

FACTOR MASCULINO DE INFERTILIDAD

Nelson Paz y Miño E. e Iván Valencia Madera

INTRODUCCIÓN

Aproximadamente 15% de las parejas estables que no utilizan ningún método anticonceptivo y con vida sexual regular durante un año, pueden tener problemas para concebir. Normalmente la concepción es lograda en el 80% a 85% de las parejas sin anticoncepción durante el primer año. El factor masculino participa en 30% a 50% de parejas infértiles: 30% como factor individual y 20% como pareja. Las posibilidades de que una pareja pueda concebir en el primer mes es aproximadamente 20 % a 25%, a los seis meses 75% y al año 90% (Spira, 1986). De las parejas infértiles sin tratamiento pueden concebir en cualquier momento en 25% a 35% sólo con relaciones sexuales. (Collins y cols. 1983).

El sistema de vida moderna tiene influencia en la reproducción humana, desde el punto de vista de lograr un embarazo: exigencias económicas de la mujer principalmente, formación profesional universitaria, búsqueda de estabilidad y madurez emocionales, ingreso económico estable, etc., que hacen que la pareja decida formar una familia a partir de los 35 a 40 años de edad y la reproducción natural en esta etapa de vida puede ser un limitante. Mientras más prolongada sea su infertilidad, menores posibilidades existen de conseguir un embarazo.

FISIOLOGÍA MASCULINA DE LA REPRODUCCIÓN

La función reproductiva en el hombre está regulada por el eje hipotálamo-hipófisis-gonada, es decir: cerebro, pituitaria o hipófisis y testículos. Cada nivel tiene una función específica y estimulan para que las gónadas respondan con secreción de hormonas.

El hipotálamo y las neuronas hipotalámicas localizadas en el área preóptica, cuyos axones se proyectan hacia la eminencia media, secretan la GnRH (hormona liberadora de gonadotropina) hacia el sistema portal de vasos sanguíneos denominado “shunt” hipotálamo-hipofisario a nivel del lóbulo anterior de la hipófisis o adenohipófisis, que contiene células que producen gonadotropinas: LH (hormona luteinizante) y FSH (hormona estimulante de los folículos). Además, este segmento de la pituitaria secreta la activina que estimula selectivamente la producción de FSH. Las gonadotropinas estimulan al testículo para su función; es decir, la LH estimula la producción de testosterona por intermedio de las células de Leydig, mientras que la FSH estimula a las células de Sertoli e induce la espermatogénesis en el epitelio germinativo.

En el testículo, la LH estimula la producción esteroidea en las células de Leydig induciendo la conversión de colesterol en pregnanolona y eventualmente a testosterona. La FSH es esencial para iniciar la espermatogénesis en la pubertad, en el adulto y tiene la responsabilidad fisiológica de estimular cuantitativamente la producción espermática a través de: a) estimulación y producción de ABP (Androgen binding protein), b) incremento de la respuesta androgénica a la LH, c) incremento de los receptores de LH y, d) inducción de los factores de crecimiento en el testículo.

Se ha demostrado que la FSH es responsable de inducir a las células germinativas tempranas (espermatogonias) su proliferación en el testículo. La maduración subsecuente ya no depende de la FSH, sino de la testosterona.

Las células de Sertoli producen principalmente inhibina B que es la que se encarga de suprimir la producción de FSH. (de Krester y Robertson,1989) (Figura 1).

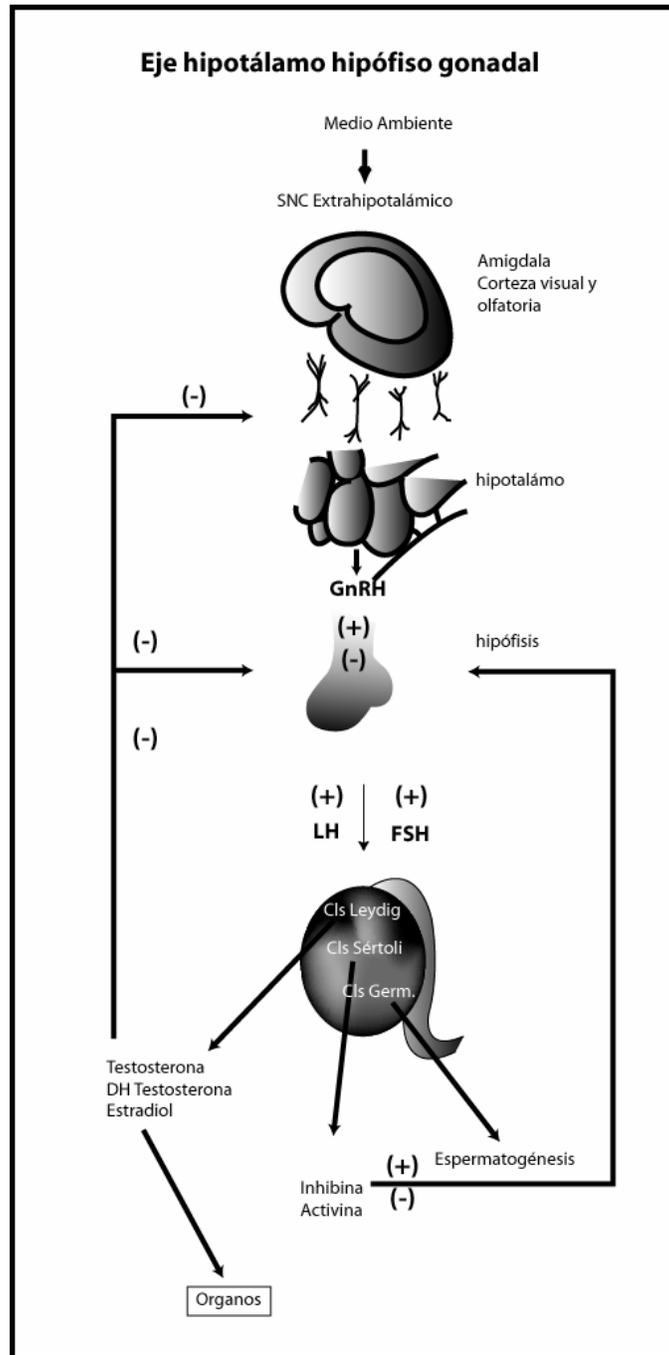


FIGURA 1. Eje hipotálamo-hipófisis-gonada

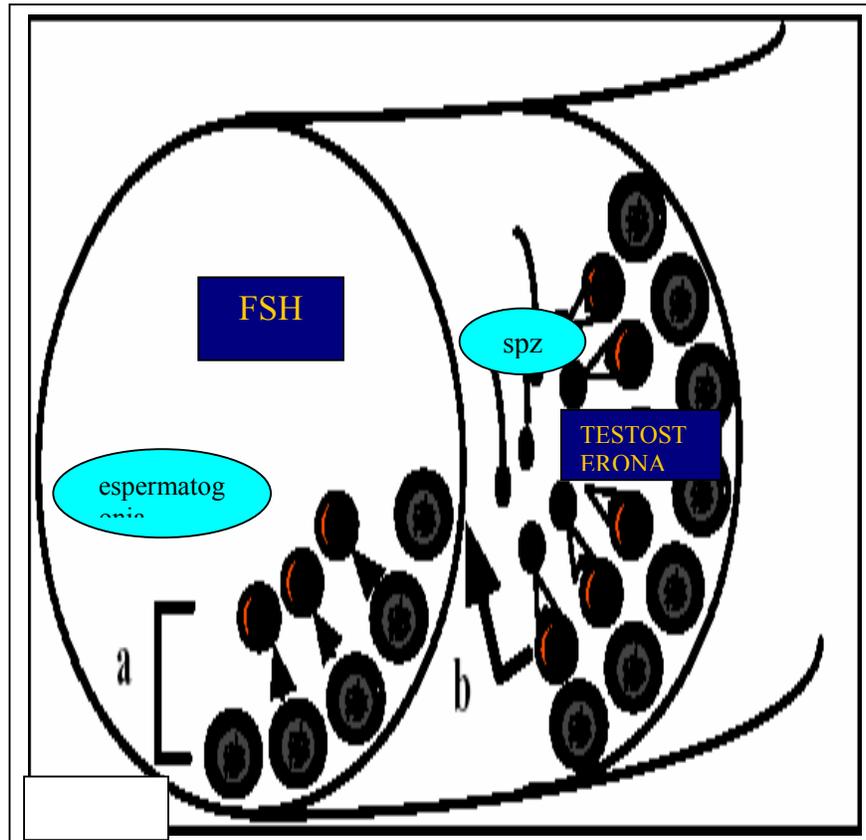


FIGURA 2. a) La FSH participa en la primera parte de formación espermática hasta estadio de espermatogonias y, b) la testosterona participa posteriormente hasta estadio de espermatozoide.

Testosterona. Esta hormona es producida por las células de Leydig en respuesta al estímulo de la LH. Sigue un ritmo circadiano logrando un pico máximo en la mañana y disminuye en la noche. El 2% de testosterona circula libre, 44% ligada a la globulina transportadora de testosterona o estradiol TeBG (testosterona-estradiol binding globulin) o proteína transportadora de hormonas sexuales (SHBG: sex hormon binding globulin) y el 54% ligada a la albúmina u otras proteínas; todas ellas regulan la acción androgénica.

La testosterona ejerce su acción sobre los órganos blanco que poseen receptores androgénicos específicos. Bajo la acción de la 5 alfa-reductasa es transformada en dihidrotestosterona, que es un andrógeno más potente (Veldhuis J.D.,1997).

Los andrógenos tienen entre sus principales funciones: diferenciación sexual fetal, maduración sexual en la pubertad, iniciar y mantener la espermatogénesis y regular la secreción de gonadotropinas en el eje hipotálamo-hipofisario.

