

FACTOR MASCULINO

	Pág.
ASPECTOS GENERALES	315
MEDICAMENTOS Y DROGAS DE USO HABITUAL	316
SUSTANCIAS OXIDANTES	317
ECTOPIA TESTICULAR Y CRIPTORQUIDIA	318
VARICOCELE	318
Anatomía	318
Efectos sobre la función testicular	319
Diagnóstico	319
Tratamiento	320
Pronóstico	320
TRASTORNOS DE LA EYACULACIÓN	320
Diagnóstico	321
Etiología de los trastornos neuropáticos	321
Tratamiento de los trastornos neuropáticos	321
Otros trastornos	322
INFERTILIDAD DE ORIGEN GENÉTICO	322
Causas pretesticulares	323
Causas testiculares	324
Postesticulares	325
EVALUACIÓN DEL HOMBRE INFÉRIL	326
Interrogatorio	326
Exámenes complementarios generales	326
Examen físico	326
Evaluación endocrina	327
Otras pruebas endocrinas	327
Pruebas genéticas	327
Análisis del semen	328
TRATAMIENTO MÉDICO DE LA INFERTILIDAD	329
Tratamientos específicos	329



	Pág.
Tratamientos inespecíficos	330
RECUPERACIÓN ESPERMÁTICA EN PACIENTES AZOOSPÉRMICOS	330
Aspiración espermática microquirúrgica del epidídimo (MESA).....	331
Aspiración espermática percutánea del epidídimo (PESA)	331
Aspiración con aguja fina (FNA)	332
Biopsia testicular abierta	332
Aspiración espermática percutánea del testículo (TESA)	332
REPRODUCCIÓN PÓSTUMA	332
RESUMEN	333
REFERENCIAS	333



ASPECTOS GENERALES

En la valoración y tratamiento de la infertilidad masculina es esencial comprender los aspectos fisiológicos, anatómicos e histológicos de la espermatogénesis, los cuales han sido analizados en detalle en el capítulo 1, por lo que solamente se realizará un resumen de algunos de ellos.

El testículo es un órgano con una doble función: espermatogénesis, que ocurre en los túbulos seminíferos, y secreción de andrógenos por las células de Leydig, que se encuentran en el tejido intersticial. Estas funciones están íntimamente relacionadas porque se requiere la síntesis de testosterona, tanto para la producción de espermatozoides, como para el desarrollo de las características sexuales secundarias y de la conducta sexual.

La hipófisis anterior controla ambas funciones a través de la secreción de las gonadotropinas hipofisarias: hormona luteinizante (LH), que estimula la producción de testosterona, y hormona foliculoestimulante (FSH), que estimula la producción de espermatozoides. A su vez, la hipófisis anterior es regulada por el cerebro a través de la secreción hipotalámica de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH).

Este eje hipotálamo-hipófisis-testículo consiste en un sistema de retroalimentación en asa cerrada, donde la testosterona inhibe la secreción de LH y la inhibina de FSH. La inhibina es un péptido de origen gonadal, secretado por las células de Sertoli del testículo y las células granulosas del ovario, que inhibe, selectivamente, la secreción hipofisaria de la FSH.

La disminución de la espermatogénesis se acompaña de una menor producción de inhibina, la cual, por retroalimentación negativa, hace que se produzca un aumento de los valores de FSH séricos, que constituyen un marcador sensible e importante del funcionamiento del epitelio germinal.

La testosterona sale de la circulación y penetra en las células blanco, donde puede ser convertida en dihidrotestosterona por la acción de la enzima 5-alfa-reductasa. La testosterona o la dihidrotestosterona se unen a una proteína receptora y este complejo es translocado al interior del núcleo, donde se une a la cromatina nuclear y origina el RNA mensajero, que induce la síntesis de proteínas y otras expresiones de la acción de los andrógenos. Las funciones de los andrógenos se analizan con detalle en el capítulo 1.

Aunque el testículo es el encargado de la producción de espermatozoides, el epidídimo está íntimamente relacionado con su maduración, almacenamiento y transporte (fig. 12-1). Los espermatozoides testiculares son inmóviles e incapaces de fertilizar al óvulo y ganan progresivamente su motilidad y capacidad de fertilización después de pasar a través del epidídimo; sin embargo, para poder completar el proceso final de maduración es necesario el paso por los genitales internos femeninos.

Los espermatozoides son transportados por una diferencia de presión hidrostática, propulsión ciliar y contracción peristáltica de las células mioideas a lo largo del epidídimo, bajo control del sistema nervioso simpático. En la cola del epidídimo se almacenan los espermatozoides que luego penetran en el deferente, que es un conducto muscular de 30 a 35 cm de largo y que impulsa su contenido por movimientos peristálticos. En el momento del orgasmo, los espermatozoides circulan por los deferentes y al llegar al nivel de las vesículas seminales, cerca de la vejiga y de la próstata, en la uretra posterior, se mezclan con las secreciones del plasma seminal.

Cuando ocurre la eyaculación, se relaja el esfínter uretral externo y el semen es impulsado a través de la uretra por contracciones rítmicas de los músculos perineales y bulbouretrales, ambos bajo control somático. La primera porción del eyaculado contiene un pequeño volumen de líquido rico en espermatozoides proveniente del conducto deferente. Sin embargo, el 90% del volumen del semen de una eyaculación proviene de las vesículas seminales y la próstata y menos del 10% tiene espermatozoides. Las vesículas seminales proporcionan fructosa, prostaglandina, fosforilcolina y sustratos para la coagulación, y la próstata añade zinc, fosfolípidos, espermina y fosfatasa.

El color del semen es normalmente blancuzco o blanco lechoso. Si el líquido eyaculado presenta un color anaranjado o rojizo puede que contenga sangre, signo que se conoce como hematospermia, que puede indicar un trastorno urológico. En el momento de la eyaculación, el líquido seminal tiene la forma de un líquido viscoso y pegajoso que se adhiere a las paredes vaginales y del cuello uterino y se licua a los 20 minutos, por la acción de enzimas proteolíticas prostáticas. El plasma seminal tiene la doble función de actuar como vehículo de transporte de los espermatozoides y de neutralización de la acidez vaginal que

es hostil a los gametos masculinos. El pH del semen es de 7,2 a 7,8, mientras que el de la vagina es de 3,8 a 4,5.

La infertilidad masculina generalmente tiene un origen multifactorial y a pesar de que se realice una

adecuada historia clínica y los exámenes paraclínicos pertinentes, la etiología es difícil de precisar en más de la mitad de los pacientes. A continuación se hará una evaluación de las principales causas, así como los métodos diagnósticos y opciones terapéuticas.

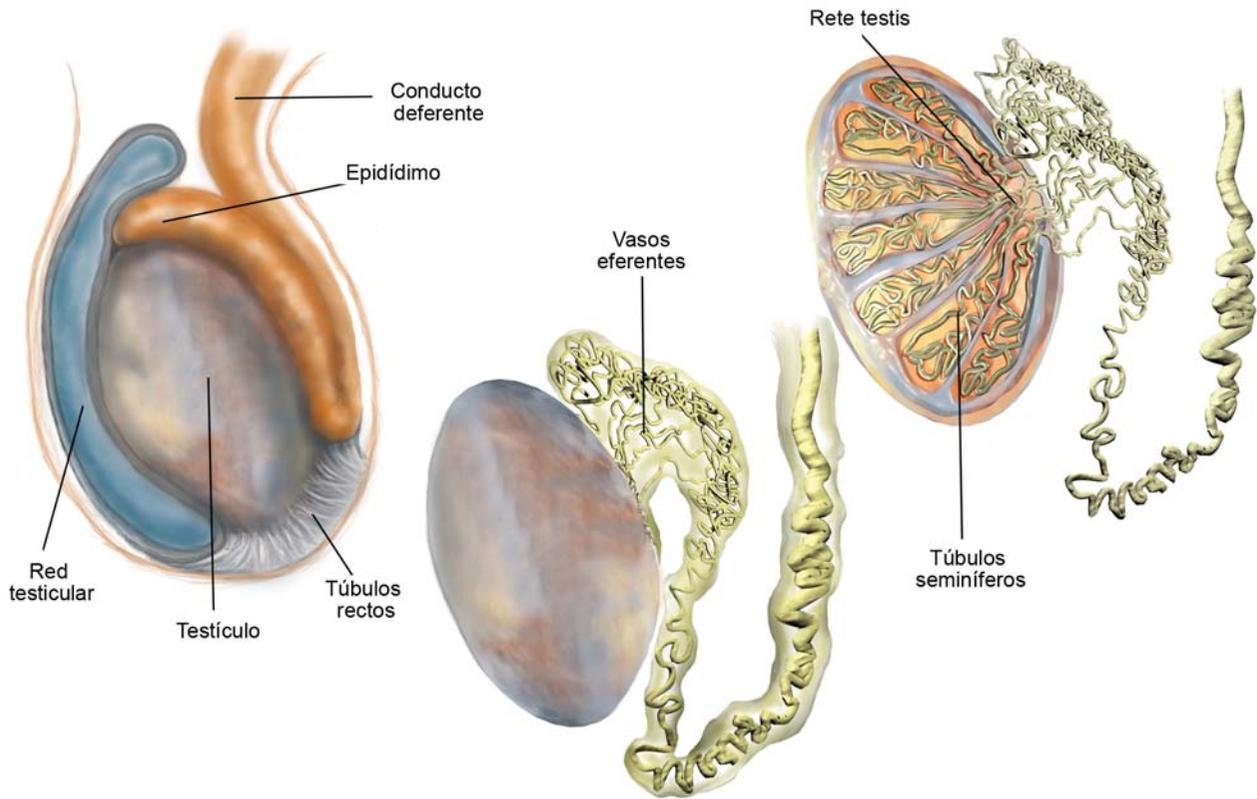


Figura 12-1.
Testículo, epidídimo y conductos deferentes.

MEDICAMENTOS Y DROGAS DE USO HABITUAL

Durante el interrogatorio de la pareja infértil se debe investigar el uso de medicamentos o drogas que el paciente use o haya usado (tabla 12-1), debido a que éstos pueden deteriorar la fertilidad del hombre, a través de los siguientes mecanismos:

- Acción tóxica directa sobre las gónadas.
- Trastornos del eje hipotálamo-hipófisis-gónada.
- Alteración de la eyaculación y/o la función eréctil.
- Causando efectos negativos sobre la libido.

El cambio hormonal más frecuente después de una terapia antineoplásica es la elevación de la FSH y su determinación sérica se puede utilizar para predecir la recuperación de los espermatozoides después de la

quimioterapia. Se considera de mal pronóstico cuando los valores triplican los niveles normales. La posibilidad de lesión en la espermatogénesis inducida por la quimioterapia depende del agente utilizado, la dosis y el tiempo de duración del tratamiento (Schieve et al., 2001; Fischer et al., 2001).

Los antidepresivos inhibidores de la recaptación de la serotonina, como la paroxetina, la fluoxetina y la sertralina, pueden producir retraso e incluso ausencia de la eyaculación, por lo que se han utilizado como tratamiento en pacientes que presentan eyaculación precoz. El efecto secundario más importante es la elevación sérica de prolactina, que inhibe la secreción de GnRH y puede producir deterioro de la función sexual y de la calidad del semen (Schlegel, 1997).



Tabla 12-1.
Medicamentos y drogas que alteran la fertilidad masculina.

Tipo	Nombre
Drogas	Alcohol, marihuana, opiáceos, cocaína, anfetaminas
Agentes antineoplásicos	Agentes alquilantes Antimetabolitos Alcaloides de la vinca
Antihipertensivos	Diuréticos, betabloqueantes, alfabloqueantes, antagonistas del calcio
Hormonoterapia	Esteroides anabolizantes Antiandrógenos
Psicofármacos	Antidepresivos tricíclicos Inhibidores de la recaptación de la serotonina Carbonato de litio Fenotiazidas Inhibidores de la monomino-oxidasa
Antibióticos	Nitrofurantoína Eritromicina Tetraciclina Gentamicina Neomicina Penicilina Quinolonas
Otros medicamentos	Cimetidina Ciclosporina Colchicina Alopurinol Sulfasalazina

(Nudell et al., 2002).

