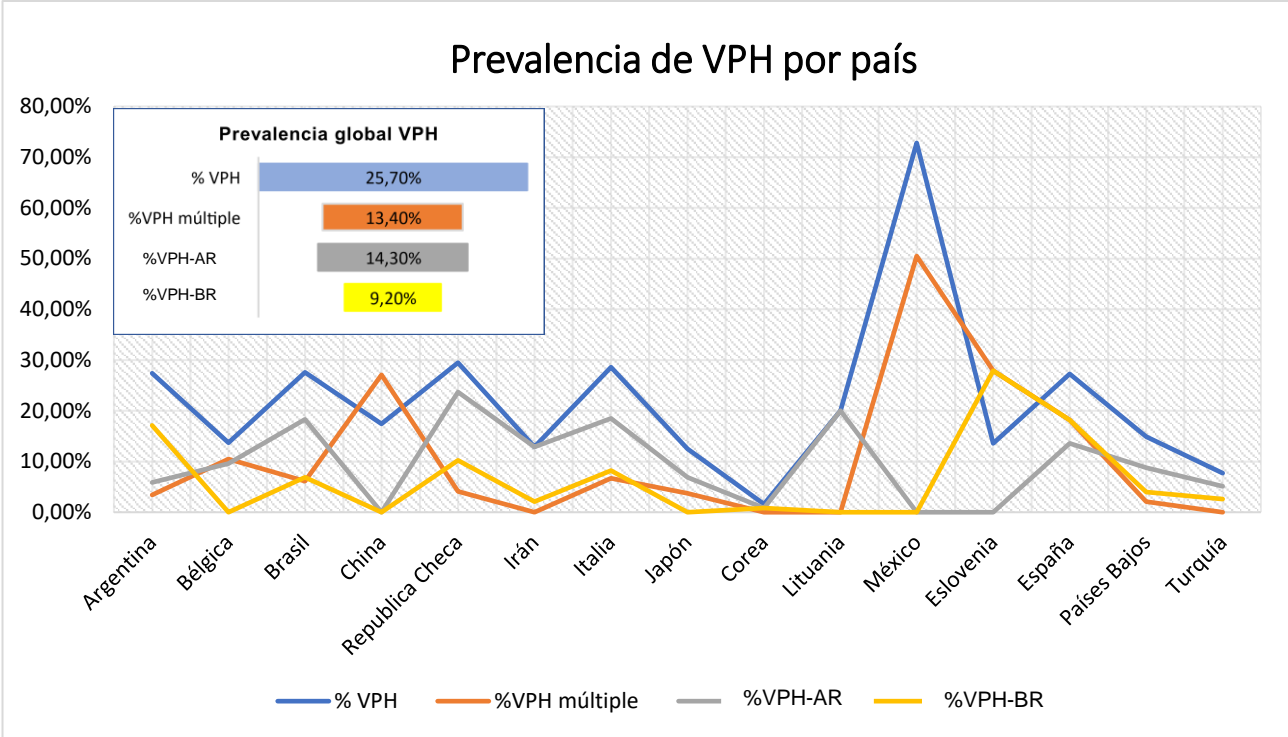


Gráfico 7. Prevalencias de infección por VPH global, múltiple, de HPV-AR, VPH-BR por país.

Tabla 4. Datos generales de los 27 estudios incluidos sobre la prevalencia del VPH en hombres infértiles.

Autor	País	Diseño de estudio	Población de estudio	n	Edad			Tipo de muestra	VPH%	VPH % Múltiple	VPH-AR%	VPH-BR%
					Media	Mediana	Rango					
Jaworek et al. 2021 (53)	Republica Checa	NR	Hombre infértil	328	-	35	22-62	semen	43,00%	NR	35,10%	15,20%
Garolla et al. 2013 (54)	Italia	Estudio clínico transversal	Hombre infértil	165	-	-	-	Lavado seminal	24,70%	NR	NR	NR
Yang et al. 2013 (55)	China	NR	Hombre infértil	615	-	-	-	Lavado seminal	17,40%	27,10%	NR	NR
Kato et al. 2021 (56)	Japón	NR	Hombre infértil	216	-	32	29-36	semen	12,50%	3,70%*	6,94%*	NR
Pérez-Soto et al. 2022 (57)	México	Estudio clínico transversal	Hombres militares infértil	101	-	-	29-69	semen	80,20%	50,49%	NR	NR
Olivera et al. 2021 (58)	Argentina	NR	Hombre infértil	117	37,4	-	25–63	semen	27,40%	3,41%*	5,90%*	17,09%
Golob et al. 2014 (59)	Eslovenia	Estudio clínico transversal	Hombre infértil	316	-	-	-	semen	13,61%	27,91%	NR	27,91%
Depuydt et al. 2021 (60)	Bélgica	Estudio prospectivo observacional	Hombre infértil	161	34,9	-	NR	semen	14,80%	NR	9,60%	NR
Damke et al. 2017 (61)	Brasil	NR	Hombre infértil	229	32,87	-	±6,6	semen	16,60%	6,10%	5,70%	6,10%
Pérez-Soto et al. 2021 (62)	México	Estudio clínico transversal	Hombres militares infértil	84	31,81	-	±5,7	semen	65,47%	NR	NR	NR
Cortés-Gutiérrez et al. 2016 (39)	España	NR	Hombre infértil	22	-	-	-	semen	27,27%	18,18%*	13,63%*	18,18%*
Garolla et al. 2016 (63)	Italia	Estudio clínico transversal	Hombre infértil	226	34,2	-	±4,1	semen	23,90%	NR	NR	NR
Pellavio et al. 2020 (64)	Italia	NR	Hombre infértil	94	-	-	-	semen	50,00%*	7,45%*	26,60%*	5,32%*
Capra et al. 2022 (49)	Italia	Estudio observacional retrospectivo	Hombre infértil con pareja VPH positivo	117	38,6	-	±8,1	semen	40,20%	NR	30,76%*	9,40%*
Boeri et al. 2019 (65)	Italia	Estudio clínico transversal	Hombre infértil	729	-	37	34-41	semen	15,50%	11,36%	10,70%	4,80%
Gimenes et al. 2014 (66)	Brasil	NR	Hombre infértil	52	33,4	-	±7,2	semen	38,50%	NR	30,80%	7,70%*

Depuydt et al. 2019 (35)	Bélgica	Estudio prospectivo observacional	Hombre infértil	170	-	-	-	semen	12,50%	10,50%	NR	NR
Jaworek et al. 2021 (5)	Republica Checa	NR	Hombre infértil	195	-	35	22-57	semen	15,90%	4,10%	12,30%	5,13%
Moghimi et al. 2019 (3)	Irán	Caso y control	Hombre infértil	70	31,88	-	±5,18	semen	NR	NR	11,43%	NR
Schillaci et al. 2013 (67)	Italia	Estudio clínico transversal	Hombre infértil	308	38,7	-	±5,9	Lavado seminal	7,80%	1,30%*	6,50%*	1,30%*
Cannarella et al. 2022 (68)	Italia	Caso y control	Hombre infértil	100	-	-	-	semen	38,00%	NR	18,00%	20,00%
Luttmer et al. 2016 (69)	Países bajos	Estudio clínico transversal	Hombres infértiles con pareja VPH positivo	430	36,2	-	-	semen	14,90%	2,10%	8,80%	4,00%
Kim et al. 2017 (70)	Corea	NR	Hombre infértil	381	-	-	-	Lavado seminal	1,57%	NR	0,78%*	0,78%*
Tangal et al. 2019 (71)	Turquía	Estudio prospectivo observacional	Hombre infértil	117	36	-	±5,4	semen	7,70%	NR	5,12%*	2,56%
Jeršovienė et al. 2019 (72)	Lituania	NR	Hombre infértil	100	36,4	-	±5,12	semen	20,00%	NR	20,00%	NR
Piroozmand et al. 2019 (73)	Irán	Estudio clínico transversal	Hombre infértil	96	32,15	-	±6,66	semen	NR	NR	17,40%	NR
Niakan et al. 2023 (74)	Irán	Estudio clínico transversal	Hombre infértil	140	NR	-	20 a 55	semen	12,85%	NR	10,00%	2,14%

NR: Dato no registrado en el estudio; * Dato calculado.

1.2.11. 3.3. Genotipos de VPH en hombres infértiles

En la Tabla 5, se presentan los 22 estudios que reportan información sobre los genotipos encontrados de VPH de alto, intermedio y bajo riesgo clasificados según su potencial oncogénico. Para estandarizar los criterios, se consideró lo citado en el estudio de Rosendo-Chalma et al. y los genotipos que no enunciaron se les colocó de acuerdo a la clasificación de sus estudios (17).

En el Gráfico 8 se ilustran los genotipos más frecuentes en los hombres infértiles, destacándose en VPH-AR 16, 31 y 58 como los de mayor prevalencia en la categoría de alto riesgo, el VPH-RI 53 en riesgo intermedio y el VPH-BR 6 en bajo riesgo. Las técnicas moleculares más empleada para su genotipificación han sido la PCR, INNO-LiPA y PapilloCheck.

