



Determinantes clínicos y seminales de la fragmentación del ADN espermático

Clinical and seminal determinants of sperm DNA fragmentation.

Eduardo Ponce Nájera, José Luis Castro López, Pedro Cuapio Padilla, José Carlos Salazar Trujillo, Jorge Luis Lezama Ruvalcaba, Carlos Gerardo Salazar López Ortiz

Resumen

OBJETIVO: Evaluar los factores asociados con la alta fragmentación del ADN espermático (mayor de 30%) con regresión logística multivariante. Analizar la abstinencia de eyaculaciones, parámetros seminales y recuentos celulares.

MATERIALES Y MÉTODOS: Estudio observacional y retrospectivo (nivel evidencia III OMS) efectuado entre enero 2022 y marzo 2025 en un centro de reproducción asistida mexicano. Se incluyeron muestras de semen previas a técnicas reproductivas y se registraron las variables según las guías OMS 2021. La fragmentación del ADN se midió por SCSA y se clasificó en mayor de 30% o más o menos inferior al 30%. El tiempo de abstinencia se agrupó en ≤ 2 , 3 a 4, 5 a 6 y más de 7 días; el análisis fue mediante regresión logística multivariante.

RESULTADOS: Se estudiaron 250 muestras de 227 hombres (edad media 40.2 años; abstinencia media 3.9 días). Los promedios: volumen 2.42 mL, concentración 47.3 millones/mL, motilidad progresiva 43.5%, vitalidad 74.3%, morfología normal 2.3%. El 46.7% mostró índice de fragmentación $>30\%$. Un intervalo de 3 a 6 días redujo el riesgo de fragmentación del ADN espermático elevado frente a ≤ 2 días.

CONCLUSIONES: En la cohorte predominaron intervalos de abstinencia de 3 a 6 días. La mayor morfología normal disminuyó el riesgo de alta fragmentación; la coexistencia de eritrocitos lo aumentó. Para el análisis seminal se recomienda considerar la abstinencia y la evaluación integral de células redondas.

PALABRAS CLAVE: Infertilidad masculina; análisis del semen; espermatozoides; fragmentación del ADN.

Abstract

OBJECTIVE: To evaluate factors associated with high sperm DNA fragmentation (greater than 30%) using multivariable logistic regression. The study will analyze ejaculatory abstinence, seminal parameters, and cell counts.

MATERIALS AND METHODS: This retrospective observational study (WHO evidence level III) was conducted from January 2022 to March 2025 at a Mexican assisted reproduction center. Semen samples obtained prior to the implementation of reproductive techniques were included, and variables were recorded according to the 2021 WHO guidelines. DNA fragmentation was measured by SCSA and classified as greater than or less than 30%. Abstinence time was grouped into ≤ 2 , 3–4, 5–6, and >7 days. Analysis was performed using multivariable logistic regression.

RESULTS: A total of 250 samples from 227 men (mean age: 40.2 years; mean abstinence: 3.9 days) were studied. The mean values were as follows: volume, 2.42 mL; concentration, 47.3 million/mL; progressive motility, 43.5%; vitality, 74.3%; and normal morphology, 2.3%. 46.7% showed DFI $>30\%$. An interval of 3 to 6 days reduced the risk of high sperm DNA fragmentation compared to an interval of ≤ 2 days.

Clínica de Reproducción Asistida HISPA-REP, Hospital Español de México, Ciudad de México.

Recibido: 28 de noviembre 2025

Aceptado: 28 de febrero 2026

Correspondencia

Eduardo Ponce Nájera
eponcenajera@gmail.com

Este artículo debe citarse como: Ponce-Nájera E, Castro-López JL, Cuapio-Padilla P, Salazar-Trujillo JC, Lezama-Ruvalcaba JL, Salazar-López-Ortiz CG. Determinantes clínicos y seminales de la fragmentación del ADN. Reproducción (México) 2026; 17: 1-7.

CONCLUSIONS: In this group, abstinence intervals of three to six days were most common. Higher normal morphology decreased the risk of high fragmentation, while the presence of erythrocytes increased it. For seminal analysis, abstinence and a comprehensive evaluation of round cells are recommended.

KEYWORDS: Male infertility; Semen analysis; Sperm; DNA fragmentation.