SUSTANCIAS OXIDANTES

En el ámbito de la reproducción humana, existe un equilibrio entre la producción y la remoción de sustancias oxidantes en el aparato reproductor masculino. Gracias a ese equilibrio, se encuentran mínimas cantidades de estas sustancias, que son las necesarias para regular algunas de las funciones normales de los espermatozoides, como su actitud para la fecundación, la reacción del acrosoma y la fusión del espermatozoide con el óvulo (Atiken, 1999; Griveau and Le Lannou, 1997).

La producción de grandes cantidades de sustancias oxidantes en el aparato reproductor es nociva tanto para la fluidez de la membrana citoplasmática del

espermatozoide, como para la integridad del ADN contenido en su núcleo, lo que puede ocasionar una disminución en su motilidad (Iwasaki and Gagnon, 1992).

Los leucocitos y los espermatozoides con morfología anormal son las principales fuentes de sustancias oxidantes en el producto de la eyaculación humana, mientras que el líquido seminal es la principal fuente de enzimas antioxidantes, como la superoxidodismutasa y el sistema de peroxidasa; y de otros agentes antioxidantes no enzimáticos como la vitamina C, la vitamina E, la taurina y la hipotaurina (Kessopoulou et al., 1992).

Los leucocitos peroxidasa positivo, que proceden principalmente de la próstata y de las vesículas seminales, son activados por la acción de estímulos como procesos inflamatorios e infecciones y liberan grandes cantidades de sustancia oxidante, que se cree es un mecanismo de defensa precoz para destruir los microbios causantes de la infección. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), el valor límite superior de leucocitos peroxidasa positivo en el semen es de 1×10^6 /ml y entre 25% y 40% de los varones estériles presentan concentraciones elevadas (Saran et al., 1999).

Los niveles de sustancia oxidante (ROS) en el semen y la capacidad antioxidante total del líquido seminal (CAT) se pueden medir con un análisis de quimioluminiscencia, que se expresa mediante una fórmula estadística llamada puntuación ROS-CAT, que permite conocer el grado de estrés oxidativo. Un valor menor de 30 se asocia con infertilidad masculina severa (Sharma et al., 2001).

Los varones infértiles con prostatitis crónica, prostatodinia o de causa desconocida, tienen puntuaciones de ROS-CAT significativamente menores que los donantes de espermatozoides normales, por lo que se puede usar como un parámetro importante para identificar a los hombres con diagnóstico clínico de infertilidad (Pasqualotto et al., 2000).

En el estudio de estos pacientes lo ideal es identificar y eliminar las fuentes de producción excesiva de sustancias oxidantes en el líquido seminal como infecciones, inflamación o hábito de fumar y separar los casos en los que el ROS se origina de los leucocitos de aquéllos en los que proviene de los espermatozoides anormales. Como terapia complementaria se pueden administrar sustancias antioxidantes por vía oral, como la vitamina C y la vitamina E, o por vía intramuscular, como el glutatión (Lenzi et al., 1993).



ECTOPIA TESTICULAR Y CRIPTORQUIDIA

Los testículos requieren una temperatura inferior a la del cuerpo para funcionar de manera adecuada; debido a esto, durante el desarrollo fetal descienden hasta las bolsas escrotales. La temperatura ideal para una adecuada espermatogénesis es de 35 C° y cuando llega a 37,5 C° el proceso se detiene.

El testículo se desarrolla en la cavidad abdominal primitiva del embrión y desciende en el curso de la gestación. Cuando se detiene, puede quedar de una manera ectópica en cualquier lugar de su trayecto, el más frecuente es en la región inguinal superficial, aunque puede ser perineal, crural o pélvica. Esta entidad clínica se conoce con el nombre de criptorquidia, puede ser bilateral, aunque es más frecuente que sea unilateral y su etiología no está clara.

Entre las posibles causas se han señalado anomalías del *gubernaculum testis*, insensibilidad a las gonadotropinas y estimulación gonadotrópica inadecuada. La criptorquidia se suele resolver de manera espontánea al año de vida; cuando no ocurre, se debe descender quirúrgicamente, para evitar futuras alteraciones espermáticas y porque el cáncer testicular es mucho más frecuente en los testículos no descendidos. Otro tratamiento, que es más efectivo en los pacientes mayores de 5 años de edad, es el uso de gonadotropina coriónica por vía intramuscular, tres veces por semana, durante 3 semanas (Merino Ruiz y col., 1995).

VARICOCELE

Consiste en la presencia de varices en las venas del cordón espermático y son la causa más frecuente de infertilidad masculina (fig. 12-2). Entre el 69% y 81% de los varones que tienen infertilidad secundaria, presentan esta patología (Gilbert et al., 1989). El varicocele induce un aumento de la temperatura testicular, como consecuencia de una mayor circulación de sangre por las venas varicosas, que provoca un descenso progresivo de la función testicular. Si el problema no es tratado a tiempo, puede producir un deterioro importante de los parámetros de medición de la calidad espermática.

El ejercicio físico intenso agrava el varicocele y se ha señalado que los fumadores tienen una incidencia el doble de lo normal. Además, los hombres fumadores con varicocele tienen una incidencia 10 veces mayor de oligospermia, cuando se comparan con pacientes con varicocele no fumadores. Este problema se debe al efecto gonadotóxico de la nicotina (Klaiber et al., 1980).

El tratamiento es quirúrgico y consiste en la ligadura de las venas varicosas con lo cual se logra que los parámetros espermáticos se normalicen en el 60% a 80% de los casos, y que 20% a 60% de las parejas logren el embarazo de forma natural (Schlegel, 1997). No todos los individuos con varicocele tienen alteración espermática ni todos los operados de varicocele logran una mejoría significativa. Ambas alternativas deben ser explicadas al paciente para que no tenga falsas expectativas.

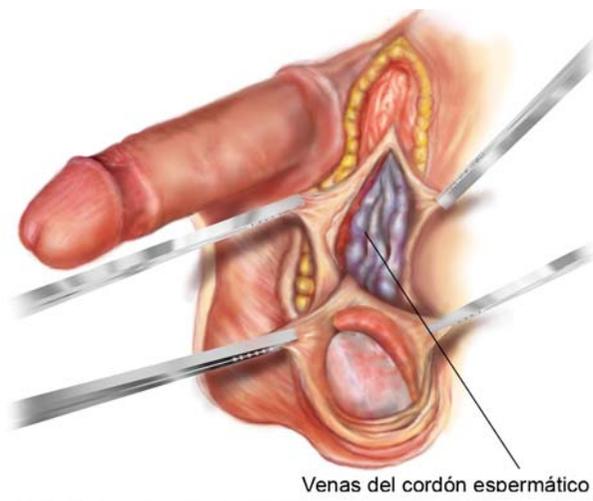


Figura 12-2.
Varicocele.

Anatomía

Para corregir un varicocele y minimizar el riesgo de recidiva es necesario conocer la gran variabilidad anatómica del drenaje venoso de los testículos. La irrigación arterial del testículo proviene de la arteria testicular y contribuyen las arterias del cremáster y del conducto deferente, cuyas anastomosis permiten un adecuado riego sanguíneo, incluso si se liga la arteria testicular (Yamamoto et al., 1995).

El retorno venoso se produce a través de dos sistemas que se anastomosan: el superficial, formado por las venas escrotales, y el profundo, que drena la sangre del plexo pampiniforme. Las venas del sistema superficial son: espermática interna y externa, cremastérica, del conducto deferente, escrotal, del *gubernaculum testis*, epigástrica superficial, pudenda externa, ilíaca circunfleja superficial, safena y femoral. Mientras que las del sistema profundo son: venas peneanas, crural, ureteral, obturadora, capsular renal, del colon y las venas lumbares (Beck et al., 1992; Fretz and Sandlow, 2002). También se han descrito comunicaciones de izquierda a derecha de distinto grosor entre las



venas ureterales, espermáticas, escrotales, retropúblicas y sacras, así como en el sistema de las safenas y en los plexos pampiniformes

Estudios anatómicos han demostrado que la vena espermática se suele dividir, a la altura de la cuarta vértebra lumbar, en una rama interna y otra externa. Esta última, que se encuentra en todos los varones, termina en la vena cava inferior o en la vena renal, mientras que la rama interna se anastomosa con las venas ureterales y se puede comunicar con la vena del lado opuesto. La rama externa se anastomosa con las venas del colon y de la cápsula renal (Wishahi, 1991). Estas anastomosis complejas y variables se deben tener en cuenta cuando se decide el tratamiento de un varicocele, debido a que por debajo de este nivel las divisiones del sistema venoso espermático son numerosas.

Efectos sobre la función testicular

Entre los mecanismos que tratan de explicar la alteración testicular que puede acompañar a los varicoceles, se encuentran los siguientes (Sigman et al., 1995):

Hipertermia. La temperatura escrotal está regulada por los sistemas de termorregulación que se señalan a continuación (Dahl and Herrick, 1959):

- El escroto, debido a que la piel fina de esta región carece de grasa subcutánea y la superficie varía por acción del músculo dartos. Cuando la temperatura se eleva, el dartos se relaja, alejando los testículos del calor corporal y haciendo más delgada la piel del escroto; por el contrario, cuando hace frío el dartos se contrae, aproximando los testículos al cuerpo y engrosando la piel del escroto.
- El plexo pampiniforme, situado en el cordón espermático que favorece el intercambio de calor contracorriente, entre la sangre arterial y venosa.

Cuando hay varicocele se interrumpe el mecanismo normal de contracorriente, lo que hace que la temperatura testicular se eleve y se produzcan alteraciones en el metabolismo de las células germinales y en el funcionamiento de las células de Sertoli. También se producen cambios vasculares que aumentan las comunicaciones arteriovenosas, que alteran la acción de las enzimas que intervienen en la síntesis de ADN y se reduzca el aporte de nutrientes y de oxígeno a los tejidos (Mieusset and Bujan, 1995; Gat et al., 2005).

Metabolitos renales y suprarrenales. Se ha señalado el aumento de una sustancia llamada suprarrenomedulina en la vena espermática de pacientes con varico-

cele. Esta sustancia es un potente vasodilatador secretado por las glándulas suprarrenales que, debido al reflujo, llega a las venas espermáticas donde favorece la interrupción del sistema de intercambio de calor por contracorriente.

Apoptosis. Se ha señalado que los pacientes con varicocele tienen 10% más apoptosis, que es la muerte celular programada, del tejido testicular que los que no lo tienen (Simsek et al., 1998).

Alteraciones en el espermatograma. Los varones con varicocele tienen algunos trastornos de la función endocrina, como disminución de la testosterona intratesticular, que es un factor clave en la regulación de la espermatogénesis (Cayan et al., 1999).

Entre las principales alteraciones espermáticas que pueden presentar los pacientes con varicocele se encuentran las siguientes:

- Menor motilidad espermática.
- Concentración de espermatozoides por debajo de 20 millones por ml.
- Mayor número de células amorfas e inmaduras.

Diagnóstico

Generalmente es clínico y se basa en la historia médica y en el examen físico, tanto en bipedestación como en decúbito supino. Los signos físicos característicos son la presencia de venas gruesas por encima del testículo, generalmente en el lado izquierdo, y una relativa atrofia testicular ipsilateral. Al colocar al paciente en decúbito dorsal, el varicocele disminuye de grosor, lo que permite hacer el diagnóstico diferencial de otras patologías de la zona.

Los varicoceles se clasifican en los siguientes grados:

- I. Pequeño, solamente palpable con la maniobra de Valsalva.
- II. Moderado, palpable con el paciente en bipedestación.
- III. Grande y visible a través de la piel escrotal y palpable con el paciente en bipedestación.

El diagnóstico se puede hacer también por ecografía Doppler, que es el método paraclínico más preciso, económico y menos invasivo. También se puede usar la termografía, gammagrafía y resonancia mag-



nética. Estos métodos permiten conocer los casos que pasan desapercibidos en el examen físico, y esto es lo que se denomina varicocele subclínico o intratesticular (Conti et al., 2005).

Tratamiento

En aquellas parejas que están buscando embarazo, se debe realizar el tratamiento del varicocele cuando se cumplen los siguientes parámetros (AUA, 2001):

- El varicocele es palpable al examen físico.
- La pareja es infértil.
- La mujer no presenta alteraciones de la fertilidad o si las presenta son potencialmente tratables.
- El hombre presenta parámetros anormales en el espermograma o pruebas de funcionalismo espermático anormales.

