Universidad Nacional Mayor de San Marcos
Universidad del Perú. Decana de América
Facultad de Ciencias Biológicas
Escuela Profesional de Ciencias Biológicas

Efectos del fármaco "Gemfibrozilo" sobre el ADN y los parámetros espermáticos en *Mus musculus* "ratón" sometidos a una dieta alta en grasas

TESIS
Para optar el Título Profesional de Bióloga con mención en Zoología

AUTOR

Diana Nancy BERNAOLA MEDINA

ASESOR

José Luis Rafael PINO GAVIÑO

Lima, Perú

2026



Reconocimiento - No Comercial - Compartir Igual - Sin restricciones adicionales

https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/

Usted puede distribuir, remezclar, retocar, y crear a partir del documento original de modo no comercial, siempre y cuando se dé crédito al autor del documento y se licencien las nuevas creaciones bajo las mismas condiciones. No se permite aplicar términos legales o medidas tecnológicas que restrinjan legalmente a otros a hacer cualquier cosa que permita esta licencia.

Referencia bibliográfica

Bernaola, D. (2026). *Efectos del fármaco "Gemfibrozilo" sobre el ADN y los parámetros espermáticos en Mus musculus "ratón" sometidos a una dieta alta en grasas*. [Tesis de pregrado, Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Facultad de Ciencias Biológicas, Escuela Profesional de Ciencias Biológicas]. Repositorio institucional Cybertesis UNMSM.

Metadatos complementarios

Datos de autor	
Nombres y apellidos	Diana Nancy Bernaola Medina
Tipo de documento de identidad	DNI
Número de documento de identidad	76516429
URL de ORCID	https://orcid.org/0000-0003-2225-7176
Datos de asesor	
Nombres y apellidos	José Luis Rafael Pino Gaviño
Tipo de documento de identidad	DNI
Número de documento de identidad	25594149
URL de ORCID	https://orcid.org/0000-0001-7675-5715
Datos del jurado	
Presidente del jurado	
Nombres y apellidos	Fernando Octavio Retuerto Prieto
Tipo de documento	DNI
Número de documento de identidad	08212301
Miembro del jurado 1	
Nombres y apellidos	Martha Esther Valdivia Cuya
Tipo de documento	DNI
Número de documento de identidad	06449624
Miembro del jurado 2	
Nombres y apellidos	Domingo Iparraguirre León
Tipo de documento	DNI
Número de documento de identidad	08609804
Datos de investigación	

Línea de investigación	A.1.3.4. Reproducción
Grupo de investigación	Reproducción, biología del desarrollo y ecotoxicología
Agencia de financiamiento	Sin financiamiento
Ubicación geográfica de la investigación	País: Perú Departamento: Lima Provincia: Lima Distrito: Lima Latitud: -12.059334 Longitud: -77.081914
Año o rango de años en que se realizó la investigación	2024 - 2026
URL de disciplinas OCDE	Biología Reproductiva https://purl.org/pe-repo/ocde/ford#1.06.08 Salud pública, Salud ambiental https://purl.org/pe-repo/ocde/ford#3.03.05

Universidad Nacional Mayor de San Marcos
(Universidad del Perú, Decana de América)

FACULTAD DE CIENCIAS BIOLÓGICAS

ACTA DE SESIÓN PARA OPTAR AL TÍTULO PROFESIONAL DE BIÓLOGA CON MENCIÓN EN ZOOLOGÍA (MODALIDAD: SUSTENTACIÓN PRESENCIAL DE TESIS)

Siendo las 10:11 horas del 23 de junio de 2026, en el Salón de Grados de la Facultad de Ciencias Biológicas y en presencia del Jurado formado por los profesores que suscriben, se inició la sesión para optar al **Título Profesional de Bióloga con mención en Zoología** de **DIANA NANCY BERNAOLA MEDINA.**

Luego de dar lectura y conformidad al expediente **N.º UNMSM-20260039322**, la titulando expuso su tesis: **EFECTOS DEL FÁRMACO "GEMFIBROZILO" SOBRE EL ADN Y LOS PARÁMETROS ESPERMÁTICOS EN *Mus musculus* "RATÓN" SOMETIDOS A UNA DIETA ALTA EN GRASAS,** y el Jurado efectuó las preguntas del caso calificando la exposición con la nota 19, calificativo: Aprobado con máximos honores

Finalmente, el expediente será enviado a la Escuela Profesional de Ciencias Biológicas y al Consejo de Facultad para que se apruebe otorgar el **Título Profesional de Bióloga con mención en Zoología** a **DIANA NANCY BERNAOLA MEDINA** y se eleve lo actuado al Rectorado para conferir el respectivo título, conforme a ley.

Siendo las 11:45 horas se levantó la sesión.

Ciudad Universitaria, 23 de junio de 2026.

FERNANDO OCTAVIO RETUERTO PRIETO
(PRESIDENTE)

JOSE LUIS RAFAEL PINO GAVIÑO
(ASESOR)

MARTHA ESTHER VALDIVIA CUYA
(MIEMBRO)

DOMINGO IPARRAGUIRRE LEON
(MIEMBRO)

UNIVERSIDAD NACIONAL MAYOR DE
SAN MARCOS
Universidad del Perú, Decana de América

CERTIFICADO DE SIMILITUD

Yo, **JOSÉ LUIS RAFAEL PINO GAVIÑO**, en mi condición de asesor acreditado con el Dictamen de la EPCB N° 000011-2026-EPCB-FCB/UNMSM de la tesis, cuyo título es, "EFECTOS DEL FÁRMACO "GEMFIBROZILO" SOBRE EL ADN Y LOS PARÁMETROS ESPERMÁTICOS EN *Mus musculus* "RATÓN" SOMETIDOS A UNA DIETA ALTA EN GRASAS" presentado por la bachiller **DIANA NANCY BERNAOLA MEDINA** para optar el título profesional de Bióloga con mención en ZOOLOGIA.

CERTIFICO, que se ha cumplido con lo establecido en la Directiva de Originalidad y de Similitud de Trabajos Académicos, de Investigación y Producción Intelectual. Según la revisión, análisis y evaluación mediante la plataforma PIDS, el documento evaluado cuenta con el 17% de similitud, nivel **PERMITIDO** para continuar con los trámites correspondientes y para su **publicación en el repositorio institucional.**

Se emite el presente certificado en cumplimiento de lo establecido en las normas vigentes, como uno de los requisitos para la obtención del título profesional de Bióloga con mención en ZOOLOGIA

Lima, 09 de junio de 2026

Firma del Asesor

UNMSM
Firmado digitalmente por PINO GAVIÑO Jose Luis Rafael FAU 20148092282 soft
Motivo: Soy el autor del documento
Fecha: 09.06.2026 17:24:40 -05:00

Nombres y Apellidos del asesor: JOSE LUIS RAFAEL PINO GAVIÑO
DNI: 25594149

* Según corresponda: bachiller, magíster, doctor; título profesional o título de segunda especialidad

La vigencia del presente certificado corresponde a un período de noventa (90) días desde la fecha de su emisión; siempre que no haya observaciones en el texto durante el proceso de revisión por el jurado informante o surja alguna contingencia.

Almacenado digitalmente en el
Repositorio de Archivos Externo (RAE)
Subido por: diana.bernaola
Fecha: 2026-03-24 17:50:20
Página 2 de 75 (dos)
Referencia: MAT | Solicitud 889687 | R-211

AGRADECIMIENTOS

Primero quiero agradecer a Dios, por darme fuerza y guía para llegar hasta este momento.

A mi papá, por su apoyo incondicional y por ser más que un gran padre, mi mejor amigo.

A mi madre, por su amor y preocupación siempre.

A mi familia Bernaola, especialmente a mis abuelitos Ricardo Bernaola Casachahua y Rufina Adauto Baca, por su apoyo y motivación, ahora son nuestros ángeles.

A mi abuelito Aurelio Medina Sanabria, porque desde el cielo, sé que sigues cuidándonos y preocupándote por todos en la familia.

Al Blgo. Geiro Reisser Camarena Aliaga, por acogerme en el Laboratorio de Reproducción, Biología del Desarrollo y Ecotoxicología, y brindarme su apoyo desde el inicio.

A la Mg. Betty Elena Shiga Oshige, por sus consejos y ser como una madre para todos en el laboratorio.

A mi asesor, Blgo. José Luis Rafael Pino Gaviño, por su apoyo constante en el desarrollo de esta tesis. Más que un asesor, fue una persona invaluable a quien guardaré siempre un profundo cariño y gratitud.

A la estudiante Brenda Moyano, por su colaboración en la parte experimental.

A todos mis amigos del laboratorio, y especialmente a Gabriel y Anthony, quienes fueron los primeros reproamigos que conocí y siempre me inspiraron.

Almacenado digitalmente en el
Repositorio de Archivos Externo (RAE)
Subido por: diana.bernaola
Fecha: 2026-03-24 17:50:20
Página 3 de 75 (tres)
Referencia: MAT | Solicitud 889687 | R-211

DEDICATORIA

A mi papá, juntos siempre saldremos adelante; eres el mejor.

A mi mamá, porque pese a todo sé que siempre estas para mí.

A mi tía Charo y Doris; por todo su apoyo durante mi vida universitaria.

A mis primos, Cristhian y Pepe, gracias por estar en esos difíciles momentos.

A mi perrito Guffi, por llenar nuestros días de alegría.

Almacenado digitalmente en el
Repositorio de Archivos Externo (RAE)
Subido por: diana.bernaola
Fecha: 2026-03-24 17:50:20
Página 4 de 75 (cuatro)
Referencia: MAT | Solicitud 889687 | R-211

GLOSARIO

AD-LIBITUM	A voluntad
ADN	Ácido desoxirribonucleico
BSA	Albúmina sérica bovina
C- HDL	Lipoproteína de alta densidad
DL50	Dosis media letal
Eosina Y	Eosina Amarillenta
EPC	Eritrocitos policromáticos
GEM	Gemfibrozilo
Low agarose	Agarosa de baja densidad
MOR	Médula ósea roja
Normal agarose	Agarosa de densidad normal
OMS	Organización Mundial de la Salud
PBS	Solución salina tamponada con fosfato
PELLETS	Alimento comprimido en forma de cilindro
PPAR	Receptores activados por proliferadores peroxisomales
PPAR-α	Receptor alfa activado por proliferadores de peroxisomas
SCD	Dispersión de la cromatina espermática

Almacenado digitalmente en el
Repositorio de Archivos Externo (RAE)
Subido por: diana.bernaola
Fecha: 2026-03-24 17:50:20
Página 5 de 75 (cinco)
Referencia: MAT | Solicitud 889687 | R-211

ÍNDICE GENERAL

1. INTRODUCCIÓN.....13

2. MARCO TEÓRICO.....14

2.1 Gemfibrozilo como modulador de la hiperlipidemia.....14

2.2 Estudios sobre el efecto de Gemfibrozilo.....18

2.3 Espermatogénesis de *Mus musculus*.....20

2.4 Fragmentación del ADN espermático.....22

2.4.1 Test de Fragmentación de ADN por SCD.....23

2.5 Ensayo de micronúcleos en médula ósea roja como indicador de genotoxicidad.....24

3. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.....25

3.1 Hipótesis.....25

3.2 Objetivos.....26

3.2.1 Objetivo principal.....26

3.2.2 Objetivos Específicos.....26

4. MATERIALES Y MÉTODOS.....26

4.1 Material Biológico.....26

4.2 Material químico.....27

4.3 Equipos.....27

4.4 Insumos.....27

4.5 Metodología.....28

4.5.1 Inducción a la obesidad en ratones.....28

Almacenado digitalmente en el
Repositorio de Archivos Externo (RAE)
Subido por: diana.bernaola
Fecha: 2026-03-24 17:50:20
Página 6 de 75 (seis)
Referencia: MAT | Solicitud 889687 | R-211

4.5.2 Preparación, determinación de la dosis y administración de Gemfibrozilo 30

4.5.3. Diseño experimental..... 31

4.5.4 Eutanasia del ratón..... 32

4.5.5 Análisis de los parámetros espermáticos..... 32

4.5.5.1 Movilidad espermática..... 32

4.5.5.2 Viabilidad espermática..... 32

4.5.5.3 Concentración espermática..... 33

4.5.5.4 Morfología espermática..... 33

4.5.6 Análisis de la compactación del material genético en espermatozoides por la Técnica de Dispersión de la Cromatina (SCD)..... 33

4.5.7 Análisis de genotoxicidad en médula ósea roja..... 35

4.5.8 Análisis estadístico..... 35

5. RESULTADOS..... 36

5.1. Inducción obesidad según IMC..... 36

5.2 Parámetros espermáticos..... 38

5.2.1 Movilidad espermática por grupo..... 38

5.2.2 Viabilidad por grupo..... 43

5.2.3 Morfología espermática..... 45

5.2.4 Concentración espermática en millones por mililitro..... 47

5.3 Índice de fragmentación del ADN espermático por grupo..... 49

5.4 Micronúcleos en MOR por grupo..... 51

Almacenado digitalmente en el
Repositorio de Archivos Externo (RAE)
Subido por: diana.bernaola
Fecha: 2026-03-24 17:50:20
Página 7 de 75 (siete)
Referencia: MAT | Solicitud 889687 | R-211

6. DISCUSIÓN.....54

6.1. Parámetros espermáticos.....54

6.2 Índice de fragmentación de ADN espermático.....55

6.3 Índice de micronúcleos en MOR.....56

7. CONCLUSIONES.....56

8. RECOMENDACIONES.....57

9. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....59

ANEXOS.....65

Almacenado digitalmente en el
Repositorio de Archivos Externo (RAE)
Subido por: diana.bernaola
Fecha: 2026-03-24 17:50:20
Página 8 de 75 (ocho)
Referencia: MAT | Solicitud 889687 | R-211

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Porcentaje de movilidad espermática progresiva según tipo de dieta y dosis de gemfibrozilo.....38

Tabla 2. Porcentaje de movilidad espermática no progresiva según tipo de dieta y dosis de gemfibrozilo.....40

Tabla 3. Porcentaje de espermatozoides inmóviles según tipo de dieta y dosis de gemfibrozilo.....42

Tabla 4. Porcentaje de viabilidad espermática según tipo de dieta y dosis de gemfibrozilo.....44

Tabla 5. Porcentaje de morfología espermática según tipo de dieta y dosis de gemfibrozilo.....46

Tabla 6. Valores de concentración de espermatozoides en millones/mL según tipo de dieta y dosis de gemfibrozilo.....50

Tabla 7. Porcentaje de Índice de fragmentación de ADN espermático según tipo de dieta y dosis de gemfibrozilo.....50

Tabla 8. Índice de micronúcleos (%) según tipo de dieta y dosis de gemfibrozilo.....52

Almacenado digitalmente en el
Repositorio de Archivos Externo (RAE)
Subido por: diana.bernaola
Fecha: 2026-03-24 17:50:20
Página 9 de 75 (nueve)
Referencia: MAT | Solicitud 889687 | R-211

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Acción hipolipidémica dependiente de PPAR-α del gemfibroziL..... 18

Figura 2. Esquema del proceso espermatogénico en ratón..... 22

Figura 3. Espermatozoides de ratón *Mus musculus* con cromatina no fragmentada (halos grandes) Test SCD..... 24

Figura 4. Eritrocitos policromáticos en médula ósea roja de ratón.....25

Figura 5. Gráfico del incremento de peso en ratones machos con obesidad inducida al inicio, 30 y 45 días pre tratamiento con Gemfibrozilo.....37

Figura 6. Determinación macroscópica de la obesidad en ratones de la misma edad …… 37

Figura 7. Gráfico de barras para el porcentaje de movilidad progresiva espermática según dieta y dosis de gemfibrozilo.....39

Figura 8. Gráfico de barras para el porcentaje de movilidad no progresiva espermática según la dieta y dosis de gemfibrozilo.....41

Figura 9. Porcentaje de espermatozoides inmóviles según la dieta y dosis de gemfibrozilo.....43

Figura 10. Gráfico de barras para el porcentaje de viabilidad espermática según la dieta y dosis de gemfibrozilo.....45

Figura 11. Porcentaje de morfología espermática según la dieta y dosis de gemfibrozilo.....47

Figura 12. Concentración de espermatozoides en millones por mililitro según la dieta y dosis de gemfibrozilo.....49

Almacenado digitalmente en el
Repositorio de Archivos Externo (RAE)
Subido por: diana.bernaola
Fecha: 2026-03-24 17:50:20
Página 10 de 75 (diez)
Referencia: MAT | Solicitud 889687 | R-211

Figura 13. Índice de fragmentación espermática (%) según la dieta y dosis de gemfibrozilo..... 51

Figura 14. Índice de micronúcleos (%) según la dieta y dosis de gemfibrozilo..... 53

Almacenado digitalmente en el
Repositorio de Archivos Externo (RAE)
Subido por: diana.bernaola
Fecha: 2026-03-24 17:50:20
Página 11 de 75 (once)
Referencia: MAT | Solicitud 889687 | R-211

ÍNDICE DE ANEXOS

Anexo 1. Acta de aprobación del comité de bioética..... 65

Anexo 2. Transcripción de la ficha nutricional de la manteca vegetal “Palma tropical” utilizada en el presente estudio..... 66

Anexo 3. Ficha de seguridad del Gemfibrozilo..... 68

Anexo 4. Espermatozoides de ratón *Mus musculus* con cromatina no fragmentada (halos grandes y medianos) y fragmentada (sin halo) Test SCD..... 69

Anexo 5. Espermatozoides de ratón *Mus musculus*..... 69

Anexo 6. Preparación de la dilución de gemfibrozilo..... 70

Anexo 7. Preparación de las láminas para test de fragmentación espermática..... 70

Anexo 8. Secado de láminas a temperatura ambiente después de realizar el test de micronúcleos..... 71

Anexo 9. Frascos color ámbar con la solución de gemfibrozilo según las dosis establecidas..... 71

Anexo 10. Jaulas rotuladas conteniendo los ratones pertenecientes a cada grupo..... 72

Anexo 11. Valores de p para los parámetros espermáticos según tipo de dieta..... 73

Anexo 12. Medianas de los parámetros espermáticos en ratones alimentados con dieta estándar y dieta alta en grasas…..... 74

Almacenado digitalmente en el
Repositorio de Archivos Externo (RAE)
Subido por: diana.bernaola
Fecha: 2026-03-24 17:50:20
Página 12 de 75 (doce)
Referencia: MAT | Solicitud 889687 | R-211

RESUMEN

El gemfibrozilo es un fármaco muy utilizado para el tratamiento de dislipidemias, actuando en la activación de los receptores activados por proliferadores de peroxisomas alfa (PPAR-α), la cual ayuda en el metabolismo de los lípidos. Debido a esta relación entre el metabolismo energético y la función reproductiva masculina, su uso puede tener implicancias en la calidad espermática, especialmente, en una dieta alta en grasas. El presente estudio tiene como objetivo evaluar el efecto del fármaco gemfibrozilo en tres dosis administradas: control de 0 mg/kg, 78 mg/kg y 156 mg/kg administradas cada semana vía orofaríngea durante 35 días; a ratones inducidos a una dieta alta en grasas, y su efecto sobre parámetros espermáticos, índice de fragmentación del ADN en espermatozoides e índice de micronúcleos en eritrocitos policromáticos de la médula ósea roja. Los resultados evidencian no existir diferencias significativas en la movilidad espermática, la morfología espermática y el índice de micronúcleos, entre los grupos tratados con gemfibrozilo y el grupo control, independientemente del tipo de dieta o dosis administrada. La viabilidad espermática presentó un aumento en el grupo de 156 mg/kg de gemfibrozilo en una dieta alta en grasas, y el índice de fragmentación del ADN evidenció un valor menor a comparación de la dosis de 156 mg/kg en una dieta estándar. La concentración de los espermatozoides por mililitro evidencia ser mayor significativamente con una dosis de 156 mg/kg independientemente de la dieta administrada. Se concluye que el gemfibrozilo mejora la calidad y el índice de fragmentación del ADN espermático a una dosis de 156 mg/kg.