ANTECEDENTES

La fragmentación del ADN espermático es un marcador relevante de fertilidad masculina que aporta datos de la integridad del ADN del padre y complementa el análisis seminal convencional.¹ Desde su identificación por Evenson y su grupo se han diseñado métodos para cuantificar la fragmentación del ADN espermático, como SCSA, TUNEL, Comet y SCD. El SCSA, basado en citometría de flujo y ampliamente usado por su objetividad y reproducibilidad, expresa los resultados con el índice de fragmentación (DFI).²

Son múltiples los factores endógenos y exógenos que influyen en la calidad de los embriones congelados, entre ellos, el estrés oxidativo que se identifica como la causa principal que origina las roturas de cadenas y las modificaciones de bases.^{3,4} La magnitud del daño al ADN la modulan: el estilo de vida, el intervalo de abstinencia de eyaculaciones, la morfología espermática y la coexistencia de células redondas (leucocitos, eritrocitos) en el eyaculado.^{3,4} En la actualidad son pocos los estudios que analizan de manera conjunta varios predictores de una alta fragmentación del ADN en un mismo modelo multivariante.

Por lo anterior, el objetivo del estudio fue: evaluar los diferentes predictores de una muy alta frag-

mentación del ADN espermático (más del 30%) mediante un modelo de regresión logística multivariante que incluyó el intervalo de abstinencia de eyaculaciones categorizado, parámetros seminales convencionales, índices morfológicos y recuentos celulares microscópicos.

MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio observacional y retrospectivo correspondiente a un nivel de evidencia III de la OMS, llevado a cabo de enero del 2022 a marzo del 2025 en un centro de reproducción en México, en el que se analizaron muestras de semen obtenidas durante la evaluación seminal rutinaria previa a técnicas de reproducción asistida.

Criterios de inclusión: pacientes masculinos con evaluación previa a técnicas de reproducción asistida que contaban con análisis seminal completo, apegado a las guías de la OMS (2021) y determinación de fragmentación del ADN espermático mediante SCSA durante el periodo del estudio. *Criterios de exclusión:* muestras con procesamiento incompleto, errores preanalíticos o información insuficiente en variables clave de: morfología espermática, recuentos celulares y fragmentación del ADN.

Las muestras seminales las procesaron e interpretaron personal adiestrado en andrología del



laboratorio de fertilidad. Durante el periodo de estudio participaron de manera rutinaria dos profesionales en el procesamiento y evaluación microscópica, siguiendo procedimientos estandarizados con control de calidad interno y externo.

Ante la carencia de información referente al índice de masa corporal, tabaquismo, varicocele, infecciones genitourinarias o comorbilidades crónicas esas variables no se incorporaron al análisis multivariante. La ausencia de estos datos podría representar una fuente de confusión residual.

Los análisis seminales siguieron las directrices de la OMS (2021), se registraron: edad del paciente en años, intervalo de abstinencia en días, volumen, pH, concentración, motilidad progresiva, vitalidad, morfología espermática (formas normales, índice de vacuolización, morfología de cabeza, pieza intermedia y cola, y citoplasma residual), así como recuentos microscópicos de leucocitos y eritrocitos promediados entre valores mínimo y máximo.

La fragmentación del ADN espermático se cuantificó mediante el *Sperm Chromatin Structure Assay* (SCSA), técnica basada en citometría de flujo que evalúa la susceptibilidad del ADN a la desnaturalización inducida por ácido. Además, proporciona una medición objetiva y reproducible del índice de fragmentación del ADN. Para el análisis se utilizó un punto de corte de índice de fragmentación del ADN mayor de 30%, que ha sido ampliamente utilizado en estudios previos con SCSA y se ha asociado con alteraciones en los parámetros seminales, menor potencial reproductivo, menor tasa de éxito en técnicas de reproducción asistida y mayor riesgo de pérdida gestacional temprana.¹ Por ello, este umbral se considera clínicamente relevante para identificar fragmentación del ADN elevada.

Las células redondas se identificaron, inicialmente, mediante evaluación microscópica

convencional como células no espermáticas existentes en el eyaculado. Posteriormente, se hizo la diferenciación morfológica en leucocitos y eritrocitos con base en sus características, tamaño y refringencia. Los recuentos se expresaron en cantidad promedio de células por campo de alto poder.