El tratamiento del varicocele para infertilidad no está indicado en pacientes con parámetros seminales normales o con varicoceles subclínicos.

Entre las principales intervenciones quirúrgicas que existen para reparar los varicoceles se encuentran los siguientes (Goldstein, 1995):

Retroperitoneal. Tiene la ventaja de ser rápida y sencilla, pero con una tasa de recidiva alta, debido a la abundancia de vasos que se cruzan antes de llegar a la confluencia de las venas testiculares. El período de recuperación postoperatorio es prolongado porque se requiere escindir la musculatura abdominal.

Inguinal. Que tiene como ventaja el escaso número de recidivas y, con las técnicas de microcirugía, se pueden respetar los linfáticos y la arteria testicular. Su principal inconveniente es el dolor postoperatorio debido a la apertura del conducto inguinal, aunque en general se tolera bastante bien.

Subinguinal. Que es parecida a la inguinal, pero se diferencia porque el sitio de la incisión es por debajo del anillo inguinal externo, con lo que disminuye el dolor postoperatorio. Se puede hacer con anestesia local y sedación y la tasa de recidiva es menor del 2%. Es el método que da mejores resultados y el que más se practica.

Escrotal. En la que se practica un abordaje de la bolsa escrotal, es poco usada debido a su alto índice de complicaciones como el hidrocele y la atrofia testicular.

Laparoscópica. Que da resultados satisfactorios con poca morbilidad, pero tiene el inconveniente de convertir el procedimiento en un abordaje intraperitoneal, además de ser costosa por el instrumental requerido.

Pronóstico

Los pacientes con grandes varicoceles tienen mayores alteraciones espermáticas que los que tienen pequeños. Sin embargo, los primeros tienen mejor respuesta después de la varicocelectomía, con tasas de embarazo considerablemente mayores que los que tienen pequeños varicoceles unilaterales (Sandlow et al., 2000). Si los parámetros del semen señalan azoospermia, se deben pedir pruebas genéticas específicas para descartar delección del cromosoma Y, así como también realizar una biopsia testicular, para descartar el síndrome de sólo células de Sertoli o detención de la maduración en la fase de espermatoцитos, porque estas alteraciones no mejoran con la cirugía.

TRASTORNOS DE LA EYACULACIÓN

La eyaculación está regulada tanto por el sistema nervioso central como por el periférico, porque los impulsos sensitivos recogidos en el pene son conducidos por los nervios pudendos hacia la médula espinal. Se han descrito tres fases fisiológicas de la eyaculación:

- Contracción del cuello vesical.
- Emisión.
- Eyaculación.

Durante la emisión, la estimulación simpática produce la contracción de la musculatura lisa de la próstata, de las vesículas seminales y de los conductos deferentes, lo que hace que el líquido seminal se deposite en la uretra posterior. Al mismo tiempo se contrae el cuello de la vejiga para impedir el reflujo retrógrado hacia la vejiga.

Cuando el líquido seminal se encuentra en la uretra posterior, los músculos esqueléticos, periuretral y del esfínter externo se contraen y se relajan rítmicamente, provocando la expulsión pulsátil del semen alojado en la uretra. Esta parte de la eyaculación es estimulada por la rama perineal del nervio pudendo que procede de S-2 a S-4 (Bohlen et al., 2000).

El volumen normal del eyaculado es de 2 a 6 ml, en la primera parte se encuentran la mayoría de los espermatozoides, mezclados con las secreciones de las glándulas de Littre, Cowper y el líquido prostático. La



última parte consiste fundamentalmente en líquido de las vesículas seminales, que es la única fuente de fructosa de todo el semen. El pH normal del eyaculado humano es de 7,2 a 7,8. Las secreciones prostáticas son ligeramente ácidas, mientras que las de las vesículas seminales son alcalinas. Es importante conocer la contribución de cada órgano a la composición del líquido seminal porque un pH bajo del semen, conjuntamente con la ausencia de fructosa, indican la existencia de obstrucción de las vesículas seminales (Tauber et al., 1975).

Diagnóstico

En el interrogatorio se debe precisar el tipo de trastorno de eyaculación, para ello es importante conocer los antecedentes de uso de medicamentos que pueden perturbarla, tales como bloqueantes adrenérgicos, antidepressivos, antiarrítmicos, antipsicóticos, benzodiazepinas, etc. También se requiere conocer los antecedentes de intervenciones quirúrgicas, traumatismos e infecciones genitourinarias.

En el examen físico se debe medir el tamaño y la consistencia de los testículos y del epidídimo, así como verificar la presencia del conducto deferente. También se debe observar la permeabilidad y localización del meato uretral. Las alteraciones de la eyaculación pueden producir disminución del volumen del semen o ausencia del mismo. Cuando el volumen es escaso se debe descartar la falta de abstinencia previa o un estado de ansiedad; sin embargo, se recomienda determinar los niveles de testosterona y FSH séricos porque el hipogonadismo es una causa de eyaculado escaso.

Si no se obtiene ningún eyaculado hay que centrifugar y analizar la orina después del orgasmo, para diferenciar la ausencia de eyaculación retrógrada. Si se sospecha una obstrucción de los conductos eyaculadores conviene realizar un ecosonograma transrectal, porque en estos casos se puede observar la vesícula seminal dilatada, con un diámetro de más de 15 mm o los conductos eyaculadores con un diámetro mayor de 2,3 mm y la presencia de un cálculo, un quiste o una calcificación en la luz del conducto (Mellinger, 1995).

Etiología de los trastornos neuropáticos

Cualquier alteración de la inervación del pene o de la vía nerviosa que llega a la médula espinal puede producir anomalías en la eyaculación. Las principales causas de esta alteración son las siguientes:

Uso de medicamentos. Los bloqueadores de los receptores alfa de la adrenalina, que se usan en el tratamiento

de la hiperplasia prostática benigna y en la prostatitis, producen relajación del cuello de la vejiga provocando eyaculación retrógrada. Los antidepressivos tricíclicos pueden ocasionar disminución de la libido, trastornos de la erección y retraso de la eyaculación; los inhibidores de la monoaminooxidasa pueden generar trastornos sexuales (Hendry, 1998).

Cirugía retroperitoneal. Cualquier intervención quirúrgica donde se haga disección retroperitoneal o pelviana puede lesionar las cadenas simpáticas o el plexo hipogástrico, lo que causa trastornos de la eyaculación. Entre las más frecuentes se encuentran la disección de los ganglios retroperitoneales, en el tratamiento de tumores testiculares; la aneurismectomía de la aorta abdominal, la derivación aorto-iliaca con injerto y la resección abdominoperineal (Weinstein and Machleder, 1990).

Esclerosis múltiple. Es el proceso neurológico incapacitante más frecuente en individuos de 20 a 45 años. Entre muchas otras alteraciones, se puede observar eyaculación retrógrada o su ausencia.

Diabetes. La neuropatía diabética puede afectar las fibras simpáticas del cuello de la vejiga y causar eyaculación retrógrada o su falta total. Se ha señalado que 32% de los pacientes diabéticos tienen dificultades para la emisión o la eyaculación (Dunsmuir and Holmes, 1996).

Lesiones de la médula espinal. La mayoría de los varones que han sufrido lesión de la médula espinal son incapaces de eyacular.

Tratamiento de los trastornos neuropáticos

Médico. Si la alteración es producida por un fármaco, se puede tratar de interrumpirlo y buscar otra alternativa terapéutica o disminuir la dosis. El tratamiento se basa, fundamentalmente, en estimular la actividad simpática con drogas simpático-miméticas, para convertir la eyaculación retrógrada en una emisión anterógrada o la ausencia de eyaculación en un estado de aumento de expulsión del líquido seminal. Entre los fármacos más usados se encuentran el sulfato de efedrina, el clorhidrato de fenilefrina y clorhidrato de pseudoefedrina.

Inseminación artificial. En los pacientes con eyaculación retrógrada rebelde al tratamiento médico, los espermatozoides se pueden recoger en la orina posterior a la eyaculación. Para esto se debe alcalinizar previamente la orina porque la acidez, los cambios de osmolaridad y la contaminación dañan los espermatozoides.



Para alcalinizar la orina y neutralizar su pH, se ingieren agentes alcalinizantes, como el bicarbonato de sodio, y se hidrata al paciente antes de recoger la muestra de orina. También se pueden instilar medios para el cultivo de los espermatozoides dentro de la vejiga y realizar la recolección inmediatamente después de la eyaculación (Suominen et al., 1991; Silva et al., 2000).

Estimulación vibratoria del pene. Se basa en despertar un reflejo eyaculador normal en los individuos que tienen una lesión de la médula espinal. La técnica consiste en colocar un vibrador en el frenillo del pene, con el que se induce la respuesta refleja. La estimulación se aplica por períodos de 3 minutos con 1 minuto de descanso. Se debe utilizar una amplitud en las vibraciones de 2,5 mm o más, para conseguir tasas elevadas de eyaculación (Sonksen et al., 1994; Laessoe et al., 2003).

Electroeyaculación. Está indicado en los hombres con lesiones medulares donde ha fallado la estimulación vibratoria, en los pacientes con cáncer testicular que se han sometido a la resección de los ganglios retroperitoneales y en casos de neuropatía diabética, esclerosis múltiple o ausencia idiopática y rebelde de la eyaculación.

Las teorías sobre el mecanismo de acción de la electroeyaculación varían desde el efecto directo del estímulo eléctrico hasta el desencadenamiento de una acción refleja. El estímulo se aplica mediante una sonda rectal y en la actualidad se aconsejan descargas seguidas de 5 segundos de duración que se interrumpen cuando se obtiene la respuesta deseada (Sonksen et al., 2001).

Recuperación quirúrgica de los espermatozoides. La recuperación quirúrgica de los espermatozoides se utiliza en casos de azoospermia. Las vías de abordaje pueden ser percutánea o a cielo abierto en el testículo o el epidídimo. Deben ser realizadas por un especialista en un ambiente quirúrgico apropiado que cuente con la presencia de un embriólogo, para proceder a la identificación de los espermatozoides y determinar su calidad de manera que, si la muestra es inadecuada, el cirujano realice nuevas tomas. Es un procedimiento ambulatorio que se hace con anestesia local y sedación, con pocas complicaciones entre las que se mencionan hematomas y abscesos.

Otros trastornos

Las alteraciones neurológicas son la causa más frecuente de trastornos de la eyaculación; sin embargo, se deben analizar otros factores como los que se señalan a continuación:

Alteraciones de los conductos de Wolf. Pueden originar ausencia parcial o completa de los conductos deferentes, de las vesículas seminales o de los conductos eyaculadores. La ausencia del conducto deferente se asocia a mutaciones del gen autosómico recesivo de la fibrosis quística, por lo que se recomienda, antes de intentar la concepción, pedir consejo genético por el riesgo de esta patología en la descendencia (Anguiano et al., 1992).

Quistes de los conductos de Müller. Pueden dar origen a un quiste del utrículo prostático, que obstruye los conductos eyaculadores y se tratan mediante resección transuretral.

Alteraciones uretrales o peneanas. La hipospadia, epispadia o extrofia vesical pueden causar la imposibilidad de depositar el semen en el fondo de saco posterior de la vagina.

Formas postinfecciosas. La cicatrización por infecciones severas del tracto genitourinario, como la epididimitis, los cálculos, la tuberculosis o la esquistosomiasis pueden obstruir el epidídimo o los conductos eyaculadores.

Trastornos funcionales del cuello de la vejiga. Algunas operaciones urológicas, como la prostatectomía transuretral o a cielo abierto, pueden producir eyaculación retrógrada.

Ausencia idiopática de la eyaculación. Es una entidad rara en la cual no hay eyaculación durante el coito. Se suele atribuir a una educación psicosexual anormal. Entre los factores que la favorecen están el temor al embarazo, la inmadurez emocional y la ortodoxia religiosa. El tratamiento es con psicoterapia (Geboes et al., 1975). En algunos de estos pacientes se puede lograr la eyaculación durante la masturbación y se puede recurrir a la inseminación artificial intrauterina en el consultorio o bien a la inseminación intravaginal en la casa (ver cap. 19).

INFERTILIDAD DE ORIGEN GENÉTICO

La evaluación del hombre infértil requiere la participación de un equipo multidisciplinario, en el que el especialista en genética tiene un papel determinante para realizar el adecuado diagnóstico de la causa de la infertilidad. También se debe realizar un consejo genético para prevenir la posible transferencia de trastornos genéticos a la descendencia.

