

# Manual de **andrología**



**Coordinador**  
**Mario Brassesco**



© 2011 EdikaMed, S.L.

Josep Tarradellas, 52 - 08029 Barcelona  
[www.edikamed.com](http://www.edikamed.com)

ISBN: 978-84-7877--

Impreso por:

Depósito legal:

Quedan rigurosamente prohibidas, sin la autorización escrita de los titulares del Copyright, la reproducción (parcial o total), distribución, comunicación pública o transformación de esta obra, salvo excepción prevista por la ley. Dirijase a EdikaMed, S.L. ([www.edikamed.com](http://www.edikamed.com); 93 454 96 00) o a CEDRO (Centro Español de Derechos Reprográficos, [www.conlicencia.com](http://www.conlicencia.com); 91 702 19 70 / 93 272 04 45) si necesita fotocopiar o escanear fragmentos de esta obra.



# Índice

<b>Prólogo</b> .....	<b>V</b>
<b>Mario Brassesco</b> Director del Centro de Infertilidad y Reproducción Humana (CIRH) Coordinador del grupo de Andrología de la Sociedad Española de Fertilidad (SEF)	
<b>1. Introducción a la andrología</b> .....	<b>1</b>
<b>Simón Marina</b> Instituto de Reproducción CEFER Miembro fundador de ANACER	
<b>2. Seminograma</b> .....	<b>7</b>
<b>Lluís Bassas Arnau</b> Doctor de Medicina. Jefe de Laboratorio de Semiología y Embriología Fundación Puigvert (Barcelona)	
<b>3. Estudio hormonal</b> .....	<b>19</b>
<b>Josep Lluís Ballejà Lagarda</b> Consultor de la Unitat de Reproducció Humana Institut Clínic de Ginecologia, Obstetricia i Neonatologia Hospital Universitari Clinic (Barcelona)	
<b>4. Estudio genético</b> .....	<b>25</b>
<b>José M.ª Vendrell Sala</b> Unidad de Andrología. Servicio de Medicina de la Reproducción Departamento de Obstetricia, Ginecología y Reproducción Institut Universitari Dexeus (Barcelona) Universitat Autònoma de Barcelona	
<b>5. Estudios microbiológicos en andrología</b> .....	<b>31</b>
<b>Francisco Monzón Alebesque</b> Unidad de Andrología. Servicio de Urología Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa (Zaragoza)	

<b>6. Estudio de la función sexual</b> . . . . .	<b>37</b>
<b>Jordi Cortada i Robert</b> Director del Centre d' Infertilitat i Reproducció Humana de Lleida Policlínic de Lleida	
<b>7. Tratamiento de la infertilidad masculina</b> . . . . .	<b>49</b>
<b>Mario Brassesco</b> Director del Centro de Infertilidad y Reproducción Humana (CIRH) Coordinador del grupo de Andrología de la Sociedad Española de Fertilidad (SEF)	
<b>8. Tratamiento quirúrgico</b> . . . . .	<b>55</b>
<b>Ferrán García José</b> Jefe de la Unidad de Andrología Servicio de Reproducción. Instituto Marqués. Clínica CIMA (Barcelona)	





# Prólogo

**Mario Brassesco**

Director del Centro de Infertilidad y Reproducción Humana (CIRH)

Coordinador del grupo de Andrología de la Sociedad Española de Fertilidad (SEF)

Hasta principios de 1980, parecía claro que cuando una pareja deseaba tener hijos y no lo conseguía, debía hacerse una valoración de los dos miembros de la pareja.

No sólo se hacía un exhaustivo estudio de la mujer, sino que también se valoraba la importancia del hombre.

El objetivo era encontrar alguna patología que pudiera ser la causante de la menor calidad del semen y, por consiguiente, de la menor capacidad reproductiva del varón.

Se pusieron en marcha importantes estudios sobre la fisiología del testículo, del epidídimo y de las glándulas accesorias que sentaron las bases del estudio del varón infertil.

La irrupción de la fertilización *in vitro*, marcó para lo bueno y para lo malo, un antes y un después en la historia de la medicina reproductiva. Significó que muchas parejas, que hasta entonces no lograban una gestación (trompas obstruidas, fallos en la inseminación artificial, oligoastenozoospermias severas, etc.), pudieran lograrlo.

Por otro lado, dejó de estudiarse al hombre infértil, en sí, y paso a ser el semen de éste el objeto de estudio.

Más adelante, en algunos centros de reproducción asistida, conocían al hombre el día de

la fecundación *in vitro*. Mientras hubiera un espermatozoide, se podía fertilizar un óvulo y, por consiguiente, obtener embriones y conseguir embarazo. Sin embargo, el tiempo ha puesto las cosas en su lugar.

Fallos inexplicados y la irrupción de la genética reproductiva han hecho volver nuevamente la vista a la clínica, a intentar tener un diagnóstico y a poder instaurar tratamientos para poder mejorar los resultados, incluso de las técnicas de reproducción asistida.

Esta obra no pretende ser un tratado de andrología, los hay muy buenos, sino un libro imprescindible para que ginecólogos, biólogos, psicólogos y otros especialistas en reproducción humana puedan ampliar sus conocimientos sobre el diagnóstico y tratamiento del hombre infertil.