Palabras clave: Gemfibrozilo, Calidad seminal, Dieta alta en grasa. Fertilidad

Almacenado digitalmente en el
Repositorio de Archivos Externo (RAE)
Subido por: diana.bernaola
Fecha: 2026-03-24 17:50:20
Página 13 de 75 (trece)
Referencia: MAT | Solicitud 889687 | R-211

ABSTRACT

Gemfibrozil is a widely used drug for the treatment of dyslipidemias, acting on the activation of peroxisome proliferator-activated receptor alpha (PPAR-α), which aids in lipid metabolism. Due to this relationship between energy metabolism and male reproductive function, its use may have implications for sperm quality, especially in mice induced on a high-fat diet. This study aims to evaluate the effect of gemfibrozil at three administered doses: 0 mg/kg, 78 mg/kg, and 156 mg/kg, administered weekly via oropharyngeal route for 35 days, to mice induced on a high-fat diet, and its effect on sperm parameters, sperm DNA fragmentation index, and micronucleus index in polychromatic erythrocytes from the red bone marrow. The results show no significant differences in sperm motility, sperm morphology, or micronucleus index between the groups treated with gemfibrozil and the control group, regardless of diet or dosage. Sperm utility increased in the group receiving 156 mg/kg of gemfibrozil on a high-fat diet, while the DNA fragmentation index was lower compared to the group receiving 156 mg/kg on a standard diet. Sperm concentration per milliliter was significantly higher with the 156 mg/kg dose, regardless of diet. It is concluded that gemfibrozil improves sperm quality and DNA fragmentation index at a dose of 156 mg/kg.

Keywords: Gemfibrozil, Semen quality, High-fat diet, Fertility.

Almacenado digitalmente en el
Repositorio de Archivos Externo (RAE)
Subido por: diana.bernaola
Fecha: 2026-03-24 17:50:20
Página 14 de 75 (catorce)
Referencia: MAT | Solicitud 889687 | R-211

1. INTRODUCCIÓN

La calidad seminal es un indicador clave de la fertilidad masculina y puede verse influenciada por diversos factores, como una dieta inadecuada que provoca obesidad, la contaminación del aire, exposición a sustancias químicas nocivas como los productos industriales, consumo de alcohol, exposición a estrés, etc (Tesarik, 2025).

Es sabido que la obesidad es también uno de los factores primordiales en la inducción de cambios metabólicos, con la capacidad de impactar en el funcionamiento del sistema reproductor, dando lugar a una alteración en la capacidad reproductiva y mostrando una correlación negativa de relevancia entre el Índice de Masa Corporal (IMC) y los niveles de testosterona, así como una correlación positiva entre los niveles de estrógeno y el IMC; en cuanto a los parámetros del semen se han demostrado una asociación negativa entre la concentración de espermatozoides y su movilidad con el IMC, destacando una correlación aún más pronunciada y negativa entre el IMC y el recuento total móvil de espermatozoides (Bieniek et al., 2016). El consumo de grasas saturadas provoca una menor concentración total de espermatozoides en hombres y un menor porcentaje de espermatozoides normales con una dieta de grasas monoinsaturadas (Jensen et al., 2013).

El uso de agentes hipolipemiantes como el Gemfibrozilo puede modificar el perfil lipídico, ya que reduce los niveles de triglicéridos, lo que podría tener implicancias en la espermatogénesis. Existen estudios donde se demuestra el efecto reparador frente a un daño testicular, mejorando un perfil hormonal y las defensas de antioxidantes en ratas Wistar machos (Karimi et al., 2023). De igual manera, hay

Almacenado digitalmente en el
Repositorio de Archivos Externo (RAE)
Subido por: diana.bernaola
Fecha: 2026-03-24 17:50:20
Página 15 de 75 (quince)
Referencia: MAT | Solicitud 889687 | R-211

estudios donde no se demuestran efectos negativos en tasas de fertilidad cuando se expuso en ratas machos dosis de gemfibrozilo (Fitzgerald et al., 1987).

Por ello, el presente estudio tuvo como objetivo evaluar el efecto que provoca la administración de gemfibrozilo cuando se han sometido a una dieta alta en grasas sobre los parámetros de calidad seminal en un modelo murino. También se busca evaluar la integridad del ADN espermático mediante el test de dispersión de la cromatina espermática (SCD) y también estudiar su efecto genotóxico sobre la línea eritropoyética de la médula ósea roja (MOR) evidenciando o no el efecto del gemfibrozilo en la formación temprana de eritrocitos. Esto permitirá evaluar el metabolismo de este fármaco según las dietas aplicadas en este estudio.

2. MARCO TEÓRICO

2.1 Gemfibrozilo como modulador de la hiperlipidemia

Existen diversas causas de infertilidad masculina, entre ellas se puede deber a factores endocrinos, problemas que obstruyen el movimiento de los espermatozoides, presencia de varicocele, eyaculación retrógrada, ausencia de epidídimo, tumores testiculares, exposición a toxinas ambientales como pesticidas o tabaco, causas genéticas como microdeleciones del cromosoma Y, uso de fármacos, presencia de infección en el tracto urogenital como clamidia o sífilis, etc (Leslie et al., 2024). La obesidad además de ser un problema de salud pública a nivel mundial, también se ha visto relacionado a su impacto negativo en la fertilidad masculina (Palmer et al., 2012). El sobrepeso y obesidad se relacionan con bajas tasas de fertilidad masculina, perjudicando los parámetros del semen y disminuyendo los niveles de testosterona. Además, provoca una disminución de la viabilidad, el recuento de espermatozoides y aumentos de anormalidades de los espermatozoides. La obesidad provoca un aumento del estrés oxidativo sistémico,

Almacenado digitalmente en el
Repositorio de Archivos Externo (RAE)
Subido por: diana.bernaola
Fecha: 2026-03-24 17:50:20
Página 16 de 75 (dieciséis)
Referencia: MAT | Solicitud 889687 | R-211

este aumento puede provocar daños en la barrera hematotesticular. Un daño en la barrera hematotesticular provoca un aumento en su permeabilidad, disminuye la resistencia de las células de sertoli y se asocia con una disminución de la concentración de espermatozoides y como consecuencia de todo lo anterior, una disminución en la tasa de implantación embrionaria.(Qiu et al., 2013).

Según Zhang et al., (2023), en ratones machos que fueron administrados con dieta alta en grasa por 8 semanas; provocó un efecto negativo en la fertilidad, aumentando el peso corporal, el depósito de grasa en el epidídimo, en el intersticio testicular y los túbulos seminíferos, en conjunto con una disminución de FSH sérica; sin embargo, cuando se retornó a una dieta normal mejoró la fertilidad, aumentó el número de crías, mejoró la morfología del epitelio seminífero y reorganización de células germinales y la integridad de la barrera hematotesticular, es decir, mejora la unión de las células de sertoli, con una adhesión continua que está relacionada con proteínas relacionadas a uniones estrechas como la proteína ZPO-1, y con su retículo endoplasmático íntegro. Además, este cambio de dieta contribuye a la reducción de los niveles de especies reactivas de oxígeno testicular (Fan et al., 2015).. Otro problema que trae el aumento de grasas en la dieta, es la aparición de atrofias en el epitelio seminífero y una adherencia laxa de las células espermatogénicas (Fan et al., 2015). Los parámetros espermáticos fueron afectados por el consumo de una dieta alta en grasa, afectando la movilidad progresiva, viabilidad y aumentando la teratozoospermia, pero no se ha visto una disminución o alteración de la concentración de los espermatozoides (Bakos et at., 2011; Fan et al., 2015). Lo que genera bajas tasas de embarazo (Fan et al., 2015).

Se sabe que la hiperlipidemia es un aumento anormal de lípidos y lipoproteínas en plasma sanguíneo (Roy & Pahan, 2009). El gemfibrozilo es un medicamento que

Almacenado digitalmente en el
Repositorio de Archivos Externo (RAE)
Subido por: diana.bernaola
Fecha: 2026-03-24 17:50:20
Página 17 de 75 (diecisiete)
Referencia: MAT | Solicitud 889687 | R-211

pertenece al grupo de los fibratos y es usado para reducir los niveles de triglicéridos y colesterol en la sangre (AEMPS, 2025). Se usa cuando la aplicación de una dieta no genera resultados, por lo que es muy recomendado en pacientes con niveles séricos de triglicéridos muy altos (Quintanilla et al., 2023).

La administración de este fármaco es vía oral, acompañado de una dieta baja en grasa y realizar ejercicios, siendo la dosis en adultos de 1200 mg por día o de 600 mg cada 12 horas (AEMPS, 2025).

La administración de gemfibrozilo provoca la activación del receptor alfa activado por el proliferador de peroxisomas (PPAR-alfa), generando una disminución de la síntesis de triglicéridos en el hígado, además, inhibe la apolipoproteína B cuya función es transportar lipoproteínas de baja densidad (VLDL) provocando a su vez una disminución de los triglicéridos en plasma (Quintanilla et al., 2023; Todd & Ward, 1988). Al activarse el PPAR- α provoca la estimulación de la beta oxidación de ácidos grasos de cadena muy larga en el peroxisoma, que al ser componente de LDL y VLDL, disminuye su producción regulando enzimas como acilotransferasa y otras proteínas como la catalasa que favorece esta beta oxidación (Roy & Pahan, 2009). Evidenciándose en pacientes diabéticos de tipos 2 en un plazo de 20 semanas con una dosis de 600 mg dos veces al día, ya que el gemfibrozilo disminuye la concentración plasmática de triglicéridos de 316 a 214 mg/dl (Avogaro et al., 1999).

El Gemfibrozilo provoca el aumento del colesterol de alta densidad (HDL) (Todd & Ward, 1988; Quintanilla et al., 2023). Esto debido al aumento de las apolipoproteínas transportadoras para HDL 2 y 3, como las Apolipoproteína I y Apolipoproteína II; además, este fármaco también disminuye el colesterol total (Todd & Ward, 1988). Siendo la apolipoproteína I un cofactor que unido a la enzima lecitina colesterol

Almacenado digitalmente en el
Repositorio de Archivos Externo (RAE)
Subido por: diana.bernaola
Fecha: 2026-03-24 17:50:20
Página 18 de 75 (dieciocho)
Referencia: MAT | Solicitud 889687 | R-211

acetiltransferasa (LCAT) incentiva la liberación de HDL hacia el hígado para su excreción (Roy & Pahan, 2009).

La expresión a nivel tisular en el hígado de los receptores PPAR *α* son similares en humanos y ratones (Rakhshandehroo et al., 2010). Sin embargo, el nivel de expresión de estos receptores son más bajos en humanos que en ratones, por lo que su diferencia de expresión ha provocado tumores hepáticos en hígado de ratas y ratones, pero no en humanos, lo que sugieren que es debido a la pérdida del gen de la gulonolactona oxidasa en humanos, lo que provoca una respuesta carcinogénica a fibratos diferente entre ellos (Roy & Pahan, 2009).

Según Enriquez (2022), el gemfibrozilo ocupa el segundo lugar (35%) entre los medicamentos hipolipemiantes de mayor uso. Esto nos da a conocer que muchos pacientes que sufren de esta concisión de hiperlipidemia consumen el fármaco, resaltando la importancia de investigar efectos adicionales, sean negativos o positivos. Conociendo si estos podrían determinar su utilidad o limitación en el tratamiento de otras enfermedades.

Almacenado digitalmente en el
Repositorio de Archivos Externo (RAE)
Subido por: diana.bernaola
Fecha: 2026-03-24 17:50:20
Página 19 de 75 (diecinueve)
Referencia: MAT | Solicitud 889687 | R-211

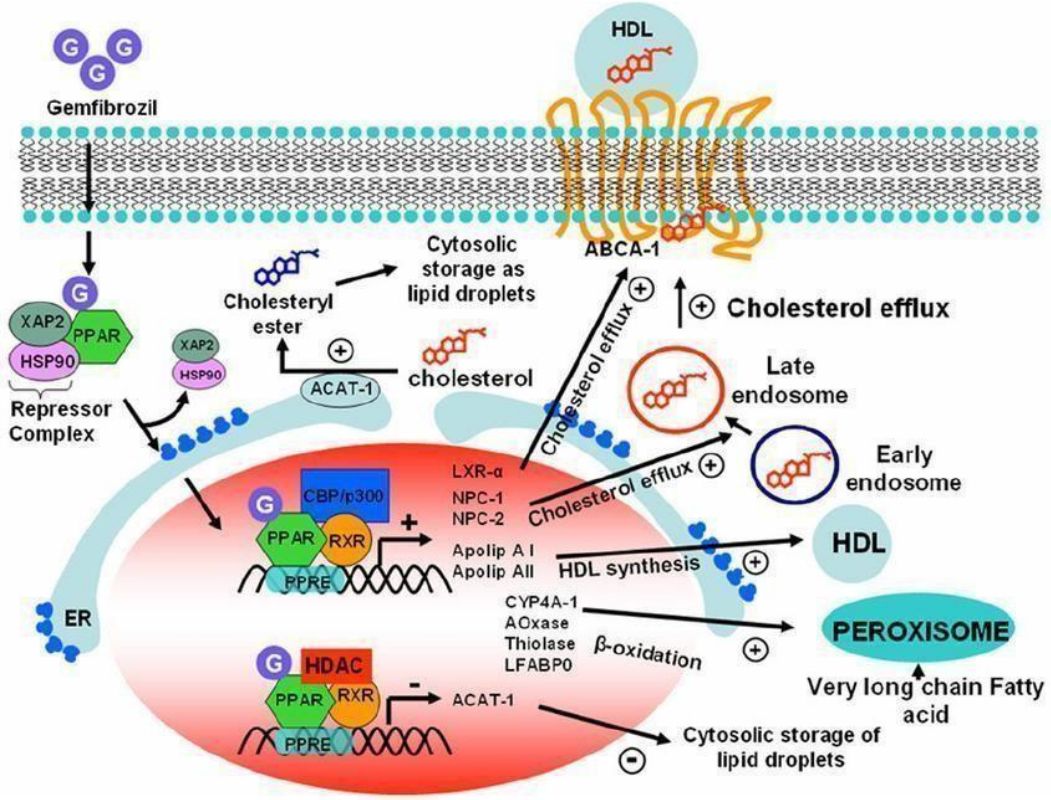


Figura 1. Acción hipolipidémica dependiente de PPAR-α del gemfibrozil (Tomado de Roy & Pahan, 2009).

2.2 Estudios sobre el efecto de Gemfibrozilo

El gemfibrozilo ha demostrado un efecto reparador en ratas sometidas a tratamiento con adriamicina, fármaco conocido por sus efectos dañinos a nivel testicular; cuya administración se asoció con un aumento en los niveles séricos de testosterona, hormona luteinizante (LH) y hormona folículo estimulante (FSH), así como en el incremento de defensas antioxidantes. En conjunto, estos efectos contribuyeron a la disminución de la lesión testicular (Karimi et al., 2023).

Este fármaco también presenta propiedades de atenuar la cardiotoxicidad provocada por el uso de un fármaco anticancerígeno llamado Doxorrubicina®, mejora los niveles de c- HDl y disminuye los niveles de colesterol total, triglicéridos y c- LDL;

Almacenado digitalmente en el
Repositorio de Archivos Externo (RAE)
Subido por: diana.bernaola
Fecha: 2026-03-24 17:50:20
Página 20 de 75 (veinte)
Referencia: MAT | Solicitud 889687 | R-211

además, dismuye la presencia de marcadores cardiacos, funciona como antioxidante, atenúa el efecto de la doxorrubicina en los niveles de mediadores inflamatorios, mejora la estructura y el núcleo de las células cardiacas, entre otros efectos reparadores (Haybar et al., 2019).