La infertilidad de origen genético se puede dividir en causas pretesticulares, testiculares y postesticulares (tabla 12-2).



Tabla 12-2.

Clasificación de las causas de infertilidad de origen genético.

Origen	Causas
Pretesticulares	<ul style="list-style-type: none"> • Talasemia beta • Anemia de células falciformes • Hiperplasia suprarrenal congénita • Síndrome de Kallman • Síndrome de Prader Willi • Síndrome de Bardet Biedl • Mutaciones en el gen receptor de los andrógenos • Enfermedad de Kennedy • Ataxia e hipogonadismo • Hemocromatosis juvenil • Mutaciones de las hormonas LH, FSH y de sus receptores
Testiculares	<ul style="list-style-type: none"> • Síndrome de Klinefelter • Síndrome XYY • Translocaciones o inversiones balanceadas de los cromosomas • Microdeleciones del cromosoma Y • Síndrome de Noonan • Distrofia miotónica • Defectos del gen SRY • Síndrome del varón XX • Disgenesia gonadal mixta • Síndrome de los cilios inmóviles • Displasia de la vaina fibrosa
Postesticulares	<ul style="list-style-type: none"> • Fibrosis quística • Enfermedad poliquística renal autosómica • Mielodisplasia • Síndrome de Young • Déficit de la 5-alfa-reductasa • Síndrome de la persistencia de los conductos de Müller

(Brugh and Lipshultz, 2004).

Debido a que son múltiples las causas y a que son poco frecuentes, sólo se hará la descripción de las más comunes.

Causas pretesticulares

Anemia de células falciformes. En los pacientes con esta patología la infertilidad se debe a un aumento de

los depósitos de hierro en la hipófisis y los testículos, que producen microinfartos en esos órganos.

Hiperplasia suprarrenal congénita. En estos pacientes existen defectos hereditarios en las enzimas suprarrenales, las cuales son esenciales para la síntesis de glucocorticoides y andrógenos, por lo que producen altos niveles de testosterona adrenal, que inhiben la producción de FSH y LH. En algunos casos de pubertad precoz se observan genitales ambiguos, hipotróficos o criptorquidia.

Síndrome de Kallman. Es el hipogonadismo hipogonadotrópico idiopático y los pacientes presentan disminución de la LH, FSH y testosterona séricas, con niveles de prolactina normal. Se puede tratar con FSH y LH exógenas durante 12 a 18 meses con lo que, con frecuencia, se consiguen espermatozoides en el eyaculado (Bouloux et al., 2002).

Mutaciones en el gen receptor de los andrógenos. En estos pacientes, los receptores de la testosterona o sus derivados no existen o no funcionan, por lo que los andrógenos tienen un efecto escaso o nulo sobre los tejidos. Dependiendo de la gravedad del defecto, la concentración sérica de testosterona puede ser baja, normal o bastante alta, y la manifestación clínica puede ir desde un fenotipo de mujer con testículos hasta varones aparentemente normales pero estériles.

Se conocen más de 300 mutaciones diferentes en el gen receptor de los andrógenos situado en el cromosoma X y se ha señalado que hasta 40% de los varones con recuentos bajos o nulos de los espermatozoides, pueden tener cambios sutiles en el receptor de andrógeno, como causa subyacente de este déficit (Yon et al., 1994).

Enfermedad de Kennedy. Es un proceso neurodegenerativo no debilitante, que comienza a los 30 años de edad y produce calambres, atrofia muscular y testicular. Se debe a un cambio de longitud de una determinada región del gen del receptor androgénico, que provoca menos capacidad de fijación de los andrógenos. Los varones son inicialmente fértiles y luego el recuento espermático va declinando a medida que avanza la enfermedad (Greenland and Zajac, 2004).

Ataxia e hipogonadismo. Se inicia hacia los 20 años de edad, con manifestaciones cerebelosas como trastornos del lenguaje y de la marcha. El paciente tiene un aspecto enucoide con atrofia testicular y disminución de la libido. La alteración hipotálamo hipófisaria es la causa de infertilidad, posiblemente por atrofia o hipoplasia



de la sustancia cerebral. Debido a esto, el paciente presenta cifras bajas de FSH, LH y testosterona séricas. La hormonoterapia sustitutiva puede ser de utilidad.

Hemocromatosis juvenil. En estos pacientes, se produce una sobrecarga de hierro, que suele comenzar antes de los 30 años. Los motivos de consulta más frecuentes son: dolores abdominales, hipogonadismo hipogonadotrópico, arritmias e insuficiencia cardiaca. Se observan bajas cifras de FSH, LH y testosterona séricas.

Causas testiculares

Síndrome de Klinefelter (47, XXY). Es una de las causas genéticas más frecuentes de azoospermia y se aso-

cia a una tríada de síntomas: testículos duros y pequeños, azoospermia y ginecomastia. Es una anomalía numérica de los cromosomas, donde la mayoría de los varones son portadores de un cromosoma X adicional (47 XXY) y el 10% tienen un mosaico con combinación de los cromosomas XXY/XY.

Se ha asociado a estatura alta, inteligencia escasa, varices, diabetes, leucemia, mayores probabilidades de padecer tumores extragonadales de células germinales y de cáncer de mama (fig. 12-3). Suele haber bajos niveles séricos de testosterona con altos niveles de LH y FSH y la biopsia testicular muestra esclerosis e hialinización.

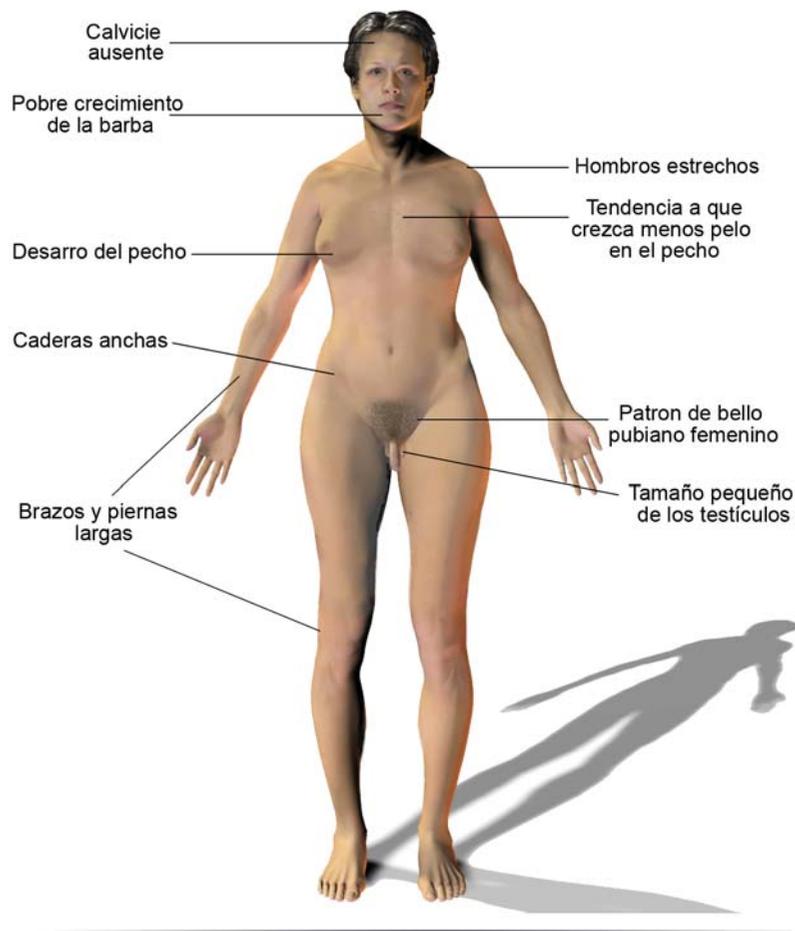


Figura 12-3.
Síndrome de Klinefelter.

Estos hombres pueden lograr la paternidad porque entre el 75% y 100% de los espermatozoides maduros de los pacientes 47 XXY albergan una dotación cromosómica sexual haploide normal. En vista de que estos casos presentan un deterioro progresivo de la espermatogénesis a medida que avanza la edad, cuando se hace un diagnóstico precoz en hombres jóvenes,

se puede congelar el semen de manera preventiva (Lanfranco et al., 2004).

Síndrome XYY. Es otra anomalía numérica de los cromosomas que puede producir infertilidad. A pesar de que antes se creía que todos los hombres con este síndrome eran de inteligencia escasa, comportamien-



to agresivo y antisociales, se ha observado que con el adecuado manejo psicológico, estas personas pueden llevar una vida social totalmente normal (Geerts et al., 2003). Estos pacientes pueden presentar niveles elevados de FSH, con niveles normales de LH y testosterona, así como oligospermia severa o azoospermia. En la biopsia testicular, se puede evidenciar detención de la maduración espermática o síndrome de solo células de Sertoli.

Microdeleciones del cromosoma Y. En el capítulo 1, se hace un análisis completo de las implicaciones de estas alteraciones genéticas en la infertilidad masculina.

Distrofia miotónica. Es un trastorno genético autosómico dominante, que constituye la causa más frecuente de distrofia muscular del adulto y, entre otras cosas, produce hipogonadismo. El 65% de los pacientes tienen atrofia testicular evidente; sin embargo, 66% logran el embarazo por vía natural. Estos pacientes tienen valores de FSH, LH y testosterona séricas normales, pero en la biopsia testicular, se observan lesiones importantes de los túbulos seminíferos (Vazquez et al., 1990).

Síndrome de los cilios inmóviles. Hay un grupo de enfermedades heterogéneas, en las que existe una alteración o ausencia de la movilidad ciliar o flagelar. Las manifestaciones clínicas son: tos persistente, infecciones de los senos paranasales, poliposis nasal, bronquiectasia e infertilidad.

El síndrome de Kartagener, una forma especial de esta enfermedad, comprende la tríada clínica de *situs inversus* con dextrocardia, bronquiectasia y sinusitis crónica. Los síndromes de los cilios inmóviles se caracterizan por la presencia de axones celulares anormales, tanto de los cilios como de la cola de los espermatozoides. La sospecha clínica de este proceso se confirma al examinar los espermatozoides al microscopio electrónico y descubrir las alteraciones de los brazos flagelares de dineína o de los microtúbulos (Chemes, 2000).

Postesticulares

Son procesos hereditarios de carácter poligénico o multifactorial, que afectan el epidídimo, el conducto deferente, la vesícula seminal y los conductos eyaculadores. Los más frecuentes son los siguientes:

Fibrosis quística. Las manifestaciones clínicas consisten en obstrucción e infección crónica de los pulmones, insuficiencia pancreática exocrina, íleo meconial neonatal e infertilidad masculina. Más del 95% de los hombres tienen alteraciones de las estructuras de los

conductos de Wolf que se manifiestan, principalmente, por ausencia bilateral congénita de los conductos deferentes. También pueden faltar o estar alterados el cuerpo y la cola del epidídimo, las vesículas seminales o los conductos eyaculadores. La espermatogénesis es normal en el 90% de los varones.

Se considera que la ausencia bilateral congénita de los conductos deferentes es una forma atípica de fibrosis quística y en estos pacientes se recomiendan las pruebas de los cloruros en el sudor y estudio de alteraciones pulmonares porque pueden tener tos crónica, sinusitis y pólipos nasales (Meng et al., 2001).

Enfermedad poliquistica renal autosómica dominante. Se caracteriza por que los pacientes presentan múltiples quistes en riñones, hígado, páncreas y bazo. En este caso, la infertilidad puede ser la primera manifestación de la enfermedad y se debe a la presencia de múltiples quistes en el epidídimo, vesículas seminales y conductos eyaculadores, que comprimen y obstruyen el sistema ductal (Okada et al., 1999).

Síndrome de Young. Se caracteriza por la tríada clínica de azoospermia obstructiva, sinusitis crónica y bronquiectasia. La obstrucción epididimaria se debe al espesamiento de las secreciones y se suele localizar en la unión entre la cabeza y el cuerpo del epidídimo. En algunos individuos, la obstrucción del epidídimo puede ocurrir bastante después de la pubertad y permitir la reproducción (Wilton et al., 1991).