Testículos. Los testículos tienen su parénquima rodeado de una cápsula compuesta por tres capas: vaginal externa, albugínea e interna vascular. La albugínea tiene células musculares lisas y tejido colágeno; esta disposición de células musculares permite contracciones que movilizan la sangre hacia el parénquima testicular (Schweitzer, 1929). Igualmente, el líquido de los túbulos seminíferos es movilizado gracias a este peristaltismo. Las células mioideas también existen en la zona peritubular y tienen función contráctil (Toyama, 1977).

En el hombre adulto sano los testículos miden entre 15 a 25 ml (Prader, 1966). El volumen de tejido intersticial corresponde al 20% a 30% del volumen testicular; existen 600 a 1200 túbulos que representan una longitud aproximada de 250 m que confluyen a la rete testis para formar de 6 a 12 ductus eferentes cuya acción es llevar líquido y espermatozoides a la cabeza del epidídimo. (Roosen-Runge and Holstein 1978). El volumen testicular, en relación al tejido germinativo o túbulos seminíferos, es del 70% al 80% del volumen testicular; esta relación es importante al realizar el examen físico ya que a menor volumen testicular menor tejido germinativo e, igualmente, la consistencia tiene diferentes interpretaciones que se describen más tarde en este capítulo. El testículo y el epidídimo están irrigados por tres fuentes: arteria espermática interna, deferencial y espermática externa o cremastérica. La temperatura testicular es 2 a 4 grados centígrados menor que la temperatura del resto del organismo.

Las uniones adyacentes a las células mioideas de las capas peritubulares contráctiles forman lo que se denomina *la barrera hemato-testicular* que proporciona un micro medio ambiente que facilita la espermatogénesis, mantiene las células germinativas en una localización privilegiada, en lo que ha inmunidad se refiere, y brinda una protección inmunológica al espermatozoide.

Las células de Sertoli: descansan sobre la membrana basal de los túbulos seminíferos y emiten filamentos citoplasmáticos o ramificaciones hacia el lumen de los túbulos. Tienen función de soporte a las células germinativas durante su período de diferenciación hasta espermatozoide.

Las células de Sertoli tienen receptores específicos para la FSH (Haindel J.) bajo cuyo estímulo producen la proteína específica ligadora de andrógenos (ABP: Androgen Bound Protein) e incrementan la formación de AMPc (Huel F.A.; Steiner.A.). La ABP es transportada a la luz del túbulo y al epidídimo (Hanson, V.) Estas células producen el factor inhibidor mulleriano, factores de crecimiento (GF: Growth Factor) como el fibroblástico-símil, transformador de proteínas-símil, insulínico-símil y el epidérmico. Se investiga si, además, participan en la proliferación de células germinativas, renovación de células de reserva, regulación de la meiosis y diferenciación celular.

El epitelio germinal. Tiene una producción diaria de 21 a 374 millones de espermatozoides (Amann y Howards 1980) en un proceso llamado espermatogénesis. Este proceso comprende una fase de proliferación en la que la espermatogonia se divide para reestablecer su número o para producir espermatoцитos. La fase meiótica en la que los espermatoцитos experimentan una reducción de la división dando lugar a espermátides haploides y a la fase espermatogénica, en la cual las espermátides son sometidas a una metamorfosis en tamaño y aspecto para formar el espermatozoide maduro.

Las células germinales, también denominadas espermatogénicas, están dispuestas de manera ordenada desde la membrana basal hacia el lumen. La espermatogonia yace directamente en la membrana basal y en progresión hacia el lumen se transforma y aparecen los espermatocitos primarios, secundarios y espermátides. Se describen 13 diferentes células germinativas representando diferentes estadios en el proceso de desarrollo y evolución.

La espermatogénesis tiene 2 fases: espermatogénesis propiamente dicha o sea el paso de espermatogonia a espermátide y la espermiogénesis paso de espermátide a espermatozoide. Figuras 3a y 3b.

La primera reducción meiótica sucede en el paso de espermatocito primario a secundario y la segunda división meiótica reductora sucede en el paso de espermatocito secundario a espermátide, es decir, el espermatocito primario es tetraploide, el espermatocito secundario es diploide y las espermátides y espermatozoides son haploides. Esta secuencia de desarrollo de las células germinales se denomina "generación" y existen seis estadios de desarrollo del epitelio seminífero: el desarrollo de estadio uno al seis se denomina "ciclo" y la duración de cada ciclo es de 16 días siendo 4 a 6 ciclos los indispensables hasta la aparición del espermatozoide, es decir, alrededor de 74 días. (Heller, Cg. , Clermont, Y.).

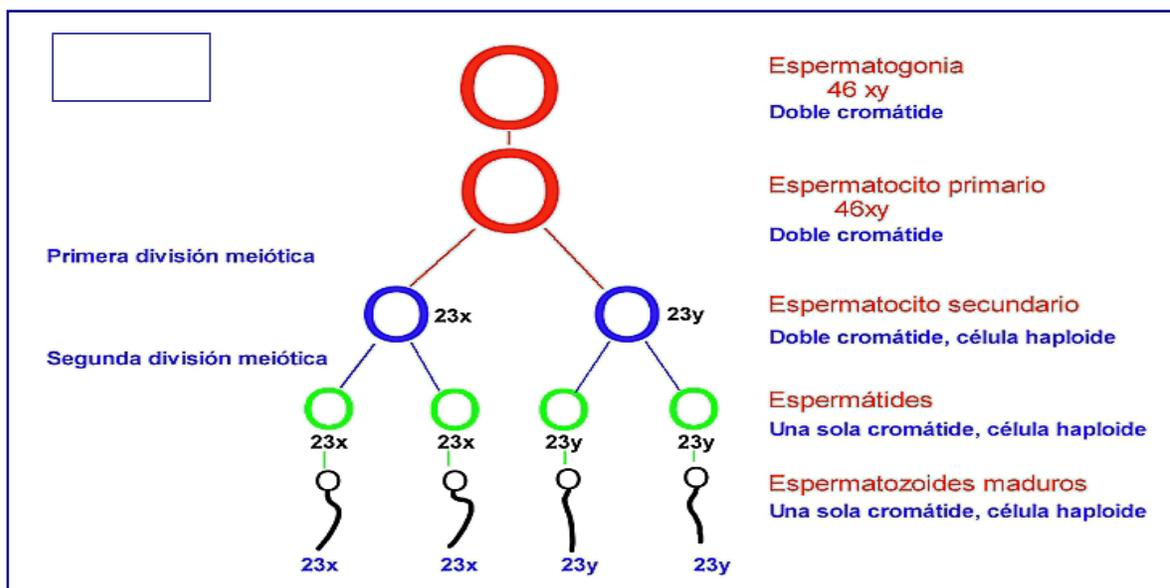


FIGURA 3a

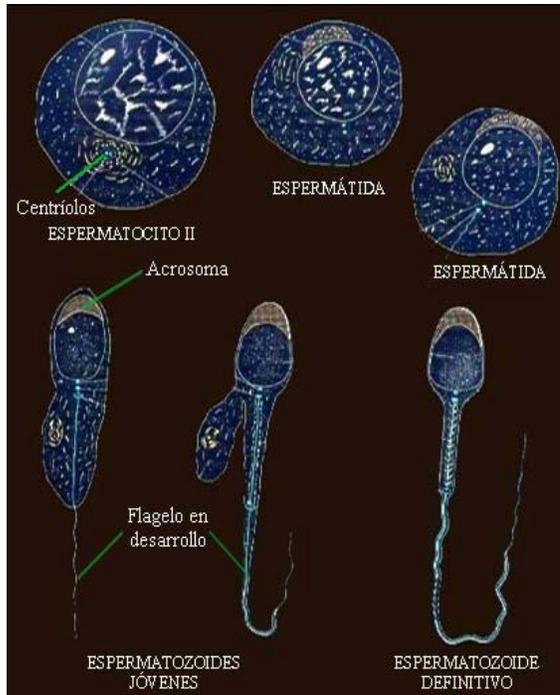


FIGURA 3b

CONTROL HORMONAL DE LA ESPERMATOGÉNESIS

La testosterona inicia la espermatogénesis y cualitativamente la mantiene, lo cual fue demostrado por Steinberg y col. en 1973 en un niño de 6 años de edad con tumor de células de Leydig y ausencia de producción de gonadotropinas.

La testosterona induce al espermatocito primario a completar la meiosis hasta el estadio de espermátide. Las células de Sertoli poseen receptores tanto para FSH como para testosterona y las concentraciones de testosterona intratubular son de 10 a 100 veces superiores a las concentraciones plasmáticas, (Steinberguer, E. Odell, WD.)

La FSH estimula la formación de ABP por parte de las células de Sertoli permitiendo unir esta molécula a la testosterona para alcanzar altas concentraciones a nivel del túbulo y servir como receptores de testosterona intratubular, para que sea transportada desde el testículo al epidídimo. La proximidad de las células de Leydig a los túbulos seminíferos y la elaboración de ABP por parte de las células de Sertoli proporcionan un micro-medioambiente óptimo para el espermatozoide en desarrollo.

BASES GENÉTICAS DE LA ESPERMATOGÉNESIS

Aún no se ha determinado el cromosoma específico de la espermatogénesis, sin embargo, los estudios de alteraciones cromosómicas en pacientes azoospermicos o con oligozoospermias severas presentan alteraciones en el cromosoma Y, tales como microdelecciones.

Un gen localizado en el brazo largo del cromosoma Y, en la región denominada AZFc (Azoospermic Factor) o factor azoospermico, DAZ (Deleted in Azoospermia) está ausente en casos de azoospermia.

Hombres con deleciones completas de la región AZFa son generalmente azoospermicos y presentan alteraciones histológicas, tal el síndrome de células de Sertoli. La región AZFb se relaciona con alteraciones de la maduración espermática y quienes tienen este defecto no poseen espermatozoides en los testículos (Brandel et al 1998).