Se ha encontrado que el gemfibrozilo induce efectos negativos moleculares y citogenéticos, que evidencian un efecto genotóxico en eritrocitos de *Sparus aurata* cuando se expone durante 96 horas a 1.5 µg/L, concentración encontrada en el medio ambiente (Barreto et al., 2017). Sin embargo, se conoce que el gemfibrozilo en linfocitos de sangre periférica en humanos no provoca la presencia de micronúcleos, pero sí provoca fragmentación del ADN a una dosis de 250 µg/mL; además, el gemfibrozilo reduce el índice de proliferación por bloqueo de citocinesis (CBPI) (Husunet et al., 2025). En ratas machos se menciona que provoca tumores de células de Leydig, pero a una dosis de 10 veces más que la humana (Todd & Ward, 1988).

Estudios con respecto a su efecto en la calidad de espermatozoides a nivel citotóxico y genotóxico son escasos, lo poco que se conoce se relaciona con tasas de fertilidad, por ejemplo, en ratas machos tratados con gemfibrozilo no se evidencia una diferencia significativa en el número de fetos y crías analizados ni en la incidencia de malformaciones ni en peso de las crías producto de la administración de este fármaco a una concentración de 93 y 326 mg/kg (Fitzgerald et al., 1987). También se ha visto que el gemfibrozilo provoca una relajación en el tejido del cuerpo cavernoso de ratón cuando han sido precontraídos con fenilefrina, lo que podría indicar un beneficio en la función eréctil (Erkoseoglu et al., 2025). Sin embargo, hay

Almacenado digitalmente en el
Repositorio de Archivos Externo (RAE)
Subido por: diana.bernaola
Fecha: 2026-03-24 17:50:20
Página 21 de 75 (veintiuno)
Referencia: MAT | Solicitud 889687 | R-211

estudios previos donde se observó en un paciente de 53 años que acudió a la clínica para tratar su hiperlipidemia tipo II b y se le recetó gemfibrozilo de 600 mg para ser tomado dos veces al día, después de tres meses de tratamiento, se observó una mejora en sus niveles de colesterol total y colesterol HDL, pero reportó una pérdida de la libido y además impotencia, que comenzaron a las dos semanas del inicio del tratamiento y que al suspender el uso del fármaco, su impulso sexual se recuperó de inmediato (Bain et al., 1990).

Existe sólo un estudio con diversos fármacos donde usaron el gemfibrozilo, para evaluar su efecto genotóxico in vitro de espermatozoides humanos. Se usó una concentración de 380 ng/L y se obtuvo que aumenta el porcentaje de ADN fragmentado a una exposición progresiva de 15, 30 y 45 minutos. Además, de provocar un aumento de células apoptóticas (Rocco et al., 2015).

2.3 Espermatogénesis de *Mus musculus*

La espermatogénesis es un proceso que ocurre en los testículos de mamíferos, como el hombre y en los ratones (Fig. 1).

La espermatogénesis ocurre en los túbulos seminíferos que se encuentran en los testículos, donde las células germinales dan origen a espermatozoides por un proceso de diferenciación que consta de fases como la mitosis, meiosis y la espermiogénesis. Se forman sucesivamente por mitosis diversos tipos de espermatogonias “A” hasta dar lugar a espermatogonias tipo “B” que dan lugar a su vez a espermatocitos primarios, luego producto de meiosis se forman los espermatocitos secundarios y en una segunda meiosis dan lugar a espermátides redondas haploides con el fin de dar origen a espermatozoides (Jan et al., 2012)

Almacenado digitalmente en el
Repositorio de Archivos Externo (RAE)
Subido por: diana.bernaola
Fecha: 2026-03-24 17:50:20
Página 22 de 75 (veintidós)
Referencia: MAT | Solicitud 889687 | R-211

El tiempo que dura la espermatogénesis es de 35 días, a diferencia del hombre, que tiene una duración de 64 días (Adler, 1996).

Los espermatozoides se producen en los túbulos seminíferos que desembocan en la rete testis para luego pasar al epidídimo donde en el ratón presenta un tamaño de 1 metro de longitud (Hinton et al., 2011). El epidídimo presenta regiones con un comportamiento diferente de expresión génica en cada segmento, lo que genera microambientes distintos provocando cambios en los espermatozoides y ayudando en la concentración, maduración y viabilidad de los mismos (Souza et al., 2017).

Además, las secreciones liberadas por las células principales del epitelio del epidídimo contienen sustancias como lípidos, proteínas diana y miRNA que brindan a los espermatozoides mejoras en su maduración vesicular (Souza et al., 2017).

Almacenado digitalmente en el
Repositorio de Archivos Externo (RAE)
Subido por: diana.bernaola
Fecha: 2026-03-24 17:50:20
Página 23 de 75 (veintitrés)
Referencia: MAT | Solicitud 889687 | R-211

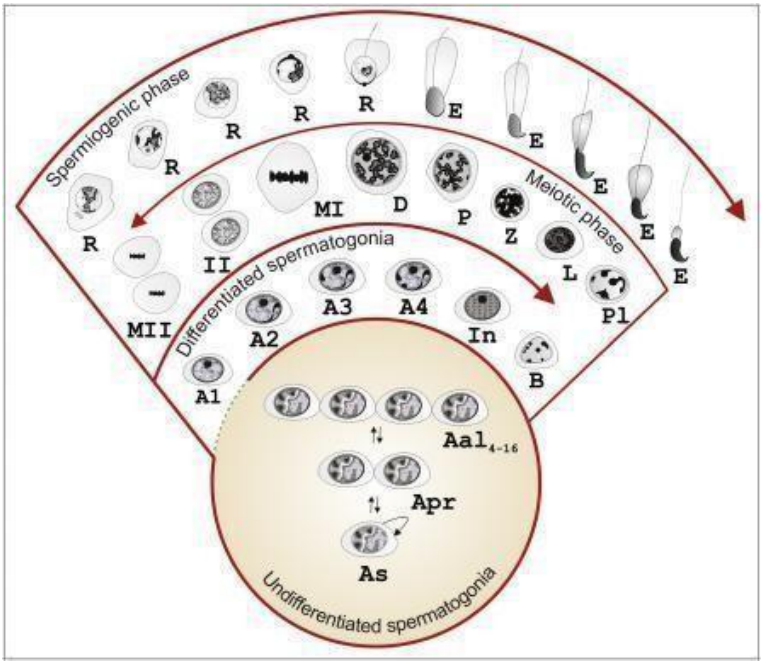


Figura 2. Esquema del proceso espermatogénico en ratón que incluye las fases espermatogonial, meiótica y espermiogénica. Se muestran las espermatogonias indiferenciadas (As, Apr, Aal), las diferenciadas (A1–A4, In, B), los espermatocitos primarios en sus etapas meióticas, los espermatocitos secundarios y las espermátides redondas y elongadas. Tomado de: Lara et al., (2018). Testis Physiology - Overview and Histology Elsevier Inc. (Traducido por la autora).

2.4 Fragmentación del ADN espermático

La fragmentación del ADN espermático se evidencia en espermatozoides que han tenido algún daño en su material genético, este daño puede evidenciarse en la integridad del ADN observándose roturas en la cadena sencilla o doble causando infertilidad masculina, ya que el material genético es de importancia en el buen desarrollo del embrión (Rojas et al., 2023).

Almacenado digitalmente en el
Repositorio de Archivos Externo (RAE)
Subido por: diana.bernaola
Fecha: 2026-03-24 17:50:20
Página 24 de 75 (veinticuatro)
Referencia: MAT | Solicitud 889687 | R-211

Existen diversas pruebas para medir el nivel de fragmentación de ADN de los espermatozoides, como la prueba de *Terminal deoxynucleotidyl Transferase-mediated dUDP nick-end labelling assay (*TUNEL), *single cell gel electrophoresis assay (*COMET), *Sperm Chromatin Structure Assay (*SCSA) y *Sperm Chromatin Structure Assay* (SCD) (Saucedo et al., 2017).

2.4.1 Test de Fragmentación de ADN por SCD

En este test las cadenas de ADN se desnaturalizan debido a la presencia de roturas, luego las proteínas llamadas protaminas se eliminan parcialmente de la cromatina provocando la dispersión de la misma, si el ADN está intacto y no presenta daño el halo será denso alrededor de la cabeza de los espermatozoides, pero en el caso que esté dañado o fragmentado el ADN los halos serán ausentes o muy pequeños (Santiso, 2013).

La rotura del ADN espermático hace que este mismo se degrade con ayuda del ácido denaturante, esta desnaturalización inicia en estas roturas por toda la hebra; luego con la adición de la solución lisis provoca la eliminación de las protaminas, generando que se forme un bucle de ADN llamado nucleoide y este se expanda generando un halo periférico (Zini & Agarwal, 2018)

Almacenado digitalmente en el
Repositorio de Archivos Externo (RAE)
Subido por: diana.bernaola
Fecha: 2026-03-24 17:50:20
Página 25 de 75 (veinticinco)
Referencia: MAT | Solicitud 889687 | R-211

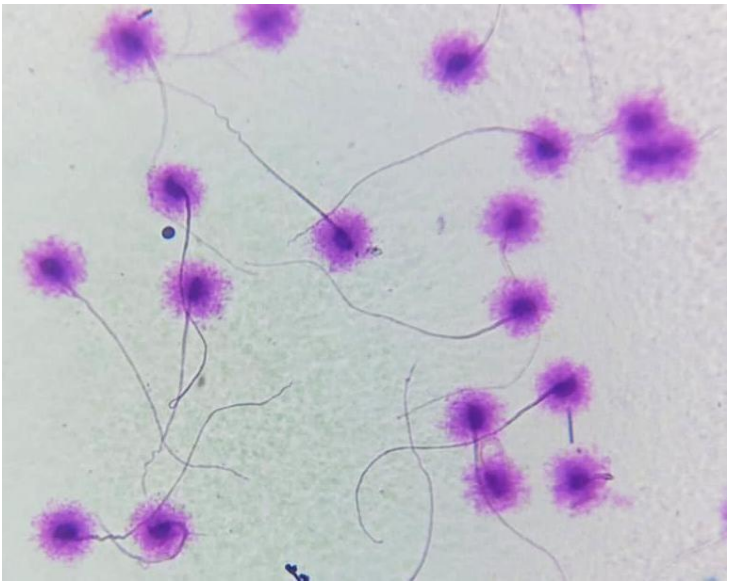


Figura 3. Espermatozoides de ratón *Mus musculus* con cromatina no fragmentada (halos grandes) Test SCD. 40X. Coloración Wright

2.5 Ensayo de micronúcleos en médula ósea roja como indicador de genotoxicidad

La médula ósea roja (MOR) es un tejido blando que se encuentra dentro de diferentes huesos (Jain & Pandey, 2019). Este ensayo es usado como prueba de genotoxicidad de sustancias químicas, donde se evalúa el daño citogenético in vivo (Jain & Pandey, 2019).

Almacenado digitalmente en el
Repositorio de Archivos Externo (RAE)
Subido por: diana.bernaola
Fecha: 2026-03-24 17:50:20
Página 26 de 75 (veintiséis)
Referencia: MAT | Solicitud 889687 | R-211

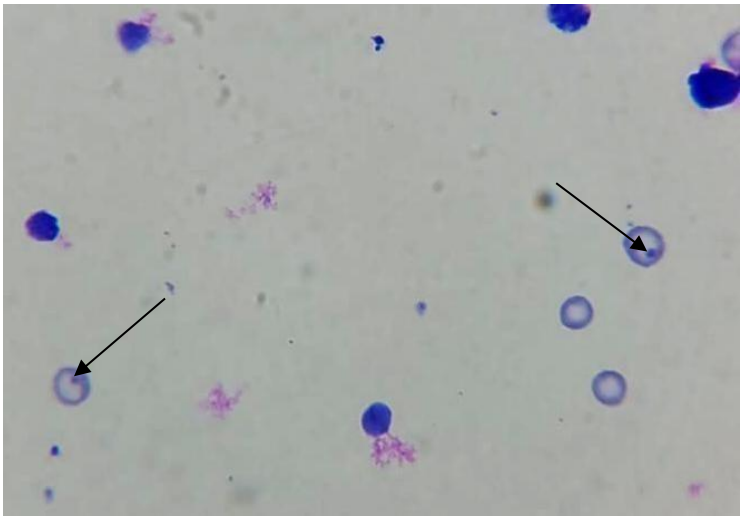


Figura 4. Eritrocitos policromáticos en médula ósea roja de ratón. Coloración Giemsa (pH 7,4). 100X. (la flecha indica presencia de micronúcleo en los eritrocitos policromáticos).

3. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

3.1 Hipótesis

H0: Hipótesis nula

- El gemfibrozilo afecta negativamente la calidad, la fragmentación del ADN espermático y la genotoxicidad en eritrocitos policromáticos de MOR en el ratón *Mus musculus.*

H1: Hipótesis alternativa

- El gemfibrozilo no afecta negativamente la calidad espermática, la fragmentación del ADN espermático y la genotoxicidad en eritrocitos policromáticos de MOR en el ratón *Mus musculus.*

Almacenado digitalmente en el
Repositorio de Archivos Externo (RAE)
Subido por: diana.bernaola
Fecha: 2026-03-24 17:50:20
Página 27 de 75 (veintisiete)
Referencia: MAT | Solicitud 889687 | R-211

3.2 Objetivos

3.2.1 Objetivo principal

- Evaluar el impacto de Gemfibrozilo en ratones machos inducidos a una dieta alta en grasas en el performance reproductivo, genotoxicidad de eritrocitos policromáticos y fragmentación de ADN espermático.

3.2.2 Objetivos Específicos

- Evaluar la movilidad, viabilidad, morfología y concentración de espermatozoides.
- Contabilizar los eritrocitos policromáticos de la médula ósea roja y establecer la tasa con micronúcleo .
- Evaluar la fragmentación del ADN espermático, para establecer el nivel del daño del material genético.

4. MATERIALES Y MÉTODOS

4.1 Material Biológico

Se trabajó con 30 ratones de la cepa Balb/c de cuatro semanas de edad y de 17 a 22 gr de peso. Los cuales se mantuvieron en el Bioterio del Laboratorio de Reproducción y Biología del desarrollo de la Facultad de Ciencias Biológicas de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos. Las condiciones a las que estuvieron fueron de temperatura 23-25° C, fotoperiodo 12L: 12O, humedad relativa del 55%, comida balanceada y agua *ad libitum*. Estas consideraciones se basaron en las normas de bioética establecidas por diversos comités de ética (FONDECYT – CONICYT *et al.*, 2009; Fuentes Paredes *et al.*, 2008) y normas sobre la ética en la investigación MINSA (2011).

Almacenado digitalmente en el
Repositorio de Archivos Externo (RAE)
Subido por: diana.bernaola
Fecha: 2026-03-24 17:50:20
Página 28 de 75 (veintiocho)
Referencia: MAT | Solicitud 889687 | R-211

4.2 Material químico

- Pastillas de Gemfibrozilo® de 600 mg (GENFAR, Peru) adquiridos en farmacias locales.
- Agua destilada
- Eosina amarillenta (Sigma-Aldrich)
- Colorante Giemsa (Sigma-Aldrich)
- Agarosa (Normal melting)
- Agarosa (Low melting)
- Batería de alcohol etílico (70°,90°, 99°)
- Colorante Wright (Sigma-Aldrich)
- Albúmina de suero de Bovino- BSA (Sigma-Aldrich)
- Solución de lisis

4.3 Equipos

- Estufa de aire seco Eurolab
- Balanza analítica de 0,0001 gr de sensibilidad Boeco BAS 31
- Cámara extractora de gases Biobase
- Microscopio compuesto Nikon E-100 con cámara digital incorporada
- Microcentrífuga Labnet International
- Plancha secadora de láminas Chicago Surgical & Electrical CO
- Refrigeradora doméstica Oster

4.4 Insumos

- Láminas portaobjetos
- Laminillas cubreobjetos

Almacenado digitalmente en el
Repositorio de Archivos Externo (RAE)
Subido por: diana.bernaola
Fecha: 2026-03-24 17:50:20
Página 29 de 75 (veintinueve)
Referencia: MAT | Solicitud 889687 | R-211

- Tips descartables amarillos de 10 µL y 100 µL
- Tips descartables azul de 100 µL y 1000 µL
- Micropipetas de 10 µL, 100 µL y 1000 µL
- Cámara Neubauer
- Marcador de vidrio
- Tubos Eppendorf 1.5 mL
- Pipetas Pasteur 3 mL
- Guantes de nitrilo
- Jeringa tuberculina 1 mL
- Sonda orogástrica # 20

4.5 Metodología

4.5.1 Inducción a la obesidad en ratones

Los ratones fueron expuestos a una dieta alta en grasas que consiste en mezclar 1 kg de comida para ratones con 400 gramos de manteca vegetal, cumpliendo donde la composición de Grasa total es de 14 g, ácidos grasos saturados de 2,5 g, ácidos grasos monoinsaturados de 4,0 g y ácidos grasos poli-insaturados 7,5 g (Paredes et al., 2009).

Se utilizó manteca vegetal comercial Palma Tropical (Industrias del Espino S.A., Perú; RUC 20168591557), con registro sanitario RSA C2002015N/UJIDDL. El producto se empleó como fuente lipídica en la formulación de la dieta hiperlipídica administrada a los animales experimentales. La cual cuenta con 14 gr de grasa total y brinda 120 kcal por cada porción, esta composición nutricional fue obtenida de la etiqueta del producto proporcionada por el fabricante (Industrias del Espino S.A., s. f.).

Almacenado digitalmente en el
Repositorio de Archivos Externo (RAE)
Subido por: diana.bernaola
Fecha: 2026-03-24 17:50:20
Página 30 de 75 (treinta)
Referencia: MAT | Solicitud 889687 | R-211

Según Paredes et al., (2009), evidenciaron un aumento de los niveles de colesterol en especial de C- HDL, y los niveles de triglicéridos al mes de tratamiento inducidos por la dieta de manteca vegetal solo en este mes, ya que hay un cambio brusco de alimentación, pero luego del mes empieza a disminuir los niveles de triglicéridos. Esto evidencia la importancia de evaluar al mes o antes de los 60 días según indicado. El valor de triglicéridos al mes de tratamiento cuenta con valores mayores a 300 mg/dL.