Déficit de la 5-alfa-reductasa. Es una forma de pseudohermafroditismo masculino y se debe a la falta de conversión de la testosterona en dihidrotestosterona, debido a la ausencia de una de las dos enzimas que componen la 5-alfa-reductasa. Los varones afectados tienen los testículos y las estructuras tubulares de los genitales internos normales, pero los genitales externos están virilizados de forma incompleta.

La infertilidad se debe a las alteraciones estructurales de los genitales externos y a que el semen es escaso y muy viscoso. Está descrita la espermatogénesis en los testículos descendidos, pero no se han publicado estudios sobre pacientes que sean naturalmente fértiles. La paternidad es posible utilizando las TRA (Katz et al., 1997).

Síndrome de la persistencia de los conductos de Müller. Consiste en una alteración de la diferenciación sexual masculina que provoca la persistencia anormal de las estructuras derivadas del conducto de Müller. Los varones afectados tienen genitales internos y externos



normales, pero también tienen útero y trompas de Falopio completamente desarrollados.

El proceso se manifiesta clínicamente por una hernia inguinal que alberga al útero y las trompas de Falopio o por una criptorquidia, que puede ser secundaria a la fijación de los testículos a las estructuras müllerianas y a la falta de su descenso normal. Cuando los testículos están situados en el escroto, los pacientes pueden ser fértiles.

EVALUACIÓN DEL HOMBRE INFÉRIL

Interrogatorio

Sólo se puede aplicar un tratamiento exitoso cuando se ha realizado un diagnóstico acertado; para ello, es fundamental un interrogatorio bien orientado, mediante el cual se determinen los antecedentes familiares, patológicos, laborales, hábitos psicobiológicos, sexuales, intervenciones quirúrgicas, traumatismos, contacto con sustancias tóxicas y medicación.

Los hábitos y momento del coito son importantes para lograr el embarazo en forma natural. Se debe explicar que el momento más oportuno es desde el día 5 antes de la ovulación hasta el momento en que ésta ocurre, y que los espermatozoides son viables durante 2 días en el moco y las criptas del cuello uterino (Behre et al., 2000).

Se debe interrogar sobre los antecedentes de episodios febriles prolongados, de exposición a quimioterapia antineoplásica, radiaciones u hormonoterapia durante la infancia porque estos factores pueden lesionar el epitelio germinal y producir defectos en la espermatogénesis. La falta de descenso de los testículos, independientemente de la edad en la que se realice la orquidopexia, afecta enormemente la fertilidad; también se ha señalado que la orquitis, durante la pubertad, puede afectar ambos testículos y producir infertilidad en un 13% de los casos (Freeman, 1979). Otros antecedentes importantes son los de torsión testicular, hernioplastia inguinal, cirugías del cuello vesical, epispadia y extrofia del cuello vesical.

Se debe evaluar si existen factores laborales que puedan alterar la fertilidad masculina, como temperatura elevada del medio ambiente o con elevación en la zona genital, porque el calor tiene las mismas consecuencias inhibitorias sobre la maduración de los espermatozoides de primer orden, que las observadas en el varicocele y la criptorquidia (Levine, 1984). Los ruidos y las vibraciones de todo el cuerpo provocan estrés y liberación de las hormonas de las glándulas

suprarrenales, que pueden alterar el funcionamiento hormonal. También se ha observado que los varones expuestos a vibraciones mecánicas, como los choferes de moto o taxis, sufren deterioro de la calidad de los espermatozoides (Figa-Talamanca et al., 1996).

Otros agentes ambientales que pueden alterar la calidad espermática son: radiaciones ionizantes, campos electromagnéticos, metales pesados, disolventes orgánicos presentes en pinturas y tintas de impresión, bencenos y estrógenos sintéticos como los plaguicidas. El tabaco, la cafeína, la nicotina, el alcohol y la marihuana están considerados como agentes que pueden producir alteraciones en la calidad espermática (ver cap. 7).

Exámenes complementarios generales

Se debe indicar un perfil general de laboratorio que incluya: hematología completa, velocidad de sedimentación globular (VSG), BUN, creatinina, ácido úrico, colesterol total, colesterol HDL y LDL, triglicéridos, glicemia, bilirrubina total, fosfatasa alcalina, transaminasas, VDRL, orina y heces. También se realiza pesquisa de infecciones de transmisión sexual (ITS), como virus de inmunodeficiencia humana (HIV), antígeno de superficie de la hepatitis B (HBsAg), virus de la hepatitis C (HCV) y VDRL. Igualmente se determina el grupo sanguíneo y Rh.

Examen físico

El examen físico debe ser completo y minucioso, no se debe centrar solamente en el área genital porque, en algunos casos, la infertilidad puede ser el síntoma de un proceso patológico grave pero insospechado como, por ejemplo, un tumor cerebral (Kolettis and Sabenagh, 2001). Se deben buscar signos de déficit androgénico, como la falta de suficiente virilización, distribución femenina del vello pubiano y ginecomastia; así como también defectos del campo visual, historia de cefaleas frecuentes o galactorrea, que pueden ser signos de un tumor de hipófisis.

Al examinar el área genital, se debe evaluar si el pene tiene incurvaciones y la ubicación del meato uretral. En el escroto y la región inguinal, se deben buscar cicatrices de operaciones anteriores y, con el paciente en posición de pie, palpar los testículos para precisar tamaño y consistencia. Las dimensiones normales en un adulto son de 4,6 cm de largo por 2,6 de ancho, y el volumen entre 18 y 20 cc. Para esta medición es recomendable el uso de un orquidómetro o un calibrador, que proveen medidas exactas. Unos testículos pequeños hacen sospechar el deterioro de la



espermatogénesis porque 85% del volumen testicular está constituido por los túbulos seminíferos que es donde se producen los espermatozoides (Chipkevitch et al., 1996).

Hay que palpar el epidídimo y los conductos deferentes para evaluar su integridad y consistencia, así como también los cordones espermáticos en busca de varicocele. Lo ideal es realizar este examen en reposo y luego con la maniobra de Valsalva. Se recomienda realizar siempre el tacto rectal para palpar la próstata, la cual puede ser pequeña, en los casos de pacientes con déficit androgénico, o aumentada de tamaño y dolorosa, en los casos de prostatitis. Otros hallazgos son la presencia de quistes en la línea media o la induración de las vesículas seminales.

Evaluación endocrina

Cuando se encuentran alteraciones en el espermograma o los hallazgos del examen físico así lo sugieran, se deben realizar determinaciones séricas de FSH, LH, testosterona, prolactina y estradiol. Se ha señalado que 20% de los hombres estériles presentan alteraciones endocrinas que, de acuerdo a los resultados de los exámenes hormonales, se pueden clasificar en los cuatro grupos siguientes (Veldhuis, 1997):

Insuficiencia testicular. Sus causas suelen ser el síndrome de Klinefelter (47, XXY), la criptorquidia, el antecedente de una exposición a radioterapia o quimioterapia. Ciertas sustancias, como el alcohol y la marihuana, pueden impedir la síntesis de testosterona y aumentar la cantidad de globulinas fijadoras de las hormonas sexuales.

En la insuficiencia testicular se encuentran niveles séricos de testosterona bajos y de FSH elevados, con prolactina normal. Los niveles séricos de LH están elevados en grado variable porque las células de Leydig son más resistentes a las lesiones que los túbulos seminíferos. Aunque una concentración de FSH tres veces superior a lo normal es un dato casi patognómico de insuficiencia testicular primaria, la prueba definitiva es la biopsia testicular.

Hipogonadismo hipogonadotrópico. Sus causas habituales son el síndrome de Kallman, los tumores y traumatismos hipofisarios y el uso de esteroides anabólicos. Se observan niveles séricos bajos de testosterona, FSH y LH, con niveles variables de prolactina. Las pruebas dinámicas con GnRH sirven para diferenciar un origen hipotálamico de uno hipofisario. El pronóstico es bueno y es con frecuencia se recupera la

espermatogénesis mediante el tratamiento sustitutivo con HCG y FSH (Cunnigham and Lipshultz, 1986).

Hiperprolactinemia. Se trata de un hipogonadismo hipogonadotrópico debido a una secreción excesiva de prolactina y la causa más frecuente es el adenoma secretor de prolactina. El diagnóstico se hace mediante estudios de imagenología de silla turca y el tratamiento médico da buenos resultados.

Resistencia a los andrógenos. Es una patología poco frecuente, causada por anomalías en los receptores de los andrógenos o en las enzimas responsables de su conversión en los tejidos periféricos. El diagnóstico se sospecha cuando se detecta un aumento en los niveles séricos de testosterona, sin uno similar en los valores de LH.

La causa más frecuente es la deleción del cromosoma Y, en el gen de la azoospermia (DAZ). El diagnóstico se hace mediante la toma de muestras para cultivos de los fibroblastos cutáneos de la región genital y midiendo el funcionamiento de los receptores de andrógenos (Foresta et al., 1999).

Otras pruebas endocrinas

El hipotiroidismo y la hiperplasia suprarrenal congénita son dos causas poco frecuentes de infertilidad masculina, cuyo pronóstico es bueno si se tratan adecuadamente. A pesar de que el tratamiento es capaz de contrarrestar los efectos nocivos sobre la espermatogénesis, el estudio de la función tiroidea no se recomienda de rutina en todos los hombres infértiles, debido a la baja incidencia de infertilidad inducida por alteraciones de tiroides.

La hiperplasia suprarrenal congénita se debe a alguno de los numerosos defectos de las enzimas que intervienen en la síntesis de cortisol. El más frecuente es el déficit de la 21-hidroxilasa, que hace que las glándulas suprarrenales produzcan cantidades excesivas de andrógenos que inhiben el desarrollo testicular. La manifestación clínica clásica es la pubertad precoz y la espermatogénesis se puede recuperar administrando corticosteroides.

Pruebas genéticas

Las principales indicaciones para realizar un estudio genético en pacientes con alteraciones espermáticas son las siguientes:

- Concentración de espermatozoides inferior a los 5 millones por cc.



- Azoospermia sin obstrucción.
- Antecedentes personales o familiares de alteraciones cromosómicas.
- Características clínicas que hagan sospechar una enfermedad genética.

Las pruebas usadas en la actualidad son el cariotipo, la pesquisa de microdeleciones del cromosoma Y y fibrosis quística.

Análisis del semen

Este estudio, conocido como espermograma, espermograma o espermiograma, se hace con la finalidad de medir una serie de parámetros tanto del líquido seminal como de los espermatozoides.

Se suele hacer en los días de la menstruación, porque usualmente en esa fecha la pareja guarda los 3-5 días de abstinencia que son recomendables previos al estudio, aunque se puede hacer en cualquier momento. Valores por debajo de los mostrados en la tabla 12-3 son indicativos de infertilidad.

Tabla 12-3.
Valores normales del espermograma.

Volumen	> 2 cc
Concentración	> 20 x 10 ⁶ /cc
Motilidad	> 50%
Normalidad	> 30%
pH	7,2 a 8,0
Leucocitos	< 1 x 10 ⁶ /cc

(WHO, 1992).

Las características que se evalúan en un espermograma son las siguientes:

Volumen. El volumen del líquido eyaculado puede variar dependiendo del período de abstinencia y del grado de excitación sexual. Un volumen escaso o una aspermia, que es la ausencia total de eyaculado, se puede deber a un derrame de semen durante la toma de la muestra, obstrucción de los conductos eyaculadores, agenesia de las vesículas seminales, déficit de andrógenos o eyaculación retrógrada.

La obstrucción completa de los conductos eyaculadores se puede descartar si el semen contiene fructosa

o realizando un eco transrectal con aspiración de las vesículas seminales. Cuando el volumen del eyaculado es inferior a 1 cc o en los casos de aspermia, se debe obtener una muestra de orina después de la eyaculación, con el fin de descartar una eyaculación retrógrada. El diagnóstico se confirma si se encuentran más de 5 a 10 espermatozoides por campo en la orina examinada.

Contaje. Si la concentración de espermatozoides es mayor de 20 millones por ml, se considera que el paciente tiene una normospermia. El término oligospermia implica una concentración de espermatozoides menor de 20 millones por ml. La azoospermia consiste en la ausencia total de espermatozoides y aparece en 8% de los pacientes que consultan por infertilidad.

Una vez que se hace el diagnóstico de azoospermia, se debe determinar si es obstructiva o no. Cuando hay obstrucción, el paciente tiene los testículos de tamaño normal y no presenta signos de endocrinopatía.