TRANSPORTE, MADURACIÓN Y ALMACENAMIENTO DE ESPERMATOZOIDES

Luego de la producción espermática por parte del testículo los espermatozoides pasan al epidídimo el cual es el responsable de su maduración, almacenamiento y transporte. Los espermatozoides testiculares no son móviles y son incapaces de fertilizar un óvulo; adquieren motilidad y capacidad de fertilización luego de su paso por el epidídimo. Los espermatozoides pasan sucesivamente de los túbulos seminíferos a la rete testis y al epidídimo a través de los conductos eferentes. El epidídimo cumple principalmente tres funciones: a) almacenamiento, b) transporte y, c) maduración. Los conductos eferentes conducen espermatozoides y líquido a la cabeza del epidídimo. El epidídimo es un tubo frágil que mide alrededor de 5 a 6 metros de longitud, consta de cabeza, cuerpo y cola.

El espermatozoide tarda 2 a 12 días en atravesar el epidídimo y el mecanismo por el cual se moviliza a través del mismo es probablemente por contracciones rítmicas de las células superficiales del conducto. Es en la cabeza y cuerpo epididimarios en donde el espermatozoide adquiere su motilidad progresiva y su capacidad de penetrar oocitos. Existe un reservorio extragonadal que almacena 440 millones de espermatozoides, y de éstos, la mitad están en la cola del epidídimo. Los conductos deferentes miden 30 a 35cm de longitud, tienen peristaltismo y su contenido es transportado a los conductos eyaculadores que los llevan al exterior por medio de la emisión o eyaculación. Las secreciones de las vesículas seminales y próstata son depositadas en la uretra posterior y antes de la emisión, hay un peristaltismo de los conductos deferentes que produce contractura del cuello vesical por estímulo simpático. Durante la emisión se relaja el esfínter externo y el semen es llevado en forma propulsiva a la uretra y al exterior con contracciones rítmicas de los músculos perineales y bulbo-uretrales; la primera porción del eyaculado contiene poco líquido pero es rico en espermatozoides. El mayor volumen de líquido proviene de las vesículas seminales que le dan un sustrato nutricional a base fructosa, prostaglandinas y sustratos de coagulación (. Man, T., Cenedella, R.J.Eliasson, R., Bertrand, G.) El líquido prostático, secundariamente, proporciona enzimas proteolíticas que licúan el semen en 20 a 30 minutos y además aporta con zinc, fosfolípidos, espermina, fosfatasa. etc.

FERTILIZACIÓN

Luego de la ovulación, la fertilización se realiza en la trompa de Falopio. Se producen cambios en la cantidad y calidad del moco cervical que se torna más delgado y fluido, facilitando el paso de los espermatozoides al útero. En el tracto femenino el

espermatozoide adquiere su capacitación previa a la fertilización y cuando el espermatozoide llega al óvulo se produce un movimiento flagelar o motilidad hiperactiva y ocurre la reacción del acrosoma que libera enzimas líticas que le permiten atravesar las varias capas celulares que rodean el ovocito.

EVALUACIÓN DEL HOMBRE INFÉRIL

La evaluación del varón infértil tiene el propósito de identificar condiciones irreversibles, reversibles e idiopáticas.

Los propósitos de la evaluación sirven para identificar:

- Condiciones potencialmente corregibles
- Condiciones irreversibles pero susceptibles de someterse a técnicas de reproducción asistida (TRA) utilizando espermatozoides propios
- Condiciones irreversibles no susceptibles de reproducción asistida y sólo con opciones de semen donado o adopción
- Alteraciones genéticas que contraindican una reproducción asistida

Usualmente la infertilidad debe evaluarse luego de un año de relaciones sexuales sin protección, pero existen situaciones en las que debe ser evaluada antes del año, como en presencia de:

- Factores de riesgo de infertilidad masculina como por ejemplo criptorquidia bilateral.
- Factores de riesgo femenino tal como edad sobre 35 años
- Dudas sobre el potencial de fertilidad masculino.

El varón, por lo menos, debe someterse a dos espermogramas con un mes de diferencia entre uno y otro y a una historia clínica reproductiva en la que debe constar:

- Historia Familiar
- Enfermedades en la niñez e historia de su desarrollo
- Frecuencia de actividad sexual
- Tiempo de duración de la infertilidad o fertilidad previa
- Enfermedades sistémicas (diabetes, patologías respiratorias, etc.)
- Cirugías previas sobre el aspecto reproductor
- Historia sexual y de enfermedades de transmisión sexual (ETS).
- Exposición a tóxicos o temperaturas altas .
- Medicaciones que afecten su fertilidad

Debemos tomar en consideración ciertos factores que si no son analizados debidamente podrían ser interpretados como anormales, por ejemplo: durante un proceso febril se altera la espermatogénesis y un espermograma debe solicitarse al menos 1 a 3 meses mas tarde (Buch and Havlovec, 1991). Después de una enfermedad sistémica se evaluará la fertilidad 3 a 6 meses de restablecida su condición patológica. Las infecciones del tracto respiratorio superior pueden relacionarse con el Síndrome de Kartagener's (situs inversus, inmovilidad espermática). (Wilton y cols.1986), Síndrome de Young (azoospermia relacionada a obstrucción de los túbulos epididimarios por incremento de secreciones producidas en su interior). La Fibrosis Quística cursa con ausencia bilateral de conductos deferentes. El Síndrome de Kallman's es un

hipogonadismo hipogonadotrófico congénito asociado a asimetría craneofacial, paladar hendido, labio leporino, ceguera para colores y anosmia.

HISTORIA SEXUAL Y ANTECEDENTES PATOLÓGICOS

El hábito sexual o frecuencia de las relaciones sexuales es importante investigar en la pareja. Muy frecuentes masturbaciones o coitos depletan la reserva espermática. El uso de lubricantes o sustancias que interfieren con la vitalidad del espermatozoide tiene que ser averiguado.

La historia de criptorquidia, sea uni o bilateral, y el tiempo de efectuada la orquidopexia es importante, considerando que 30% de niños con criptorquidia unilateral y 50% con bilateral tienen contajes espermáticos menores de 20 millones/ml. La torsión testicular puede dar en 30% de casos alteraciones del análisis del semen.

Antecedentes de trauma testicular u orquitis post-parotiditis pueden afectar la función testicular. Antecedentes de cirugía del cuello vesical pueden dejar como secuelas eyaculación retrógrada o escaso volumen del eyaculado.

AGENTES EXÓGENOS QUE INTERFIEREN LA ESPERMATOGÉNESIS

Existen toxinas o agentes externos capaces de alterar la espermatogénesis. El calor, radiaciones ionizantes, metales pesados, pesticidas como el dibromocloropropano, etc., pueden influir negativamente en el proceso de espermatogénesis. Suspender su exposición mejora la condición espermática, pero cuando la azoospermia se ha producido difícilmente puede recuperarse. El uso de esteroides androgénicos en el 35% a 70% de deportistas o levantadores de pesas, puede bloquear la liberación de gonadotropinas y alterar la espermatogénesis; por este motivo, la evaluación espermática debe realizarse posterior a la suspensión del uso de estos productos.

ANTECEDENTES QUIRÚRGICOS

La cirugía prostática puede desencadenar eyaculación retrógrada en 40% a 90% de los pacientes y la linfadenectomía retroperitoneal, principalmente en aquellos casos de pacientes con cáncer testicular en que la cadena simpática está comprometida, perderán su capacidad de eyaculación anterógrada. Es recomendable que previamente se congele el semen de estos pacientes para utilizarse en futuras técnicas de reproducción asistida.

EXAMEN FÍSICO

Es indispensable realizar una evaluación de los caracteres sexuales secundarios: distribución del pelo, estructura ósea, cintura escapular y pélvica, tono de voz, presencia de ginecomastia, características del pene y testículos, sitio de terminación del meato uretral, es decir, toda alteración anatómica que impida el normal depósito del eyaculado seminal en el interior de la vagina.

Las características de los testículos, tamaño y consistencia, son importantes ya que su alteración se relaciona directamente con la espermatogénesis; la presencia o no de epidídimos y conductos deferentes normales, quistes o masas que pueden indicarnos diferentes problemas relacionados a la infertilidad, deben ser examinados con la maniobra de valsalva y en posición de pie podremos confirmar la presencia de varicocele.

El examen rectal digital sirve para evaluar características prostáticas y posibles alteraciones de vesículas seminales.

ESTUDIO DEL SEMEN O ESPERMOGRAMA

Es el estudio más importante en la evaluación de la infertilidad masculina. La forma de recolección del semen debe ser informada al paciente y entre las recomendaciones constan: abstinencia de dos a siete días, recolección por masturbación o relación sexual con un colector de semen apropiado, exento de sustancias que afectan al espermatozoide, ya sea en el laboratorio o en casa e inmediatamente almacenado a una temperatura de 37°C y procesado en el transcurso de una hora. Es importante que los laboratorios tengan un programa de control de calidad para análisis de semen.

Existen rangos de referencia y cuando los resultados del análisis están por debajo de estos, estaríamos frente a una infertilidad y estaría indicada una evaluación complementaria.

Incluye el estudio de los espermatozoides y el plasma seminal de acuerdo a lo establecido por la organización Mundial de la Salud (OMS), siguiendo la nomenclatura uniforme recomendada, lo mismo que reconociendo sus valores “referenciales”: (World Health Organization Manual for the Standardized Investigation and Diagnosis of the Infertile Couple. 2th Edition. Cambridge University Press. 2000).