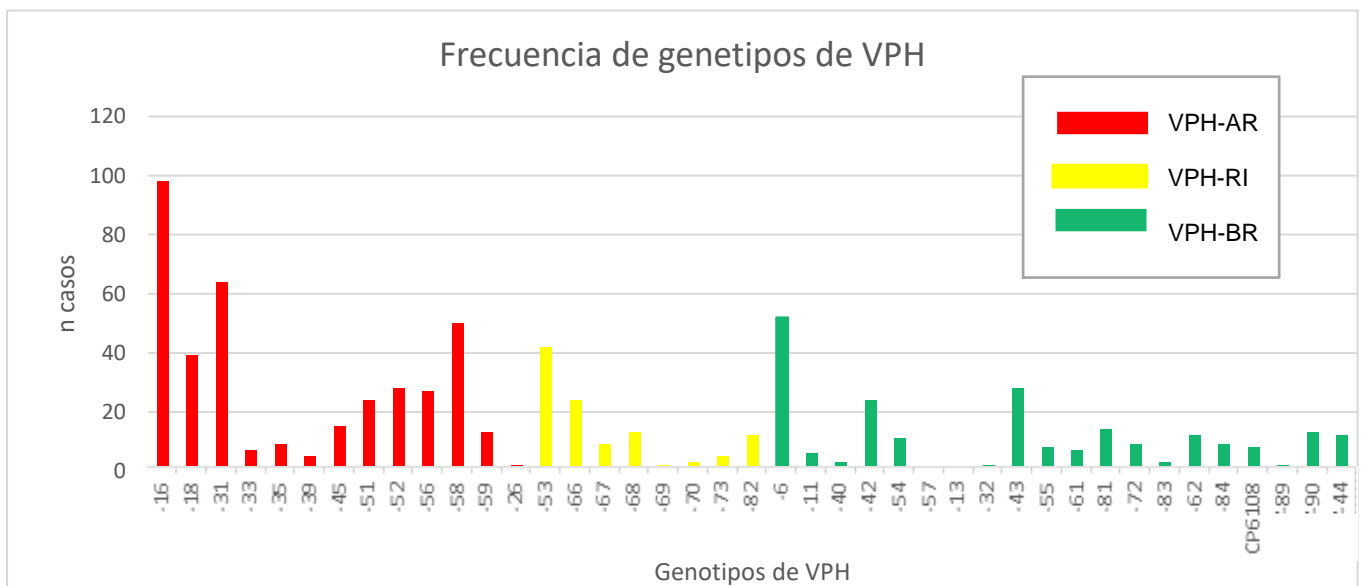


Gráfico 8. Frecuencia de genotipos de VPH de acuerdo a su clasificación oncológica.

Tabla 5. Genotipos de VPH de riesgo alto, intermedio y bajo reportados en estudios en hombres infértiles

Autor	16	18	31	33	35	39	45	51	52	56	58	59	26	53	66	67	68	69	70	73	82	6	11	40	42	54	57	13	32	43	55	61	81	72	83	62	-84	CP6108	89	90	-44					
Jaworek et al. 2021														x																																
Yang et al. 2013	2	1	1	1		1	1		1			1		1			7					2	2	1	1	2								7												
Kato et al. 2021	5	4		1	1	1	4	2	2		3						1					1			3																4					
Pérez- Soto et al. 2022	x	x	x	x					x		x											x	x																							
Olivera et al. 2021	3	2	2											2							1	23	1											1												
Golob et al. 2014	2	1			1	1	1	2	2	1	1			9	3		1				3		1		2	4				3	1				6	6	8									
Depuydt et al. 2021	3	1	3			1	1	2	2	2	2	2		3	3	4	2					7																								
Damke et al. 2017	9	1	1							2	4			2	2			1			5				2				5		6	1	4	1	2	2					1					
Cortés-Gutiérrez et al. 2016		2				1	1	1											1			1	3		1				1																	
Pellavio et al. 2020	17	2	3				1	1	3	1				3	1	1				2		4											1						1		1					
Boeri et al. 2019	25	9	9	4	5		2	4	1	10	5	7	1		5	2			1			7		10				1	12			3		1	2					8						
Gimenes et al. 2014	12	1	1				1	1	1	3	1			1	2			1			5				2		1		5			1	4		1							1				
Depuydt et al. 2019		x	35				x			30	x			16								x																								
Jaworek et al. 2021	4		2			1	1	4	2	3	1			5	2		2				1	1		2	2				1	5													5			
Schillaci et al. 2013	x	x	x	x		X		x	5					x	x				x	x			x			x																				
Cannarella et al. 2022														x			x					x	x		x																					
Luttmer et al. 2016	15	3	7	1	2		3	7	3	7	1	2	1		5	2			1			5			6			1	4			1		1								5				
Kim et al. 2017		x	x							x																x																				
Tangal et al. 2019				x		X	x			x		x											x	x		x																				
Jeršovienė et al. 2019	x		x	x	x	X	x	x	5			x			x																															
Piroozmand et al. 2019	x	x																																												
Niakan et al. 2023	1	12													1																															
N casos	98	39	64	7	9	5	15	24	28	27	50	13	2	42	24	9	13	2	3	5	12	52	6	3	24	11	0	1	2	28	8	7	14	9	3	12	9	8	2	13	12					

N casos: Sumatoria de los casos positivos por genotipo, X: Hallazgo del genotipo, pero no indica el número de casos positivos encontrados en el estudio

1.2.12. 3.4. Relación entre la infección por VPH y calidad seminal

En la Tabla 6 se presentan 23 estudios que tratan sobre la relación entre la infección por VPH y la calidad seminal. El tamaño de la muestra varía entre 22 y 729, con un promedio de 210 hombres infértiles. Solo 8 estudios consideran factores como el consumo de tabaco, alcohol, sobrepeso y obesidad que pueden influir en la calidad seminal (48,49). De estos, un estudio suspendió el consumo de tabaco en los pacientes durante la investigación, tres estudios excluyeron a quienes consumían tabaco y alcohol, cuatro estudios no encontraron diferencias significativas en los parámetros seminales entre hombres fértiles e infértiles, o con o sin infección por VPH. Además de los 23 estudios analizados, aproximadamente el 35 % (8 estudios) concluyen no haber encontrado diferencias significativas entre la disminución de la calidad seminal y la infección por VPH, mientras que el 65 % (15 estudios) sí reportaron una asociación. Los parámetros seminales más afectados fueron la motilidad total (7 estudios), la morfología (6), la motilidad progresiva (4), la concentración espermática (4) y el índice de fragmentación del ADN espermático (4). Asimismo, algunos estudios señalan la presencia de hipospermia (3), pH seminal alcalino (2), aumento en la viscosidad (1) y un incremento en las células blancas (1).

Para el análisis estadístico de los 23 estudios únicamente 14 brindaron datos sobre las variables de calidad seminal (entre medias y medianas), 2 estudios para el IFS, 2 estudios para motilidad (medianas) y 1 estudio para vitalidad (mediana). Se inició con todas las variables la prueba de normalidad Shapiro Wilk en los grupos (VPH positivo y VPH negativo), y dependiendo la distribución se aplicó la prueba estadística t de student (distribución normal) y la prueba de Mann-Whitney (distribución no normal). De todas las variables solo morfología no tuvo una distribución normal.

En cuanto a los resultados obtenidos tanto para los resultados dados en medias y medianas concentración, movilidad total, movilidad progresiva, viabilidad, y morfología se encuentran disminuidas y el IFS fue mayor en los pacientes con infección por VPH, sin embargo, no tienen una relación estadísticamente significativa con ninguna de las variables estudiadas de los pacientes con VPH+ y VPH-. En el Gráfico 9 se presentan los diagramas de cajas que muestran la calidad seminal a partir de las medias, dado

que existe un mayor número de estudios que reportan así sus resultados.

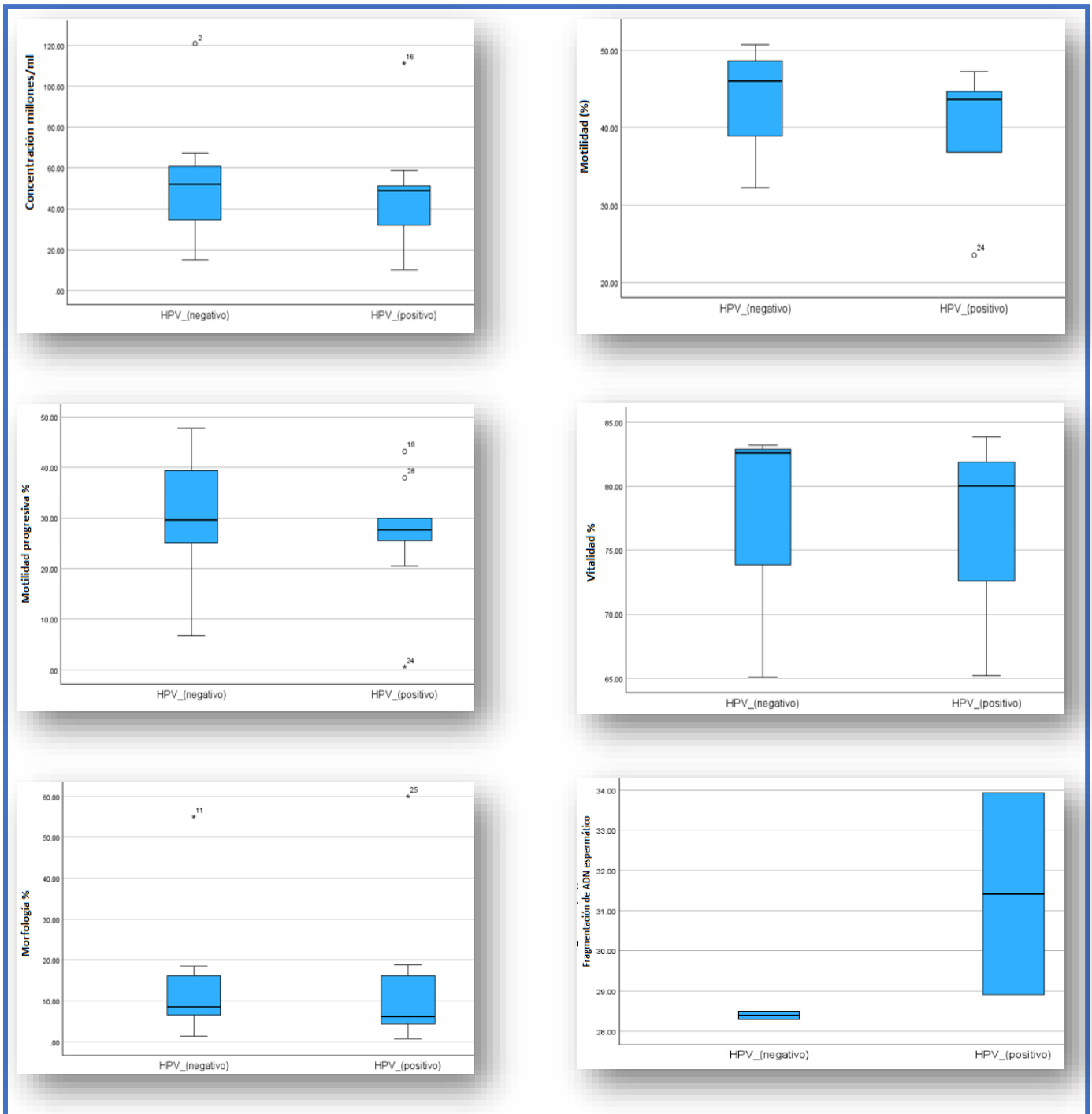


Gráfico 9. Diagramas de cajas de las variables concentración, movilidad total, movilidad progresiva, viabilidad y morfología, en donde se observa que existe una disminución de sus valores e incremento en el %IFS en los pacientes con infección por VPH, sin embargo, no son estadísticamente significativos.