Para la dieta estándar se usó alimentos (pellets) de la marca Bedoce® (Lima, Perú) contenido 3% de grasas y 16 % de proteínas.

Para el cálculo del IMC, fueron medidos los pesos en gramos (gr) y la longitud nasoanal en centímetros (cm) de cada ratón, con el fin de obtener el valor del Índice de Lee con la siguiente fórmula:

$$[\sqrt[3]{(\text{Peso corporal en gramos}) \times 1000/\text{Longitud naso anal en centímetros}}]$$

Con el fin de evaluar la obesidad; si es igual o mayor a 310, se le considerará obeso (Bernardi & Patterson, 1968).

Una vez que los ratones lleguen a la obesidad para asemejar el aumento de triglicéridos en sangre y semejar a pacientes humanos con estas condiciones, los ratones fueron administrados con su respectiva dosis de gemfibrozilo y dieta estándar.

Se debe tener en cuenta que la obesidad inducida por dieta altera el metabolismo lipídico y puede afectar la función reproductiva. Gemfibrozilo, un agonista de PPAR-α, puede modular estos procesos y potencialmente influir en la integridad del ADN espermático y la genotoxicidad.

Almacenado digitalmente en el
Repositorio de Archivos Externo (RAE)
Subido por: diana.bernaola
Fecha: 2026-03-24 17:50:20
Página 31 de 75 (treinta y uno)
Referencia: MAT | Solicitud 889687 | R-211

La dieta alta en grasas se utilizó para generar un modelo de obesidad nutricional que altera el metabolismo lipídico y el estrés oxidativo, condiciones que pueden afectar la función reproductiva.

El gemfibrozilo es un agonista de PPAR-α que modula el metabolismo de lípidos y el estrés oxidativo. Estas vías están implicadas en la obesidad inducida por dieta y pueden afectar la integridad del ADN y la función espermática.

4.5.2 Preparación, determinación de la dosis y administración de Gemfibrozilo

Para calcular la dosis de Gemfibrozilo que se le administra a cada ratón, se debe tener en cuenta que los seres humanos ingieren una dosis de 1200 mg de Gemfibrozilo al día, dividida en dos dosis de 600 mg cada una, para esto se usó un factor de conversión de 0.0026, utilizando la equivalencia entre la dosis humana y la dosis de ratón (Oktarinakhtar et al., 2007).

Según la Hoja de Seguridad de Pfizer (2025), la DL_{50} oral de gemfibrozilo en ratones de 2188 mg/kg.

Se hizo la conversión de la dosis de Gemfibrozilo teniendo en cuenta la siguiente fórmula:

Para la dosis humana de 1200 mg:

1200mg * 0.0026= (3.12 mg/20 gr) * PESO gr = 0.156 mg/gr * PESO gr= X mg de Gemfibrozilo

Para la dosis humana de 600 mg:

600mg * 0.0026= (1.56 mg/20 gr) * PESO gr = 0.078 mg/gr * PESO gr= X mg de Gemfibrozilo

Almacenado digitalmente en el
Repositorio de Archivos Externo (RAE)
Subido por: diana.bernaola
Fecha: 2026-03-24 17:50:20
Página 32 de 75 (treinta y dos)
Referencia: MAT | Solicitud 889687 | R-211

El Gemfibrozilo se resuspendió en metilcelulosa al 0,1% para facilitar su dispersión y luego se sondeó a los ratones según la dosis que le toca a cada grupo (Raha et al., 2023). Considerando los pasos dado por la guía del producto (Sigma-Aldrich, 1997).

Se administró 0.1 mL de cada dosis parecido a la administración de 0.1 mL de metilcelulosa al 0.1% combinada con la cantidad de fármaco para cada grupo (Raha et al., 2023).

4.5.3 Diseño experimental

Se usó un total de 30 ratones, de los cuales 5 ratones estarán en cada grupo. Los grupos establecidos son los siguientes:

- GT1: Ratones sin tratamiento con Gemfibrozilo (sondeo con metilcelulosa 0.1%) y dieta estándar.
- GT2: Ratones sin tratamiento con Gemfibrozilo (sondeo con metilcelulosa 0.1%) y dieta alta en grasas.
- GT3: Ratones en tratamiento con 600 mg/día (78 mg/kg en ratones) de Gemfibrozilo y dieta estándar.
- GT4: Ratones en tratamiento con 1200 mg/día (156 mg/kg en ratones) de Gemfibrozilo y dieta estándar.
- GT5: Ratones en tratamiento con 600 mg/día (78 mg/kg en ratones) de Gemfibrozilo y dieta alta en grasas.
- GT6: Ratones en tratamiento con 1200 mg/día (156 mg/kg en ratones) de Gemfibrozilo y dieta alta en grasas.

Almacenado digitalmente en el
Repositorio de Archivos Externo (RAE)
Subido por: diana.bernaola
Fecha: 2026-03-24 17:50:20
Página 33 de 75 (treinta y tres)
Referencia: MAT | Solicitud 889687 | R-211

4.5.4 Eutanasia del ratón

La eutanasia de cada ratón fue cumpliendo las 5 semanas de tratamiento con gemfibrozilo administrado semanalmente, esto se realizó mediante dislocación cervical, después se hizo un corte en la cavidad abdominal para poder extraer los testículos y epidídimo de los ratones, se pesó cada testículo y epidídimo, y solo la cola del epidídimo derecho se sumergió en 1 mL de suero fisiológico que estuvo previamente atemperado en una estufa a 37° C. Se trituró la cola del epidídimo para poder liberar los espermatozoides en el suero, después se dejó por 5 min a 37° C antes de ser analizados. Mientras tanto, se hizo la disección para poder extraer el fémur.

4.5.5 Análisis de los parámetros espermáticos

4.5.5.1 Movilidad espermática

La movilidad fue medida considerando tres tipos de movilidad: progresivos (MP), no progresivos (MNP) e inmóviles (NM) siguiendo la forma de movimientos explicado por la OMS (2021). Para esto se cargó 10 µL de la muestra que contiene la cola del epidídimo en 1 mL de suero fisiológico, sobre una lámina portaobjeto y se cubrió con una lámina cubreobjeto, se analizó 200 espermatozoides a un aumento de 40x. De inmediato se analizó al microscopio.

4.5.5.2 Viabilidad espermática

Se extrajo 10 µL de la muestra y se combinó con 5 µL de eosina “Y” al 1%, colocados en una lámina portaobjeto y cubiertas con una lámina cubreobjeto, con el fin de poder determinar el porcentaje de espermatozoides vivos. Los espermatozoides vivos no se teñían de color rosado, mientras que aquellos que estaban muertos, se teñían de color rosado al observarse al microscopio de 40x, contabilizando 200 espermatozoides.

Almacenado digitalmente en el
Repositorio de Archivos Externo (RAE)
Subido por: diana.bernaola
Fecha: 2026-03-24 17:50:20
Página 34 de 75 (treinta y cuatro)
Referencia: MAT | Solicitud 889687 | R-211

4.5.5.3 Concentración espermática

Se tomó 10 µL de la muestra que contenía espermatozoides y se observó cuántos había por campo en una lámina portaobjeto. Posteriormente se escogió la dilución requerida y se usó la cámara de Neubauer para contabilizar por lo menos 200 espermatozoides por réplica a un aumento de 40x, para hallar la concentración se hizo los valores asignados según el manual de análisis de semen dado por la OMS (2021). según el protocolo modificado por el Laboratorio de Reproducción, Biología del Desarrollo y Ecotoxicología del Departamento de Zoología. Facultad de Ciencias Biológicas de la UNMSM.

4.5.5.4 Morfología espermática

Para evaluar la viabilidad se tomó 10 µL de muestra y se hizo un frotis sobre la lámina, luego se tiñó con eosina “Y” al 0.5%, se hizo el conteo de 100 espermatozoides evidenciando anormalidades en la cabeza, pieza media y cola. Se considera un espermatozoide normal cuando la cabeza tiene un contorno regular y base plana, la pieza media está insertada en el centro de la base de la cabeza y la cola no tiene dobleces, torsión o fracturas, además de ser solo una cola (Carvallo, 2015).

4.5.6 Análisis de la compactación del material genético en espermatozoides por la Técnica de Dispersión de la Cromatina (SCD)

Se preparó láminas con agarosa NM (normal melting) en una concentración de 0.01 gr/mL y se colocó sobre una lámina portaobjeto previamente limpiada con alcohol a 70 grados; posteriormente se deja secar hasta que la capa de agarosa desaparezca por completo.

Almacenado digitalmente en el
Repositorio de Archivos Externo (RAE)
Subido por: diana.bernaola
Fecha: 2026-03-24 17:50:20
Página 35 de 75 (treinta y cinco)
Referencia: MAT | Solicitud 889687 | R-211

Luego la muestra con espermatozoides se diluyó hasta obtener una concentración de 20 millones aproximadamente. Se extrajo 10 µL de esta dilución y se mezcló con 70 µL de agarosa LM (low melting) de una concentración de 0.007 mg/mL, este último previamente calentada. Luego 10 µL de esta mezcla se colocó encima de cada lado de una lámina portaobjeto que ya tenía agarosa NM, después cubrimos con una laminilla y se dejó secar en la refrigeradora a 4 °C por 20 minutos. Se desprende la laminilla y luego se empieza con la adición de los reactivos. Primero se echa la solución ácida denaturante por un tiempo de 7 minutos y luego solución lisis por 30 minutos. Terminando este tiempo se enjuagó con agua destilada hasta asegurarnos de quitar toda la solución lisis. Después se pasa por una batería de alcoholes teniendo en cuenta en el siguiente orden: 70, 90 y 96 grados de pureza, 2 minutos cada uno. A continuación, se realiza la tinción con el colorante Wright por un periodo de 7 minutos, luego se lava con agua destilada y se deja secar al ambiente. Por último, se evalúa al microscopio óptico a un aumento de 400X.

Para evaluar el tamaño de los halos, se tendrá en cuenta lo establecido para espermatozoides humanos, donde se asigna como halo grande cuando el ancho es igual o mayor al menor diámetro de su cabeza; halo mediano cuando sus medidas se encuentran en medio del halo grande y pequeño; halo pequeño cuando su anchura es menor que 1/3 del diámetro menor de su cabeza; por último, se encuentra los espermatozoides sin halos y degradados (Santiso, 2013).

4.5.7 Análisis de genotoxicidad en médula ósea roja

Se preparó una solución salina tamponada con fosfato (PBS) suplementada con albúmina sérica bovina (BSA) al 7% (7 gr de BSA en 100 mL de PBS). Luego, tras la extracción del fémur derecho, se recortaron los extremos y se extrajo la MORs

Almacenado digitalmente en el
Repositorio de Archivos Externo (RAE)
Subido por: diana.bernaola
Fecha: 2026-03-24 17:50:20
Página 36 de 75 (treinta y seis)
Referencia: MAT | Solicitud 889687 | R-211

con ayuda de una jeringa tuberculina de 1mL de PBS suplementado. Después, la muestra obtenida se lleva a centrifugar por 1500 rpm durante 3 minutos, en dos repeticiones. Se realizaron dos frotis por cada individuo del grupo, se dejó secar en estufa a 37 °C durante 45 minutos. Una vez seco, se fijó con metanol absoluto a 4 °C durante 12 minutos y luego se tiñó con Giemsa al 2% durante 17 minutos. Finalmente, se enjuagó con agua destilada y se deja secar a temperatura ambiente (Alvis, 2010).

Para el cálculo del índice de genotoxicidad se realiza el conteo de 2000 eritroblastos policromáticos (EPC) y se verifica la presencia de micronúcleos (MNs) (Carvallo, 2015).

4.5.8 Análisis estadístico

Para los análisis estadísticos, se evaluaron comparativamente los parámetros seminales, la cantidad de espermatozoides con material genético fragmentado y los eritrocitos policromáticos con presencia de micronúcleos del grupo control con los grupos en tratamiento con gemfibrozilo empleando el software R. La comparación entre grupos para cada una de las variables numéricas se evaluó con la prueba ANOVA o Kruskal-Wallis, dependiendo de si los datos se ajustaban, o no, a una distribución normal, respectivamente. En caso de encontrar diferencias, se aplicaron pruebas post hoc, como la prueba de Tukey, y se determinó qué grupos eran los causantes de dichas diferencias. Para evaluar el efecto de la dieta teniendo en cuenta los parámetros espermáticos en los grupos controles, se usó la prueba no paramétrica de Mann-Whitney. Los resultados se consideraron estadísticamente significativos cuando el valor de probabilidad (p) de una prueba estadística fue menor que 0,05.

Almacenado digitalmente en el
Repositorio de Archivos Externo (RAE)
Subido por: diana.bernaola
Fecha: 2026-03-24 17:50:20
Página 37 de 75 (treinta y siete)
Referencia: MAT | Solicitud 889687 | R-211

5. RESULTADOS

5.1. Inducción obesidad según IMC

Todos los ratones de cada grupo alimentados con manteca vegetal presentaron un incremento progresivo del peso corporal a lo largo del periodo de inducción (Fig 4) . Al día 45 de administración de la dieta hiperlipídica, se evaluó el índice de Lee como indicador de adiposidad, registrándose valores ≥ 310 en todos los animales, lo cual es compatible con obesidad experimental. Bernardi & Patterson (1968) aplicaron el índice de Lee como medidor de obesidad para roedores. Estos resultados permitieron iniciar el tratamiento con gemfibrozilo.

El peso corporal fue registrado en tres momentos: al inicio de la inducción, a los 30 días y a los 45 días. La medición a los 30 días se realizó debido a que en este periodo suele evidenciarse el incremento de los niveles séricos de triglicéridos en modelos de dieta rica en grasa. Posteriormente, la evaluación a los 45 días se efectuó considerando que se trata de un punto intermedio dentro del rango de 30 a 60 días reportado para el mantenimiento de valores elevados de triglicéridos en modelos de hiperlipidemia inducida por dieta. En este mismo periodo, los valores del índice de Lee confirmaron la presencia de obesidad en todos los ratones del grupo experimental.

Almacenado digitalmente en el
Repositorio de Archivos Externo (RAE)
Subido por: diana.bernaola
Fecha: 2026-03-24 17:50:20
Página 38 de 75 (treinta y ocho)
Referencia: MAT | Solicitud 889687 | R-211

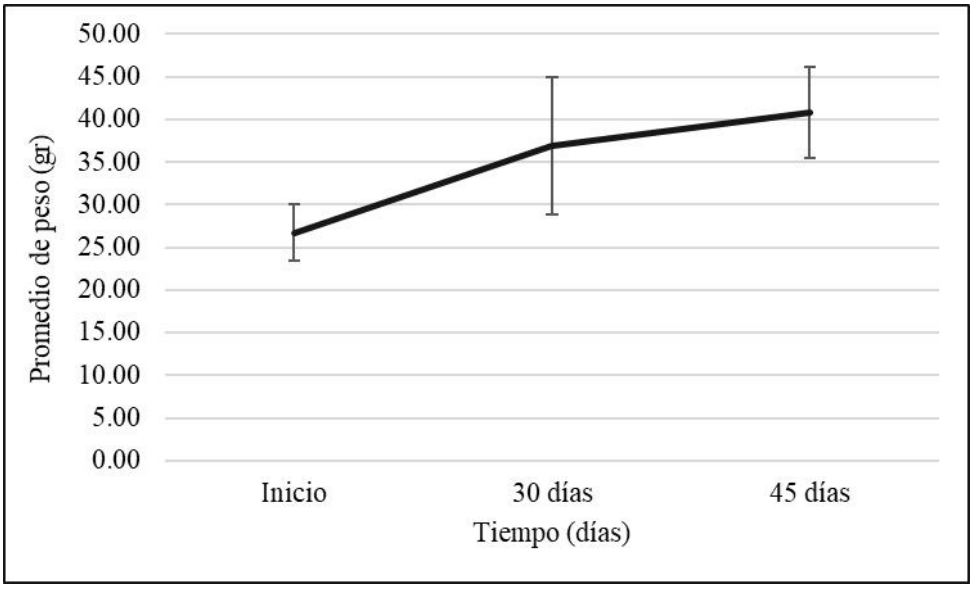


Figura 5. Gráfico del incremento de peso en ratones machos con obesidad inducida al inicio, 30 y 45 días pre tratamiento con Gemfibrozilo.

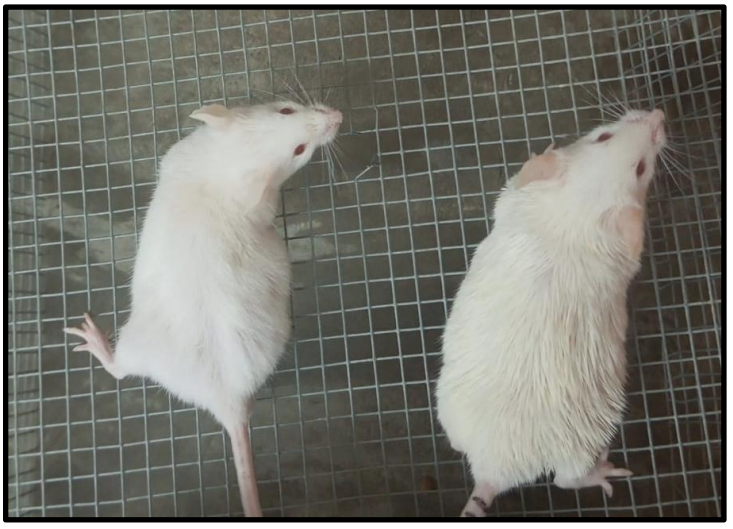


Figura 6. Determinación macroscópica de la obesidad en ratones de la misma edad. Ratón izquierdo con IMC normal y ratón derecho con IMC que determina obesidad.