En los casos de azoospermia no obstructiva los testículos son pequeños o blandos, la FSH está elevada y la biopsia testicular revela una detención de la maduración, hipoespermatogénesis severa o aplasia de las células germinales.

Apariencia. Puede aparecer menos opaco si la concentración de espermatozoides es baja, también se puede observar de color pardo o marrón si tiene hematíes, en estos casos se considera que hay hemospermia.

Consistencia o viscosidad. No se conoce la causa por la que en algunos pacientes se observa una consistencia aumentada o la presencia de bridas mucosas, aunque puede ser un signo de infección. La importancia de este hallazgo es que el médico debe saber que esta alteración puede interferir la medición de otros indicadores como la concentración y la motilidad de los espermatozoides; por tanto, cuando hay alteraciones de ambos indicadores es necesario repetir el espermograma antes de sacar conclusiones.

Acidez. El pH del semen varía normalmente en un rango muy estrecho entre 7,2 y 8,0. Un pH mayor de 7,8 se puede considerar como signo de infección seminal, mientras que un pH menor de 7,2 se observa cuando hay un déficit de la función de las vesículas seminales.

Aglutinación. La aglutinación de los espermatozoides es un fenómeno normal, siempre que no afecte más del 10% de los espermatozoides del eyaculado. Cuando la aglutinación es mayor, se debe sospechar trastornos inmunológicos o infecciosos (ver cap. 13).



Morfología. Más del 30% de los espermatozoides deben ser normales; se considera teratospermia cuando la normalidad es menor que este porcentaje. La relación de la morfología espermática con la fertilización es de difícil interpretación porque en un mismo eyaculado se presenta una gran variabilidad y en los espermatozoides anormales se observan múltiples defectos. La teratospermia se puede observar en un gran número de trastornos, como varicocele, infección, estrés y la exposición a agentes externos nocivos (Padrón, 1990).

Motilidad. En un espermatograma normal la motilidad total debe ser mayor de 50%. Se considera que hay astenospermia cuando menos de 50% de los espermatozoides tienen progresión lineal o menos del 25% tienen progresión rápida. La astenospermia aislada, especialmente si es severa, se ve en casos de infertilidad inmunitaria, infección, obstrucción parcial de los conductos genitales, varicocele o defectos ultraestructurales del mecanismo de la motilidad de los espermatozoides.

Leucocitos. Se considera que el paciente tiene leucocitospermia cuando hay más de 1×10^6 leucocitos por ml en una muestra de semen; aunque en estudios recientes, cifras más bajas pueden aumentar el estrés oxidativo seminal y entorpecer la función y motilidad de los espermatozoides. En estos pacientes se debe practicar un espermocultivo con antibiograma y dar tratamiento específico. En el caso de que resulte negativo, se pueden usar antiinflamatorios no esteroideos e indicarles que tengan eyaculaciones frecuentes. Si no hay mejoría, se puede realizar una inseminación intrauterina con lavado espermático, con lo cual se eliminan los leucocitos (Spitz et al., 2000).

TRATAMIENTO MÉDICO DE LA INFERTILIDAD

El tratamiento se basa en la identificación de las causas reversibles y la administración de fármacos adecuados para lograr el embarazo. A pesar de los avances en los métodos diagnósticos, en el 25% de los hombres estériles no se encuentra ninguna causa, por lo que el tratamiento es inespecífico (Greenberg et al., 1978). La mayoría de los desequilibrios hormonales se diagnostican y se tratan fácilmente; sin embargo, la conducta terapéutica de los varones con infertilidad idiopática sigue siendo difícil.

Tratamientos específicos

Hipogonadismo hipogonadotrópico. La gonadotropina coriónica humana (HCG) administrada por vía IM,

en dosis de 2.000 UI, 3 veces por semana, estimula la espermatogénesis en la mayoría de los pacientes; sin embargo, para que se normalice del todo, suele ser preciso añadir hormona foliculoestimulante (FSH), 3 meses después de iniciada la HCG, en dosis de 37,5 a 75 UI, vía SC, 3 veces por semana (Gilbaugh and Lipshults, 1994).

Para verificar la efectividad del tratamiento, se evalúan los niveles séricos de testosterona y se realizan espermogramas seriados. Cuando se logran parámetros adecuados se puede interrumpir la FSH, debido a que la espermatogénesis se mantiene sólo con HCG. Otra opción terapéutica es la administración subcutánea de hormona liberadora de las gonadotropinas (GnRH), con bomba de infusión, siempre y cuando se cuente con una hipófisis indemne.

Déficit exclusivo de la hormona luteinizante. La falta aislada de LH se observa con poca frecuencia en pacientes con FSH normal, se conoce con el nombre del eunuco fértil y el tratamiento es con administración de HCG, que produce aumento de la testosterona sérica e intratesticular.

Déficit aislado de FSH. Este raro proceso se caracteriza por virilización con niveles séricos de LH y testosterona normales. El déficit de FSH produce oligospermia o azoospermia y el tratamiento se basa en la administración de FSH urinaria o recombinante.

Hipotiroidismo. El hipotiroidismo es responsable del 0,6% de los casos de infertilidad, el diagnóstico es sencillo mediante pruebas serológicas y con la hormonoterapia sustitutiva se suele restablecer la fecundidad.

Hipersecreción de hormonas. El exceso de andrógenos se puede deber a su administración exógena, como se observa en algunos deportistas que utilizan esteroides anabolizantes. En estos pacientes se recupera la fertilidad suspendiendo la administración del medicamento. En los casos de hiperplasia suprarrenal congénita, el tratamiento es con glucocorticoides, con lo que disminuyen los niveles de la hormona adrenocorticotrópica (ACTH) y de andrógenos y se estimula la secreción de las gonadotropinas, la esteroidogénesis y la espermatogénesis.

También se puede producir un exceso en la producción de andrógenos en ciertos tumores suprarrenales o testiculares; en este caso, el tratamiento consiste en suprimir el tumor primario, con lo que se puede restablecer la fertilidad (Augarten et al., 1991). Al igual que los andrógenos, el exceso de estrógenos séricos



también inhibe la espermatogénesis. En estos pacientes, las causas más frecuentes son tumores suprarrenales o testiculares, insuficiencia hepática y obesidad.

El exceso de prolactina puede producir trastornos de la erección e infertilidad porque esta hormona inhibe la liberación de la GnRH. Con frecuencia es idiopática, pero entre los posibles factores etiológicos se encuentran: adenoma hipofisario, hipotiroidismo, estrés, hepatopatías, fármacos como los antidepresivos tricíclicos, fenotiazidas y algunos hipotensores. Si se conoce la causa, el tratamiento es eliminar el fármaco o la patología; pero cuando es idiopática, se indica tratamiento con agonistas dopaminérgicos como la bromocriptina o la cabergolina.

Tratamientos inespecíficos

En más del 25% de los hombres infértiles no se encuentra ningún factor causal, por lo que se catalogan como infertilidad masculina idiopática. En estos pacientes se han usado los siguientes tratamientos empíricos:

Tratamiento de rebote con testosterona. La técnica consiste en inhibir la secreción de las gonadotropinas hipofisarias, administrando grandes dosis de testosterona por vía parenteral, lo cual provoca azoospermia. Luego se interrumpe el andrógeno para que, por efecto de rebote, reaparezca la espermatogénesis y se logre una concentración de espermatozoides mayor de la que existía previamente. La dosis es de 50 mg de propionato de testosterona, tres veces por semana, o 20 mg de enantato de testosterona, una vez por semana, por vía IM, durante 12 a 20 semanas, seguido de un espermatograma cada 6 meses (Sigman and Vance, 1977).

Antiestrógenos. Son los agentes más utilizados en el tratamiento médico de la infertilidad idiopática. Estos fármacos compiten con los estrógenos para unirse a los receptores situados en el hipotálamo y la hipófisis, con lo que se bloquea la acción inhibidora de los estrógenos y se favorece la secreción de GnRH, FSH y LH. La principal consecuencia de esto es que las células de Leydig se estimulan para producir más testosterona y que, en menor grado, se favorece la producción de espermatozoides.

El clomifeno es el más usado de los antiestrógenos sintéticos no esteroideos y se administra en dosis de 25 mg diarios por VO. También se ha usado el citrato de tamoxifeno, en dosis de 10 a 30 mg diarios por vía oral. Los antiestrógenos son medicamentos económicos e inoocuos, pero su eficacia es dudosa y existe controversia sobre su utilidad en la infertilidad idiopática

masculina. Los pacientes con niveles elevados de FSH en condiciones basales, los que tienen oligoastenoteratospermia severa o azoospermia y los pacientes con resultados francamente anormales de la biopsia testicular, es poco probable que mejoren con los antiestrógenos (Paulson, 1977).

Inhibidores de la aromataasa. Ésta es una enzima del citocromo P-450 que se encuentra en el testículo, la piel, el hígado y el tejido adiposo, y que convierte la testosterona en estradiol y a la androstenodiona en estrona. El empleo de inhibidores de la aromataasa en la infertilidad idiopática se basa en la hipótesis de que una mayor producción de estrógenos, o una alteración del cociente testosterona/estrógeno, afecta negativamente la espermatogénesis a través de un descenso de la producción de FSH y LH, por toxicidad directa sobre el epitelio germinal o por una inhibición directa de la biosíntesis de la testosterona.

Esos medicamentos pueden ser esteroides, como testolactona, o no esteroides, como anastrozol, letrozol y exemestano. La dosis es de 1 g diario, por VO, por 6 meses (Inkster et al., 1995).

Calicreínas. Los componentes de los sistemas calicreínas-cininas se encuentran en las secreciones del aparato reproductor de la mujer y del varón y se cree que estimulan la motilidad de los espermatozoides y la espermatogénesis. Otros mecanismos de acción, que se han propuesto, son el aumento del metabolismo de los espermatozoides, el aumento del riego sanguíneo de los testículos, la estimulación de la función de las células de Sertoli y el refuerzo de la actividad secretora de las glándulas sexuales accesorias. Se suelen administrar en dosis de 600 UI diarias, por VO, y tiene pocos efectos secundarios (Gilbaugh and Lipshults, 1994).

Carnitina. Se cree que participa íntimamente en la producción de energía y en la motilidad de los espermatozoides, por eso se ha señalado la conveniencia de administrar complementos de carnitina para tratar la infertilidad idiopática del varón. La dosis es de 1 a 4 g diarios, por VO, durante 4 meses. Se han utilizado otros productos como la vitamina C, en dosis de 1 g diario, vitamina E en dosis de 400 mg diarios, vitamina A, bromocriptina, pentoxifilina y zinc.

RECUPERACIÓN ESPERMÁTICA EN PACIENTES AZOOSPÉRMICOS

Antiguamente, la única opción que tenía un individuo azoospermico de ser padre era la inseminación con semen de donante o la adopción. Sin embargo, con



el desarrollo de nuevas técnicas de micromanipulación de gametos para la fertilización in vitro con transferencia de embriones (FIV-TE) mediante la inyección intracitoplasmática de espermatozoides (ICSI) se ha logrado el embarazo con un solo espermatozoide.

Las técnicas de recuperación espermática (TRE) se usan, principalmente, en pacientes con azoospermia obstructiva, que puede ser de origen genético o adquirido. La etiología congénita más conocida es la ausencia bilateral de vasos deferentes, que ocurre en 1,4% de los pacientes azoospermicos y se asocia con mutaciones en el gen responsable de la fibrosis quística.

La causas etiológicas adquiridas pueden ser infecciosas, traumáticas o por vasectomía (ASRM, 2004).

A pesar de que los pacientes con azoospermia no obstructiva frecuentemente tienen anormalidades histológicas testiculares, como arresto en la maduración o síndrome de sólo células de Sertoli, se han encontrado focos de espermatogénesis con espermatozoides maduros en muestras de biopsia de testículos y se ha logrado el embarazo con ICSI (Kahraman et al., 1996).

Los objetivos principales de las TRE son: obtener la mejor calidad posible de espermatozoides, recuperar el adecuado número de espermatozoides para usarlos tanto en fresco como para congelarlos y disminuir, en lo posible, los daños en el sistema reproductor. En la tabla 12-4 se señalan las principales TRE usadas en la actualidad, tanto en testículo como en epidídimo.