Tabla 6. Parámetros seminales de hombres infértiles con VPH+ y VPH-

Autor	Estilo de vida	n	Concentración (X10 ⁶ /mL)			% Motilidad total			% Motilidad progresiva			% Vitalidad			% Morfología con HPV			% IFS		Conclusiones
			VPH-/VHP+			VPH-/VHP+			VPH-/VHP+			VPH-/VHP+			VPH-/VHP+			x̄	M	
			x̄	M	R/DS	x̄	M	R/DS	x̄	M	R/DS	x̄	M	R/DS	x̄	M	R/DS			
Jaworek et al. 2021	NR	328	-	13	NR	-	53	NR	-	34	NR	-	-	-	-	5	NR	-	-	Volumen, concentración, concentración total disminuidas VPH-AR
Garolla et al. 2013	Tabaco (S)	165	34,6	-	±9,8	-	-	-	47,8	-	± 11	83,2	-	± 5,1	18,5	-	± 4,3	-	-	Motilidad progresiva disminuida HPV +
			32	-	±11.2	-	-	-	29	-	± 11,4	80	-	± 7,1	18,8	-	± 6,2			
Yang et al. 2013	NR	615	120,96	-	± 85,26	-	-	-	29,11	-	± 13,66	-	-	-	8,15	-	± 5,05	-	-	Motilidad progresiva y morfología disminuida VPH+
			111,31	-	± 78.51	-	-	-	20,55	-	± 10,44	-	-	-	4,66	-	± 3,8			
Kato et al. 2021	NR	216	-	19,4	6,9-31,9	-	50,4	33,3-66,7	-	-	-	-	-	-	-	9,8	5,1-14,7	-	-	Concentración y motilidad disminuidos HPV +
			-	13	3-20	-	45,3	0-51	-	-	-	-	-	-	-	8,2	6,3-12,3			
Pérez-Soto et al. 2022	NR	101	-	28,75	14,65-66	-	-	-	43,64	-	± 17,56	-	-	-	-	5	3-7	-	-	Morfología disminuida VPH +
			-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-			
Olivera et al. 2021	Tabaco (SD)	117	51,95	-	± 40,05	48,65	-	±18,08	46,6	-	±18,76	82,58	-	±8,59	6,53	-	± 3,88	-	-	No se encontró asociación
			48,98	-	± 36.93	44,69	-	±19,84	43,16	-	±20,62	83,81	-	±8,58	6,23	-	± 4,22			
Golob et al. 2014	Tabaco (SD)	316	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	No se encontró asociación
			-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-			
Depuydt et al. 2021	NR	161	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	20,9 (18.6-23.2)	-	Motilidad progresiva disminuida, % IFS (SCD) en VPH+
			-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	29,8 (23,4-36,2)		
Damke et al. 2017	NR	229	-	48	21-72	-	-	-	-	49,8	40,5-54,4	-	59,4	55,9-63	-	-	-	-	-	Hipospermia, viscosidad, pH alto, mayor número de leucocitos en VPH múltiple
			-	46	31-61	-	-	-	-	42,4	34,9-49,9	-	54,4	46,1-63,1	-	-	-			
		84	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	

Pérez-Soto et al. 2021	NR		-	24	15-52	-	-	-	43,87	-	±20	-	-	-	2,27	-	±1,42			Morfología, motilidad disminuida y aumento de pH VPH +
Cortés-Gutiérrez et al. 2016	NR	22	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	NR	No se encontró diferencia significativa entre el % IFS (SCD) VPH+
Garolla et al. 2016	Tabaco(E)	226	67,2	-	± 48	-	-	-	25,1	-	±17,7	65,1	-	±34,7	16,1	-	±14	-	-	Motilidad disminuida VPH+
			58,9	-	± 48,8	-	-	-	25,9	-	±16,2	65,2	-	±35,8	16,2	-	±14,1			
Pellavio et al. 2020	NR	94	23,01	-	± 24,3	38,92	-	± 12,33	29,58	± 11,31	-	-	-	-	1,33	-	± 2,15	-	-	No hay diferencia significativa entre los parámetros y la infección por HPV
			21,84	-	± 23,94	36,87	-	± 13,79	25,47	-	± 12,89	-	-	-	0,88	-	1,21			
Capra et al. 2022	NR	117	49,6	-	± 51,9	46	-	± 16,8	29,6	-	±15	-	-	-	8,5	-	±5,4	28,5 ±14,3		Morfología disminuida VPH+, %IFS aumento entre con VPH-AR y VPH BR
			38,3	-	± 40	43,7	-	± 15,9	27,7	-	±15,8	-	-	-	4,4	-	±3,4	28,9 ±10,6		
Boeri et al. 2019	Tabaco y Alcohol (SD)	729	-	12,4	3,1-35	-	-	-	-	22	10-39	-	-	-	-	2	0-4	28,3 (21,3-48,4)		Motilidad disminuida y %IFS (SCD) elevada en pacientes VPH+ sobre todo de alto riesgo
			-	10,9	5,0-32,8	-	-	-	-	16	5,0-31,0	-	-	-	-	1	0-4	35,9 (25,6-55)		
Moghimi et al. 2019	Tabaco (SD)	70	60,71	-	±30,39	32,21	-	±13,9	6,79	-	±5,08	-	-	-	15,18	-	±11,83	-	-	Morfología, motilidad total y progresiva disminuidas VPH+
			51,38	-	±29,29	23,5	-	±13,5	0,63	-	±1,77	-	-	-	7,13	-	±2,64			
Schillaci et al. 2013	NR	308	15	-	±35	-	-	-	20	-	±40	-	-	-	55	-	±25	-	-	No se encontró asociación
			10	-	±39,2	-	-	-	30	-	±45	-	-	-	60	-	±35			
Cannarella et al. 2022	Tabaco, Sobrepeso y Obesidad (E)	100	25,7	-	±10,4	58,8	-	±6,98	32,9	-	±17,6	-	-	-	20,5	-	±14,3	-	-	No hay asociación con por HPV - BR
			-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-			
Luttmer et al. 2016	NR	430	-	57,5	53,4-61,7	-	-	-	-	57,9	55,8-59,9	-	-	-	-	-	-	-	-	No se encontró asociación
			-	52,1	42,8-61,5	-	-	-	-	60,2	55,5-64,9	-	-	-	-	-	-			
Tangal et al. 2019	Tabaco (E)	117	-	20	1-183	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	4	1-5	38 (4-88)		Calidad seminal y %IFS (TUNEL) no hay diferencia significativa VPH+
			-	24	2-65	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	4	1-23	38 (17-70)		
Jeršovienė et al. 2019	NR	100	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	Concentración y motilidad disminuida HPV +
			-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-			

Piroozman d et al. 2019	NR	96	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	Volumen seminal, concentración, motilidad, y morfología HPV+
			-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Niakan et al. 2023	NR	140	58,96	-	±3,68	50,72	-	±1,72	39,41	-	±2,06	-	-	-	2	-	±0,21	28,3±0,8 1		Incremento de %IFS (SCD) HPV+
			49,33	-	±7,81	47,28	-	±5,49	37,94	-	±5,20	-	-	-	1,55	-	±0,46	33,94 ±4,1		
Media de VPH (-)			53,55 ±30,8	31,46 ±19,9		43,3± 7,6	-		30,44 ±12,9	43,2± 18,82		76,9 ±10,2	-		14,5 ±16, 3	5,2±4,0		28,40 ±0,1		
Media de VPH (+)			46,89 ±28,7	29,2 ±18,9		39,20 ±9,58	-		26,70 ±7,81 11,9	39,53 ±22,2		76,3 ±9,8	-		13,3 ±18, 5	4,4 ±3,6		31,4 ±3,5		
U de Mann- Whitney Sig. Asin. (bilateral)				0,841			1,00			1,00			1,00			0,700			0,667	
t-student			0,474			0,747			0,637			0,076			0,15 5			0,874		

IFS: Índice de fragmentación de ADN espermático; S: suspensión del hábito; NR: No registra esa información, E: criterio de exclusión; SD: Sin diferencia significativa

1.2.13. 3.5. Genotipos de VPH y su relación con la calidad seminal

En la Tabla 7 se presenta la relación entre la calidad espermática y los genotipos de VPH más frecuentes identificados en cada estudio o aquellos indicados en las conclusiones. Entre los VPH-AR que se encuentran con frecuencia tenemos 16, 18, 33, 45 y 52; de VPH-RI 44, 53 y 68; y de VPH-BR los genotipos 6, 11, 61, 81 y CP6108.