Almacenado digitalmente en el
Repositorio de Archivos Externo (RAE)
Subido por: diana.bernaola
Fecha: 2026-03-24 17:50:20
Página 39 de 75 (treinta y nueve)
Referencia: MAT | Solicitud 889687 | R-211

5.2 Parámetros espermáticos

5.2.1 Movilidad espermática por grupo

Los valores de movilidad en sus tres categorías para los ratones analizados, muestran resultados distantes entre ellos, lo que es común cuando se analizan estos tipos de análisis reproductivos, sobre todo, esto evidencia que el gemfibrozilo como tal no presenta un efecto marcado, sea positivo o negativo en el caso de la movilidad de los espermatozoides. Reflejando un efecto neutro sobre ellos.

Tabla 1. Porcentaje de movilidad espermática progresiva según tipo de dieta y dosis de gemfibrozilo.

	Dosis	Mediana (RIQ)
Dieta estándar	Control	8 (5.92 – 10.63)[a]
	78 mg/kg	13.79 (6.73 – 15.24)[a]
	156 mg/kg	6.78 (5.65 – 11.16)[a]
Dieta alta en grasas	Control	2.94 (0.73 – 6.49)[a]
	78 mg/kg	7.43 (6.92 – 7.78)[a]
	156 mg/kg	14.75 (10.29 – 16.98)[a]

Nota. Los datos se presentan como mediana (rango intercuartílico, RIQ). Las comparaciones entre grupos se realizaron mediante la prueba Kruskal–Wallis test seguida del análisis post hoc Dunn's test. Valores con la misma letra indican ausencia de diferencias estadísticamente significativas ($p \geq 0.05$).

Almacenado digitalmente en el
Repositorio de Archivos Externo (RAE)
Subido por: diana.bernaola
Fecha: 2026-03-24 17:50:20
Página 40 de 75 (cuarenta)
Referencia: MAT | Solicitud 889687 | R-211

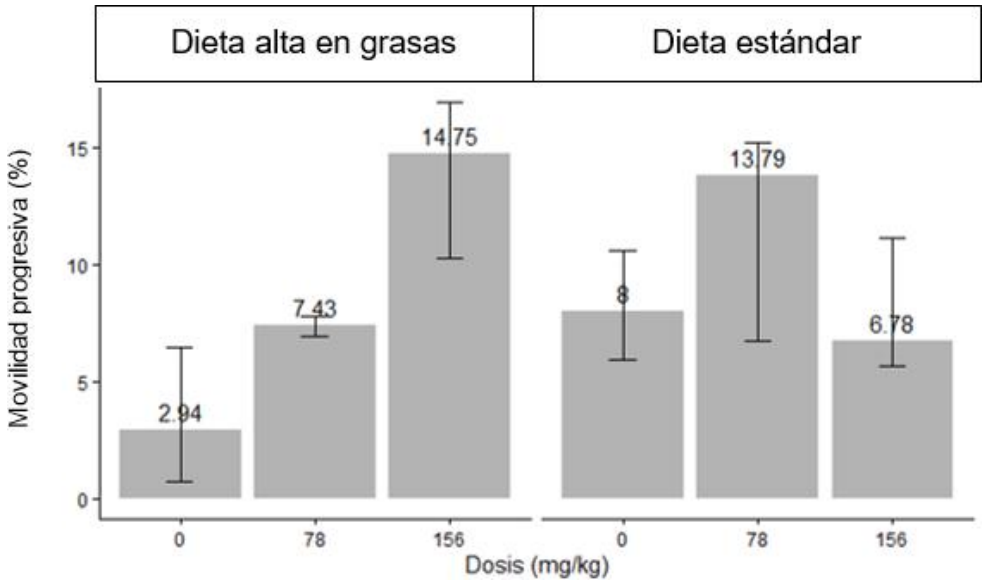


Figura 7. Gráfico de barras para el porcentaje de movilidad progresiva espermática según dieta y dosis de gemfibrozilo.

Almacenado digitalmente en el
Repositorio de Archivos Externo (RAE)
Subido por: diana.bernaola
Fecha: 2026-03-24 17:50:20
Página 41 de 75 (cuarenta y uno)
Referencia: MAT | Solicitud 889687 | R-211

Tabla 2. Porcentaje de movilidad espermática no progresiva según tipo de dieta y dosis de gemfibrozilo.

	Dosis	Mediana (RIQ)
Dieta estándar	Control	5 (3.7 – 11.35)[a]
	78 mg/kg	4.81 (0 – 5.71)[a]
	156 mg/kg	0.88 (0.36 – 4.51)[a]
Dieta alta en grasas	Control	1.69 (1.46 – 3.05)[a]
	78 mg/kg	3.76 (0.47 – 7.08)[a]
	156 mg/kg	2.43 (2.14 – 2.78)[a]

Nota. Los datos se presentan como mediana (rango intercuartílico, RIQ). Las comparaciones entre grupos se realizaron mediante la prueba Kruskal–Wallis test seguida del análisis post hoc Dunn's test. Valores con la misma letra indican ausencia de diferencias estadísticamente significativas ($p \geq 0.05$).

Almacenado digitalmente en el
Repositorio de Archivos Externo (RAE)
Subido por: diana.bernaola
Fecha: 2026-03-24 17:50:20
Página 42 de 75 (cuarenta y dos)
Referencia: MAT | Solicitud 889687 | R-211

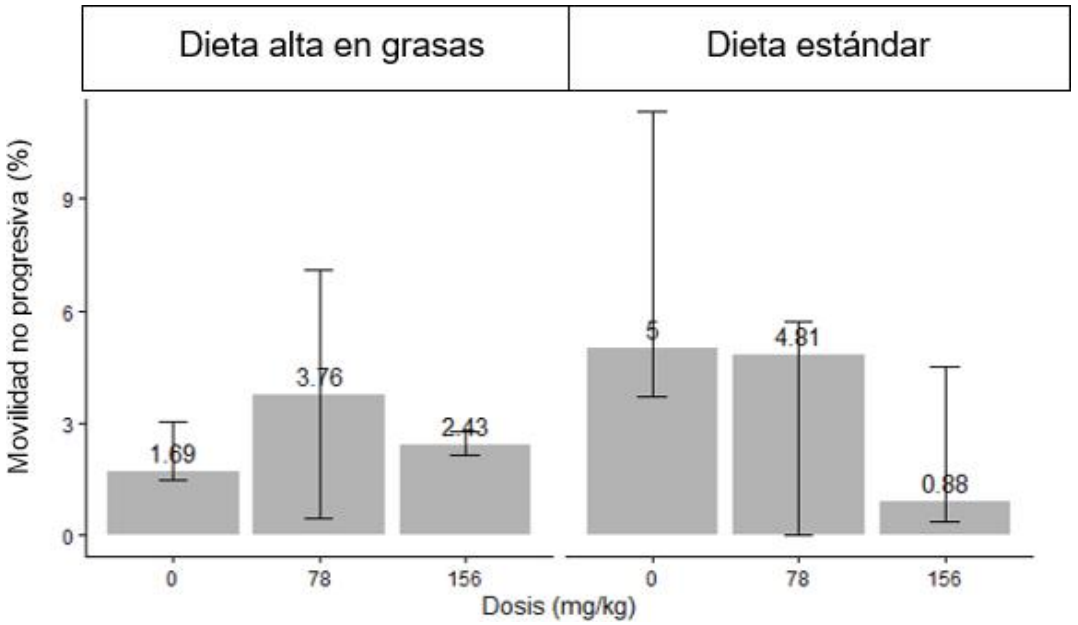


Figura 8. Gráfico de barras para el porcentaje de movilidad no progresiva espermática según la dieta y dosis de gemfibrozilo.

Almacenado digitalmente en el
Repositorio de Archivos Externo (RAE)
Subido por: diana.bernaola
Fecha: 2026-03-24 17:50:20
Página 43 de 75 (cuarenta y tres)
Referencia: MAT | Solicitud 889687 | R-211

Tabla 3. Porcentaje de espermatozoides inmóviles según tipo de dieta y dosis de gemfibrozilo.

	Dosis	Mediana (RIQ)
Dieta estándar	Control	87 (78.02 – 90.38)[a]
	78 mg/kg	86.21 (77.14 – 88.46)[a]
	156 mg/kg	92.58 (85.3 – 93.27)[a]
Dieta alta en grasas	Control	94.72 (92.21 – 97.47)[a]
	78 mg/kg	88.81 (85.14 – 92.6)[a]
	156 mg/kg	83.41 (80.54 – 87.58)[a]

Nota. Los datos se presentan como mediana (rango intercuartílico, RIQ). Las comparaciones entre grupos se realizaron mediante la prueba Kruskal–Wallis test seguida del análisis post hoc Dunn's test. Valores con la misma letra indican ausencia de diferencias estadísticamente significativas ($p \geq 0.05$).

Almacenado digitalmente en el
Repositorio de Archivos Externo (RAE)
Subido por: diana.bernaola
Fecha: 2026-03-24 17:50:20
Página 44 de 75 (cuarenta y cuatro)
Referencia: MAT | Solicitud 889687 | R-211

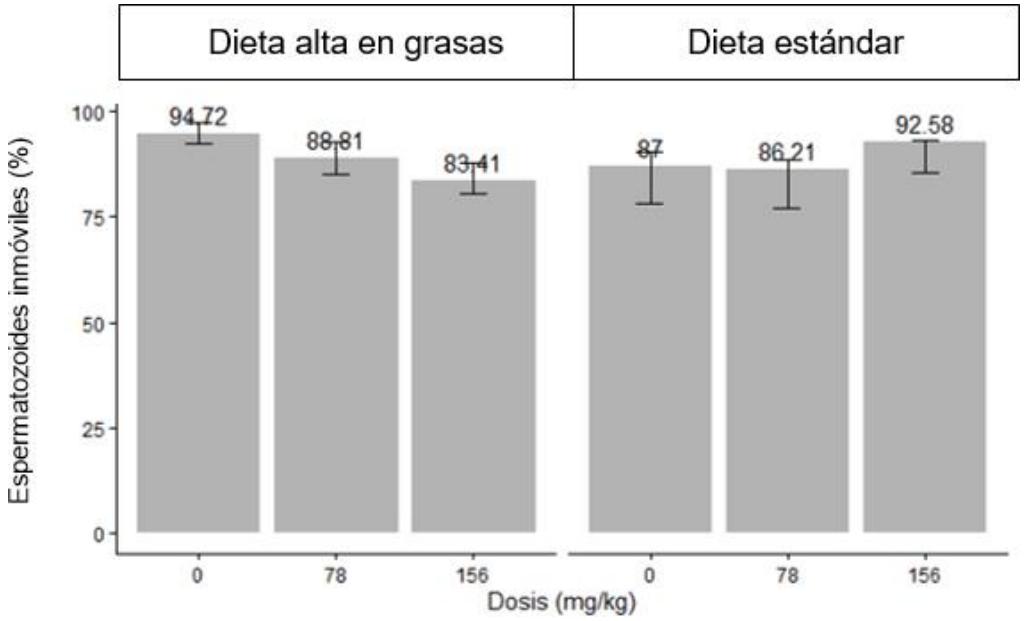


Figura 9. Porcentaje de espermatozoides inmóviles según la dieta y dosis de gemfibrozilo.

5.2.2 Viabilidad por grupo

El análisis post hoc de Dunn con ajuste de Holm mostró diferencias significativas entre el grupo control (0 mg/kg) y la dosis de 156 mg/kg ($p = 0.023$) pertenecientes a la dieta alta en grasas, mientras que las comparaciones entre 0–78 mg/kg y 78–156 mg/kg no fueron significativas, sugiriendo que el efecto del fármaco se manifiesta principalmente a dosis alta de gemfibrozilo. La comparación entre el control y la dosis de 156 mg/kg mostró un estadístico Z negativo, indicando que los valores del parámetro evaluado fueron mayores en el grupo tratado con la dosis alta.

Almacenado digitalmente en el
Repositorio de Archivos Externo (RAE)
Subido por: diana.bernaola
Fecha: 2026-03-24 17:50:20
Página 45 de 75 (cuarenta y cinco)
Referencia: MAT | Solicitud 889687 | R-211

Tabla 4. Porcentaje de viabilidad espermática según tipo de dieta y dosis de gemfibrozilo.

	Dosis	Mediana (RIQ)
Dieta estándar	Control	21 (13.87 – 26.72)[a]
	78 mg/kg	18.69 (12 – 29.29)[a]
	156 mg/kg	8.3 (7.56 – 15.34)[a]
Dieta alta en grasas	Control	8.37 (5.64 – 9.63)[a]
	78 mg/kg	13.27 (10.75 – 15.9)[ab]
	156 mg/kg	23.83 (20.8 – 24.41)[b]

Nota. Los datos se presentan como mediana (rango intercuartílico, RIQ). Las comparaciones entre grupos se realizaron mediante la prueba Kruskal–Wallis test seguida del análisis post hoc Dunn's test. Grupos con letras diferentes indican diferencias estadísticamente significativas ($p < 0.05$).

Almacenado digitalmente en el
Repositorio de Archivos Externo (RAE)
Subido por: diana.bernaola
Fecha: 2026-03-24 17:50:20
Página 46 de 75 (cuarenta y seis)
Referencia: MAT | Solicitud 889687 | R-211

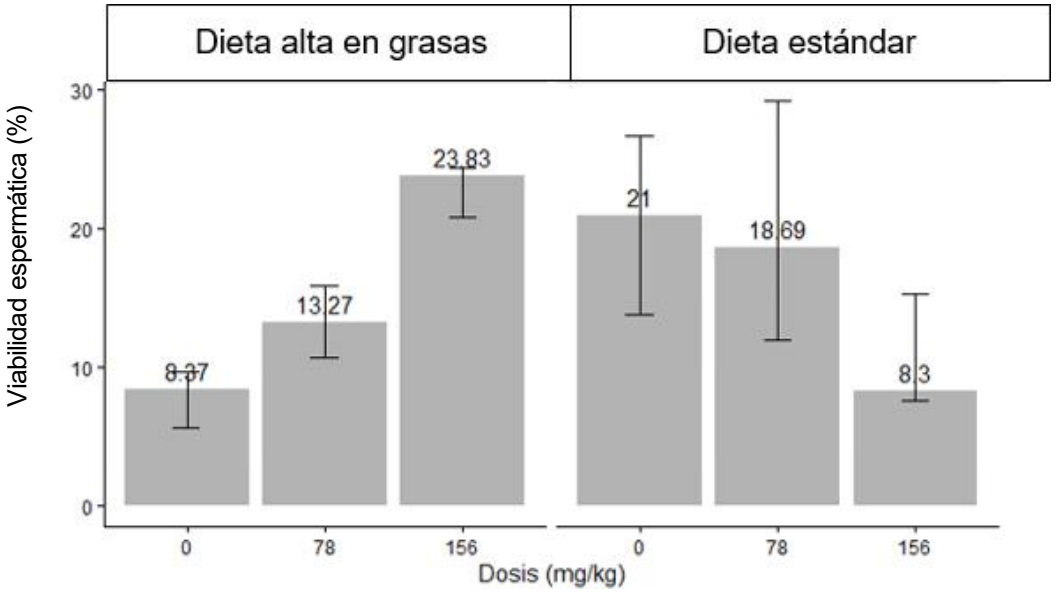


Figura 10. Gráfico de barras para el porcentaje de viabilidad espermática según la dieta y dosis de gemfibrozilo.

5.2.3 Morfología espermática

La morfología de los espermatozoides no se ve alterada según el grupo de dieta, ni la dosis de gemfibrozilo, no evidenciándose diferencias significativas en ninguno de los grupos.

Almacenado digitalmente en el
Repositorio de Archivos Externo (RAE)
Subido por: diana.bernaola
Fecha: 2026-03-24 17:50:20
Página 47 de 75 (cuarenta y siete)
Referencia: MAT | Solicitud 889687 | R-211

Tabla 5. Porcentaje de morfología espermática normal según tipo de dieta y dosis de gemfibrozilo.

	Dosis	Mediana (RIQ)
Dieta estándar	Control	43 (29.5 – 44.86)[a]
	78 mg/kg	30.39 (29.5 – 41.58)[a]
	156 mg/kg	35.5 (31 – 38.8)[a]
Dieta alta en grasas	Control	26.25 (20.25 – 27.38)[a]
	78 mg/kg	27.91 (26 – 30.51)[a]
	156 mg/kg	32 (30.36 – 33.5)[a]

Nota. Los datos se presentan como mediana (rango intercuartílico, RIQ). Las comparaciones entre grupos se realizaron mediante la prueba Kruskal–Wallis test seguida del análisis post hoc Dunn's test. Valores con la misma letra indican ausencia de diferencias estadísticamente significativas ($p \geq 0.05$).