Tabla 12-4.
Técnicas para recuperación de espermatozoides.

Técnica	Epidídimo	Testículo
Biopsia abierta	Aspiración espermática MESA	Biopsia testicular abierta
Percutánea	Aspiración espermática percutánea PESA MESA	Biopsia testicular percutánea FNA TESA

(ASRM, 2004)

MESA: Aspiración espermática microquirúrgica del epidídimo.

PESA: Aspiración espermática percutánea del epidídimo.

TESA: Aspiración espermática percutánea del testículo.

FNA: Aspiración con aguja fina.

Se ha señalado que los resultados de la ICSI no son influenciados por el origen de los espermatozoides (epidídimo o testículo) o por la técnica de recuperación espermática. Tampoco se han encontrado diferencias cuando se usan para la microinyección espermatozoides frescos o criopreservados (Gil Salom, 2004).

Aspiración espermática microquirúrgica del epidídimo (MESA)

En la MESA se usa el microscopio quirúrgico, con el objeto de identificar e individualizar cada epidídimo y disminuir la posibilidad de trauma.

Se realizan múltiples micropunciones, hasta obtener la adecuada cantidad de espermatozoides y luego se realiza la cauterización de los sitios de punción.

Aspiración espermática percutánea del epidídimo (PESA)

Con esta técnica, se realiza la aspiración espermática sin heridas quirúrgicas en los escrotos. Tiene la ventaja de que se puede repetir con facilidad, a bajo costo, no requiere de microscopio operatorio y se puede hacer con anestesia local o con sedación.

Una vez que se coloca la anestesia, el epidídimo se toma entre los dedos índice y pulgar (fig. 12-4) y, en su cola se introduce una aguja con mariposa que se conecta a una inyectora de 20 cc; se extrae el líquido con suavidad y se repite el procedimiento hasta obtener la adecuada cantidad de espermatozoides. En caso de no obtenerlos, se debe realizar una MESA o una biopsia testicular.

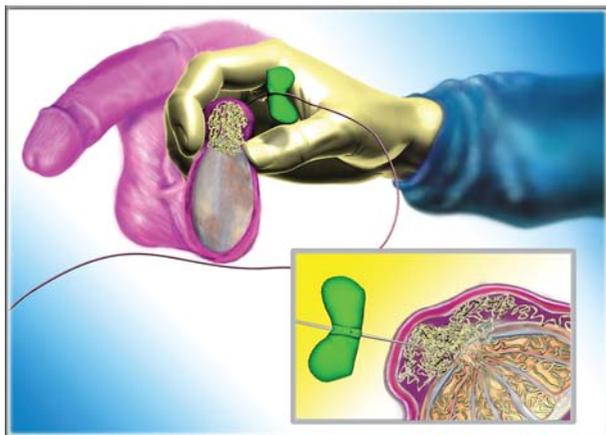


Figura 12-4.
Técnica del PESA.

Aspiración con aguja fina (FNA)

Esta técnica se puede realizar con agujas e inyectoras normales o con un instrumento especial que crea presión negativa. Se fija el testículo entre los dedos índice y pulgar de una mano y con la otra se introduce la aguja a lo largo de todo el testículo. La aguja es redireccionada e introducida de nuevo muy suavemente para evitar la lesión del tejido testicular; esto se repite hasta obtener la adecuada cantidad de material (fig. 12-5).

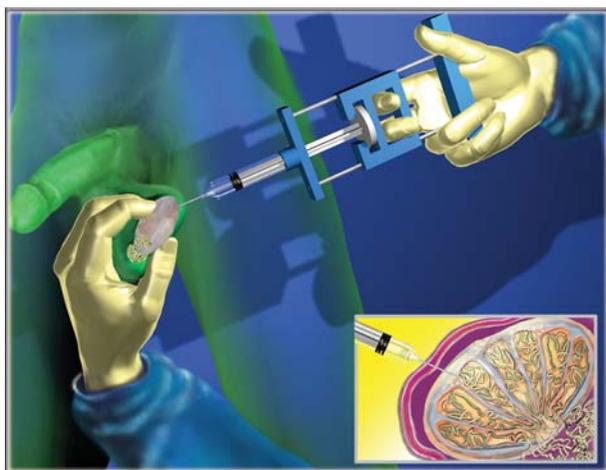


Figura 12-5.
Técnica de la FNA.

Biopsia testicular abierta

Se realiza en un ambiente quirúrgico y se obtiene material directamente del testículo. Tiene el inconveniente de que se pueden lesionar los vasos sanguíneos y generar áreas de necrosis testicular, así como mayor posibilidad de hematomas. La principal ventaja es que se obtiene mayor cantidad de espermatozoides.

Aspiración espermática percutánea del testículo (TESA)

En esta técnica se usa una aguja para biopsia número 14, con poca profundidad, para evitar la lesión del tejido. Se realiza bloqueo anestésico del cordón espermático, con lo que se pueden realizar múltiples biopsias por un solo agujero de entrada.

REPRODUCCIÓN PÓSTUMA

La posibilidad de utilizar espermatozoides congelados y las TRA permiten que una mujer conciba el hijo de un hombre que haya fallecido. Con los embriones congelados existe la posibilidad de que nazcan niños después de la muerte de su padre, de su madre o de ambos. La reproducción a título póstumo puede ser deseada y solicitada por diversas razones.

Estas situaciones se presentan sobre todo cuando los gametos o los embriones se guardan con la intención claramente planificada de conseguir la reproducción después de la muerte, como cuando un miembro de la pareja padece una enfermedad mortal. Con frecuencia, los gametos y los embriones se guardan sin instrucciones específicas relativas a su empleo después de la muerte de los donantes. Otra situación, cada vez más frecuente, es la petición urgente por parte de la esposa de recuperar el semen de un hombre que ha sido víctima de una muerte brusca.

Entre las técnicas usadas para la recuperación espermática post mortem se han señalado: extracción testicular, epididimaria y de los conductos deferentes, irrigación del conducto deferente, estimulación vibratoria o manual y electroeyaculación. La elección del método depende de la situación clínica y de la experiencia del médico.

Se desconoce el tiempo que los espermatozoides pueden sobrevivir después de la muerte; sin embargo, algunos han señalado que el límite es de 24 horas. Existen una serie de implicaciones legales, morales y éticas que el médico debe sopesar antes de tomar la decisión de participar en una recuperación póstuma (Kerr et al., 1997).

RESUMEN

Entre las causas de infertilidad masculina se encuentran los hábitos sexuales inadecuados, estrés, procesos obstructivos de las vías espermáticas, fallas genéticas, procesos infecciosos, secuelas de tra-



tamientos médicos como la radio y quimioterapia, presencia de varicocele, déficit hormonal, factores ambientales, etc. Sin embargo, en más de la mitad de los casos la causa es desconocida y se conoce como infertilidad idiopática.

El estudio del hombre infértil debe ser detallado y sistemático, con el fin de llegar a un diagnóstico preciso que permita un tratamiento exitoso. Es fundamental la historia clínica, donde se realice un interrogatorio orientado y completo de los diferentes antecedentes relacionados con la fertilidad; así mismo, el examen físico no sólo se debe concentrar en el área genital sino que debe ser integral.

El espermograma es el principal examen en todo estudio de infertilidad masculina, de acuerdo a su resultado se decidirá practicar otros estudios más sofisticados y costosos como los siguientes:

- Imagenología: eco Doppler testicular, resonancia magnética nuclear del cerebro.
- Perfil hormonal: niveles séricos de FSH, LH, testosterona, estradiol y prolactina.
- Estudio genético: cariotipo, microdeleciones del cromosoma Y y estudio molecular; y exámenes especiales del semen.

En la actualidad se cuenta con una gama muy variada de procedimientos terapéuticos que permiten lograr el embarazo en parejas infértiles. El varicocele es una causa frecuente y fácilmente corregible. Con este tratamiento el espermograma se normaliza en un 60% a 80% de los casos, y entre 20% y 60% de las parejas logran el embarazo de forma natural. El tratamiento de elección es la cura por vía sublingual, utilizando microcirugía, la cual se realiza en forma ambulatoria, con menos dolor y molestias postoperatorias, y también produce mejores resultados y menos complicaciones que las otras técnicas tradicionales.

Existen tratamientos médicos con diferentes hormonas para quienes presentan déficit hormonal, y otros tratamientos inespecíficos con el fin de mejorar la calidad del semen. Gracias a las TRA, hoy en día es posible conseguir el embarazo en individuos que antes tenían que recurrir a la inseminación con donante o la adopción.

También se puede lograr la reproducción póstuma, utilizando el semen congelado de un varón ya

fallecido, lo que presenta una serie de controversias éticas y legales. También se han obtenido espermatozoides de pacientes azoospermicos para lograr el embarazo.

REFERENCIAS

- AMERICAN SOCIETY FOR REPRODUCTIVE MEDICINE (2004). New techniques for sperm acquisition on obstructive azoospermia. *ASRM Practice Committee Report*. (82):S186-193 (Suppl 1).
- AMERICAN UROLOGICAL ASSOCIATION (2001). *Report on Varicocele and Infertility*. Alabama: AUA Practice Committee Report.
- ANGUIANO A, OATES R, AMOS J, DEAN M, GERRARD B, STEWART C, MAHER T, WHITE M, MILUNSKY A (1992). Congenital bilateral absence of the vas deferens. A primarily genital form of cystic fibrosis. *JAMA*; 267(13):1794-1797.
- ATIKEN R (1999). The Amoroso Lecture. The human spermatozoon—a cell in crisis? *J Reprod Fertil*; 115:1-7.
- AUGARTEN A, WEISSENBERG R, PARIENTE C, SACK J (1991). Reversible male infertility in late onset congenital adrenal hyperplasia. *J Endocrinol Invest*; 14:237-240.
- BECK E, SCHLEGEL P, GOLDSTEIN M (1992). Intraoperative varicocele anatomy: a macroscopic and microscopic study. *J Urol*; 148(4):1190-1194.
- BEHRE H, KUHLAG E, GASSNER C, SONNTAG B, SCHEM C, SCHNEIDER H, NIESCHLAG E (2000). Prediction of ovulation by urinary hormone measurements with the home use ClearPlan Fertility Monitor: comparison with transvaginal ultrasound scans and serum hormone measurements. *Hum Reprod*; 15(12):2478-2482.
- BOHLEN D, HUGONNET C, MILLS R, WEISE E, SCHMID H (2000). Five meters of H₂O: the pressure at the urinary bladder neck during human ejaculation. *Prostate*; 44(4):339-341.
- BOULOUX P, HU Y, MACCOLL G (2002). Recent advances in the pathogenesis of Kallmann's syndrome. *Prog Brain Res*; 141:79-83.
- BRUGH V 3rd, LIPSHULTZ L (2004). Male factor infertility: evaluation and management. *Med Clin North Am*; 88(2):367-385.
- CAYAN S, KADIOGLU A, ORHAN I, KANDIRALI E, TEFEKLI A, TELLALOGLU S (1999). The effect of microsurgical varicocelectomy on serum follicle stimulating hormone, testosterone and free testosterone levels in infertile men with varicocele. *BJU Int*; 84(9):1046-1049.
- CHEMES H (2000). Phenotypes of sperm pathology: genetic and acquired form infertile men. *J Androl*; 21(6):799-808.
- CHIPKEVITCH E, NISHIMURA R, TU D, GALEA-ROJAS M (1996). Clinical measurement of testicular volume in adolescents: comparison of the reliability of 5 methods. *J Urol*; 156:2050-2053.