- Volumen: 2 ml o más
- PH: 7.2 – 7.8
- Concentración: 20 x 10⁶ espermatozoides/ml o más.
- Motilidad: 50% o más con progresión anterógrada (categorías a y b) 25% o más con progresión lineal rápida (categoría A), a los 60 minutos de la eyaculación.
- Morfología 30% o más con morfología normal (Kruger en 1986, sugirió criterios más estrictos para la valoración de la morfología: más del 14% de espermatozoides normales; esta sugerencia ha sido considerada positivamente sobretodo por su utilidad pronóstica en las tecnologías de reproducción asistida).
- Vitalidad: 50% o más espermatozoides vivos
- Leucocitos: Menos de 1 x 10⁶ /ml

- Prueba de inmunoperlas: Menos del 50% de espermatozoides con partículas adherentes.
- Prueba MAR: Menos del 50% con partículas adherentes.

Terminología según hallazgos del espermograma

Aspermia: Ausencia de eyaculado.

Azoospermia: Ausencia de espermatozoides en el eyaculado.

Normozoospermia: Eyaculado normal en cuanto a concentración, morfología, motilidad y < 10% de espermatozoides con partículas adherentes.

Oligozoospermia: Concentración menor a 20.000.000 de espermatozoides /ml.

Astenozoospermia: Menos del 50% de espermatozoides con motilidad progresiva tipos A y B, o menos del 25% del tipo A.

Teratozoospermia: Menos del 30% de espermatozoides con morfología normal.

Oligoastenozoospermia: Alteración en menos de las dos variables.

Coagulación normal del semen ocurre entre 5 y 25 minutos de eyaculado y las vesículas seminales son las responsables de este fenómeno. Pacientes con agenesia congénita bilateral de conductos deferentes usualmente tienen vesículas seminales muy hipoplásicas o ausentes, su semen no coagula, es ácido y de muy escaso volumen. Además, el escaso volumen se relaciona con obstrucción de los conductos eyaculadores, deficiencia androgénica, eyaculación retrógrada, denervación simpática, ausencia de conductos deferentes y vesículas seminales, ciertas drogas utilizadas y cirugías del cuello vesical.

La motilidad espermática se define como el porcentaje de espermatozoides que demuestran motilidad flagelar. Si el espécimen no muestra motilidad en todos los espermatozoides, puede explicarse como un defecto ultraestructural del axonema del flagelo. Los espermatozoides inmóviles pueden ser estructuralmente normales, pero también es posible que estén muertos y se denomina necrozoospermia.

Morfología espermática. Los criterios de morfología espermática se grafican en la Figura 4. No existe consenso respecto a la clasificación de la morfología espermática. Actualmente se utiliza el criterio estricto de Kruger especialmente para su valoración en TRA debido a su proyección pronóstica.

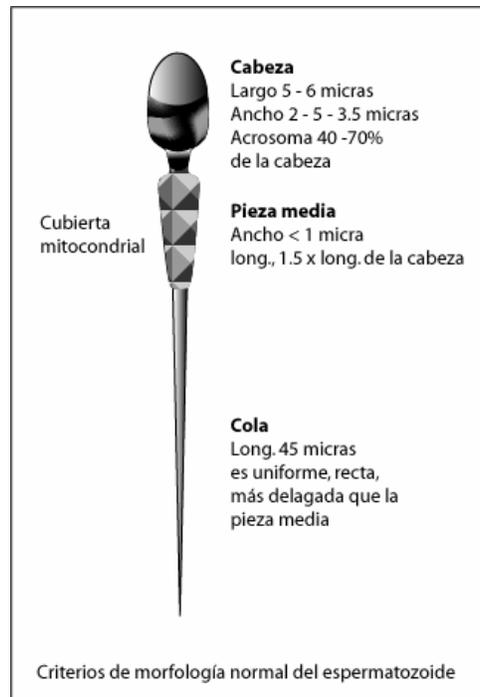


FIGURA 4. Morfología Espermática

Computer aided semen análisis (CASA): es una técnica automática utilizada para individualizar y digitalizar imágenes estáticas y dinámicas de los espermatozoides utilizando la ayuda del análisis computarizado de imágenes. La mayoría utilizan video y puede determinar parámetros no medibles manualmente, pero también la CASA no ha superado definitivamente en algunos aspectos los métodos manuales de análisis seminal.

La fertilidad es más que un análisis de semen, ya que son varios los factores que afectan a la pareja como tal. (Smith et al 1977. Bonde et al. 1999). Considerábamos hasta hace poco que un paciente azoospermico es estéril irreversible y en la actualidad conocemos que hay azoospermias secretoras que pueden beneficiarse de ciertos tratamientos como la inyección citoplásmica de espermatozoides (ICSI) y conseguir descendencia.

Evaluación Hormonal. Los problemas de infertilidad masculina que se relacionan a una etiología endocrinológica son apenas el 3% (Sigman and Jarow,1977) y la evaluación hormonal debe realizarse cuando:

- 1) La concentración espermática es menor de 10` .000.000/ml
- 2) Existen desordenes de la función sexual.
- 3) Hallazgos clínicos sospechosos de endocrinopatías.

No siempre está indicada una evaluación hormonal y cuando está justificada se solicitará FSH, LH, testosterona y prolactina (PRL). La elevación de la FSH es un indicador de alteración de la espermatogénesis, pero una FSH normal tampoco asegura una espermatogénesis intacta. En la Tabla I se enumeran las condiciones clínicas que requieren de una evaluación endócrina del paciente.

TABLA I. Condiciones clínicas para evaluación endócrina del varón

Condiciones clínicas	FSH	LH	Testosterona	PRL
Espermatogénesis normal	normal	normal	normal	normal
Hipogonadismo hipogonadotrópico	baja	baja	baja	normal
Espermatogénesis alterada o falla testicular total	normal	normal	normal	alto/normal
Hipogonadismo hipergonadotrópico	alta	alto	normal/baja	normal
Tumor hipofisario secretor de PRL	normal/baja	normal/baja	baja	alta

Urianálisis post eyaculación. Se debe realizar cuando el volumen del eyaculado es mínimo (<1cc) o no existe y puede estar en relación a una eyaculación retrógrada, obstrucción de los conductos eyaculadores, defectos en la emisión del semen, hipogonadismo o agenesia de vesículas seminales y conductos deferentes.

El examen de la orina post eyaculación debe realizarse luego de una centrifugación de 10 minutos a 300g y examen microscópico con 400X de magnificación.

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

Ecografía Transrectal. Está indicada en pacientes azoospermicos con conductos deferentes palpables y escaso volumen eyaculado para identificar si existe obstrucción de los conductos eyaculadores, agenesia de las vesículas seminales, quistes o divertículos.

Ecografía escrotal. Se la recomienda en aquellos pacientes en quienes existe dificultad a la palpación de testículos y epidídimos o existe sospecha de tumor.

Estudios genéticos: Algunas anomalías genéticas pueden causar infertilidad afectando la producción espermática o el transporte espermático. Los tres factores más importantes relacionados con infertilidad masculina son : **a)** mutaciones genéticas asociadas a fibrosis quística en agenesia congénita de conductos deferentes; **b)** anomalías cromosómicas que producen alteraciones de la función testicular y, **c)** microdeleciones del cromosoma Y asociado con daños espermatogénicos.

Este estudio debe ser realizado en pacientes con severa oligozoospermia y azoospermia no obstructiva en busca de anormalidades autosómicas o de los cromosomas sexuales. Su diagnóstico es más frecuente en hombres con testículos pequeños y azoospermicos con FSH elevada.

Existe una estrecha relación entre agenesia uni o bilateral de conductos deferentes y el CTRF (Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator) localizado en el cromosoma 7 (Anguiano y cols. JAMA 1992) y siempre que se detecte esta patología se requiere de un asesoría genética.

Las dos terceras partes de hombres con anormalidades cromosómicas corresponden al Síndrome de Klinefelter (De Braekeleer y cols. Hum Repr. 1991). Microdeleciones del cromosoma Y pueden encontrarse en 10% a 15% de azoospermicos no obstructivos u oligospermicos severos (Prior y cols. N Eng J Med 1997).

La evaluación genética debe ser solicitada cuando cualquiera de las alteraciones genéticas es sospechada en el hombre.

Estudios inmunológicos. La presencia de anticuerpos antiesperma (ASA) en el semen reduce la tasa de embarazo. Los factores de riesgo para ASA incluyen obstrucción ductal por infección, trauma testicular y previo a reconexiones vaso-vaso o vaso-epidídimo anastomosis.

Se debe sospechar de ASA cuando existe una astenozoospermia aislada con concentración espermática normal, aglutinación espermática o test postcoital anormal o en ocasiones, en infertilidad no explicada. Estudios de ASA no son útiles cuando los espermatozoides se utilizarán para la ICSI.

Los anticuerpos antiesperma no inmovilizan ni lisan al espermatozoide, no se relacionan con una disminución de la motilidad, pero sí con la función espermática sólo adhiriéndose a la membrana plasmática. Estos anticuerpos interfieren con la penetración y el paso del espermatozoide a través del moco cervical normal. Los factores inmunológicos pueden ser partícipes del 10% a 20% de casos con infertilidad inexplicable y pueden ser detectados en el plasma seminal o directamente en la superficie del espermatozoide. El **IBT** (immunobead binding test) es la prueba más específica disponible actualmente para detectar anticuerpos antiesperma ligados a la superficie del espermatozoide.

Pruebas de función espermática. Interacción espermatozoide y moco cervical. El espermatozoide debe atravesar el moco cervical en su recorrido. La prueba postcoital demuestra la capacidad o no del espermatozoide de penetrar y progresar sobre este obstáculo. El moco cervical será examinado entre 2 y 8 horas luego de la relación sexual cuando la mujer está ovulando y si se encuentran 10 a 20 espermatozoides móviles en el microscopio de alto poder, es considerada normal.