Almacenado digitalmente en el
Repositorio de Archivos Externo (RAE)
Subido por: diana.bernaola
Fecha: 2026-03-24 17:50:20
Página 48 de 75 (cuarenta y ocho)
Referencia: MAT | Solicitud 889687 | R-211

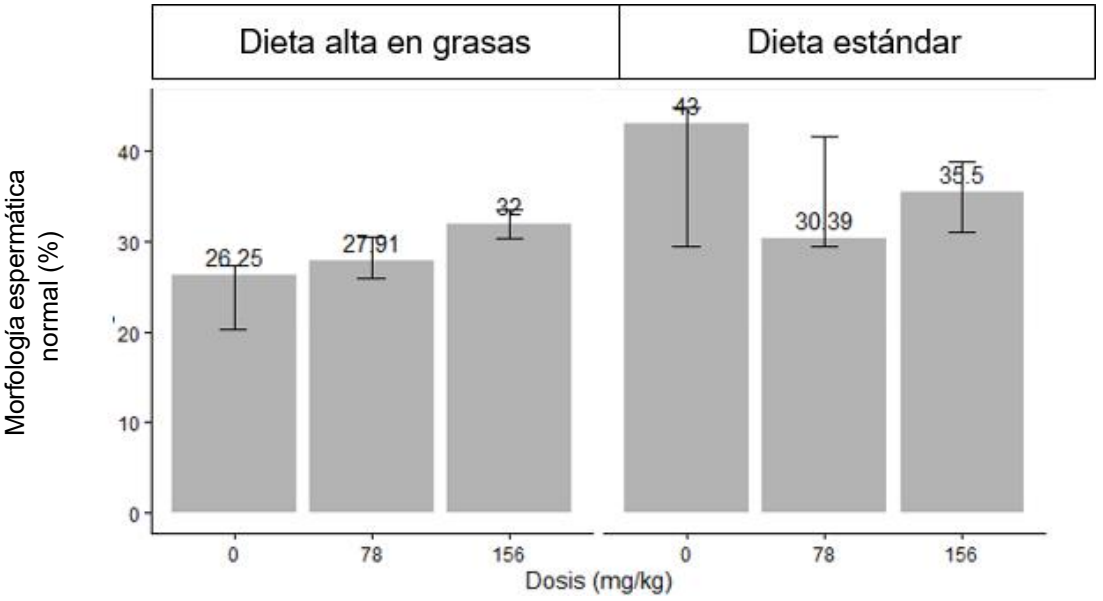


Figura 11. Porcentaje de morfología espermática normal según la dieta y dosis de gemfibrozilo.

5.2.4 Concentración espermática en millones por mililitro

El análisis post hoc de Dunn con ajuste de Holm mostró diferencias significativas entre el grupo control (0 mg/kg) y la dosis de 156 mg/kg ($p = 0.019$) pertenecientes a la dieta alta en grasas y también para la dieta estándar, mientras que las comparaciones entre 0–78 mg/kg y 78–156 mg/kg no fueron significativas, sugiriendo que el efecto del fármaco se manifiesta principalmente a dosis alta de gemfibrozilo. La comparación entre el control y la dosis de 156 mg/kg mostró un estadístico Z negativo, indicando que los valores del parámetro evaluado fueron mayores en el grupo tratado con la dosis alta.

Almacenado digitalmente en el
Repositorio de Archivos Externo (RAE)
Subido por: diana.bernaola
Fecha: 2026-03-24 17:50:20
Página 49 de 75 (cuarenta y nueve)
Referencia: MAT | Solicitud 889687 | R-211

Tabla 6. Valores de concentración de espermatozoides en millones/mL según tipo de dieta y dosis de gemfibrozilo.

	Dosis	Mediana (RIQ)
Dieta estándar	Control	1.35 (1.12 – 1.41)[a]
	78 mg/kg	2.81 (2.23 – 2.82)[ab]
	156 mg/kg	4.1 (3.27 – 4.87)[b]
Dieta alta en grasas	Control	4.74 (3.92 – 5.74)[a]
	78 mg/kg	6.64 (5.56 – 7.81)[ab]
	156 mg/kg	8.82 (8.73 – 12.59)[b]

Nota. Los datos se presentan como mediana (rango intercuartílico, RIQ). Las comparaciones entre grupos se realizaron mediante la prueba Kruskal–Wallis test seguida del análisis post hoc Dunn's test. Grupos con letras diferentes indican diferencias estadísticamente significativas ($p < 0.05$).

Almacenado digitalmente en el
Repositorio de Archivos Externo (RAE)
Subido por: diana.bernaola
Fecha: 2026-03-24 17:50:20
Página 50 de 75 (cincuenta)
Referencia: MAT | Solicitud 889687 | R-211

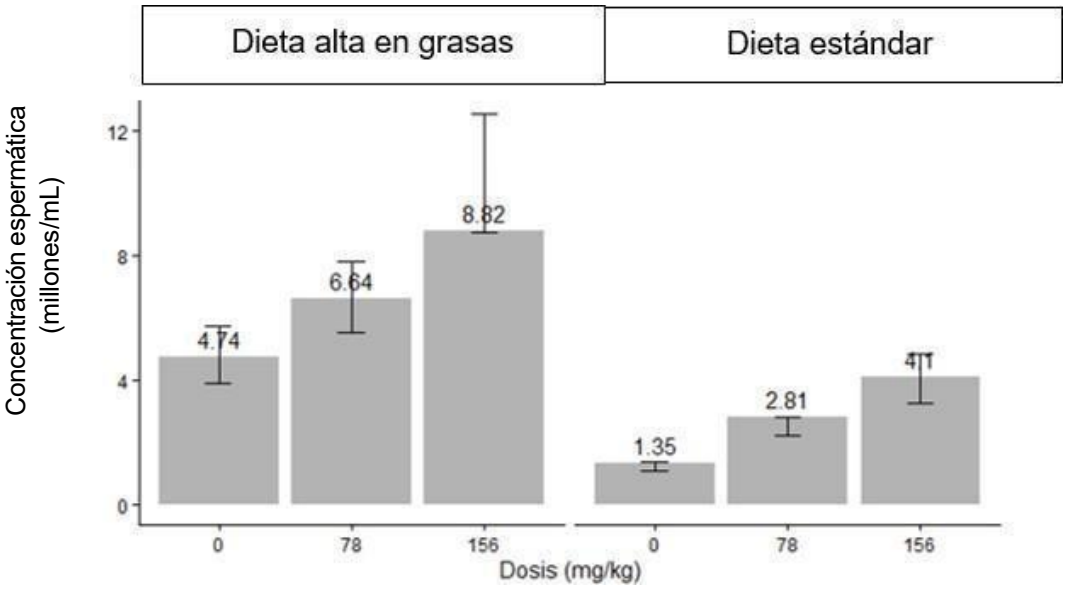


Figura 12. Concentración de espermatozoides en millones por mililitro según la dieta y dosis de gemfibrozilo.

5.3 Índice de fragmentación del ADN espermático por grupo

El análisis post hoc de Dunn con ajuste de Holm mostró diferencias significativas entre el grupo control (0 mg/kg) y la dosis de 156 mg/kg ($p = 0.0464$) pertenecientes a la dieta estándar, mientras que las comparaciones entre 0–78 mg/kg y 78–156 mg/kg no fueron significativas, sugiriendo que el efecto del fármaco se manifiesta principalmente a dosis alta de gemfibrozilo. La comparación entre el control y la dosis de 156 mg/kg mostró un estadístico Z positivo, indicando que los valores del parámetro evaluado fueron menores en el grupo tratado con la dosis alta. Observándose que hay una disminución significativa del índice de fragmentación de ADN en ratones sometidos a una dieta estándar, cosa que en una dieta alta en grasas no se evidencia.

Almacenado digitalmente en el
Repositorio de Archivos Externo (RAE)
Subido por: diana.bernaola
Fecha: 2026-03-24 17:50:20
Página 51 de 75 (cincuenta y uno)
Referencia: MAT | Solicitud 889687 | R-211

Tabla 7. Porcentaje de Índice de fragmentación de ADN espermático según tipo de dieta y dosis de gemfibrozilo.

	Dosis	Mediana (RIQ)
Dieta estándar	Control	11.94 (9.37 – 12.57)[a]
	78 mg/kg	5.4 (3.6 – 5.6)[ab]
	156 mg/kg	3.4 (2.95 – 4)[b]
Dieta alta en grasas	Control	18.5 (11.05 – 20.1)[a]
	78 mg/kg	14 (12.7 – 15.15)[a]
	156 mg/kg	15.2 (14.3 – 17)[a]

Nota. Los datos se presentan como mediana (rango intercuartílico, RIQ). Las comparaciones entre grupos se realizaron mediante la prueba Kruskal–Wallis test seguida del análisis post hoc Dunn's test. Grupos con letras diferentes indican diferencias estadísticamente significativas ($p < 0.05$).

Almacenado digitalmente en el
Repositorio de Archivos Externo (RAE)
Subido por: diana.bernaola
Fecha: 2026-03-24 17:50:20
Página 52 de 75 (cincuenta y dos)
Referencia: MAT | Solicitud 889687 | R-211

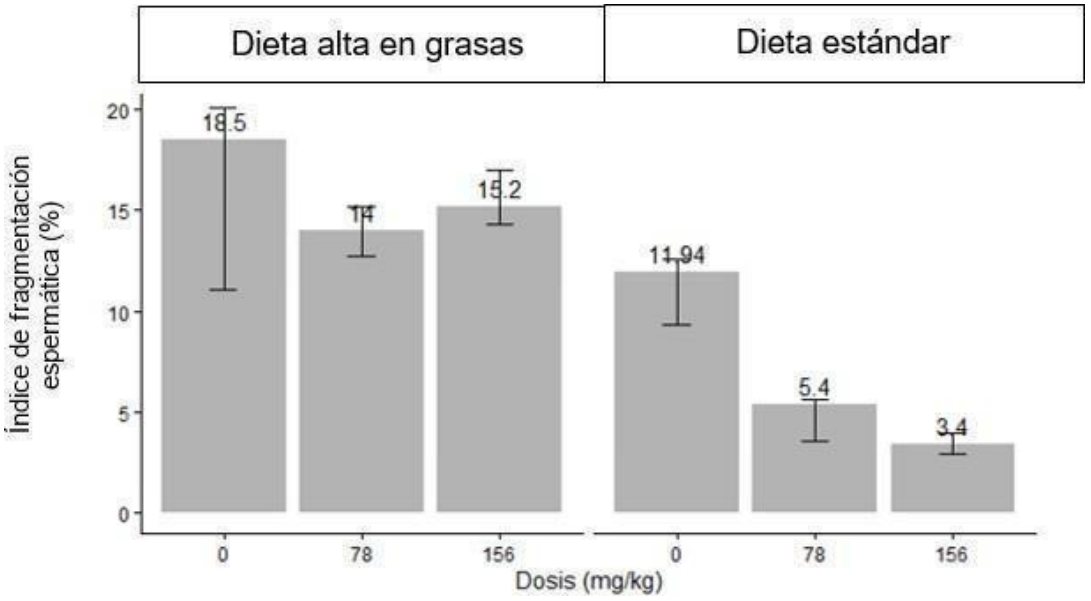


Figura 13. Índice de fragmentación espermática (%) según la dieta y dosis de gemfibrozilo.

5.4 Micronúcleos en MOR por grupo

El índice de micronúcleos no se ve alterada según grupo de dieta, ni según la dosis de gemfibrozilo brindadas, no evidenciándose diferencias significativas en ninguna de ellas.

Almacenado digitalmente en el
Repositorio de Archivos Externo (RAE)
Subido por: diana.bernaola
Fecha: 2026-03-24 17:50:20
Página 53 de 75 (cincuenta y tres)
Referencia: MAT | Solicitud 889687 | R-211

Tabla 8. Índice de micronúcleos (%) en células de la Médula Ósea Roja (MOR) según tipo de dieta y dosis de gemfibrozilo.

	Dosis	Mediana (RIQ)
Dieta estándar	Control	0.99 (0.94 – 1.52)[a]
	78 mg/kg	0.93 (0.92 – 1)[a]
	156 mg/kg	1.42 (0.96 – 1.88)[a]
Dieta alta en grasas	Control	1.27 (1.01 – 1.91)[a]
	78 mg/kg	1.79 (1.01 – 2.83)[a]
	156 mg/kg	2.04 (1.78 – 3.38)[a]

Nota. Los datos se presentan como mediana (rango intercuartílico, RIQ). Las comparaciones entre grupos se realizaron mediante la prueba Kruskal–Wallis test seguida del análisis post hoc Dunn's test. Valores con la misma letra indican ausencia de diferencias estadísticamente significativas ($p \geq 0.05$).

Almacenado digitalmente en el
Repositorio de Archivos Externo (RAE)
Subido por: diana.bernaola
Fecha: 2026-03-24 17:50:20
Página 54 de 75 (cincuenta y cuatro)
Referencia: MAT | Solicitud 889687 | R-211

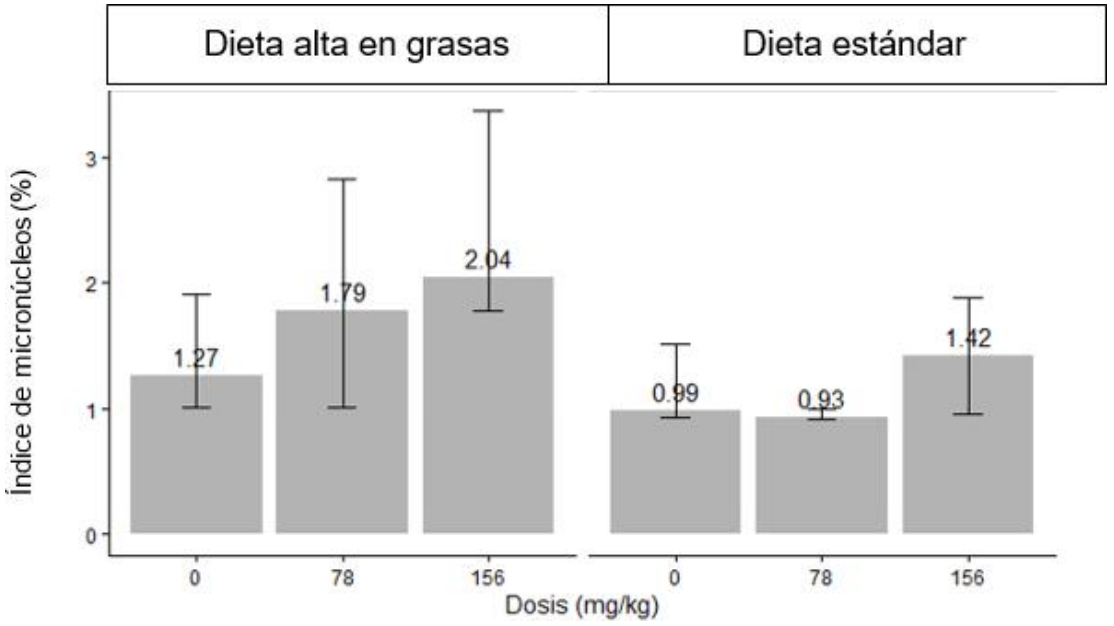


Figura 14. Índice de micronúcleos (%) según la dieta y dosis de gemfibrozilo.

Al comparar los grupos control de dieta estándar y dieta alta en grasas, se observó una diferencia significativa únicamente en la concentración espermática ($p = 0.023$), la cual fue mayor en ratones sometidos previamente a una dieta alta en grasas. Para los demás parámetros espermáticos no se detectaron diferencias estadísticamente significativas entre las dietas ($p > 0.05$) (Anexo 11). Evaluando sólo el efecto de la dieta, vemos que no se detectaron diferencias significativas en los demás parámetros espermáticos que no sea la concentración de espermatozoides, sin embargo, las medianas sugieren una tendencia hacia una menor calidad espermática en los animales alimentados con dieta alta en grasas, evidenciada por menores valores de movilidad progresiva, viabilidad y morfología normal, así como mayores valores de fragmentación del ADN y espermatozoides

Almacenado digitalmente en el
Repositorio de Archivos Externo (RAE)
Subido por: diana.bernaola
Fecha: 2026-03-24 17:50:20
Página 55 de 75 (cincuenta y cinco)
Referencia: MAT | Solicitud 889687 | R-211

inmóviles. Que no sea tan marcado puede deberse a que la dieta alta en grasa solo se brindó por 45 días, ya que después de este tiempo los ratones fueron alimentados con dieta estándar y se le adiciona el fármaco gemfibrozilo según las dosis adecuadas por un tiempo de 35 días (Anexo 12).

6. DISCUSIÓN

6.1. Parámetros espermáticos

Cuando se analizaron cada uno de los parámetros mediante un Espermatograma convencional (OMS, 2021), se obtuvo que la movilidad progresiva no tiene una variación significativa con el grupo control en los grupos de dietas y dosis de gemfibrozilo analizados, siendo las medianas para dieta estándar en control de 8%, en 78 mg/kg de 13.79 % y en 156 mg/kg de 6.78%. Lo mismo pasó con el porcentaje de movilidad no progresiva y de inmóviles, siendo no significativo en cualquiera de las dos dosis en contraste con el grupo control, esto es igual con lo encontrado para la morfología espermática, donde no existe diferencias entre controles y dosis.

Al observar el efecto de otros fármacos hipolipemiantes como las estatinas, se menciona que no se asocia con cambios estadísticamente significativos en los parámetros espermáticos en muestra de semen de pacientes atendidos en una clínica de fertilidad que tomaron estatinas antes de la toma de muestra (Keihani et al., 2018).

Cuando observamos la viabilidad espermática vemos que los valores no mostraron diferencias en el grupo de dieta estándar, con respecto a las dosis establecidas y el control. Sin embargo, para la dieta alta en grasa el porcentaje de viabilidad si tiene

Almacenado digitalmente en el
Repositorio de Archivos Externo (RAE)
Subido por: diana.bernaola
Fecha: 2026-03-24 17:50:20
Página 56 de 75 (cincuenta y seis)
Referencia: MAT | Solicitud 889687 | R-211

una diferencia significativa entre la dosis de 156 mg/kg de gemfibrozilo en contraste con la dosis control, teniendo valores de 8.37% para control, 13.37% para 78 mg/kg y 23.83% para 156 mg/kg. Esto es relevante ya que hay otro estudio donde solo demuestran el aumento en la concentración, viabilidad y morfología de espermatozoides (Karimi et al., 2023).