El intervalo de abstinencia se categorizó en más menos 2 días, 3 a 4 días, 5 a 6 días y más de 7 días. Se construyó un modelo de regresión logística multivariante con errores estándar robustos de Huber-White. Las covariables no significativas ($p \geq 0.05$) se eliminaron mediante un proceso de selección hacia atrás para obtener un modelo más lento. La capacidad discriminativa se evaluó mediante el área bajo la curva ROC (AUC) y la calibración mediante la prueba de Hosmer-Lemeshow. Se consideró un nivel de significación de $\alpha = 0.05$.

El estudio fue revisado y aprobado por el Comité de Ética de la unidad. En virtud del diseño retrospectivo del estudio, basado en el análisis de bases de datos clínicas previamente recolectadas y sin posibilidad de identificación directa de los pacientes, el comité otorgó la exención del consentimiento informado. El estudio se condujo de acuerdo con los principios éticos de la Declaración de Helsinki y la Norma nacional vigente.

RESULTADOS

Se analizaron 250 muestras de semen obtenidas de una cohorte de 227 pacientes masculinos con edad media de 40.2 ± 6.9 años y un intervalo de abstinencia promedio de 3.9 ± 1.6 días. Los parámetros seminales medios fueron: volumen 2.42 ± 1.07 mL, concentración 47.3 ± 25.6 millones/mL, motilidad progresiva $43.5 \pm 12.3\%$, vitalidad $74.3 \pm 11.2\%$ y morfología normal $2.3 \pm 0.7\%$ (**Cuadro 1**). El índice de fragmentación del ADN medio fue de $30.6 \pm 8.8\%$. El 46.7% de las muestras superaron el umbral del 30%. **Figura 1** En el análisis multivariante, el intervalo de abs-

Cuadro 1. Características basales de la cohorte incluida en el análisis (n = 227).

Variable	Media ± DE o %	Variable	Media ± DE o %
Edad (años)	40.2 ± 6.9	Intervalo de abstinencia (días)	3.9 ± 1.6
Volumen seminal (mL)	2.42 ± 1.07	pH	8.14 ± 0.24
Concentración (millones/mL)	47.3 ± 25.6	Motilidad progresiva (%)	43.5 ± 12.3
Vitalidad (%)	74.3 ± 11.2	Morfología normal (%)	2.3 ± 0.7
Vacuolización (%)	1.38 ± 0.49	Cabeza anormal (%)	90.0 ± 5.4
Pieza intermedia anormal (%)	80.1 ± 11.9	Cola anormal (%)	8.6 ± 5.0
Citoplasma residual (%)	12.9 ± 7.6	Leucocitos (x CAP)	1.62 ± 1.36
Eritrocitos (x CAP)	3.02 ± 3.21	Índice de fragmentación del ADN (%)	30.6 ± 8.8
Índice de fragmentación del ADN >30% (n. %)	106 (46.7 %)		

Los datos se presentan con media ± desviación estándar o cantidad y porcentaje. La edad promedio fue de 40 años, con abstinencia de 3 a 6 días y parámetros seminales en límites de referencia, con casi la mitad de los casos con un índice de fragmentación del ADN mayor de 30%.

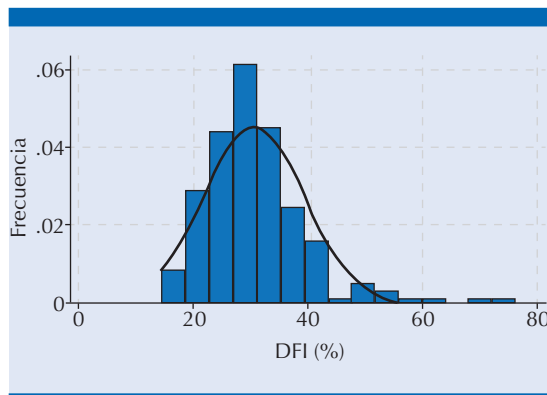


Figura 1. Distribución del índice de fragmentación del ADN espermático (DFI) en la cohorte; el histograma muestra una media cercana al 30%, con asimetría hacia valores elevados.

tinencia mostró un efecto no lineal: comparado con más menos 2 días, los hombres con 3 a 4 días (OR 0.26; IC95%: 0.10-0.65; p = 0.004) y 5 a 6 días (OR 0.22; IC95%: 0.08-0.63; p = 0.005) tuvieron menor probabilidad de índice de fragmentación del ADN mayor del 30%.