El genotipo VPH 16 fue asociado en dos estudios con alteraciones en el volumen seminal, concentración espermática y motilidad total. Además, un estudio lo relacionó con modificaciones en el pH seminal, morfología, IFS, aumento de la viscosidad y presencia de leucocitos. Sin embargo, otros dos estudios en los que el VPH 16 fue el genotipo predominante no encontraron una asociación significativa con la calidad seminal. En cuanto al VPH 18, dos estudios reportaron al igual que el VPH 16 una disminución en la concentración y motilidad espermática, mientras que un estudio también encontró alteraciones en el volumen seminal, morfología e IFS. No se identificaron estudios en los que este genotipo no mostrará un impacto significativo en la calidad seminal. Los genotipos VPH 33, 45 y 52 fueron relacionados en un único estudio con alteraciones en la morfología, concentración y motilidad progresiva. Sin embargo, los genotipos 33 y 45 se identifican junto a otros genotipos, mientras que el VPH 52 fue el de mayor predominio en un estudio específico. Además, otro estudio informó la ausencia de asociación entre el VPH 52 y la calidad seminal.

Respecto a los VPH- RI 44, 53 y 68 solo un estudio reportó su relación con alteraciones en el volumen seminal, morfología, concentración total y motilidad progresiva. Además, el VPH 53 fue el único que se encontró en dos estudios como el más frecuente en el que uno vio asociación con la calidad seminal y el otro descartaba esta relación. Finalmente, los genotipos VPH-BR 6 y 11 fueron los más frecuentes en cuatro estudios, de los cuales el 75% no encontró asociación con la calidad seminal. Sin embargo, en el 25% de los estudios, el VPH 6 mostró relación con la motilidad progresiva y el IFS. Por otro lado, VPH 61 y 81 se detectan en conjunto con otros genotipos de riesgo alto o intermedio, y encontraron una asociación con la calidad espermática.

Tabla 7: Relación entre genotipos y alteraciones de los parámetros seminales

Autor	VPH frecuentes*	Conclusiones calidad seminal	Genotipos													Parámetros seminales
			VPH 16	VPH 18	VPH 33	VPH 45	VPH 52	VPH 44	VPH 53	VPH 68	VPH 6	VPH 11	VPH 61	VPH 81	VPH CP6108	
Jaworek et al. 2021	53	Volumen, concentración, concentración total														Parámetros seminales
Yang et al. 2013	68,81	Motilidad progresiva y morfología	2	1					1				1			Volumen
Kato et al. 2021	16,18,44,45	Concentración y motilidad	1										1			pH
Pérez- Soto et al. 2022	52,33	Morfología	1	1	1		1			1				1		Morfología
Olivera et al. 2021	6	No se encontró asociación	2	2		1	1	1	1							Concentración * (X10 6/mL)
Golob et al. 2014	53, CP6108	No se encontró asociación							1							Concentración total
Depuydt et al. 2021	6	Motilidad progresiva disminuida, % IFS	2	2		1	1	1								%Motilidad total
Damke et al. 2017	16,61	Hipos permia, viscosidad anormal, pH alto, mayor número de leucocitos								1	1			1		%Motilidad progresiva
Cortés-Gutiérrez et al. 2016	11	No se encontró asociación	1	1							1					%IFS
Pellavio et al. 2020	16	No se encontró asociación	1										1			Viscosidad
Boeri et al. 2019	16	Motilidad disminuida y %IFS	1										1			Leucocitos
Schillaci et al. 2013	52	No se encontró asociación	2				1		1		2	2			1	No hay relación
Cannarella et al. 2022	6,11	No se encontró asociación	Número de estudios													
Luttmer et al. 2016	16	No se encontró asociación	%IFS: Índice de fragmentación de ADN espermático, * Los genotipos identificados corresponden a los más frecuentes según los resultados publicados en cada estudio, o aquellos indicados en las conclusiones.													
Jeršovienė et al.2019	52	Concentración y motilidad														
Piroozmand et al. 2019	16,18	Volumen seminal, concentración, motilidad, y morfología														
Niakan et al. 2023	18	Incremento de %IFS														

4. Capítulo 4.

4.1. Análisis y discusión

Este estudio recopiló datos sobre la infección por VPH en semen de 5.679 hombres infértiles, con edades comprendidas entre los 20 y los 69 años (promedio de $34 \pm 2,4$ años), publicados en 27 estudios científicos, de los cuales casi la mitad fueron publicados en revistas de cuartil 1 lo que refleja el alto rigor metodológico. Los años con mayor publicación fueron 2019 y 2021, se considera en este periodo un creciente interés científico sobre este problema a nivel mundial. En cuanto a su distribución geográfica un meta análisis en el año 2017 reportó que existe una prevalencia del VPH en hombres infértiles más alta en América latina y África siendo respectivamente del 38,2% y 28,6% (75). Esta revisión observo que países como Italia, Brasil, Mexico y Republica Checa del 2013 al 2023 reportaron prevalencia de VPH mayores del 38% hasta el 80,2% respectivamente.

Italia además ha sido el país con mayor número de estudios publicados sobre la presencia de VPH en semen, reportando prevalencias que oscilan entre 7,8% y 50%, lo que le podría haber llevado a ser el primer país europeo en introducir la vacunación universal contra el VPH en el Plan Nacional de Inmunización (PNI) 2017-2019. Esto significa que no solo se priorizó la inmunización en las niñas, como en muchos países, sino que también se incorporó a los hombres adolescentes con el objetivo de reducir la transmisión del virus y el riesgo de enfermedades asociadas, como el cáncer anogenital y orofaríngeo, y se realizan investigación que evalúan el avance del programa (76). En contraste, en Ecuador no se encontraron publicaciones en esta población, lo que podría resaltar la necesidad de estudios epidemiológicos locales que permitan conocer su prevalencia, ya que la falta de información limita a la implementación de estrategias efectivas frente al diagnóstico, programas de prevención, que son importantes para reducir el impacto del VPH en la fertilidad masculina y en la salud pública en general. Además, contar con datos específicos podría contribuir al diseño de políticas sanitarias que promuevan la detección temprana y la vacunación en poblaciones vulnerables.

1.2.14. 4.1.1. Prevalencia del VPH en Hombres Infértiles

El diagnóstico de la infección por VPH en hombres representa un desafío, ya que en la mayoría de los casos la infección es transitoria y asintomática, lo que dificulta su detección temprana y su monitoreo a largo plazo. A diferencia de las mujeres, en quienes la citología y pruebas de detección molecular están ampliamente establecidas, en los hombres no existe un protocolo estandarizado para la identificación del virus. En este contexto, las técnicas moleculares que con más frecuencia se utilizaron en el diagnóstico de VPH en los 27 estudios fueron la PCR, INNO-LiPA y PapilloCheck.

Estudios previos han demostrado que el ADN del VPH puede detectarse en cualquier fracción seminal con una prevalencia que oscila entre 2% y 35% en hombres en general y con problemas de fertilidad es significativamente mayor entre 10% y 35,7% (2,77). Un metaanálisis que incluyó 50 estudios confirmó esta tendencia, reportando una prevalencia del 8.2% y 20.9% respectivamente (52). Por otra parte, algunos estudios han identificado tasas de infección aún más elevadas en poblaciones específicas como es el caso de un estudio realizado en jóvenes universitarios y hombres homosexuales que encontró una prevalencia de VPH en el semen de hasta un 84,1%, sugiriendo que ciertos factores de riesgo, como la falta de circuncisión, la presencia de otras infecciones de transmisión sexual, el comportamiento sexual y el nivel socioeconómico, pueden influir significativamente en la prevalencia y persistencia del virus (6). En esta revisión, se determinó una prevalencia del 25,7% en 15 países con una mayor prevalencia en dos estudios realizados en México del 65,47% y 80,20% en población militar. Frente a este contexto, estudios en EE.UU, también han reportado prevalencias elevadas en militares, que ha llevado a discutir la implementación de la vacunación obligatoria en este grupo poblacional (78–80).

La presencia de infecciones de transmisión sexual (ITS) tanto bacterianas (*Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma spp.*, *Ureaplasma spp.*, *Trichomonas vaginalis*) como virales (VPH, HSV-1, HSV-2, *Citomegalovirus*) en muestras de semen ha sido ampliamente estudiada en el contexto de la infertilidad masculina. Un metaanálisis publicado en año 2022 indicó que los hombres infértiles tienen una probabilidad significativamente mayor de presentar infecciones seminales, con un riesgo de 3.31 (IC del 95%: 2,60-4,23) para infecciones bacterianas y 2.24 (IC 95%: 1,9–4,52) para

infecciones virales, en comparación con la población general (59). La coinfección del VPH con otros microorganismos ha sido relacionada con alteraciones en parámetros seminales como la morfología y motilidad espermática, afectando la integridad del ADN espermático y reduciendo la capacidad reproductiva (81,82). Mientras que en otras investigaciones no se encontró una relación directa entre la infección por VPH y la calidad seminal, estos resultados no descartan su impacto como factor de riesgo para coinfecciones, tanto en los hombres afectados como en sus parejas y recién nacidos (60, 61).

Además, la infección múltiple por VPH también ha sido motivo de investigación en el ámbito de la infertilidad masculina. Un estudio reportó una prevalencia del 63%, con combinaciones frecuentes entre los genotipos VPH-33, 52 y VPH-18, 31, este tipo de infección se asoció con alteraciones en la morfología y la motilidad espermática (61), parámetros que también reportó alterados el estudio de Yang et al. que tuvo una prevalencia del 27,1% en infecciones múltiples por VPH en hombres infértiles (62). No obstante, Golob et al. no halló una relación directa entre la infección por VPH y los parámetros seminales a pesar de tener una prevalencia similar a la de Yang et al (63). En el presente estudio, se determinó una prevalencia de VPH múltiple del 13,4%, en donde los Países Bajos registrando la tasa más baja del 2,1% y México la más alta del 63%.