La dosis establecida en este proyecto (156 mg/kg de gemfibrozilo) fue mayor a la dosis que estableció Haybar et al., (2019) en ratas, por 14 días (100 mg/kg), en el cual estableció un efecto cardioprotector del fármaco. Con respecto a la concentración espermática, este mostró un aumento cuando la dosis de gemfibrozilo aumentó, pero este fue significativo entre el grupo de 156 mg/kg y el grupo control, esto evidenciándose para los dos tipos de dietas. Se ha comprobado que el gemfibrozilo tiene un efecto paliativo frente al medicamento adriamicina, ya que debido a que el gemfibrozilo tiene efecto antiinflamatorio y antioxidante, mencionan que en la ingesta en conjunto de adriamicina (2.5 mg/kg) y gemfibrozilo (100 mg/kg) cada dos días por 14 días en ratas machos Wistar, el gemfibrozilo mejora los niveles de movilidad espermática, el recuento de espermatozoides y disminuye el porcentaje de anomalías de estos. Además, se sabe que el gemfibrozilo aumenta los niveles de antioxidantes, disminuyendo la presencia de citoquinas inflamatorias en testículo de rata, disminuyendo el daño testicular (Karimi et al., 2023)

6.2 Índice de fragmentación de ADN espermático

Hay una diferencia entre la dosis de 156 mg/kg con respecto al control para la dieta estándar, donde se evidencia una disminución del índice de fragmentación del ADN de los espermatozoides, siendo esto una mejora en el ADN espermático. No existe mucha información sobre este efecto, sin embargo, hay un estudio donde una concentración de 380 mg/L provoca el aumento del índice de fragmentación del ADN

Almacenado digitalmente en el
Repositorio de Archivos Externo (RAE)
Subido por: diana.bernaola
Fecha: 2026-03-24 17:50:20
Página 57 de 75 (cincuenta y siete)
Referencia: MAT | Solicitud 889687 | R-211

espermático cuando se incubó de forma in vitro por 15 y 30 minutos con respecto al control, hallándose roturas de ADN mediante la prueba COMETA (Rocco et al., 2015). Sin embargo, esto es de forma in vitro y no evidencia el daño real a nivel fisiológico. Además, Husunet et al., (2025) utilizan ADN plásmido, y notan un efecto protector bimodal del gemfibrozilo a una dosis de 25 y 175 µg/mL, cuando el daño estaba inducido por peróxido de hidrógeno.

6.3 Índice de micronúcleos en MOR

En el presente estudio, no se observó una variación significativa del índice de micronúcleos en médula ósea roja en función de la dosis de gemfibrozilo, tanto en condiciones de dieta estándar como de dieta alta en grasa. Estos hallazgos sugieren la ausencia de un efecto genotóxico asociado al tratamiento en las condiciones evaluadas. En un estudio en linfocitos de sangre periférica humana donde el gemfibrozilo no indujo la formación de micronúcleos, sin embargo, evaluaron que sí generó fragmentación en el ADN cuando la dosis era alta (250 g/mL), aunque este daño no es directo en el ADN sino en la alteración de la división celular (Husunet et al., 2025).

7. CONCLUSIONES

A dosis de 156 mg/kg de gemfibrozilo se evidenció efectos positivos en la fertilidad de ratón con obesidad inducida, mejorando la concentración y la viabilidad espermática. También se observó mejoras en los niveles de fragmentación de ADN espermático cuando los ratones fueron sometidos a una dieta estándar.

En conjunto, los resultados indican que la concentración espermática fue mayor en los animales sometidos inicialmente a una dieta alta en grasa. Este efecto se

Almacenado digitalmente en el
Repositorio de Archivos Externo (RAE)
Subido por: diana.bernaola
Fecha: 2026-03-24 17:50:20
Página 58 de 75 (cincuenta y ocho)
Referencia: MAT | Solicitud 889687 | R-211

mantuvo incluso después de la transición a una dieta estándar, administrada durante 35 días tras un periodo previo de 45 días de dieta hiperlipídica, en combinación con gemfibrozilo, evidenciándose al momento de la evaluación final.

Se encontró que el gemfibrozilo no provoca genotoxicidad en eritrocitos policromáticos con las dosis administradas en las diferentes dietas.

8. RECOMENDACIONES

- Evaluar el efecto de gemfibrozilo a dosis más cercanas, menos de 1 semana, para analizar si el efecto se mantiene.
- Evaluar el efecto del gemfibrozilo cuando los ratones son sometidos a un agente citotóxico y genotóxico científicamente testeado, para observar si hay un efecto protector o reparador.
- Evaluar la calidad espermática una vez terminada la dieta alta en grasas a fin de comprobar una recuperación de los valores normales espermáticos
- Realizar estudios donde la dieta solo contenga manteca vegetal con grasas saturadas al 100%
- Evaluar con otro grupo de ratones alimentados con una dieta, pero más baja de grasa que la dieta estándar.

Almacenado digitalmente en el
Repositorio de Archivos Externo (RAE)
Subido por: diana.bernaola
Fecha: 2026-03-24 17:50:20
Página 59 de 75 (cincuenta y nueve)
Referencia: MAT | Solicitud 889687 | R-211

9. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Adler, I. D. (1996). Comparison of the duration of spermatogenesis between male rodents and humans. *Mutation Research*, 352(1–2), 169–172. https://doi.org/10.1016/0027-5107(95)00223-5

Alvis, R. (2010). Detección del efecto antimutagénico del extracto acuoso del fruto de Myrciaria dubia. H.B.K. Mc Vaugh "camu camu" utilizando la prueba in vivo de micronúcleos. Asesor: José Pino. Tesis para optar al Título Profesional de Biólogo con Mención en Biología Celular y Genética. UNMSM, EAP Ciencias Biológicas, Lima, 2010.

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). (2025). *Gemfibrozilo: prospecto*. Centro de Información online de Medicamentos de la AEMPS (CIMA). https://cima.aemps.es/cima/dochtml/p/61830/P_61830.html

Avogaro, A., Piliego, T., Catapano, A., Miola, M., & Tiengo, A. (1999). The effect of gemfibrozil on lipid profile and glucose metabolism in hypertriglyceridaemic well-controlled non-insulin-dependent diabetic patients. *Acta Diabetologica, 36*(1-2): 27–33. https://doi.org/10.1007/s005920050141

Bain, S., Lemon, M., y Jones, A. (1990). Gemfibrozil-induced impotence. Lancet, 336(8727):1389. DOI: 10.1016/0140-6736(90)92954-g.

Barreto, A., Luis, L. G., Soares, A. M. V. M., Paíga, P., Santos, L. H. M. L. M., Delerue-Matos, C., Hylland, K., Loureiro, S., & Oliveira, M. (2017). *Genotoxicity of gemfibrozil in the gilthead seabream (Sparus aurata)*. Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis, 821: 36–42. https://doi.org/10.1016/j.mrgentox.2017.05.011

Almacenado digitalmente en el
Repositorio de Archivos Externo (RAE)
Subido por: diana.bernaola
Fecha: 2026-03-24 17:50:20
Página 60 de 75 (sesenta)
Referencia: MAT | Solicitud 889687 | R-211

Bakos, H. W., Mitchell, M., Setchell, B. P., & Lane, M. (2011). *The effect of paternal diet-induced obesity on sperm function and fertilization in a mouse model*. International Journal of Andrology, 34(5): 402–410. https://doi.org/10.1111/j.1365-2605.2010.01092.x

Carvallo,C. (2015). *Efecto del $KBrO_3$ sobre la calidad seminal y su correlación con la citotoxicidad y genotoxicidad en eritrocitos policromáticos de la médula ósea roja en ratón Mus musculus* (Asesor José Pino) [Tesis para optar al título profesional de Biólogo Genetista Biotecnólogo, Universidad Nacional Mayor de San Marcos]. Cybertesis UNMSM. https://cybertesis.unmsm.edu.pe/backend/api/core/bitstreams/1ce5500e-cb3a-4a65-9a5f-3fcded9b5ce5/content

Enriquez, A. K. (2022). *Prevalencia del uso de hipolipemiantes en pacientes que acuden a una cadena de boticas del Centro Histórico de Trujillo* [Tesis de pregrado, Universidad Católica Los Ángeles de Chimbote]. Repositorio Institucional ULADECH. https://repositorio.uladech.edu.pe/bitstream/handle/20.500.13032/31332/HIPOLIPEMIANTES_PREVALENCIA_ENRIQUEZ_CACHIQUE_AZUCENA_KATHERINE.pdf?sequence=3

Erkoseoglu, I., Kadıoglu Duman, M., Kesim, S., Yaris, E., & Kalyoncu, N. İ. (2025). *Effects of atorvastatin and gemfibrozil on mice corpus cavernosum, in vitro* (Preprint). Research Square. https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-4506816/v1

Fitzgerald, J. E., Petrere, J. A., & de la Iglesia, F. A. (1987). *Experimental studies on reproduction with the lipid-regulating agent gemfibrozil*. *Toxicological Sciences, 8*(4), 454–464. https://doi.org/10.1093/toxsci/8.4.454

Almacenado digitalmente en el
Repositorio de Archivos Externo (RAE)
Subido por: diana.bernaola
Fecha: 2026-03-24 17:50:20
Página 61 de 75 (sesenta y uno)
Referencia: MAT | Solicitud 889687 | R-211

Fan, Y., Liu, Y., Xue, K., Gu, G., Fan, W., Xu, Y., & Ding, Z. (2015). *Diet-induced obesity in male C57BL/6 mice decreases fertility as a consequence of disrupted blood-testis barrier*. PLOS ONE, 10(4), e0120775. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0120775

Fondo Nacional de Desarrollo Científico y Tecnológico [FONDECYT] & Comisión Nacional de Investigación Científica y Tecnológica [CONICYT]. (2009). *Aspectos bioéticos de la experimentación animal*. https://www.conicyt.cl/fondecyt/files/2012/10/Libro-4-Aspectos-Bio%C3%A9ticos-de-la-Experimentaci%C3%B3n-Animal.pdf

Haybar, H., Goudarzi, M., Mehrzadi, S., Aminzadeh, A., Khodayar, M. J., Kalantar, M., & Fatemi, I. (2019). *Effect of gemfibrozil on cardiotoxicity induced by doxorubicin in male experimental rats*. *Biomedicine & Pharmacotherapy, 109*, 530-535. https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.10.101

Hinton BT, Galdamez MM, Sutherland A, Bomgardner D, Xu B, Abdel-Fattah R, Yang L. 2011. How do you get six meters of epididymis inside a human scrotum? J Androl, 32:558-564.

Husunet, M. T., Istifli, E. S., Boz, B., Mese, R., Abdelsalam, A. H., & Ila, H. B. (2025). Gemfibrozil's cytotoxicity and DNA protection: PPAR-α agonism overrides genotoxicity in lymphocytes. *Archives of Toxicology, 99*(11): 4649–4663. https://doi.org/10.1007/s00204-025-04199-6

Industrias del Espino S.A. (s. f.). *Manteca vegetal de palma tropical 1 kg* [Etiqueta nutricional del producto]. Perú.

Jan, S. Z., Hamer, G., Repping, S., de Rooij, D. G., van Pelt, A. M. M., & Vormer, T. L. (2012). *Molecular control of rodent spermatogenesis*. *Biochimica et Biophysica*

Almacenado digitalmente en el
Repositorio de Archivos Externo (RAE)
Subido por: diana.bernaola
Fecha: 2026-03-24 17:50:20
Página 62 de 75 (sesenta y dos)
Referencia: MAT | Solicitud 889687 | R-211

Acta (BBA) – Molecular Basis of Disease, 1822(12): 1838–1850. https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2012.02.008

Jensen, T. K., Heitmann, B. L., Jensen, M. B., Halldorsson, T. I., Andersson, A. M., Skakkebaek, N. E., & Jørgensen, N. (2013). High dietary intake of saturated fat is associated with reduced semen quality among 701 young Danish men from the general population. *The American Journal of Clinical Nutrition, 97*(2), 411–418. https://doi.org/10.3945/ajcn.112.042432

Karimi, M. A., Goudarzi, M., Khodayar, M. J., Khorsandi, L., Mehrzadi, S., & Fatemi, I. (2023). *Gemfibrozil palliates adriamycin-induced testicular injury in male rats via modulating oxidative, endocrine and inflammatory changes in rats*. *Tissue & Cell:* 82, 102037. https://doi.org/10.1016/j.tice.2023.102037

Keihani, S., Niederberger, C., Pastuszak, A. W., & Ramasamy, R. (2018). *Semen parameters are unaffected by statin use in men evaluated for infertility*. Andrologia, 50(6), e13039. https://doi.org/10.1111/and.13039

Lara, N. L. M., Costa, G. M. J., Avelar, G. F., Lacerda, S. M. S. N., Hess, R. A., & de França, L. R. (2018). *Testis physiology: Overview and histology*. En M. K. Skinner (Ed.), *Encyclopedia of Reproduction* (2.ª ed., Vol. 1, pp. 105–116). Elsevier. https://doi.org/10.1016/B978-0-12-801238-3.64567-1

Leslie, S. W., Soon-Sutton, T. L., & Khan, M. A. B. (2024). *Male infertility*. En: StatPearls. StatPearls Publishing. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK562258/

Ministerio de Salud [MINSA]. (2011). Compendio de normativa ética para uso por los Comités de ética en investigación. Recuperado el 05 de febrero de 2026 de: https://cdn.www.gob.pe/uploads/document/file/389748/Compendio_de_normativ

Almacenado digitalmente en el
Repositorio de Archivos Externo (RAE)
Subido por: diana.bernaola
Fecha: 2026-03-24 17:50:20
Página 63 de 75 (sesenta y tres)
Referencia: MAT | Solicitud 889687 | R-211

a_%C3%A9tica_para_uso_por_los_comit%C3%A9s_de_%C3%A9tica_en_investigaci%C3%B3n20191016-26158-1865bkz.pdf?v=1571210223

Organización Mundial de la [OMS]. (2025). *Manual de laboratorio de la OMS para el examen y procesamiento del semen humano* [Manual]. https://www.who.int/es/publications/b/59107 (Revisado el 15 de enero de 2026)

Palmer, N. O., Bakos, H. W., Fullston, T., & Lane, M. (2012). *Impact of obesity on male fertility, sperm function and molecular composition*. *Spermatogenesis, 2*(4), 253–263. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3521747/ (Consultado el 15 de enero de 2026)

Pfizer Inc. (2025). *Safety Data Sheet: Gemfibrozil tablets, 600 mg* (versión 5) [Hoja de seguridad]. Pfizer. https://safetydatasheets.pfizer.com/DirectDocumentDownloader/Document?prd=500%7e%7ePDF%7e%7eMTR%7e%7ePFEM%7e%7eEN%7e%7ePFIZER&DocType=DOC

Paredes, J.L., Moreno, E.A, Premoli, G., Alarcón, M., Lugo, A., Villarreal, J., Araujo, S., y Borges, R. (2009). Efectos de la ingestión de una dieta con alto contenido en grasas en ratas Wistar crónicamente infectadas con Trypanosoma cruzi. Kasmera, 37(1): 74-89.

Raha, S., Dutta, D., Paidi, R. K., & Pahan, K. (2023). *Lipid-Lowering Drug Gemfibrozil Protects Mice from Tay-Sachs Disease via Peroxisome Proliferator-Activated Receptor α*. *Cells, 12*(24): 2791. https://doi.org/10.3390/cells12242791

Rakhshandehroo, M., Knoch, B., Müller, M., & Kersten, S. (2010). *Peroxisome proliferator-activated receptor alpha target genes*. *PPAR Research*: 612089. https://doi.org/10.1155/2010/612089

Almacenado digitalmente en el
Repositorio de Archivos Externo (RAE)
Subido por: diana.bernaola
Fecha: 2026-03-24 17:50:20
Página 64 de 75 (sesenta y cuatro)
Referencia: MAT | Solicitud 889687 | R-211

Rocco, L., Frenzilli, G., Zito, G., Archidiacono, N., & Stingo, V. (2015). *Genomic damage in human sperm cells exposed in vitro to environmental pollutants*. Environmental Science and Pollution Research, 22, 10410–10418. https://doi.org/10.1016/j.tice.2023.102037

Rojas, B., Paraíso, B., Quea Campos, G., Ortega López, L., Durban Llenas, M., Rogel Cayetano, S., Azaña Gutiérrez, S., & Salvador, Z. (2023). *Fragmentación del ADN espermático*. Reproducción Asistida ORG. https://www.reproduccionasistida.org/fragmentacion-adn-semen/

Saucedo, E., López, J. J., Moraga, M. R., Romeu, A., & Carmona, I. O. (2017). Fragmentación del ADN espermático: situación actual. *Ginecología y Obstetricia de México, 85*(3), 164–176. https://www.scielo.org.mx/scielo.php?pid=S0300-90412017000300164&script=sci_arttext

Sigma-Aldrich. (1997, 3 junio). *Methyl Cellulose: Product Information Sheet (Prod. Nos. M0262, M0387, M0512, M6385 & M7140)*. Sigma-Aldrich. https://www.sigmaaldrich.com/deepweb/assets/sigmaaldrich/product/documents/251/785/m0512pis.pdf

Souza, A. P. B. de, Schorr-Lenz, Â. M., Lucca, F., & Bustamante-Filho, I. C. (2017). *The epididymis and its role on sperm quality and male fertility*. Animal Reproduction, 14 (Supplement 1):1234–1244. https://doi.org/10.21451/1984-3143-AR955

Roy, A. & Pahan, K. (2009). *Gemfibrozil, stretching arms beyond lipid lowering. Immunopharmacology and Immunotoxicology, 31*(3):339-351. https://doi.org/10.1080/08923970902785253

Almacenado digitalmente en el
Repositorio de Archivos Externo (RAE)
Subido por: diana.bernaola
Fecha: 2026-03-24 17:50:20
Página 65 de 75 (sesenta y cinco)
Referencia: MAT | Solicitud 889687 | R-211

Santiso, R. (2013). *Análisis de la fragmentación del ADN de espermatozoides humanos mediante el test de dispersión de la cromatina espermática: origen, causas e impacto en reproducción asistida* (Tesis doctoral, Universidade da Coruña). Universidade da Coruña, España. https://ruc.udc.es/entities/publication/732b55da-32bb-4d03-96c1-6b4a57d6a774

Tesarik, J. (2025). Lifestyle and environmental factors affecting male fertility, individual predisposition, prevention, and intervention. International Journal of Molecular Sciences, 26(6), 2797. https://doi.org/10.3390/ijms26062797