Prueba de penetración espermática. (SPA) Utilizada para predecir los resultados de técnicas de reproducción asistida particularmente fertilización in vitro (IVF). Hombres con puntaje bajo de SPA son menos capaces de lograr un embarazo que aquellos con puntaje alto; menos del 10% de penetración es evidencia de disfunción e infertilidad masculina. Indicaciones del SPA son infertilidad inexplicada o antes de costosos procedimientos de reproducción asistida. El **Test de Hemizona** utiliza zona pelúcida de oocitos humanos. Los espermatozoides interactúan y se ligan a la hemizona. Los espermatozoides del paciente son comparados con espermatozoides fértiles utilizando las mitades idénticas de hemizona.

Evaluación del acrosoma. La reacción del acrosoma es necesaria para que se efectúe la fertilización y es posible determinar el estado del acrosoma del espermatozoide utilizando microscopía electrónica, tinción, técnicas de inmunofluorescencia y anticuerpos monoclonales. El **test hipo-osmótico**; el espermatozoide normal tiene un gradiente osmótico. En esta prueba el espermatozoide es expuesto a una solución de fructosa y citrato de sodio; el 33%-80% de espermatozoides muestran una hinchazón de su cola que se correlaciona con el potencial de fertilización. Se considera que una hinchazón del 60% es adecuada y menor a este porcentaje probablemente no tienen capacidad de fertilizar.

Cuantificación de leucocitos en semen. La presencia de glóbulos blancos en el semen se relaciona con deficiencias de la función espermática y motilidad. Cuando miramos al microscopio pueden ser confundidos con células germinales inmaduras (espermátides) por su similitud y pueden ser catalogadas y reportadas inapropiadamente como *células redondas*. Para diferenciarlos existen técnicas histoquímicas y tinturas citológicas (Wolf et al, Fertil Steril 1988).

Los pacientes con leucospermia de más de 1`000.000 /ml, deben ser evaluados por infección del tracto genital.

CLASIFICACIÓN Y ETIOLOGÍA DE LA INFERTILIDAD MASCULINA SEGÚN RESULTADOS DE ANÁLISIS DEL SEMEN

- I- **Bajo volumen seminal en la eyaculación**
Medicación, cirugía retroperitoneal o del cuello vesical, obstrucción de los conductos eyaculadores
Diabetes Mellitus, lesiones medulares, desordenes psicológicos, colección incompleta e idiopáticos.
- II- **Azoospermia.**
 - A- **Hipogonadismo hipogonadotrófico:** *Síndrome de Kallman, tumor hipofisario.*
 - B- **Anormalidades espermatogénicas:** *Anomalías cromosómicas, microdeleciones del cromosoma Y, gonadotoxinas, varicocele, orquitis viral, torsión testicular, idiopáticas.*
 - C- **Obstrucción Ductal:** *Agenesia bilateral de conductos deferentes, obstrucción de conductos deferentes, obstrucción epididimaria, obstrucción de conductos eyaculadores.*
- III- **Oligoastenozoospermia:** *Varicocele, criptorquidia, drogas, calor, toxinas, infección sistémica, endocrinopatía e idiopática.*
- IV- **Normal pero infértil:** *Anomalías ginecológicas, hábitos coitales anormales, defectos del acrosoma, anticuerpos antiesperma e inexplicable.*
- V- **Astenozoospermia:** *defectos estructurales del espermatozoide, abstinencia prolongada, infección del tracto genital, anticuerpos antiesperma, varicocele, obstrucción parcial.*

CAUSAS DE INFERTILIDAD MASCULINA

1. Causas pretesticulares

Enfermedades Hipotalámicas

- Deficiencia aislada de gonadotropina {Síndrome de Kallman}
- Deficiencia aislada de LH {eunuco fértil}
- Deficiencia aislada de FSH
- Síndromes congénitos hipogonadotrópicos

Enfermedades de la Pituitaria

- Insuficiencia Pituitaria (radiación, tumores, infiltraciones, cirugías)
- Hiperprolactinemia
- Hemocromatosis
- Hormonas exógenas (exceso de andrógenos y estrógenos, hiper e hipotiroidismo.)

2. Causas testiculares

- Anormalidades cromosómicas (Síndrome, Klinefelter, alteraciones XX, Síndrome XYY)
- Síndrome de Noonan (Síndrome de Turner del varón)
- Distrofia miotónica.
- Anorquia bilateral
- Síndrome de solo células de Sertoli (aplasia de células germinativas)
- Gonadotoxinas (radiación, drogas)
- Orquitis
- Trauma testicular
- Enfermedades sistémicas (insuficiencia renal, enfermedad hepática, enfermedad de células falciformes.)
- Acción o síntesis defectuosa de andrógenos
- Criptorquidea
- Varicocele.

3. Causas post testiculares

Alteraciones del transporte espermático

- Desórdenes congénitos, adquiridos o funcionales

Alteraciones de movilidad y función espermática

- Defectos congénitos de la cola del espermatozoide
- Defectos de maduración
- Desórdenes inmunológicos
- Infección

DISFUNCIÓN SEXUAL

En el presente capítulo haremos breves consideraciones sobre las etiologías del factor masculino más frecuentemente observadas en la práctica clínica diaria:

Hiperprolactinemia. Se asocia más a disfunción sexual que a infertilidad. Los tumores hipofisarios productores de prolactina pueden comprometer la fertilidad, sean

microadenoma (menor a 10mm) o macroadenoma. Pueden cursar con pérdida de la libido, impotencia, galactorrea, ginecomastia, alteración de la espermatogénesis, jaquecas o alteraciones visuales y se debe solicitar una tomografía axial computarizada o resonancia magnética nuclear de la pituitaria, pruebas de pituitaria anterior, tiroidea y renal.

Estos pacientes tienen valores bajos de testosterona pero niveles basales de LH; la FSH puede estar normal baja o francamente disminuida y esto significa que existe una inadecuada respuesta de la pituitaria frente a una testosterona deprimida.

Síndrome de solo células de Sertoli. También denominado aplasia germinal. Existen varias teorías sobre su origen: agenesia congénita de las células germinativas, defectos genéticos y resistencia androgénica. Cursa con azoospermia por ausencia de elementos germinales, virilización normal, testículos más pequeños y de consistencia normal, FSH elevada, LH y testosterona normales.

En otras patologías como orquitis post parotiditis, criptorquidia, radiación, exposición a toxinas, etc, los túbulos seminíferos pueden también tener sólo células de Sertoli.

Varicocele. Consiste en la dilatación anómala del plexo pampiniforme y de la vena espermática secundaria a reflujo sanguíneo. Es la causa de infertilidad más frecuente. Es el resultado de un flujo sanguíneo retrógrado debido a una incompetencia o ausencia valvular en las venas espermáticas. Su incidencia en la población adulta masculina es 8% a 23%, con un promedio del 15% y en la población infértil el 40%. El 10% al 15% son bilaterales, del 56% al 90% pueden tener alteraciones de la movilidad espermática y aparecen en el 15% en la pubertad.

La vena espermática derecha tiene un recorrido oblicuo y desemboca en la vena cava inferior y en los varicoceles de este lado habrá que considerar la posibilidad de trombosis, tumor o situs inversus. La ocurrencia del varicocele derecho puede ser del 20%. (Kim ED, Lipshultz LI, Matthews, GJ, Shin, D.,)

La presencia de varicocele preocupa fundamentalmente cuando se asocia a infertilidad o es sintomático. Puede ser un descubrimiento casual. Su presencia se relaciona con: aumento de la temperatura escrotal, hipoxia, reflujo retrógrado de metabolitos renales (catecolaminas, prostaglandinas), obstrucción de los túbulos seminíferos, retotestis o conductos eferentes, disfunción de células de Leydig, aumento del óxido nítrico en sangre venosa espermática, aumento de especies oxígeno reactivos(ROS) y capacidad antioxidante del plasma seminal.

El varicocele puede ocasionar una disminución del volumen testicular, alteraciones de la espermatogénesis, concentración espermática y de la calidad espermática.

El diagnóstico del varicocele puede realizarse por: exploración física, ecografía doppler, termografía y flebografía. Los grados del varicocele a la exploración física pueden ser: Grado I: sólo palpable con la maniobra de Valsalva, Grado II: palpable, pero no visible y Grado III: visible y palpable. El varicocele subclínico no es visible ni palpable con la maniobra de Valsalva, pero es evidenciable con estudios especiales como el eco doppler. El tratamiento del varicocele depende de la edad y de las repercusiones funcionales y sintomáticas que produzca. Existen varias opciones de tratamiento, según cada caso en particular. Si el paciente tiene un espermograma deficiente es conveniente una

varicocele; si el espermograma es normal, sólo seguimiento y si luego se detecta anomalía seminal debe considerarse cirugía. A todos los adolescentes con varicocele es recomendable someterlos a cirugía.

La varicocele reduce la temperatura de 0.5 - 1.5 grados a nivel escrotal. (Wright EJ. Urology Agosto 1997) además que mejora la concentración, motilidad y morfología de los espermatozoides. (Bouchet O. Prog Urol Sept 1999). También se ha descrito una mejoría de los parámetros seminales en pacientes azoospermicos en casos que coexistan hipoespermatozoides o detención en la maduración a espermátide. (Mathews GF. Fert Steril 1998). Existen varios reportes de mejoramiento de los parámetros seminales a los dos años post-cirugía que oscilan del 58% al 69% de los casos.

TRATAMIENTO QUIRÚRGICO DE LA INFERTILIDAD MASCULINA

Biopsia testicular. La biopsia testicular esta indicada en el varón azoospermico o en presencia de testículos de tamaño normal, consistencia adecuada, epidídimo y conductos deferentes palpables y FSH sérica normal. La probabilidad de lograr un embarazo con escasos espermatozoides es factible en la actualidad; la biopsia se ha transformado en un método de diagnóstico y tratamiento. Es indispensable disponer de un laboratorio andrológico en los centros de infertilidad en donde se realicen procedimientos de obtención espermática y que estén capacitados para identificar espermatozoides, procesarlos inmediatamente o criopreservarlos.