- CONTI E, FASOLO P, SEBASTIANI G, LACQUANITI S, MANDRAS R, PUCETTI L, FASOLIS G (2005). Color Doppler sonography in the intratesticular varicocele. *Arch Ital Urol Androl*; 77(1):63-65.
- CUNNINGHAM G, LIPSHULTZ L (1986). Diseases of the testes and male sex organs (263-278). In: Kohler P (ed.). *Basic clinical endocrinology*. New York: John Wiley and sons.
- DAHL E, HERRICK J (1959). A vascular mechanism for maintaining testicular temperature by counter-current exchange. *Surg Gynecol Obstet*; 108(6):697-705.
- DUNSMUIR W, HOLMES S (1996). The aetiology and management of erectile, ejaculatory, and fertility problems in men with diabetes mellitus. *Diabet Med*; 13(8):700-708.
- FIGA-TALAMANCA I, CINI C, VARRICCHIO G, DONDERO F, GANDINI L, LENZI A, LOMBARDO F, ANGELUCCI L, DI GREZIA R, PATACCHIOLI F (2001). Effects of prolonged auto vehicle driving on male reproduction function: a study a mong taxi drivers. *Am J. Ind Med*; 30:750-758.
- FISCHER M, KHAMEL K, NAM R (2001). Patterns of use of alternative therapies in male infertility patients. *J Urol*; 165:1436-1438.
- FORESTA C, MORO E, GAROLLA A, ONISTO M, FERLIN A (1999). Y chromosome microdeletions in cryptorchidism and idiopathic infertility. *J Clin Endocrinol Metab*; 84:3660-3665.
- FREEMAN B (1979). Mumps virus (1001-1003). In: FREEMAN B (ed.). *Textbook of microbiology*. Philadelphia: WB Saunders.
- FRETZ P, SANDLOW J (2002). Varicocele: current concepts in pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Urol Clin North Am*; 29(4):921-937.
- GAT Y, ZUKERMAN Z, CHAKRABORTY J, GORNISH M (2005). Varicocele, hypoxia and male infertility. Fluid Mechanics analysis of the impaired testicular venous drainage system. *Hum Reprod*; 20(9):2614-2619.
- GEBOES K, STEENO O, DE MOOR P (1975). Primary an ejaculation: diagnosis and therapy. *Fertil Steril*; 26(10):1018-1020.
- GEERTS M, STEYAERT J, FRYNS J (2003). The XYY syndrome: a follow-up study on 38 boys. *Genet Couns*; 14(3):267-279.
- GIL SALOM M (2004). [Spermatic recovery techniques for intracytoplasmic spermatozoid injection (ICSI) in male infertility]. *Arch Esp Urol*; 57(9):1035-1046.
- GILBAUGH J 3RD, LIPSHULTZ L (1994). Nonsurgical treatment of male infertility. *Urol Clin North Am*; 21(3):531-548.
- GILBERT B, WITKIN S, GOLDSTEIN M (1989). Correlation of sperm-bound immunoglobulins with impaired semen analysis in fertile men with varicoceles. *Fertil Steril*; 52(3):469-473.
- GOLDSTEIN M (1995). Varicocelelectomy: general considerations. In: GOLDSTEIN M (ed.). *Surgery of male infertility*. Philadelphia: WB Saunders.
- GREENBERG S, LIPSHULTZ L, WEIN A (1978). Experience with 425 subfertile male patients. *J Urol*; 119(4):507-510.
- GREENLAND K, ZAJAC J (2004). Kennedy's disease: pathogenesis and clinical approaches. *Intern Med J*; 34(5):279-286.
- GRIVEAU J, LE LANNOU D (1997). Reactive oxygen species and human spermatozoa: physiology and pathology. *Int J Androl*; 20(2):61-69.
- HENDRY W (1998). Disorders of ejaculation: congenital acquired and functional. *Br J Urol*; 82(3):331-341.
- INKSTER S, YUE W, BRODIE A (1995). Human testicular aromatase: immunocytochemical and biochemical studies. *J Endocrinol Metab*; 80(6):1941-1947.
- IWASAKI A, GAGNON C (1992). Formation of reactive oxygen species in spermatozoa of infertile patients. *Fertil Steril*; 57(2):409-416.
- KAHRAMAN S, OZGUR S, ALATAS C, AKSOY S, BALABAN B, EVRENKAYA T, NUHOGLU A, TASDEMIR M, BIBEROGLU K, SCHOYSMAN R, VANDERZWALMEN P, NIJS M (1996). Fertility with testicular sperm extraction an intracytoplasmic sperm injection in non-obstructive azoospermic men. *Human Reprod*; 11:756-760.
- KATZ M, KLIGMAN I, CAI L, ZHU Y, FRATIANNI C, ZERVOUDAKIS I, ROSENWAKS Z, IMPERATO-McGINLEY J (1997). Paternity by intrauterine insemination with sperm from a man with 5 alpha-reductase-2 deficiency. *N Engl J Med*; 336(14):994-997.
- KERR S, CAPLAN A, POLIN G, SMUGAR S, O'NEILL K, UROWITZ S (1997). Postmortem sperm procurement. *J Urol*; 157(6):2154-2158.
- KESSOPOULOU E, TOMLINSON M, BARRATT C, BOLTON A, COOKE I (1992). Origin of reactive oxygen species in human semen: spermatozoa or leucocytes? *J Reprod Fertil*; 94(2):463-470.
- KLAIBER E, BROVERMAN D, VOGEL W (1980). Increased incidence of testicular varicoceles in cigarette smokers. *Fertil Steril*; 34(1):64-65.
- KOLETTIS P, SABANEH E (2001). Significant medical pathology discovered during a male infertility evaluation. *J Urol*; 166(1):178-180.
- LAESOE L, SONKSEN J, BAGI P, BIERING-SORENSEN F, OHL D, MCGUIRE E, KRISTENSEN J (2003). Effects of ejaculation by penile vibratory stimulation on bladder capacity in men with spinal cord lesions. *J Urol*; 169(6):2216-2219.
- LANFRANCO F, KAMISCHKE A, ZITZMANN M, NIESCHLAG E (2004). Klinefelter's syndrome. *Lancet*; 364(9430):273-283.
- LENZI A, CULASSO F, GANDINI L, LOMBARDO F, DONDERO F (1993). Placebo-controlled, double-blind, cross-over trial of glutathione therapy in male infertility. *Hum Reprod*; 8(10):1657-1662.
- LEVINE R (1984). Male fertility in hot environment. *JAMA*; 252(23):3250-3251.



- MATTSON D, PETRIE M, SRIVASTAVA D, McDERMOTT M (1995). Multiple sclerosis: sexual dysfunction and its response to medications. *Arch Neurol*; 52(9):862-868.
- MELLINGER B (1995). Varicocelectomy. *Tech Urol*; 1(4):188-196.
- MENG M, BLACK L, CHA I, LJUNG B, PERA R, TUREK P (2001). Impaired spermatogenesis in men with congenital absence of the vas deferens. *Hum Reprod*; 16(3):529-533.
- MERINO RUIZ M, DE LEÓN CERVANTES M, GARCÍA FLORES R (1995). [Male sterility and its association with genital disease and environmental factors]. *Ginecol Obstet Mex*; 63:427-431.
- MIEUSSET R, BUJAN L (1995). Testicular heating and its possible contributions to male infertility: a review. *Int J Androl*; 18(4):169-184.
- NUDELL D, MONOSKI M, LIPSHULTZ L (2002). Common medications and drugs: how they affect male fertility. *Urol Clin North Am*; 29(4):965-973.
- OKADA H, FUJIOKA H, TATSUMI N, FUJISAWA M, GOHJI K, ARAKAWA S, KATO H, KOBAYASHI S, ISOJIMA S, KAMIDONO S (1999). Assisted reproduction for infertile patients with 9+0 immotile spermatozoa associated with autosomal dominant polycystic kidney disease. *Hum Reprod*; 14:110-113.
- PADRÓN R (1990). *Temas de reproducción masculina y diferenciación sexual*. La Habana: Editorial Científico-Técnica.
- PASQUALOTTO F, SHARMA R, POTTS J, NELSON D, THOMAS A, AGARWAL A (2000). Seminal oxidative stress in patients with chronic prostatitis. *Urology*; 55(6):881-885.
- PAULSON D (1977). Clomiphene citrate in the management of male hypofertility: predictors for treatment selection. *Fertil Steril*; 28:1226-1229.
- SANDLOW J, ZENNI M, EHLE J, DONOVAN J JR, SPARKS A (2002). Size of varicocele corresponds with pregnancy rates following surgical treatment: updated results. *Fertil Steril*; 74:S87.
- SARAN M, BECK SPEIER I, FELLERHOFF B (1999). Phagocytic killing of microorganisms by radical processes: consequences of the reaction of hydroxyl radicals with chloride yielding chlorine atoms. *Free Radic Biol Med*; 26(3-4):482-490.
- SCHIEVE L, PETERSON H, MEIKLE S, JENG G, DANIEL I, BURNETT N, WILCOX L (1999). An evaluation of the multiple birth risk associated with in vitro fertilization in the United States. *JAMA*; 282(19):1832-1838.
- SCHLEGEL P (1997). Is assisted reproduction the optimal treatment for varicocele associated male infertility? A cost effective analysis. *Urology*; 49:83-90.
- SHARMA R, PASQUALOTTO A, NELSON D, THOMAS A JR, AGARWAL A (2001). Relationship between seminal white blood cell counts and oxidative stress in men treated at and infertility clinic. *J Androl*; 22(4):575-583.
- SIGMAN M, VANCE M (1987). Medical treatment of idiopathic infertility. *Urol Clin North Am*; 14:459-469.
- SIGMAN M, HOWARDS SCHOONJANS F (1995). Varicocele indications for treatment. *Ant J Androl*; 18(2):67-71.
- SILVA P, LARSON K, VAN EVERY M, SILVA D (2000). Successful treatment of retrograde ejaculation with sperm recovered from bladder washings. A report of two cases. *J Reprod Med*; 45(11):957-960.
- SIMSEK F, TURKERI L, CEVIK I, BIRCAN K, AKDAS A (1998). Role of apoptosis in testicular tissue damage caused by varicocele. *Arch Esp Urol*; 51(9):947-950.
- SONKSEN J, OHL D, WEDEMEYER G (2001). Sphincteric events during penile vibratory ejaculation and electroejaculation in men with spinal cord injuries. *J Urol*; 165(2):426-429.
- SONKSEN J, BIERING-SORENSEN F, KRISTENSEN J (1994). Ejaculation induced by penile vibratory stimulation in men with spinal cord injuries. The importance of the vibratory amplitude. *Paraplegia*; 32(10):651-660.
- SPITZ A, KIM E, LIPSHULTZ L (2000). Contemporary approach to the male infertility evaluation. *Obstet Gynecol Clin North Am*; 27(3):487-516.
- SUOMINEN J, KILKKU P, TAINA E, PUNTALA P (1991). Successful treatment of infertility due to retrograde ejaculation by instillation of serum-containing medium into the bladder. A case report. *Int J Androl*; 14(2):87-90.
- TAUBER P, ZANEVELD L, PROPPING D, SCHUMACHER G (1975). Components of human split ejaculates. I. Spermatozoa, fructose, immunoglobulins, albumin, lactoferrin, transferrin and other plasma proteins. *J Reprod Fertil*; 43(2):249-267.
- VÁZQUEZ J, PINIES J, MARTUL P, DE LOS RÍOS A, GAZTAMBIDE S, BUSTURIA M (1990). Hypothalamic-pituitary-testicular function in 70 patients with myotonic dystrophy. *J Endocrinol Invest*; 13(5):375-379.
- VELDHUIS J (1997). Male hypothalamic-pituitary-gonadal axis (23-57). In: LIPSHULTZ L, HOWARDS S (eds.). *Infertility in the male*. St. Louis: Mosby-Year Book.
- WEINSTEIN M, MACHLEDER H (1990). Sexual function after high retroperitoneal lymphadenectomy with preservation of ejaculation. *J Urol*; 144(2):287-291.
- WHO (1992). *Laboratory manual for the examination of human semen and sperm-cervical mucus interaction*. Cambridge: Cambridge University.
- WILTON L, TEICHTAHL H, TEMPLE-SMITH P, JOHNSON J, SOUTHWICK G, BURGER H, DE KRETZER D (1991). Young's syndrome (obstructive azoospermia and chronic sinobronchial infection): a quantitative study of axonemal ultrastructure and function. *Fertil Steril*; 55(1):144-151.



WISHAHI M (1991). Detailed anatomy of the internal spermatic vein and the ovarian vein. Human cadaver study and operative spermatic venography: clinical aspects. *J Urol*; 145(4):780-784.

YAMAMOTO M, TSUJI Y, OHMURA M, HIBI H, MIYAKE K (1995). Comparison of artery-ligating and artery-preserving

varicocelectomy: effect on postoperative spermatogenesis. *Andrologia*; 27(1):37-40.

YONG E, NG S, ROY A (1994). Pregnancy after hormonal correction of severe spermatogenic defect due to mutation in androgen receptor gene. *Lancet*; 344(8925):826-827.