El modelo demostró que cada incremento de un punto porcentual en la morfología normal se asoció con una disminución del 57% en el riesgo de índice de fragmentación del ADN elevado (OR

0.43; IC95%: 0.28-0.66; p < 0.001), mientras que cada eritrocito adicional por campo incrementó el riesgo en un 17% (OR 1.17; IC95%: 1.04-1.31; p = 0.010) (**Figura 2**). Los leucocitos no mostraron asociación significativa. El modelo tuvo una adecuada discriminación (AUC 0.71; IC95%: 0.64-0.78) y buena calibración (χ^2 de Hosmer-Lemeshow = 6.23; p = 0.62). **Cuadro 2**

DISCUSIÓN

Los hallazgos reportados respaldan la bibliografía existente en donde se demuestra una asociación independiente entre la abstinencia de eyaculaciones, la morfología espermática y la coexistencia de eritrocitos con un riesgo elevado de fragmentación del ADN.⁵ En este estudio se confirma la relación entre los días de abstinencia y el grado de fragmentación del ADN, en concordancia con metanálisis previos que señalan una disminución de la fragmentación cuando el intervalo de abstinencia es menor, sobre todo durante los primeros cuatro días.⁶ Esta observación podría explicarse por un tiempo de almacenamiento más breve en el epidídimo, lo que limitaría el estrés oxidativo y, por ende, disminuiría el daño al ADN ocasionado por especies reactivas de oxígeno.⁷

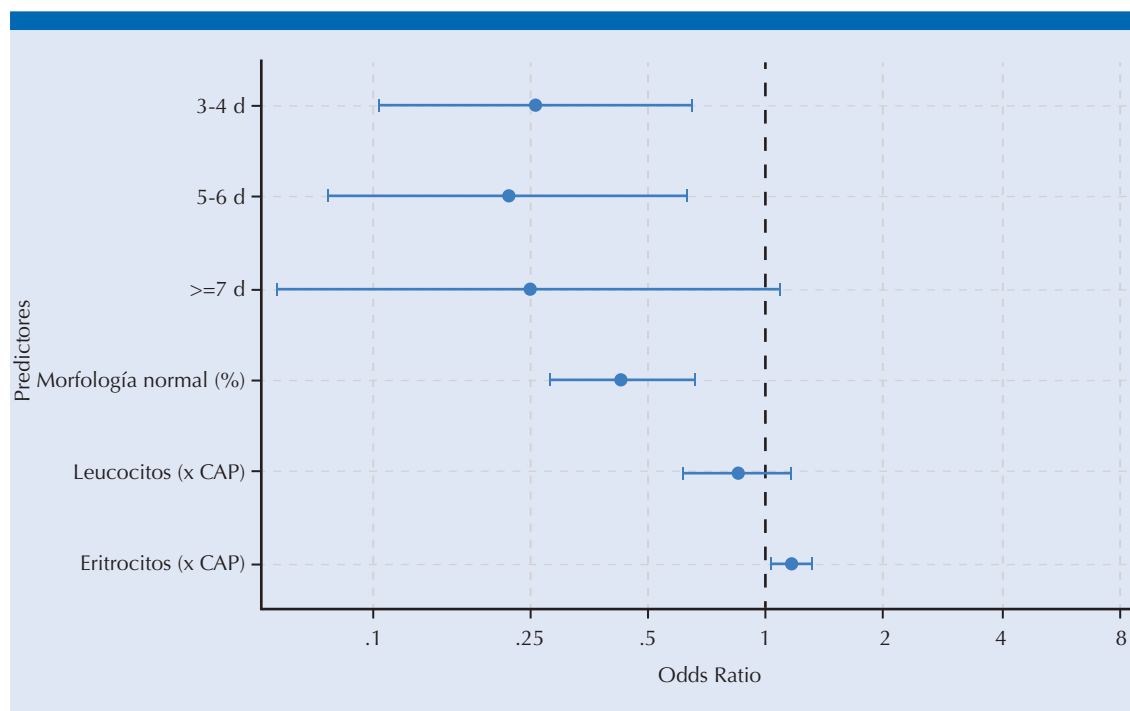


Figura 2. Modelo multivariante de predictores de fragmentación elevada del ADN (DFI > 30%). Se representan las odds ratios (OR) con intervalos de confianza al 95 %. La línea vertical corresponde a OR = 1 como referencia.