La biopsia se realizará bilateralmente cuando hay alteraciones en la simetría testicular, como procedimiento ambulatorio con anestesia local, regional o general. Cuando se decide realizar el procedimiento abierto es recomendable realizar una incisión transversal sobre la albugínea para no afectar la irrigación testicular. Si existe cirugía previa, la incisión debe ser ampliada para tener una mayor comodidad en la disección. La biopsia testicular percutánea es otra alternativa, pero existen riesgos de lesiones por lo que es preferible dejarla para aquellos pacientes con cirugía previa con procesos de fibrosis y/o alteraciones anatómicas.

Vasografía. La indicación principal es en aquellos pacientes con azoospermia obstructiva pero con su espermatogénesis completa, con espermatozoides maduros en la biopsia o en la epidídimo- aspiración y al menos con un conducto deferente palpable. Existen indicaciones relativas como oligospermia severa, anticuerpos elevados por posible obstrucción, escaso volumen seminal y mínima motilidad. La técnica se realiza inicialmente con la disección del vaso deferente: se incide o se canaliza el vaso bajo visión microscópica, se introduce una guía de nylon para detectar el sitio de la obstrucción; se puede inyectar índigo-carmín y se controla en vejiga colocando previamente una sonda para observar si el colorante llega a ella, lo que significaría que no hay obstrucción (vasocromografía). Si no pasa el colorante se realizará una deferentografía con hypaque como medio de contraste y las placas radiológicas determinarán el sitio de la obstrucción.

Varicocele. Es el procedimiento quirúrgico más común en el varón infértil. El paciente debe tener al menos 2 evaluaciones de semen y no requiere de evaluaciones adicionales a menos que el examen físico no sea concluyente. El tratamiento debe ser indicado cuando: a) varicocele palpable, b) pareja con infertilidad de larga data, c)

cuando la mujer es fértil o su infertilidad es corregible y, d) el varón tiene uno o más parámetros seminales alterados.

El hombre joven con análisis seminal normal y portador de varicocele debe ser observado cada año. Los adolescentes con varicocele y disminución del volumen testicular deben ser intervenidos. Cuando existe un factor femenino severo de infertilidad y el hombre tiene un varicocele, al disponer actualmente de procedimientos como la ICSI o la IVF, la varicocelectomía podría postergarse.

Cuando existe persistencia del varicocele post-varicocelectomía, podría considerarse una nueva ligadura quirúrgica o embolización percutánea.

Vasovasostomía y epididimovasostomía. La vasectomía es un método común y radical de anticoncepción masculina, pero divorcios y rematrimonios han incrementado el número de solicitudes para reversiones. Considerando la tecnología actual disponible en lo que a magnificación microscópica se refiere al igual que el instrumental de microcirugía, suturas, agujas, etc. hace que los resultados sean excelentes. El tiempo postvasectomía es importante; mientras menos tiempo haya transcurrido es mejor y hasta 8 a 10 años el éxito es del 80% a 90% con tasas de embarazo del 50% al 60%. El 50% de los hombres vasectomizados tienen anticuerpos antiespermatozoides y no es recomendable dejar tutores no absorbibles por incrementarse el riesgo de estenosis. Figuras 5a y 5b.

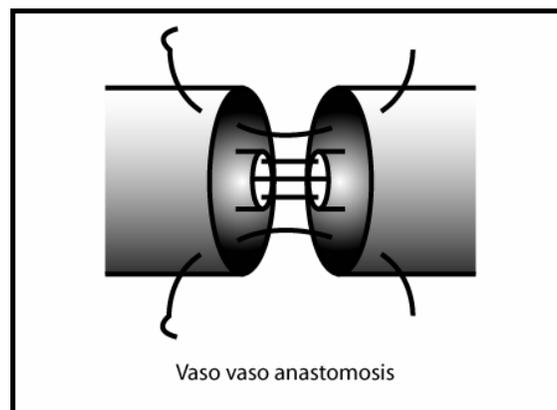


FIGURA 5a

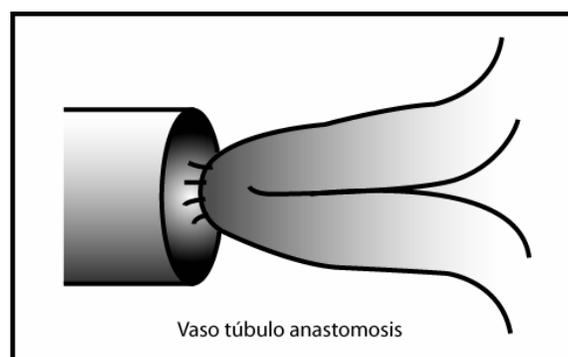


FIGURA 5b

TÉCNICAS DE RECUPERACIÓN ESPERMÁTICA PARA REPRODUCCIÓN ASISTIDA

La ICSI debe ser utilizada en casi todos los casos en los que los espermatozoides son obtenidos del testículo o epidídimo de un hombre con azoospermia obstructiva. (Silver S, et al Hum Reprod 1994. Schlegel y cols., Urol.1995).

Los centros especializados que manejen pacientes con azoospermia obstructiva deben disponer de la infraestructura adecuada y el personal capacitado para la realización de la ICSI. La obtención de espermatozoides debe ser realizada por un cirujano urólogo entrenado en manejar todos los procedimientos de recuperación espermática y capaz de solucionar las complicaciones que estas técnicas pueden acarrear.

Obtención de espermatozoides. Los procedimientos más frecuentes para la obtención de espermatozoides a ser utilizados en los pacientes con azoospermia son: MESA (Microsurgical epididimal sperm aspiration), PESA (Percutaneous epididimal sperm aspiration), TESE (Testicular sperm extraction), TESA (Percutaneous testicular sperm aspiration). Cada técnica y cada reservorio de espermatozoides usualmente brinda un número aceptable de gametos para la ICSI y para la criopreservación. Los espermatozoides son obtenidos antes, simultáneamente, o luego de la obtención de ovocitos. En el capítulo de la ICSI se grafican las diferentes formas de obtención de espermatozoides.

Reconstrucción microquirúrgica vs IVF / ICSI

La reconstrucción microquirúrgica del aparato reproductor es el método de primera elección para restaurar la fertilidad en un hombre con vasectomía previa. Este procedimiento es útil en pacientes sometidos a vasectomía hasta 15 años atrás. Si existe obstrucción epididimaria la decisión de reconstrucción microquirúrgica o aspiración espermática para la IVF / ICSI debe meditar e individualizarse, según las circunstancias particulares.

MESA. Es la aspiración espermática microquirúrgica del epidídimo. Es un procedimiento para aquellos pacientes azospérmicos obstructivos con agenesia congénita de la vía espermática, obstrucción de los conductos eyaculadores o no resueltos con resección transuretral, pacientes extraídos la ampolla vasal en prostatectomía radical o cistoprostatectomía radical, vaso-epidídimo anastomosis fallida, entre otros. Este procedimiento se realiza en pacientes cuyas esposas vayan a ser sometidas a técnicas de reproducción asistida.

TRATAMIENTO CLÍNICO DE LA INFERTILIDAD MASCULINA

El tratamiento médico del hombre infértil está indicado en presencia de las siguientes alteraciones: a) endocrinopatías como hipogonadismo hipogonadotrópico, b) leucospermia con o sin documentación de infección en el cultivo, c) infertilidad inmunológica con anticuerpos antiesperma y, d) disfunción eyaculatoria.

Trastornos endócrinos

Hipogonadismo Hipogonadotrópico. Esta condición esta presente en menos del 1% de hombres infértiles y representa una forma susceptible de tratamiento del factor masculino. Puede ser congénita o adquirida. **Congénitas:** síndrome de Prader – Willi [obesidad, hipotonía muscular, retardo mental, manos y pies pequeños, estatura baja], de Laurence- Moon Bardet-Biedl [retinitis pigmentosa, polidactilia, hipomentia], de Kallmann [desarrollo puberal tardío, anosmia, malformaciones cráneo faciales]. **Adquiridas:** radioterapia, adenoma hipofisario. Natchtigal demostró en cinco varones con un primer episodio de hipogonadismo hipogonadotrópico la recuperación total de su fertilidad con una terapia prolongada de GnRH únicamente. Fuse y cols. reportaron la eficacia de la hCG sola o en combinación con GnRH en ausencia de atrofia severa.

Hiperprolactinemia. Normalmente la liberación de PRL esta inhibida por acción de la dopamina catecolamina; por ello, el agonista de la dopamina **Bromocriptina** restablece la función gonadal. La habitual dosis es: 2,5-10 mg por día en 2 a 4 tomas divididas. **Cabergolina:** es un agonista de la dopamina de acción prolongada que se administra una o dos veces por semana a dosis de 1 mg y es efectiva en casos de adenomas hipofisarios en el 82% de pacientes.

Hiperplasia Adrenal Congénita. Producida por una deficiencia de la enzima 21 - hidroxilasa dando como resultado una disminución en la producción de cortisol y un incremento en la producción de la ACTH. En el adulto es de difícil diagnóstico y depende de la demostración de 17 hidroxiprogesterona sérica y pregnantriol urinario elevados. Su tratamiento es a base de corticoesteroides.