En cuanto a los genotipos predominantes en las infecciones por VPH, estudios han indicado que existe un mayor porcentaje de infecciones por VPH-AR en comparación con las VPH-BR (49,53,64,65), y su efecto en la calidad espermática es dependiente del número de genotipo ya que se ha observado que existe una respuesta diferencial por parte del sistema inmunológico frente a proteínas o antígenos individuales de cada genotipo, produciendo efecto adverso en el ADN espermático, parámetros seminales, incremento de los anticuerpos anti espermatozoides (ASA), comprometiendo la fertilidad masculina obteniéndose mayores tasas de apoptosis en los blastocistos y reducción de las tasas de implantación endometrial y embarazos (75,83–85). Un meta análisis estimó además una prevalencia VPH-AR del 15,5% en hombres infértiles, siendo mayor en comparación con la población en general que fue del 10%, el genotipo más común encontraron el VPH16 (86), Estos resultados son consistentes con los hallazgos del presente estudio, donde se registró una prevalencia del VPH-AR

del 14,3% , con el VPH-16 como el genotipo predominante, información que también coincidió con el estudio de Lyu et al. (75). Estos hallazgos refuerzan la importancia de implementar estrategias de detección temprana, programas de vacunación y educación en salud sexual , con el objetivo de reducir la carga de la infección por VPH y sus posibles efectos en el desarrollo del cáncer.

1.2.15. 4.1.2. Relación entre el VPH y la calidad seminal

Estudios *in vitro* han demostrado que el ADN viral se adhiere a la cabeza de los espermatozoides e induce daño en el ADN espermático, aumentando así la tasa de apoptosis, la afección puede localizarse en la región ecuatorial de la cabeza del espermatozoide en donde existe una conexión entre la proteína L1 viral y el sindecano-1 del huésped lo que podría dificultar la eliminación del virus en las muestras de semen, influyendo en la efectividad de las técnicas de lavado utilizadas en las Clínicas de Fertilidad (87,88). En cuanto a la motilidad, Lai et al. informó que la infección por VPH produce disminución de este parámetro, mediante el análisis de las variables velocidad curvilínea, rectilínea y amplitud del desplazamiento de la cabeza del espermatozoide en muestras infectadas por VPH (89).

Dentro de los resultados obtenidos se observa que 15 estudios han reportado una asociación entre la infección por VPH y alteraciones en los parámetros seminales, afectando principalmente la concentración, motilidad, morfología y fragmentación del ADN espermático (5,56,57,74). En menor medida, también se ha observado una relación con la disminución del volumen seminal, el aumento de leucocitos, un pH elevado y una mayor viscosidad (5,61,73) Sin embargo, 8 estudios no encontraron una relación significativa entre la infección por VPH y estos parámetros.

Al comparar los parámetros seminales entre dos grupos, VPH+ y VPH-, sin diferenciar entre genotipos, no se obtiene una diferencia significativa, lo que sugiere que la respuesta inmunológica del huésped podría desempeñar un papel clave en la resolución de la infección, dependiendo del genotipo viral presente (83). No obstante, un meta análisis publicado en 2021, que incluyó 17 estudios, encontró una diferencia significativa en parámetros seminales como concentración, motilidad, morfología y viabilidad espermática en hombres infértiles con VPH. Sin embargo, esta investigación presenta limitaciones en la definición de su población de estudio ya que incluyó

jóvenes voluntarios, subgrupos de hombres fértiles, además incluyó un estudio en donde la población analizada no estaba claramente especificada. Asimismo, no se detalla con precisión que resultados seminales fueron comparados en relación con la población y el tipo de infección por VPH, lo que es fundamental, dado que evaluar de manera conjunta infecciones por VPH de alto riesgo (VPH-AR), bajo riesgo (VPH-BR) o el VPH en general podría generar interpretaciones sesgadas (90). Estas limitaciones fueron consideradas en el desarrollo de esta revisión sistemática de literatura.

Los resultados de esta revisión sugieren que el VPH-AR tiene un mayor impacto en la calidad seminal en comparación con los VPH-BR. Entre los VPH-AR los genotipos 16, 18, 33, 45 y 52 han sido más frecuentemente asociados con alteraciones seminales antes mencionadas, al igual que los VPH-IR 44, 53 y 68. En el caso de los VPH-BR, los genotipos 6 y 11 han sido los más comunes, en donde se han encontrado en infecciones múltiples con VPH-AR para tener un impacto en la afectación de los parámetros seminales, solo se encontró un estudio en el que el genotipo más frecuente fue el VPH 6 y hubo afectación en los parámetros de motilidad y el IFS (60) otro estudio realizado por el mismo investigador en años anteriores además indicó que en pacientes que se sometieron a inseminación intrauterina (IU) se consiguió embarazos clínicos solo cuando estaban infectados con los genotipos VPH 6, 31 y 53 en donde la proporción de viriones de VPH por espermatozoide siempre estaba por debajo del límite de 0,66 viriones de VPH/espermatozoide mientras que para los genotipos de alto riesgo estuvo inclusive restringido conseguir embarazos bioquímicos (35).

En cuanto a la fragmentación del ADN espermático se observó que de los 27 estudios incluidos en esta revisión, solo 6 evalúan este parámetro, lo que evidencia una disponibilidad limitada de datos sobre esta variable. De estos estudios, dos no encontraron diferencias significativas en la fragmentación del ADN entre los grupos analizados. En particular, Cortés-Gutiérrez et al. informó que el genotipo más prevalente en su estudio fue el VPH 16 (39), mientras que Tangal et al. no especificó el genotipo predominante (71). Por otro lado, cuatro estudios sí reportaron un incremento en el %IFS. Tres de ellos identificaron como genotipos frecuentes a los VPH-AR 16 y 18 y de bajo riesgo VPH-6, mientras que el cuarto estudio no detalló los

genotipos predominantes. Además, un estudio experimental mostró que la exposición de espermatozoides a fragmentos de ADN de los genotipos VPH 16 y 31 inducía un aumento significativo en la fragmentación del ADN, a diferencia de los genotipos VPH 18, 33 y 6/11. En el mismo estudio reportó una modificación en la motilidad espermática, pero sí en la velocidad de desplazamiento (91). Otro estudio experimental indicó que el VPH 18 produjo la fragmentación del exón 5 y el VPH 16 la del exón 8, mientras que los genotipos VPH 31 y 33 no tuvieron efecto sobre los exones del gen p53. Además, los autores reportaron una disminución en la motilidad espermática pero no hubo afectación en la hiperactivación de los espermatozoides (92). Sin embargo, un estudio no encontró un aumento en el %IFS en muestras con infección por VPH en el esperma (39).

Estos hallazgos resaltan la necesidad de realizar más estudios que evalúen la relación entre la fragmentación del ADN espermático y la infección por VPH, considerando específicamente los genotipos involucrados. Esto permitiría confirmar que genotipos están asociados con un mayor daño en el ADN espermático y, por ende, si podrían aumentar la susceptibilidad al deterioro de este parámetro.

5. Capítulo 5.

5.1. Conclusiones

Esta revisión sistemática permitió determinar la prevalencia del VPH en muestras seminales de hombres infértiles, con una tasa global del 25,7%. Se observaron prevalencias más elevadas en países como Italia, Brasil, México y República Checa, con valores que oscilaron entre el 38% y el 80,2%. Los genotipos de alto riesgo (VPH-AR) presentaron una prevalencia del 13,4%, siendo los más frecuentes el VPH-16, 18, 33, 45 y 52. Por otro lado, los genotipos de bajo riesgo (VPH-BR) alcanzaron una prevalencia del 9,2%, destacando los genotipos 44, 53 y 68. Además, se identificó una prevalencia por infecciones múltiples por VPH del 13,4%, siendo frecuente encontrar en este tipo de infección VPH-AR.

En relación con la calidad seminal, la mayoría de los estudios reportaron alteraciones en la concentración, motilidad, morfología y fragmentación del ADN espermático en individuos con VPH, especialmente en infecciones por VPH-AR. Sin embargo, la comparación global entre VPH + y VPH- no mostró una diferencia estadísticamente significativa ($p > 0,05$), lo que sugiere que otros factores podrían influir en el impacto sobre la fertilidad. Por lo que se recomienda, realizar estudios específicos que analicen el efecto del VPH-AR en la calidad seminal, considerando variables como la carga viral, infección con otros patógenos, con el fin de esclarecer mejor su papel en la infertilidad masculina.

Dado que el número de parejas sexuales, el comportamiento sexual y la presencia de coinfecciones se identifican como determinantes en la persistencia del VPH en el semen, estos hallazgos respaldan la necesidad de incorporar pruebas de detección de VPH en hombres dentro de los protocolos clínicos de evaluación de infertilidad. Además, se refuerza la importancia de estrategias preventivas como la educación en salud sexual y la vacunación sistemática en varones, especialmente en poblaciones de alto riesgo, con el fin de reducir la transmisión del virus y su posible impacto en la fertilidad masculina.