Cuadro 2. Modelo multivariante de predictores de fragmentación elevada del ADN espermático (DFI > 30%)

Variable	OR	IC95%	p
3 a 4 días	0.26	0.10-0.65	0.004
5 a 6 días	0.22	0.08-0.63	0.005
≥ 7 días	0.25	0.06-1.08	0.064
Morfología normal (%)	0.43	0.28-0.66	< 0.001
Leucocitos (x CAP)	0.84	0.61-1.17	0.304
Eritrocitos (x CAP)	1.17	1.04-1.31	0.010

Se muestran las odds ratio (OR) con sus intervalos de confianza al 95% (IC95%) y valores de p. El análisis evidenció una menor probabilidad de fragmentación en abstinencias de 3 a 6 días y en mayor porcentaje de espermatozoides normales, mientras que la coexistencia de eritrocitos se asoció con mayor probabilidad de fragmentación elevada del ADN espermático.

Sin embargo, los períodos de abstinencia muy cortos (aproximadamente dos días) pueden afectar de manera negativa la concentración y motilidad espermáticas, lo que hace hincapié en la importancia de una atención individualizada para optimizar los parámetros seminales convencionales.

La asociación inversa entre morfología normal y fragmentación del ADN subraya la importancia de una evaluación rigurosa de la morfología espermática porque las anomalías en la cabeza suelen reflejar un empaquetamiento deficiente de la cromatina y fenómenos apoptóticos durante la espermiogénesis.⁸ Estos hallazgos

respaldan la incorporación de la evaluación de la fragmentación del ADN junto con la valoración morfológica en casos en los que la morfología, por sí sola, no explica la infertilidad, considerando la estrecha correlación entre las formas anormales y el daño en el ADN.⁹ Inesperadamente, el promedio leucocitario no se asoció de forma independiente con una alta fragmentación del ADN, a pesar del papel establecido de la leucocitospermia en el aumento de la producción de especies reactivas de oxígeno.¹⁰

En relación con este punto, la cuantificación de leucocitos se hizo de forma descriptiva mediante recuento por campo de alto poder, con el propósito de explorar su comportamiento y no de establecer el diagnóstico de leucocitospermia. Para este último, el patrón de referencia, según la OMS (6ª edición) es $\geq 1 \times 10^6$ leucocitos peroxidasa positivos por mL. La ausencia de pruebas bioquímicas específicas podría introducir sesgo en la interpretación, por lo que este aspecto debe considerarse una limitación metodológica del estudio.

En este estudio se observó una asociación de los eritrocitos con un alta fragmentación del ADN espermático lo que sugiere que estos, a menudo pasados por alto en el análisis del semen, sirven de marcadores de hemorragia subclínica o inflamación, lo que contribuye al estrés oxidativo localizado y al daño de las cadenas de ADN.¹⁰ Al igual que la bacteriospermia, los eritrocitos pueden liberar catalizadores de hemo y hierro que amplifican la generación de ROS, lo que justifica una mayor investigación de su papel fisiopatológico en la infertilidad masculina.¹⁰

El hecho de que las variables edad, volumen, concentración, motilidad, vitalidad, vacuolización y el citoplasma residual no mostraran una asociación significativa, sugiere que la fragmentación del ADN espermático evalúa aspectos de la calidad espermática que los parámetros convencionales no alcanzan a reflejar por completo.

Desde una perspectiva clínica, los resultados de este estudio sugieren que el intervalo de abstinencia de 3 a 6 días y un mayor porcentaje de formas morfológicamente normales podrían asociarse con menor fragmentación del ADN espermático. La coexistencia de eritrocitos podría relacionarse con mayor daño. En la práctica diaria estos elementos pueden orientar la optimización del tiempo de abstinencia previo al análisis seminal y motivar la evaluación sistemática de células redondas y eritrocitos como parte del estudio andrológico.