Excesivo uso de Esteroides Anabólicos. Actúan como contraceptivos masculinos y, además, son comúnmente utilizados en atletas con objeto de inducir un hipogonadismo hipogonadotrópico por supresión de la estimulación hipotalámica-hipofisaria al testículo. La función testicular puede recuperarse en 3 o más meses al suspender los esteroides anabólicos. Si no hay respuesta en la producción de testosterona y espermatozoides se recomienda utilizar hCG 2000 UI 3 veces por semana durante 4 semanas, seguida de 3000 UI 3 veces por semana durante 3 meses. Respuestas óptimas de recuperación de la espermatogénesis se puede lograr con la administración de la FSH recombinante. El tamoxifen, 10mg cada 12 horas, reduce la posibilidad de ginecomastia inducida por la hCG.

Hipogonadismo. Son varones con testosterona sérica baja, LH normal o baja y PRL normal. El tratamiento para incrementar la testosterona sérica se logra con el uso de un bloqueador de los receptores estrogénicos, un inhibidor de aromatasa o la hCG. Si el índice testosterona estradiol (T/E2) es normal, [T/ng/dl y E2/pg/mL=10] se inicia tratamiento con citrato de clomifeno (CC) 25mg/día, tamoxifen 10mg p.o. cada 12 horas o hCG 2000 UI 3 veces por semana. Se debe controlar los niveles de testosterona en 1 mes y realizar un espermograma cada 3 meses.

Piospermia. La presencia de leucocitos en el semen indica infección o inflamación. 10% a 20% de hombres infértiles tienen leucospermia. Las células blancas son perjudiciales ya que estimulan la liberación de especies oxígeno reactivas (ROS) que alteran la motilidad y la función espermáticas. La presencia de 1'000.000 de células

blancas/ml es elevada y se denomina leucospermia. Es necesario realizar anticuerpos monoclonales ya que con las coloraciones tradicionales de Papanicolau o Giemsa pueden ser fácilmente confundidos con células germinales inmaduras, espermátides polinucleadas, granulocitos, polimorfonucleares, espermatoцитos, linfocitos o monocitos.

En presencia de leucospermia se debe realizar cultivo de semen y toma directa de una muestra de uretra para estudio de chlamydia, ureaplasma y micoplasma. El tratamiento específico se guiará por los resultados del cultivo y antibiograma.

Para chlamydia trachomatis se utiliza: tetraciclina 500 mg cada 6 horas por 10 días, Spectinomocina 2 gm I.M. o doxiciclina 100mg cada 12 horas por 10 días. En infección gonorréica: ceftriaxone 250mg I.M. en dosis única o doxiciclina 100 mg cada 12 horas por 10 días.

Eyaculación retrograda. Se utilizan drogas simpático-miméticas para incrementar el tono del cuello vesical: pseudo-efedrina, fenilpropanolamina, efedrina o imipramina.

TRATAMIENTO MÉDICO NO ESPECÍFICO

Es el tratamiento empírico en casos de infertilidad idiopática, cuya incidencia varía entre 5% - 66%, con un promedio del 25% en las revisiones publicadas. Estas terapias pueden ser de tipo hormonales basadas en alteraciones del eje hipotálamo-hipófiso-gonada, que afectan la producción espermática y no hormonales. Intentan elevar el sistema Kalicreina-Kinina, inhibir la síntesis de prostaglandinas, mejorar la micro-circulación testicular y reciclar las especies oxígeno reactivas que dañan el espermatozoide en el tracto reproductivo.

Terapia Hormonal. La **GnRH** se puede utilizar intranasal o subcutánea. Las preparaciones intranasales de acción prolongada pueden administrarse a dosis de 0,1 a 0,5 mg al día.

En pacientes con oligozoospermia idiopática pueden ser de utilidad hCG y la hMG. La hCG se puede administrar 1500 a 2500 UI 3 por semana I.M. y la gonadotropina menopáusica humana (HMG) se administra a dosis de 75 - 150 UI 2 a 3 veces por semana durante 3 a 6 meses. Este tratamiento estimula las células de Leydig para la producción de testosterona y estradiol, así como suprime la FSH por mecanismos de retroalimentación. Los pacientes con moderada oligozoospermia responden mejor que aquellos con modalidad severa. Knuth y cols., Kamischk y cols., Dubin y Amelar usan hCG y varicocelectomía en pacientes con menos de 10'000.000 de espermatozoides /ml obteniendo tasas de embarazo del 40%, comparado con el 25% de los casos no tratados.

Otros clínicos utilizan el undecanato de **testosterona**, 40 mg cada 8 horas y citrato de tamoxifeno 10 mg cada 12 horas por 2 meses, logrando mejoría en motilidad y número de espermatozoides.

Altas dosis de testosterona exógena suprimen la secreción de gonadotropinas bloqueando la producción de testosterona intratesticular; al suspender la terapia se tarda 4 meses en restablecer la función, pero existe 4% a 8 % de pacientes en los que puede

persistir azoospermia o empeorar los parámetros seminales, denominándose “efecto de rebote” a la terapia con testosterona.

Los andrógenos y estrógenos tienen efecto de retroalimentación negativa en el eje hipotálamo-hipófiso-gonada, inhibiendo la estimulación al testículo. Los compuestos antiestrógenos suprimen esta retroalimentación negativa e incrementan los niveles de FSH y LH y son: clomifeno, tamoxifeno e inhibidores de la aromatasa (testolactona) que pueden utilizarse solos o combinados.

Citrato de clomifeno. Es una droga no esteroide sintética con estructura similar a la del dietilestilbestrol, tiene leve efecto estrogénico y su mecanismo es predominantemente antiestrógeno. Ocupa los receptores estrogénicos en el hipotálamo e hipófisis bloqueando los efectos inhibitorios de los bajos niveles de estrógenos circulantes, dando como resultado la liberación de GnRH y por supuesto LH y FSH. Esta acción incrementa la producción de testosterona y mejora la producción espermática. La dosis de CC es 25 mg/día ininterrumpidamente durante varios meses. Como se elevan FSH y LH es recomendable su determinación sérica cada mes y espermograma cada 3 meses, con fines de control. Los efectos secundarios del citrato de clomifeno son del orden del 5% y puede ser: aumento de peso, hipertensión arterial y alteraciones de la visión, disminución de los niveles de fructosa, etc. Se ha demostrado en varias series que el citrato de clomifeno incrementa la población espermática y posee escaso o nulo efecto sobre la motilidad.

Citrato de Tamoxifeno. Es un antiestrógeno utilizado preferentemente en casos de cáncer de seno. Actúa de una manera similar al clomifeno, pero con menor efecto estrogénico. Su dosis es de 10 a 15 mg cada 12 horas por 3 a 6 meses; los controles séricos de FSH y LH cada mes y espermograma cada 3 meses. Logra mejoría en la concentración espermática.

Inhibidores de aromatasa. En el hombre los andrógenos son secretados por las células de Leydig por estímulo gonadotrópico. La mayoría del estrógeno proviene de las células adiposas donde la enzima aromatasa convierte la testosterona circulante en estrógeno; por ello, en casos de obesidad marcada esta conversión es exagerada y se ve alterada la producción espermática. Los inhibidores de aromatasa bloquean esta conversión mejorando los niveles de testosterona séricos e intratesticulares, favoreciendo una espermatogénesis normal.

La testolactona en dosis de 100 mg a 2 gm por día, (Vigersky y Glass) logran un incremento del 80% en el conteo espermático, pero otros estudios (Clark y Sherins) no encuentran mayor cambio en la calidad del semen.

La clonidina es un agonista alfa - adrenérgico que puede estimular la secreción de gonadotropina; a dosis de 1,75mg por día en pacientes oligozoospermicos logra que el 50% mejore el número de espermatozoides de 20 a 70 millones / ml. Los efectos secundarios son hipotensión y mareos.

Bromocriptina. El uso de la bromocriptina inhibe el bloqueo gonadotrópico de la prolactina a nivel del testículo. Hay series que reportan un buen efecto en el control de la prolactina, mas no existen beneficios en los parámetros seminales o tasas de embarazos.

Terapia no hormonal. Es utilizada en pacientes con oligoastenozoospermia. La **carnitina** existe en el líquido epididimario en concentraciones superiores a 2000 veces más que en el plasma sanguíneo y el 50% de ella se encuentra como acetyl carnitina, soluble en agua y tiene compuestos similares a las vitaminas. La L-carnitina y la acetylcarnitina participan en el metabolismo y energía celulares a través de la transportación de grupos acyl activados, oxidación, síntesis de ácidos grasos y estabilización de la membrana.

Estudios de Costa y cols. revelan que el uso de L-carnitina: 3 g al día y de acetyl carnitina oral por 6 meses, mejoran significativamente número de espermatozoides, motilidad espermática media y motilidad progresiva rápida en pacientes con astenozoospermia idiopática. Estudios de Vitali y cols., Moncada y cols., han obtenido similares resultados.

TÉCNICAS DE REPRODUCCIÓN ASISTIDA

Las técnicas de reproducción asistida (TRA) iniciadas en 1978 con la fertilización in vitro y transferencia embrionaria condujeron al desarrollo de nuevas y múltiples técnicas y procedimientos cada vez más sofisticados y costosos, pero también más efectivos.

Las técnicas más utilizadas para solucionar el factor masculino de infertilidad, de leve a severo, son principalmente: inseminación intrauterina (IUI), IVF e ICSI.