6. Referencias

1. Cáncer de cuello uterino [Internet]. WHO. 2023 [citado 29 de noviembre de 2024]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/cervical-cancer>
2. Foresta C, Noventa M, De Toni L, Gizzo S, Garolla A. HPV-DNA sperm infection and infertility: from a systematic literature review to a possible clinical management proposal. *Andrology* [Internet]. marzo de 2015;3(2):163-73. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/andr.284>
3. Moghimi M, Zabihi-Mahmoodabadi S, Kheirkhah-Vakilabad A, Kargar Z. Significant correlation between high-risk HPV DNA in semen and impairment of sperm quality in infertile men. *Int J Fertil Steril* [Internet]. enero de 2019;12(4):306-9. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.22074/ijfs.2019.5421>
4. Vacuna contra el virus del papiloma humano previene cáncer uterino en el Ecuador – Ministerio de Salud Pública [Internet]. [citado 29 de noviembre de 2024]. Disponible en: <https://www.salud.gob.ec/vacuna-contra-el-virus-del-papiloma-humano-previene-cancer-uterino-en-el-ecuador/>
5. Jaworek H, Koudelakova V, Oborna I, Zborilova B, Brezinova J, Ruzickova D, et al. Prevalence and genotype distribution of human papillomavirus in Czech non-vaccinated heterosexual couples. *Virology* [Internet]. 15 de abril de 2021;18(1):80. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1186/s12985-021-01551-x>
6. Cardona-Arias J, Puerta-Suárez J, Flórez-Duque J. Prevalencia del virus papiloma humano y sus factores de riesgo en hombres: revisión sistemática. *Infectio* [Internet]. diciembre de 2011;15(4):268-76. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/s0123-9392\(11\)70741-x](http://dx.doi.org/10.1016/s0123-9392(11)70741-x)
7. 1 in 6 people globally affected by infertility: WHO. *Neurosciences (Riyadh)* [Internet]. julio de 2023 [citado 29 de noviembre de 2024];28(3):208-9. Disponible en: <https://www.who.int/news/item/04-04-2023-1-in-6-people-globally-affected-by-infertility>
8. Szkodziak P, Wozniak S, Czuczwar P, Wozniakowska E, Milart P, Mroczkowski A, et al. Infertility in the light of new scientific reports - focus on male factor. *Ann Agric Environ Med* [Internet]. 2 de junio de 2016;23(2):227-30. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.5604/12321966.1203881>
9. Kapranos N, Petrakou E, Anastasiadou C, Kotronias D. Detection of herpes simplex virus, cytomegalovirus, and Epstein-Barr virus in the semen of men attending an infertility clinic. *Fertil Steril* [Internet]. junio de 2003;79 Suppl 3:1566-70. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/s0015-0282\(03\)00370-4](http://dx.doi.org/10.1016/s0015-0282(03)00370-4)
10. Papillomaviruses H. En: Yarchoan R (ed.). *Cancers in People with HIV and AIDS*. New York: Springer Science + Business Media; 2014.

11. Muhr A, Ls Eklund C, Dillner J. Clasificaciones erróneas en bases de datos del virus del papiloma humano. *Virology*. 2021;558:57-66.
12. NIH/NIAID/OCICB/BCBB. PaVE [Internet]. [citado 20 de enero de 2025]. Disponible en: https://pave.niaid.nih.gov/search/search_database
13. Xiang J, Han L, Fan Y, Feng B, Wu H, Hu C, et al. Prevalence and genotype distribution of human Papillomavirus among attendees at a sexually transmitted diseases clinic in urban Tianjin, China. *Int J Gen Med* [Internet]. mayo de 2021;14:1983-90. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.2147/ijgm.s308215>
14. Sendagorta-Cudós E, Burgos-Cibrián J, Rodríguez-Iglesias M. Genital infections due to the human papillomavirus. *Enferm infecc microbiol clin (Engl)* [Internet]. mayo de 2019;37(5):324-34. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.eimc.2019.01.010>
15. Alaguero CC. Genotipado del virus del papiloma humano en CIN I [Internet]. *3Ciencias*; 2018. 74 p. Disponible en: <https://books.google.at/books?id=3pZeDwAAQBAJ>
16. Rosendo-Chalma P, Antonio-Véjar V, Ortiz Tejedor JG, Ortiz Segarra J, Vega Crespo B, Bigoni-Ordóñez GD. The hallmarks of cervical cancer: Molecular mechanisms induced by human Papillomavirus. *Biology (Basel)* [Internet]. 27 de enero de 2024;13(2). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/biology13020077>
17. Xiang J, Han L, Fan Y, Feng B, Wu H, Hu C, et al. Prevalence and Genotype Distribution of Human Papillomavirus Among Attendees at a Sexually Transmitted Diseases Clinic in Urban Tianjin, China. *Int J Gen Med* [Internet]. 20 de mayo de 2021;14:1983-90. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.2147/IJGM.S308215>
18. Bruni L, Albero G, Rowley J, Alemany L, Arbyn M, Giuliano AR, et al. Global and regional estimates of genital human papillomavirus prevalence among men: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Glob Health* [Internet]. septiembre de 2023;11(9):e1345-62. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/S2214-109X\(23\)00305-4](http://dx.doi.org/10.1016/S2214-109X(23)00305-4)
19. Infección por VPH [Internet]. Mayo Clinic. 2021 [citado 22 de enero de 2025]. Disponible en: <https://www.mayoclinic.org/es/diseases-conditions/hpv-infection/diagnosis-treatment/drc-20351602>
20. Coutlée F, Rouleau D, Ferenczy A, Franco E. The laboratory diagnosis of genital human papillomavirus infections. *Can J Infect Dis Med Microbiol* [Internet]. marzo de 2005;16(2):83-91. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1155/2005/798710>
21. Wikipedia contributors. Coilocito [Internet]. Wikipedia, The Free Encyclopedia. Disponible en: <https://es.wikipedia.org/w/index.php?title=Coilocito&oldid=161112746>
22. Villa LL, Denny L. Chapter 7: Methods for detection of HPV infection and its clinical utility. *International J Gynecol Obstet*. 2006;7:S71-80.

23. Bartosik M, Moranova L, Izadi N, Strmiskova J, Sebuyoya R, Holcakova J, et al. Advanced technologies towards improved HPV diagnostics. *J Med Virol* [Internet]. febrero de 2024;96(2):e29409. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/jmv.29409>
24. Lorenz TC. Polymerase chain reaction: basic protocol plus troubleshooting and optimization strategies. *J Vis Exp* [Internet]. 22 de mayo de 2012;(63):e3998. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3791/3998>
25. TamaydeDios L, Ibarra C, Velasquillo C. Fundamentos de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) y de la PCR en tiempo real. 2013 [citado 7 de febrero de 2025];2:70-8. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/invd/ir-2013/ir132d.pdf>
26. A head-to-head analytical comparison of cobas® 4800 HPV, PapilloCheck® HPV - Screening, and LMNX Genotyping Kit HPV GP for detection of human papillomavirus DNA in cervical and cervicovaginal swabs.
27. Feng Q, Cherne S, Winer RL, Balasubramanian A, Lee S-K, Hawes SE, et al. Development and evaluation of a liquid bead microarray assay for genotyping genital human papillomaviruses. *J Clin Microbiol* [Internet]. marzo de 2009;47(3):547-53. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1128/JCM.01707-08>
28. Golfetto L, Alves EV, Martins TR, Sincero TCM, Castro JBS, Dannebrock C, et al. PCR-RFLP assay as an option for primary HPV test. *Braz J Med Biol Res* [Internet]. 26 de marzo de 2018;51(5):e7098. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1590/1414-431X20177098>
29. Xu L, Padalko E, Oštrbenk A, Poljak M, Arbyn M. Clinical evaluation of INNO-LiPA HPV Genotyping EXTRA II assay using the VALGENT framework. *Int J Mol Sci* [Internet]. 11 de septiembre de 2018;19(9):2704. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/ijms19092704>
30. Abr 4. La OMS alerta de que una de cada seis personas padece infertilidad [Internet]. [citado 8 de febrero de 2025]. Disponible en: <https://www.paho.org/es/noticias/4-4-2023-oms-alerta-que-cada-seis-personas-padece-infertilidad>
31. Salvador Z. Reproducción asistida en la Seguridad Social española [Internet]. Reproducción Asistida ORG. 2019 [citado 9 de febrero de 2025]. Disponible en: <https://www.reproduccionasistida.org/reproduccion-asistida-en-la-seguridad-social-espanola/>
32. Ji L, Dai W. The impact of social security on fertility willingness in OECD countries. *Open J Bus Manag* [Internet]. 2023;11(02):755-67. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.4236/ojbm.2023.112041>
33. Harris E. Infertility affects 1 in 6 people globally. *JAMA* [Internet]. 2 de mayo de 2023;329(17):1443. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2023.6251>
34. Leslie SW, Soon-Sutton TL, Khan MAB. Male infertility. En: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 [citado 10 de febrero de

- 2025]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK562258/>
35. Depuydt CE, Donders GGG, Verstraete L, Vanden Broeck D, Beert JFA, Salembier G, et al. Infectious human papillomavirus virions in semen reduce clinical pregnancy rates in women undergoing intrauterine insemination. *Fertil Steril* [Internet]. junio de 2019;111(6):1135-44. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2019.02.002>
 36. Souza AOSG de, Nunes L de M, Lima AKA de, Padilha D de MM. Alcance de gametas seguros através de técnicas de processamento seminal para casais soro discordantes para HIV: revisão de literatura. *Res Soc Dev* [Internet]. 14 de diciembre de 2022;11(16):e439111638579. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.33448/rsd-v11i16.38579>
 37. Fedder J, Ørnskov D, Engvad B, Kristensen TK, Lomholt M, Marcussen N, et al. Seminal human papillomavirus originates from the body surface and is not a frequent aetiological factor in azoospermia. *Andrologia* [Internet]. abril de 2019;51(3):e13202. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/and.13202>
 38. Medina-Villaseñor EA, Ibáñez-García AO, Martínez-Macías R, Barra-Martínez R, Quezada-Adame I, Pérez-Castro JA, et al. Cáncer de pene. Revisión de las características clínico-patológicas. *GAMO*. 1 de noviembre de 2010;9(6):282-96.
 39. Cortés-Gutiérrez EI, Dávila-Rodríguez MI, Fernández JL, de la O-Pérez LO, Garza-Flores ME, Eguren-Garza R, et al. The presence of human papillomavirus in semen does not affect the integrity of sperm DNA. *Andrologia* [Internet]. diciembre de 2017;49(10). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/and.12774>
 40. Foresta C, Garolla A, Zuccarello D, Pizzol D, Moretti A, Barzon L, et al. Virus del papiloma humano encontrado en la cabeza del esperma de los hombres adultos jóvenes afecta a la motilidad progresiva. *Fertilidad y esterilidad*. 2010;93:802-6.
 41. WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen [Internet]. [citado 22 de junio de 2023]. Disponible en: <https://www.who.int/publications-detail-redirect/9789240030787>
 42. FIFTH EDITION. Examination and processing of human semen [Internet]. [citado 11 de febrero de 2025]. Disponible en: https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/44261/9789241547789_eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y
 43. Agarwal A, Majzoub A, Baskaran S, Panner Selvam MK, Cho CL, Henkel R, et al. Sperm DNA fragmentation: A new guideline for clinicians. *World J Mens Health* [Internet]. octubre de 2020;38(4):412-71. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.5534/wjmh.200128>
 44. Revista de Obstetricia y Ginecología FC de A. Revista Colombiana de Obstetricia y Ginecología [Internet]. [citado 11 de febrero de 2025]. Disponible https://www.redalyc.org/pdf/1952/195215350009.pdf?utm_source=chatgpt.com