Todd, P. A., & Ward, A. (1988). Gemfibrozil: A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic use in dyslipidaemia. *Drugs:* 36, 314-339. https://doi.org/10.2165/00003495-198836030-00004

Jain, A. K., & Pandey, A. K. (2019). *In vivo micronucleus assay in mouse bone marrow. Methods in Molecular Biology, 2031:* 135–146. https://doi.org/10.1007/978-1-4939-9646-9_7

Quintanilla, B. S., Patel, P., & Correa, R. (2025). *Gemfibrozil*. In *StatPearls* [Internet]. StatPearls Publishing. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK545266/ (Revisado el 15 de enero de 2026)

Zhang, W., Tian, Z., Qi, X., Chen, P., Yang, Q., Guan, Q., Ye, J., & Yu, C. (2023). *Switching from high-fat diet to normal diet ameliorate BTB integrity and improve fertility potential in obese male mice*. Scientific Reports, 13: 14152. https://doi.org/10.1038/s41598-023-41291-2

Zini, A., & Agarwal, A. (Eds.). (2018). *A clinician's guide to sperm DNA and chromatin damage*. Springer. https://doi.org/10.1007/978-3-319-71815-6

Almacenado digitalmente en el
Repositorio de Archivos Externo (RAE)
Subido por: diana.bernaola
Fecha: 2026-03-24 17:50:20
Página 66 de 75 (sesenta y seis)
Referencia: MAT | Solicitud 889687 | R-211

ANEXOS

UNIVERSIDAD NACIONAL MAYOR DE SAN MARCOS
(Universidad del Perú, DECANA DE AMÉRICA)
FACULTAD DE CIENCIAS BIOLÓGICAS

COMITÉ DE BIOÉTICA DE LA FACULTAD DE CIENCIAS BIOLÓGICAS

ACTA DE APROBACIÓN DE PROYECTO

CÓDIGO: N° 060-2023-CBE-FCB-UNMSM

FECHA: 22 de noviembre del 2023

PROYECTO: "EFECTOS DEL FÁRMACO "GEMFIBROZILO" SOBRE EL ADN Y LOS PARÁMETROS ESPERMÁTICOS EN *Mus musculus* "RATÓN" SOMETIDOS A UNA DIETA ALTA EN GRASAS"

INVESTIGADOR SOLICITANTE: Bach. Diana Nancy Bernaola Medina

TIPO DE PROYECTO: Proyecto de Tesis de Título

La Bach. Diana Nancy Bernaola Medina, entregó al Comité de Bioética de la Facultad de Ciencias Biológicas una solicitud adjuntando toda la documentación completa el día 13 de noviembre del 2023, a fin de someter el Proyecto de Tesis de Título.

El proyecto y la documentación pertinente correspondiente fueron enviados y evaluados de forma remota por todos los miembros del Comité de Bioética, quienes hicieron sus consultas y sugerencias en línea, cuyo levantamiento de observaciones fue realizado por la responsable del proyecto en el siguiente documento:
Link

https://docs.google.com/document/d/1PgoFvePfP3CSMC60IPs22SbSFcX0UZJj/edit

En la reunión virtual de fecha 22 de noviembre del 2023, el Comité acordó otorgar la aprobación del proyecto.

En virtud de las consideraciones expuestas, el Comité otorga la **Aprobación** para la realización del estudio propuesto.

Ciudad Universitaria, 24 de noviembre del 2023

UNMSM Firmado digitalmente por VALDIVIA CUYA Martha Esther FAU 20148092282 soft. Motivo: Soy el autor del documento. Fecha: 27.11.2023 15:37:07 -05:00

Dra. MARTHA VALDIVIA CUYA
PRESIDENTA

UNMSM Firmado digitalmente por LARA AMAT Y LEON Joan FAU 20148092282 soft. Motivo: Soy el autor del documento. Fecha: 27.11.2023 09:56:09 -05:00

Dr. JOAN LARA AMAT Y LEÓN
SECRETARIO

Email: comitebioetica.biologia@unmsm.edu.pe

Anexo 1. Acta de aprobación del comité de bioética de la Facultad de Ciencias Biológicas de la UNMSM.

Almacenado digitalmente en el
Repositorio de Archivos Externo (RAE)
Subido por: diana.bernaola
Fecha: 2026-03-24 17:50:20
Página 67 de 75 (sesenta y siete)
Referencia: MAT | Solicitud 889687 | R-211

Nutriente	Por porción (14 g)	%VD
Energía / Calorías	120 kcal	—
Proteínas	0 g	0 %
Grasa total	14 g	17 %
— Grasas saturadas	7 g	33 %
— Grasas trans	0 g	ND
— Grasas monoinsaturadas	5 g	ND
— Grasas poliinsaturadas	1 g	ND
Colesterol	0 mg	0 %
Carbohidratos	0 g	0 %
— Azúcares totales	0 g	0 %
Sodio	0 mg	0 %

Anexo 2. Transcripción de la ficha nutricional de la manteca vegetal “Palma tropical” utilizada en el presente estudio.

Almacenado digitalmente en el
Repositorio de Archivos Externo (RAE)
Subido por: diana.bernaola
Fecha: 2026-03-24 17:50:20
Página 68 de 75 (sesenta y ocho)
Referencia: MAT | Solicitud 889687 | R-211

SAFETY DATA SHEET

Section 1: IDENTIFICATION OF THE SUBSTANCE/MIXTURE AND OF THE COMPANY/UNDERTAKING

1.1. Product identifier

Product Name Gemfibrozil tablets, 450 and 600 mg

Product Code(s) 500
Trade Name: Lopid; Lopid UD; Gevilon; LIPUR; GD-Gemfibrozil
Item Code H000224300
Chemical Family: Mixture

1.2. Relevant identified uses of the substance or mixture and uses advised against

Recommended Use Pharmaceutical product for the treatment of high cholesterol (hyperlipidemia)

1.3. Details of the supplier of the safety data sheet

Pfizer Inc
66 Hudson Boulevard East
New York, New York 10001
1-800-879-3477

Pfizer Ireland Pharmaceuticals
OSG Building
Ringaskiddy, Co. Cork.
Ireland
+353 21 4378701

E-mail address pfizer-MSDS@pfizer.com

1.4. Emergency telephone number

Emergency Telephone Chemtrec 1-800-424-9300 International Chemtrec (24 hours):+1-703-527-3887

Section 2: HAZARDS IDENTIFICATION

2.1. Classification of the substance or mixture

GHS - Classification: Regulated according to Regulation (EC) 1272/2008 and/or other applicable regulations.

Carcinogenicity	Category 2 - (H351)
Reproductive toxicity	Category 2 - (H361f)
Hazardous to the aquatic environment - acute	Category 2 - (H401)
Hazardous to the aquatic environment - chronic	Category 2 - (H411)

OSHA Classification

Hazards not otherwise classified (HNOC)
Not applicable

Hazards classified under paragraph (d)(1)(ii) of 1910.1200
Not applicable

2.2. Label elements

Almacenado digitalmente en el
Repositorio de Archivos Externo (RAE)
Subido por: diana.bernaola
Fecha: 2026-03-24 17:50:20
Página 69 de 75 (sesenta y nueve)
Referencia: MAT | Solicitud 889687 | R-211



Signal word Warning

Hazard statements
H351 - Suspected of causing cancer
H361f - Suspected of damaging fertility
H411 - Toxic to aquatic life with long lasting effects

Precautionary Statements - EU (§28, 1272/2008)
P201 - Obtain special instructions before use
P202 - Do not handle until all safety precautions have been read and understood
P280 - Wear protective gloves and protective clothing
P273 - Avoid release to the environment
P308 + P313 - IF exposed or concerned: Get medical advice/attention
P391 - Collect spillage
P405 - Store locked up
P501 - Dispose of contents/container in accordance with local, regional, national, and international regulations as applicable

2.3. Other hazards

Other hazards An Occupational Exposure Value has been established for one or more of the ingredients (see Section 8).

PBT & vPvB The product does not contain any substance(s) classified as PBT or vPvB.

Endocrine Disruptor Information This product does not contain any known or suspected endocrine disruptors.

Chemical name	EU - REACH (1907/2006) - Article 59(1) - Candidate List of Substances of Very High Concern (SVHC) for Authorisation	EU - REACH (1907/2006) - Endocrine Disruptor Assessment List of Substances
Propylparaben	-	Endocrine disrupting properties

Note: This document has been prepared in accordance with standards for workplace safety, which require the inclusion of all known hazards of the product or its ingredients regardless of the potential risk. The precautionary statements and warnings included may not apply in all cases. Your needs may vary depending upon the potential for exposure in your workplace.

Section 3: COMPOSITION/INFORMATION ON INGREDIENTS

3.1 Substances

Substances Not applicable

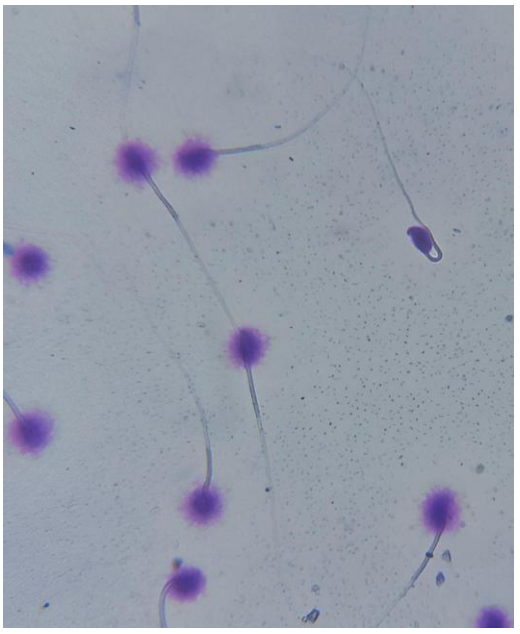
3.2 Mixtures

Hazardous

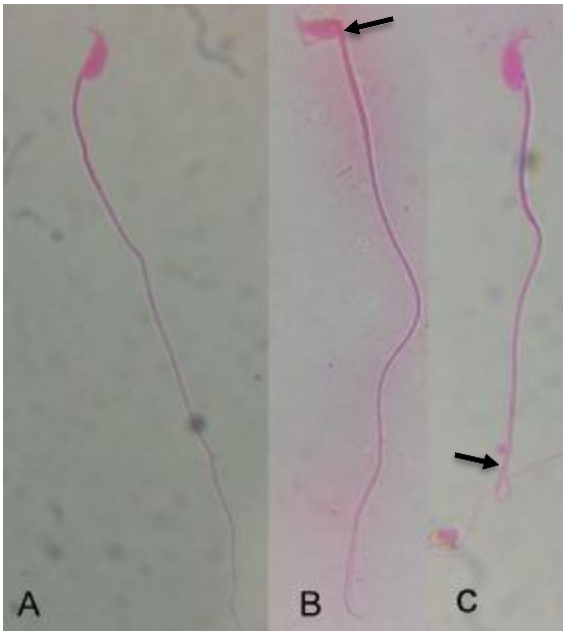
Chemical name	Weight-%	REACH registration number	EC No (EU Index No)	Classification according to Regulation (EC) No.	Specific concentration limit (SCL)	M-Factor	M-Factor (long-term)

Anexo 3. Ficha de seguridad del Gemfibrozilo. Fuente: Pfizer Ins. (2025). Safety data sheet. https://safetydatasheets.pfizer.com/DirectDocumentDownloader/Document?prd=500%7e%7ePDF%7e%7eMTR%7e%7ePFEM%7e%7eEN%7e%7ePFIZER&DocType=DOC

Almacenado digitalmente en el
Repositorio de Archivos Externo (RAE)
Subido por: diana.bernaola
Fecha: 2026-03-24 17:50:20
Página 70 de 75 (setenta)
Referencia: MAT | Solicitud 889687 | R-211



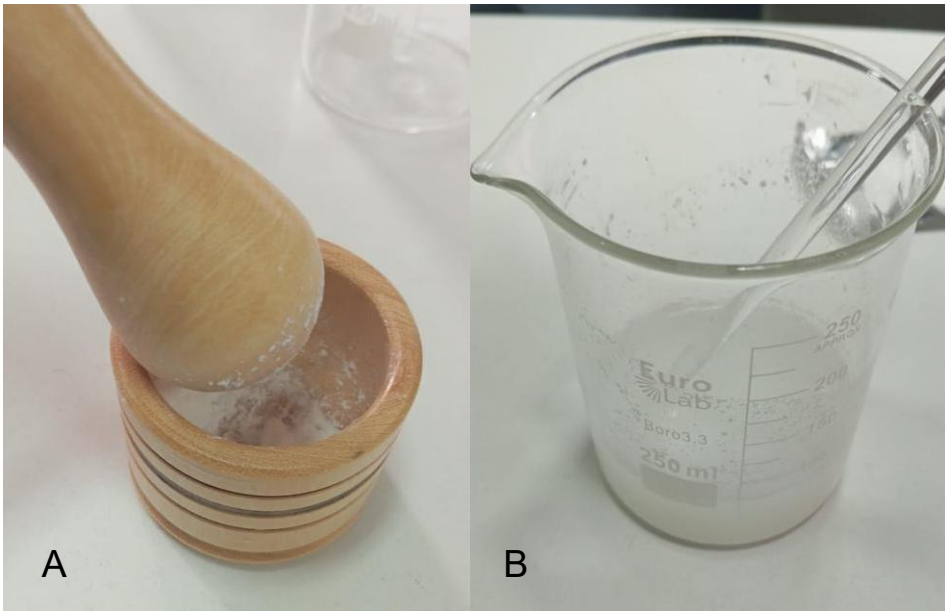
Anexo 4. Espermatozoides de ratón *Mus musculus* con cromatina no fragmentada (halos grandes y medianos) y fragmentada (sin halo) Test SCD. 40X. Coloración Giemsa.



Anexo 5. Espermatozoides de ratón *Mus musculus*

Morfología normal (A), con anormalidad (flecha) de pieza media (B) y anormalidad (flecha) en cola (C). 40X. Coloración con Eosina Y.

Almacenado digitalmente en el
Repositorio de Archivos Externo (RAE)
Subido por: diana.bernaola
Fecha: 2026-03-24 17:50:20
Página 71 de 75 (setenta y uno)
Referencia: MAT | Solicitud 889687 | R-211



Anexo 6. Preparación de la dilución de gemfibrozilo. Pulverización de la pastilla de gemfibrozilo (A). Dilución en una solución preparada de metilcelulosa al 0.1% (B).



Anexo 7. Preparación de las láminas para test de fragmentación espermática. Se coloca una solución de agarosa Normal al 1% en láminas portaobjetos.

Almacenado digitalmente en el
Repositorio de Archivos Externo (RAE)
Subido por: diana.bernaola
Fecha: 2026-03-24 17:50:20
Página 72 de 75 (setenta y dos)
Referencia: MAT | Solicitud 889687 | R-211



Anexo 8. Secado de láminas a temperatura ambiente después de realizar el test de micronúcleos.



Anexo 9. Frascos color ámbar con la solución de gemfibrozilo según las dosis establecidas.

Almacenado digitalmente en el
Repositorio de Archivos Externo (RAE)
Subido por: diana.bernaola
Fecha: 2026-03-24 17:50:20
Página 73 de 75 (setenta y tres)
Referencia: MAT | Solicitud 889687 | R-211



Anexo 10. Jaulas rotuladas conteniendo los ratones pertenecientes a cada grupo. Ubicados en el bioterio de la Facultad de Ciencias biológicas

Almacenado digitalmente en el
Repositorio de Archivos Externo (RAE)
Subido por: diana.bernaola
Fecha: 2026-03-24 17:50:20
Página 74 de 75 (setenta y cuatro)
Referencia: MAT | Solicitud 889687 | R-211

Anexo 11. Valores de p para los parámetros espermáticos según tipo de dieta

Parámetro espermático	**Dieta estándar (p)**	**Significativo**	**Dieta alta en grasas (p)**	**Significativo**
Concentración espermatozoides (millones/mL)	**0.0238**	Sí	**0.0245**	Sí
Movilidad progresiva (%)	0.7601	No	0.1422	No
Movilidad no progresiva (%)	0.4704	No	0.9226	No
Inmóviles (%)	0.7778	No	0.1094	No
Viabilidad (%)	0.7939	No	**0.0275**	Sí
Morfología normal (%)	0.8985	No	0.1223	No
Índice de fragmentación de ADN espermático (%)	**0.0492**	Sí	0.609	No
Índice de micronúcleos (%)	0.5083	No	0.4143	No

Nota. Los valores corresponden a la prueba Kruskal–Wallis test para comparar las dosis dentro de cada tipo de dieta. Se consideró significativo cuando $p < 0.05$.

Almacenado digitalmente en el
Repositorio de Archivos Externo (RAE)
Subido por: diana.bernaola
Fecha: 2026-03-24 17:50:20
Página 75 de 75 (setenta y cinco)
Referencia: MAT | Solicitud 889687 | R-211

Anexo 12. Medianas de los parámetros espermáticos en ratones alimentados con dieta estándar y dieta alta en grasas.

Parámetro espermático	**Dieta estándar**	**Dieta alta en grasas**	**p_Dieta**
Concentración de espermatozoides (millones/mL)	1.35	4.74	**0.023809524**
Movilidad progresiva (%)	8	2.935	0.380952381
Movilidad no progresiva (%)	5	1.695	0.095238095
Inmóviles (%)	87	94.715	0.261904762
Viabilidad (%)	21	8.37	0.380952381
Morfología normal (%)	43	26.25	0.547619048
Índice de fragmentación de ADN espermático (%)	11.94	18.5	0.261904762
Índice de micronúcleos (%)	0.99	1.265	0.297638317

Nota: Los valores se expresan como mediana. Las diferencias entre grupos fueron evaluadas mediante la prueba no paramétrica de Mann-Whitney, considerando significativo $p < 0.05$.