En las clínicas de infertilidad el especialista urólogo-andrólogo juega un papel importante, tanto en la evaluación urológica del hombre infértil como en aquellas técnicas de reproducción asistida que requieren de su cooperación para la obtención de espermatozoides, sea del epidídimo o testículo, para la ICSI, en los diferentes diagnósticos endoscópicos, manejo de las infecciones del tracto urogenital, estudios radiológicos de la vía seminal y todos los procedimientos quirúrgicos del tracto reproductivo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Goldenberg, R.L., and White, R.: The effect of vaginal lubricants on sperm motility in vitro. *Fértil. Steril.*, 26:872, 1975.
- Johnson, A., Bassham, B., Lipshultz, L.I., et al.: A quality control system for the optimized sperm penetration assay. *Fértil. Steril.*, 64(4), 1995.
- Puri, P., Barton, D., O'Donnell, B.: Prepuberal testicular torsion: Subsequent fertility. *J. Pediatr. Surg.*, 20:598, 1985.
- Werner, C.A.: Mumps orchitis and testicular atrophy. *Ann. Intern. Med.*, 32:1066, 1950.
- Schormeyer, T., Knuth, U.A., and Belken, L.: Reversible azoospermia induced by anabolic steroid 19-nortestosterone. *Lancet*, 1:417, 1984.
- Rock, J., and Robinson, D.: Effects of induced intrascrotal hyperthermia on testicular function in man. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 793, 1965.
- Saypol, D.C., Lipshultz, L.I., and Howards, S.S.: Varicocele. In: *Infertility in the Male*, First Edition. Edited by L.I. Lipshultz and S.S. Howards. New York: Churchill Livingstone, 1983.
- Anderson, D.J.: Semen white blood cell assay In: *Infertility in the Male*, 3rd Edition. Edited by L.I. Lipshultz and S.S. Howards. St. Louis: Mosby Year Book, 1997, p. 509.

- Kruger, T.F., et al.: Predictive value of abnormal sperm morphology in in vitro fertilization. *Fertil. Steril.*, 49:112, 1988.
- Jeyendran, R.S., Van Der Ven, H.H., and Zaneveld, L.J.D.: The hypo-osmotic swelling test: An update. *Arch. Androl.*, 29:105, 1992.
- Smith, R.G., et al.: Functional tests of spermatozoa. Sperm penetration assay. *Urol. Clin. North Am.*, 14:451, 1987.
- Rao, M., and Rao, D.: Cytogenetic studies in primary infertility. *Fertil. Steril.*, 28:209, 1977.
- Hotchkiss, R.S.: Testicular biopsy in the diagnosis and treatment of sterility in the male. *Bull. N.Y. Acad. Med.*, 18:600, 1942.
- Jequier, A.M., Crich, J.P., and Holmes, S.C.: Incomplete obstruction of the male genital tract: A cause of oligozoospermia. *Br. J. Urol.*, 55:545, 1983.
- Anguiano A, Oates RD, Amos JA, y cool congenital bilateral absence of the vas deferens. A pry mari genital form of cystic fibrosis. *JAMA* 1992;267:1794-7.
- Pryor JL, Kent-First M, Mulallem A, y col. Microdeletions in the Y chromosome of infertile man. *N Engl J Med* 1997;336:534-9
- Silver SJ, Nagy ZP, Liu J, Godoy H, Devroey P, Van Steinterghem AC. Conventional IVF vs ICSI for patients requiring microsurgical sperm aspiration. *Hum Reprod* 1994;9:1705-9.
- Shlegel PN, Palermo GD, Alikani, Adler A, Reing AM, Cohen J, Rosenwarks Z. Micropuncture retrieval of epididymal sperm with IVF: importance of IV manipulation techniques. *Urol* 1995; 46: 238-241.
- Nagy Z, Liu J, Silber S, Devroey P, Van Steirteghem A. Using ejaculated, fresh and frozenthawed epididymal spermatozoa gives rise to comparable result after ICSI. *Fertil Steril* 1995; 63:808-815.
- Gil-Salom M, Minguez Y, Rubio C, De los Santos MJ, Remohi, Pellicer A. Efficacy of intracytoplasmic sperm injection using testicular spermatozoa. *Hum Reprod* 1995; 10:3166-3170.
- Mercan R, Urman B, Alatas C, Aksoy S, Nuhoglu A, Isiklar A, et al. Outcome of testicular sperm retrieval procedures in non-obstructive azoospermia: percutaneous aspiration versus open biopsy. *Hum Reprod* 2000; 15:1548-1551.
- Skakkebaek, N.E., et al.: Quantification of human seminiferous epithelium. III. Histological studies in 44 infertile men and controls with normal chromosome complements. *Acta Path. Microbiol. Scand.*, 81:97, 1973.
- Coburn, M., Wheeler, T.M., and Lipshultz, L.I.: Cytological examination of testicular specimens. Abstract of the American Fertility Society Annual Meeting, 1986.
- Belloli, G., DiAgostino, S., Pesce, C., and Fantuz, E.: Varicocele in childhood and adolescence and other testicular anomalies: An epidemiological study. *Pediatr. Med. Chir.*, 15:159, 1993.
- Cockett, A.T.K., Urry, R.L., and Dougherty, K.A.: The varicocele and semen characteristics. *J. Urol.*, 121:435, 1979.
- Kass, E.J., and Belman, A.B.: Reversal of testicular growth by varicocele ligation. *J. Urol.*, 137:475, 1987.
- Dubin, L., and Amelar, R.D.: Varicolectomy: 986 cases in a 12 year study. *Urology*, 10:446, 1977.
- Chehval, M.J., and Purcell, M.H.: Varicolectomy: Incidence of external spermatic vein involvement in the clinical varicocele. *Fertil. Steril.*, 39:573, 1992.
- Agger, P.: Scrotal and testicular temperature: Its relation to sperm count before and after operation for varicocele. *Fertil. Steril.*, 22:286, 1971.
- Schatte, E.C., Hirshberg, S.J., Fallick, M.L., Lipshultz, L.I., and Kim, E.D.: Varicolectomy improves sperm strict morphology and motility. *J. Urol.*, 160(4):1338ñ1340, 1998.
- Lipshultz, L.I., Corriere, J.N., Jr.: Progressive testicular atrophy in the varicocele patient. *J. Urol.*, 117:175, 1977.
- Lemach, G.E., Uzzo, R.G., Schlegel, P.N., and Goldstein, M.: Microsurgical repair of the adolescent varicocele. *J. Urol.*, 160(1):179ñ181, 1998.
- Vermeulen, A., Vanderweghe, M.N., and Deslypere, J.P.: Prognosis of subfertility in men with corrected or uncorrected varicocele. *J. Androl.*, 7:147, 1986.
- Schlesinger, M.S., and Nagler, H.M.: Treatment outcome after varicolectomy. *Urol. Clin. North Am.*, 21:517, 1994.
- Vazquez-Levin, M.H., Friedmann, P., Goldberg, S.I., Medley, N.E., and Nagler, H.M.: Response of routine semen analysis and critical assessment of sperm morphology by Kruger classification to therapeutic varicolectomy. *J. Urol.*, 158(5):1804ñ1807, 1997.
- Ito, H., Kotake, T., Hamano, M., et al.: Results obtained from microsurgical therapy of varicocele. *Urol. Int.*, 51:227ñ227, 1993.

- Kim, E.D., Leibman, B.B., Grinblat, D.M., and Lipshultz, L.I.: Varicocele repair improves semen parameters in azoospermic men with spermatogenic failure. *J. Urol.*, 162(3):737-740, 1999.
- Oates, R.D., and Amos, J.A.: The genetic basis of congenital bilateral absence of the vas deferens and cystic fibrosis. *J. Androl.*, 15:1, 1994.
- Thomas, A.J., Jr., and Howards, S.S.: Microsurgical treatment of male infertility. In: *Infertility in the Male*, 3rd Edition. Edited by L.I. Lipshultz and S.S. Howards. St. Louis: Mosby-Year Book, 1997, pp. 371-384.
- Thomas, A.J., Jr.: Vasoepididymostomy. *Urol. Clin. North Am.*, 14:527, 1987.
- Thomas, A.J., Jr.: Microsurgical end-to-side vasoepididymostomy: An analysis of 153 procedures. Paper presented at the 88th Annual Meeting of the American Urological Association, San Francisco, CA, 1998.
- Triangulation end-to-side vasoepididymostomy. *J. Urol.*, 153(6):1951-1953, 1998.
- Gilbaugh, J.G., III, and Lipshultz, L.I.: Nonsurgical treatment of male infertility. An update. *Urol. Clin. North Am.*, 21(3):531, 1994.
- Honig, S.C., and Oates, R.D.: Infertility. In: *Clinical Urology*. Edited by R.J. Krane, M.B. Siroky, and J.M. Fitzpatrick. Philadelphia: J.B. Lippincott, 1994.
- Whitcomb, R.W., and Crowley, W.F.: Male hypogonadotropic hypogonadism. *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.*, 22:125, 1993.
- Mellinger, R.C., and Thompson, R.J.: The effect of clomiphene citrate in male infertility. *Fertil. Steril.*, 17:94, 1966.
- Rånberg, L.: The effect of clomiphene citrate on different sperm parameters and serum hormone levels in preselected infertile men: A controlled double-blind cross-over study. *Int. J. Androl.*, 3:479, 1980.
- Wang, C., et al.: Serum bioactive follicle-stimulating hormone in men with idiopathic azoospermia and oligospermia. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 65:629, 1987.
- World Health Organization: A double-blind trial of clomiphene citrate for the treatment of idiopathic male infertility. *Int. J. Androl.*, 15:299, 1992.
- Schlegel, P., Hardy, M., Sigman, M., Jarow, P., Goldstein, M., Reproductive function and dysfunction in Campbell's Urology. 8th edition 2002.
- Paz y Miño, N., Infertilidad masculina cap. 17, 417-450 *Urología Práctica* 1era edición, editorial edimec .2001.
- Valencia, I., Valencia, M., Valencia, P.: Valoración óptima y actualizada de la pareja infértil. *Rev Ecuat Ginecol Obstet*, vol VIII, No 3 septiembre-diciembre 2001: 312-317.
- Valencia, I., Valencia, P., Loza, H., Paz y Miño, N., Inyección intracitoplasmática de espermatozoides (ICSI) o microinyección espermática intraocular (MEI): Experiencia en el Ecuador. *Rev Ecuat Ginecol Obstet*, vol IX, No 6 abril-junio 2002: 31-40.