Entre las limitaciones del estudio destacan: el diseño retrospectivo, la naturaleza unicéntrica y los pocos casos con abstinencia prolongada. Ello pudo limitar la detección del repunte descrito en otros trabajos. No se contó, de manera sistemática, con información clínica del paciente que incluyera el índice de masa corporal, tabaquismo, varicocele, infecciones y comorbilidades; esto impidió ajustar por estos posibles confusores y podría representar una fuente de confusión residual. A pesar de ello, el objetivo principal fue identificar predictores seminales y parámetros de laboratorio asociados con fragmentación elevada del ADN. Por lo anterior, los hallazgos deben interpretarse en ese contexto. Los estudios multicéntricos futuros, idealmente prospectivos, deberán validar estos predictores y evaluar estrategias de intervención, como las pautas optimizadas de abstinencia o las terapias antioxidantes, además de comparar el rendimiento pronóstico de diferentes técnicas de ensayo, como: SCSA, TUNEL y SCD.

CONCLUSIÓN

El intervalo de abstinencia en la cohorte analizada fue de 3 a 6 días. El mayor porcentaje de espermatozoides morfológicamente normales se asoció de manera independiente con menor probabilidad de fragmentación elevada del ADN. La coexistencia de eritrocitos se relacionó con mayor probabilidad de daño al ADN espermático.



co. Estos hallazgos apoyan la consideración del tiempo de abstinencia y una evaluación integral de las células redondas, incluidos los eritrocitos, como parte del análisis andrológico rutinario. Los estudios prospectivos futuros podrían validar estos predictores y explorar estrategias de intervención orientadas a optimizar la calidad espermática y disminuir la fragmentación del ADN.

REFERENCIAS

1. Lourenço ML, Moura GA, Rocha YM, Rodrigues JPV, et al. Impact of sperm DNA fragmentation on the clinical outcome of assisted reproduction techniques: a systematic review of the last five years. *JBRA Assist Reprod* 2023; 27 (2): 282-91. <https://doi.org/10.5935/1518-0557.20220057>
2. Evenson DP, Larson KL, Jost LK. Sperm chromatin structure assay: its clinical use for detecting sperm DNA fragmentation in male infertility and comparisons with other techniques. *J Androl* 2002; 23 (1): 25-43. <https://doi.org/10.1002/j.19394640.2002.tb02599.x>
3. Muratori M, Marchiani S, Tamburrino L, Baldi E. Sperm DNA Fragmentation: Mechanisms of Origin. *Adv Exp Med Biol* 2019; 1166: 75-85. https://doi.org/10.1007/978-3030-21664-1_5
4. Lira FT Neto, Campos LR, Roque M, Esteves SC. From pathophysiology to practice: addressing oxidative stress and sperm DNA fragmentation in Varicoceleaffected subfertile men. *Int Braz J Urol* 2024; 50 (5): 530-60. <https://doi.org/10.1590/S1677-5538.IBJU.2024.9917>
5. Lo Giudice A, Asmundo MG, Cimino S, Cocci A, et al. Effects of long and short ejaculatory abstinence on sperm parameters: a metaanalysis of randomized-controlled trials. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2024; 15: 1373426. <https://doi.org/10.3389/fendo.2024.1373426>
6. Du C, Li Y, Yin C, Luo X, et al. Association of abstinence time with semen quality and fertility outcomes: a systematic review and dose-response meta-analysis. *Andrology* 2024; 12 (6): 1224-35. <https://doi.org/10.1111/andr.13583>
7. Dahan MH, Mills G, Khoudja R, Gagnon A, et al. Three hour abstinence as a treatment for high sperm DNA fragmentation: a prospective cohort study. *J Assist Reprod Genet* 2023; 38 (1): 227-33. <https://doi.org/10.1007/s10815-020-01999-w>
8. Pakpahan C, Utomo NS, Hartanto MC, Torra-Massana M, et al. Metacorrelation of Sperm Morphology and DNA Fragmentation Index. *Reprod Sci* 2025; 32 (6): 1775-802. <https://doi.org/10.1007/s43032-025-01867-x>
9. Ferrigno A, Ruvolo G, Capra G, Serra N, et al. Correlation between the DNA fragmentation index (DFI) and sperm morphology of infertile patients. *J Assist Reprod Genet* 2021; 38 (4): 979-86. <https://doi.org/10.1007/s10815-021-02080-w>
10. Sabeti P, Pourmasumi S, Rahiminia T, Akyash F, et al. Etiologies of sperm oxidative stress. *Int J Reprod Biomed.* 2016; 14 (4): 231-40. PMID: 27351024