45. Zini A, Bielecki R, Phang D, Zenzen MT. Correlations between two markers of sperm DNA integrity, DNA denaturation and DNA fragmentation, in fertile and infertile men. *Fertil Steril* [Internet]. abril de 2001;75(4):674-7. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/s0015-0282\(00\)01796-9](http://dx.doi.org/10.1016/s0015-0282(00)01796-9)
46. Du C, Tuo Y. Correlation of DNA fragments with routine semen parameters and lifestyle and their impact on assisted reproductive outcomes. *Rev Int Androl* [Internet]. abril de 2023;21(2):100337. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.androl.2022.03.001>
47. Campos LGA, Requejo LC, Miñano CAR, Orrego JD, Loyaga EC, Cornejo LG. Correlation between sperm DNA fragmentation index and semen parameters in 418 men seen at a fertility center. *JBRA Assist Reprod* [Internet]. 21 de julio de 2021;25(3):349-57. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.5935/1518-0557.20200079>
48. Weinberg M, Sar-Shalom Nahshon C, Feferkorn I, Bornstein J. Evaluation of human papilloma virus in semen as a risk factor for low sperm quality and poor in vitro fertilization outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril* [Internet]. mayo de 2020;113(5):955-969.e4. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2020.01.010>
49. Capra G, Notari T, Buttà M, Serra N, Rizzo G, Bosco L. Human Papillomavirus (HPV) infection and its impact on male infertility. *Life (Basel)* [Internet]. 18 de noviembre de 2022;12(11):1919. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/life12111919>
50. HPV infection in men [Internet]. WebMD. [citado 22 de enero de 2025]. Disponible en: <https://www.webmd.com/sexual-conditions/hpv-genital-warts/hpv-virus-men>
51. Garolla A, De Toni L, Bottacin A, Valente U, De Rocco Ponce M, Di Nisio A, et al. Human Papillomavirus Prophylactic Vaccination improves reproductive outcome in infertile patients with HPV semen infection: a retrospective study. *Sci Rep* [Internet]. 17 de enero de 2018;8(1):912. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/s41598-018-19369-z>
52. Foresta C, Garolla A, Parisi S, Ghezzi M, Bertoldo A, Di Nisio A, et al. HPV prophylactic vaccination in males improves the clearance of semen infection. *EBioMedicine* [Internet]. octubre de 2015;2(10):1487-93. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ebiom.2015.09.005>
53. Jaworek H, Koudelakova V, Oborna I, Zborilova B, Brezinova J, Ruzickova D, et al. Impact of human papillomavirus infection on semen parameters and reproductive outcomes. *Reprod Biol Endocrinol* [Internet]. 9 de octubre de 2021;19(1):156. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1186/s12958-021-00840-y>
54. Garolla A, Pizzol D, Bertoldo A, De Toni L, Barzon L, Foresta C. Association, prevalence, and clearance of human papillomavirus and antisperm antibodies in infected semen samples from infertile patients. *Fertil Steril* [Internet]. enero de 2013;99(1):125-131.e2. Disponible en:

<http://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2012.09.006>

55. Yang Y, Jia C-W, Ma Y-M, Zhou L-Y, Wang S-Y. Correlation between HPV sperm infection and male infertility. *Asian J Androl* [Internet]. julio de 2013;15(4):529-32. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/aja.2013.36>
56. Kato Y, Shigehara K, Nakagawa T, Nakata H, Iijima M, Nakashima K, et al. Human papillomavirus detected in sperm of Japanese infertile males affects reproductive parameters. *Int J Infect Dis* [Internet]. noviembre de 2021;112:294-9. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijid.2021.09.029>
57. Pérez-Soto E, Medel-Flores MO, Fernández-Martínez E, Oros-Pantoja R, Miranda-Covarrubias JC, Sánchez-Monroy V. High-risk HPV with multiple infections promotes CYP2E1, lipoperoxidation and pro-inflammatory cytokines in semen of asymptomatic infertile men. *Antioxidants (Basel)* [Internet]. 26 de mayo de 2022;11(6):1051. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/antiox11061051>
58. Olivera C, Mosmann JP, Paira DA, Molina RI, Tissera AD, Motrich RD, et al. Association between Human Papillomavirus and Chlamydia trachomatis genital infections in male partners of infertile couples. *Sci Rep* [Internet]. 7 de octubre de 2021;11(1):19924. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/s41598-021-99279-9>
59. Golob B, Poljak M, Verdenik I, Kolbezen Simoniti M, Vrtačnik Bokal E, Zorn B. High HPV infection prevalence in men from infertile couples and lack of relationship between seminal HPV infection and sperm quality. *Biomed Res Int* [Internet]. 6 de abril de 2014;2014:956901. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1155/2014/956901>
60. Depuydt C, Donders G, Verstraete L, Beert J, Salembier G, Bosmans E, et al. Negative impact of elevated DNA fragmentation and Human Papillomavirus (HPV) presence in sperm on the outcome of intra-uterine insemination (IUI). *J Clin Med* [Internet]. 11 de febrero de 2021;10(4):717. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/jcm10040717>
61. Damke E, Kurscheidt FA, Balani VA, Takeda KI, Irie MMT, Gimenes F, et al. Male partners of infertile couples with seminal infections of human Papillomavirus have impaired fertility parameters. *Biomed Res Int* [Internet]. 1 de agosto de 2017;2017:4684629. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1155/2017/4684629>
62. Pérez-Soto E, Fernández-Martínez E, Oros-Pantoja R, Medel-Flores O, Miranda-Covarrubias JC, Sánchez-Monroy V. Proinflammatory and oxidative stress states induced by human Papillomavirus and Chlamydia trachomatis coinfection affect sperm quality in asymptomatic infertile men. *Medicina (Kaunas)* [Internet]. 24 de agosto de 2021;57(9):862. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/medicina57090862>
63. Garolla A, Engl B, Pizzol D, Ghezzi M, Bertoldo A, Bottacin A, et al. Spontaneous fertility and in vitro fertilization outcome: new evidence of human

- papillomavirus sperm infection. *Fertil Steril* [Internet]. enero de 2016;105(1):65-72.e1. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2015.09.018>
64. Pellavio G, Todaro F, Alberizzi P, Scotti C, Gastaldi G, Lolicato M, et al. HPV infection affects human sperm functionality by inhibition of aquaporin-8. *Cells* [Internet]. 17 de mayo de 2020;9(5):1241. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/cells9051241>
 65. Boeri L, Capogrosso P, Ventimiglia E, Cazzaniga W, Pederzoli F, Chierigo F, et al. High-risk human papillomavirus in semen is associated with poor sperm progressive motility and a high sperm DNA fragmentation index in infertile men. *Eur Urol Suppl* [Internet]. marzo de 2019;18(1):e321. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/s1569-9056\(19\)30235-0](http://dx.doi.org/10.1016/s1569-9056(19)30235-0)
 66. Gimenes F, Medina FS, Abreu ALP de, Irie MMT, Esquiçati IB, Malagutti N, et al. Sensitive simultaneous detection of seven sexually transmitted agents in semen by multiplex-PCR and of HPV by single PCR. *PLoS One* [Internet]. 12 de junio de 2014;9(6):e98862. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0098862>
 67. Schillaci R, Capra G, Bellavia C, Ruvolo G, Scazzone C, Venezia R, et al. Detection of oncogenic human papillomavirus genotypes on spermatozoa from male partners of infertile couples. *Fertil Steril* [Internet]. noviembre de 2013;100(5):1236-40. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2013.06.042>
 68. Cannarella R, Aversa A, Condorelli RA, De Cristofaro S, Greco E, Grillo A, et al. Impact of seminal low-risk human papillomavirus infection on sperm parameters of adult men. *Aging Male* [Internet]. diciembre de 2022;25(1):17-22. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1080/13685538.2021.2023126>
 69. Luttmer R, Dijkstra MG, Snijders PJF, Hompes PGA, Pronk DTM, Hubeek I, et al. Presence of human papillomavirus in semen in relation to semen quality. *Hum Reprod* [Internet]. febrero de 2016;31(2):280-6. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1093/humrep/dev317>
 70. Kim SJ, Paik D-J, Lee JS, Lee HS, Seo JT, Jeong MS, et al. Effects of infections with five sexually transmitted pathogens on sperm quality. *Clin Exp Reprod Med* [Internet]. diciembre de 2017;44(4):207-13. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.5653/cerm.2017.44.4.207>
 71. Tangal S, Taşçı Y, Pabuçcu EG, Çağlar GS, Haliloğlu AH, Yararbaş K. DNA fragmentation index and human papilloma virus in males with previous assisted reproductive technology failures. *Turk J Urol* [Internet]. noviembre de 2019;45(1):12-6. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.5152/tud.2018.96393>
 72. Jeršovienė V, Gudlevičienė Ž, Rimienė J, Butkauskas D. Human Papillomavirus and infertility. *Medicina (Kaunas)* [Internet]. 15 de julio de 2019;55(7):377. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/medicina55070377>
 73. Piroozmand A, Mousavi Nasab SD, Erami M, Hashemi SMA, Khodabakhsh E, Ahmadi N, et al. Distribution of human Papillomavirus and antisperm antibody

- in semen and its association with semen parameters among infertile men. *J Reprod Infertil* [Internet]. julio de 2020;21(3):183-8. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32685415>
74. Niakan S, Faghihloo E, Shams Mofarahe Z, Ghaffari Novin M, Raee P, Karimi M, et al. Evaluation of human Papillomavirus in the semen of infertile men and its relationship with semen quality. *Arch Clin Infect Dis* [Internet]. 26 de septiembre de 2023;18(4). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.5812/archcid-139376>
 75. Lyu Z, Feng X, Li N, Zhao W, Wei L, Chen Y, et al. Human papillomavirus in semen and the risk for male infertility: a systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis* [Internet]. 9 de noviembre de 2017;17(1):714. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1186/s12879-017-2812-z>
 76. Mennini FS, Silenzi A, Marcellusi A, Conversano M, Siddu A, Rezza G. HPV vaccination during the COVID-19 pandemic in Italy: Opportunity loss or incremental cost. *Vaccines (Basel)* [Internet]. 16 de julio de 2022;10(7):1133. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/vaccines10071133>
 77. Capra G, Schillaci R, Bosco L, Roccheri MC, Perino A, Ragusa MA. HPV infection in semen: results from a new molecular approach. *Epidemiol Infect* [Internet]. 2019;147(e177). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1017/s0950268819000621>
 78. Vaccination for human Papillomavirus: Immunization practices in the U.s. military [Internet]. [citado 25 de febrero de 2025]. Disponible en: <https://www.ons.org/publications-research/cjon/22/1/vaccination-human-papillomavirus-immunization-practices-us-military>
 79. Do CSB, Alan Nelson MPAS D, Penick ME. Human Papillomavirus vaccination and disease burden within the U.s. military system [Internet]. [citado 25 de febrero de 2025]. Disponible en: <https://www.health.mil/Reference-Center/Presentations/2023/03/22/2023-Young-Investigator-Competition-Poster>
 80. Clark LL, Stahlman S, Taubman SB. Human papillomavirus vaccine initiation, coverage, and completion rates among U.S. active component service members, 2007-2017. *MSMR* [Internet]. septiembre de 2018;25(9):9-14. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30272988>
 81. Garolla A, Pizzol D, Bertoldo A, Menegazzo M, Barzon L, Foresta C. Sperm viral infection and male infertility: focus on HBV, HCV, HIV, HPV, HSV, HCMV, and AAV. *J Reprod Immunol* [Internet]. noviembre de 2013;100(1):20-9. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jri.2013.03.004>
 82. Gholami M, Moosazadeh M, Haghshenash MR, Jafarpour H, Mousavi T. Evaluation of the presence of bacterial and viral agents in the semen of infertile men: A systematic and meta-analysis review study. *Front Med (Lausanne)* [Internet]. 4 de mayo de 2022;9:835254. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3389/fmed.2022.835254>
 83. Isaguliants M, Krasnyak S, Smirnova O, Colonna V, Apolikhin O, Buonaguro

- FM. Genetic instability and anti-HPV immune response as drivers of infertility associated with HPV infection. *Infect Agent Cancer* [Internet]. 10 de mayo de 2021;16(1):29. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1186/s13027-021-00368-1>
84. GAO Wenyi Effects of Human Papillomavirus Infection on Semen Quality:a. *Human Papillomavirus Infection on Semen Quality*:a.
 85. Zacharis K, Messini CI, Anifandis G, Koukoulis G, Satra M, Daponte A. Human papilloma virus (HPV) and fertilization: A mini review. *Medicina (Kaunas)* [Internet]. 27 de julio de 2018;54(4):50. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/medicina54040050>
 86. Cao X, Wei R, Zhang X, Zhou J, Lou J, Cui Y. Impact of human papillomavirus infection in semen on sperm progressive motility in infertile men: a systematic review and meta-analysis. *Reprod Biol Endocrinol* [Internet]. 7 de mayo de 2020;18(1):38. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1186/s12958-020-00604-0>
 87. Foresta C, Pizzol D, Bertoldo A, Menegazzo M, Barzon L, Garolla A. Los procedimientos de lavado de semen no eliminan la infección por virus del papiloma humano en los espermatozoides de pacientes infértiles. *Fertil Steril*. 2011;96(5):1077-82.
 88. Foresta C, Patassini C, Bertoldo A, Menegazzo M, Francavilla F, Barzon L, et al. Mechanism of human Papillomavirus binding to human spermatozoa and fertilizing ability of infected spermatozoa. *PLoS One* [Internet]. 7 de marzo de 2011;6(3):e15036. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0015036>
 89. Lai YM, Soong YK, Lee JF, Yang FP, Huang HY, Pao CC. El efecto de la infección por el virus del papiloma humano en la motilidad de los espermatozoides. *Fertil Steril*. 1997;67(6):1152-5.
 90. Wang S, Liu L, Zhang A, Song Y, Kang J, Liu X. Association between human papillomavirus infection and sperm quality: A systematic review and a meta-analysis. *Andrologia* [Internet]. junio de 2021;53(5):e14034. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/and.14034>
 91. Connelly DA, Chan PJ, Patton WC, King A. Human sperm deoxyribonucleic acid fragmentation by specific types of papillomavirus. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. mayo de 2001;184(6):1068-70. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1067/mob.2001.115226>
 92. Lee CA, Huang CTF, King A, Chan PJ. Differential effects of human papillomavirus DNA types on p53 tumor-suppressor gene apoptosis in sperm. *Gynecol Oncol* [Internet]. junio de 2002;85(3):511-6. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1006/gyno.2002.6662>

7. Anexos

Tabla 8. Prevalencia general de infección por VPH en pacientes de clínicas de fertilidad, según la clasificación de riesgo

País	% VPH	%VPH múltiple	%VPH- AR	%VPH-BR
Argentina	27,4%	3,4%	5,9%	17,1%
Bélgica	13,7%	10,5%	9,6%	-
Brasil	27,6%	6,1%	18,3%	6,9%
China	17,4%	27,1%	-	-
Republica Checa	29,5%	4,1%	23,7%	10,2%
Irán	12,9%	-	12,9%	2,1%
Italia	28,6%	6,7%	18,5%	8,2%
Japón	12,5%	3,7%	6,9%	-
Corea	1,6%	-	0,8%	0,8%
Lituania	20,0%	-	20,0%	-
México	72,8%	50,5%	-	-
Eslovenia	13,6%	27,9%	-	27,9%
España	27,3%	18,2%	13,6%	18,2%
Países Bajos	14,9%	2,1%	8,8%	4,0%
Turquía	7,7%	-	5,1%	2,6%
Promedio	25,7%	13,4%	14,3%	9,2%

Figuras 3. Análisis estadísticos (medias)

		Prueba de Levene para la igualdad de varianzas		prueba t para la igualdad de medias							
		F	Sig.	t	gl	Significación		Diferencia de medias	error estándar de la diferencia	95% de intervalo de confianza de la diferencia	
						P de un factor	P de dos factores			Inferior	Superior
Concentración	Se asumen varianzas iguales	.034	.857	.474	16	.321	.642	6.66111	14.05127	-23.12626	36.44848
	No se asumen varianzas iguales			.474	15.921	.321	.642	6.66111	14.05127	-23.13821	36.48043
Motilidad_total	Se asumen varianzas iguales	.143	.715	.747	8	.238	.477	4.09200	5.48059	-8.54625	16.73025
	No se asumen varianzas iguales			.747	7.618	.239	.478	4.09200	5.48059	-8.65730	16.84130
Motilidad_progresiva	Se asumen varianzas iguales	.208	.655	.637	16	.266	.533	3.73778	5.86550	-8.69652	16.17207
	No se asumen varianzas iguales			.637	15.887	.267	.533	3.73778	5.86550	-8.70371	16.17927
Vitalidad	Se asumen varianzas iguales	.027	.877	.076	4	.472	.943	.62333	8.21054	-22.17278	23.41944
	No se asumen varianzas iguales			.076	3.992	.472	.943	.62333	8.21054	-22.19037	23.43703
Morfología	Se asumen varianzas iguales	.103	.752	.155	16	.439	.878	1.28000	8.23654	-16.18068	18.74068
	No se asumen varianzas iguales			.155	15.741	.439	.878	1.28000	8.23654	-16.20410	18.76410

Figuras 4. Análisis estadísticos (medianas)

Resumen de contrastes de hipótesis				
	Hipótesis nula	Prueba	Sig. ^{a,b}	Decisión
1	La distribución de Concentración es la misma entre categorías de Estado.	Prueba U de Mann-Whitney para muestras independientes	.841 ^c	Conserve la hipótesis nula.
2	La distribución de Motilidad_total es la misma entre categorías de Estado.	Prueba U de Mann-Whitney para muestras independientes	1.000 ^c	Conserve la hipótesis nula.
3	La distribución de Motilidad_progresiva es la misma entre categorías de Estado.	Prueba U de Mann-Whitney para muestras independientes	1.000 ^c	Conserve la hipótesis nula.
4	La distribución de Vitalidad es la misma entre categorías de Estado.	Prueba U de Mann-Whitney para muestras independientes	1.000 ^c	Conserve la hipótesis nula.
5	La distribución de Morfología es la misma entre categorías de Estado.	Prueba U de Mann-Whitney para muestras independientes	.700 ^c	Conserve la hipótesis nula.
6	La distribución de Fragmentación es la misma entre categorías de Estado.	Prueba U de Mann-Whitney para muestras independientes	1.000 ^c	Conserve la hipótesis nula.

a. El nivel de significación es de .050.

b. Se muestra la significancia asintótica.

c. Se muestra la significación exacta para esta prueba.