Esta guía no hubiera sido posible sin la aportación de nuestros maestros, José María Pomerol Serra, Simón Marina, José Egozcué, Francisco Morer Fargas y tantos otros que fundaron la Andrología Española y a los que debemos gran parte de esta obra.

Por último mostrar nuestro agradecimiento a laboratorios Angelini, que han apoyado y patrocinado este material.





# Introducción a la andrología

**Simón Marina**

Instituto de Reproducción CEFER  
Miembro fundador de ANACER

## Concepciones pre-científicas

La mayoría de los pueblos primitivos asociaban la relación sexual con la gestación y el nacimiento, pero desconocían el mecanismo del proceso. Aristóteles, hace unos 2500 años, creía que la reproducción se ocasionaba por un coagulo de sangre menstrual presente en el útero que era animado por un principio estimulante presente en el semen. Esta idea (teoría vitalista) perduró hasta 1650, cuando W. Harvey, tras numerosas observaciones en animales, concluyó que no era un coagulo sino el óvulo el que era vitalizado por el fluido seminal, el «aura seminalis». Renier de Graaf, que fue amigo de Leeuwenhoek, identificó erróneamente el folículo con el óvulo en 1694. A la teoría vitalista se opuso la teoría preformista (ovulista o espermatista), que defendía que el niño/a ya estaba preformado en el óvulo o en el espermatozoide (el homúnculo). Sólo tenía que crecer, pero no formarse.

La esterilidad matrimonial se intentaba solucionar con ritos como los de Pan o de Priapo: cohabitar ante el santo, rogativas para la fecundidad. En el rito de Priapo se transportaba en un carro un falo enorme tirado por jóvenes cantantes, llamados falóforos, y se lanzaban higos, símbolo de la vulva.

Se atribuían virtudes generativas a hojas de nogal y castaño, a la mandrágora (manzana del amor), a la sandía machacada con leche de lac-

*La reproducción es una lucha contra la muerte*

tante (papiro de Kahum, año 2160 antes de nuestra era), a comer criadillas, etc., etc.

## Hitos

**Anton Van Leeuwenhoek.** En un precioso pueblo holandés cerca de La Haya, Delft (conocido por el pintor Vermeer), un comerciante de paños, Leeuwenhoek, en el siglo XVII, se fabricaba microscopios monoculares para conocer la calidad textil. Hacia 1677 observó su semen y descubrió los espermatozoides, a los que denominó «animálculos». Fueron los primeros ojos humanos que vieron espermatozoides. Sus observaciones y trabajos los envió a la Royal Society of London. Hasta unos 200 años después, década de 1870, no se reconocieron como células reproductivas.

**Franz Von Leydig.** Zoólogo y anatomista alemán, nació y murió en Rothernburg-ob-Tauber (1821-1908). Enseñó en Tubinga y Bonn. En 1850 describió las células intersticiales del testículo que llevan su nombre. Son las células que sintetizan testosterona, hormona que transforma al niño en hombre por sus múltiples acciones a nivel de pene, vesículas seminales, próstata, voz, libido, sistema piloso, etc. Fue homenajeado por la Royal Society of London, la New York Academy Sciences y la Imperial Academy of St. Petersburg.

**Gregorio Mendel.** Este monje agustino utilizó guisantes, que fecundaba con polen de otras var-

iedades, en el huerto de su monasterio en Brno, actual Chequia, y anotaba cómo se transmitían determinados caracteres de generación en generación. Descubrió la herencia mendeliana y las leyes que llevan su nombre (la fibrosis quística presenta este tipo de herencia). Asombra que descubrimientos en guisantes publicados en 1865 sean válidos en la especie humana. Hasta el año 1900 no se reconoció su trascendencia.

**Enrico Sertoli.** Nació en Sandrino, un pueblecito italiano de la Valtellina, cercano a la frontera suiza. En 1865, publicó a los 23 años la descripción de las «células ramificadas» del testículo que conocemos como células de Sertoli. En 1878 describió la espermatogénesis. Demostró que los espermatozoides no proceden de las «células ramificadas» y que las espermatides se transforman en espermatozoides. En 1886, en su último trabajo sobre el testículo, demostró que había división celular en las espermatogonias y espermatocitos, pero no en las «células ramificadas».

**Thomas Hunt Morgan.** Trabajó con la mosca de la fruta (*Drosophila melanogaster*) en la universidad neoyorquina de Columbia. Entre los años 1910 y 1916 observó rasgos mutantes (ojos blancos en vez de rojos). Consiguió un grupo de moscas mutantes y las entrecruzó entre sí y con otras de ojos rojos, no mutantes, y estudió cómo se heredaba la mutación, la cual afectaba a un gen específico asociado al cromosoma X y que se heredaba según el sexo. Si el macho era el mutante, sus descendientes machos no presentaban la mutación; sus descendientes hembras tampoco, pero la transmitían al 50% de sus descendientes macho. Es la herencia ligada al sexo (este tipo de herencia se da en la hemofilia). Se dice que lo que vale para el *Escherichia coli* vale para el elefante. En 1933 le dieron el premio Nobel de Medicina.

**E. Van Beneden.** En 1883 describió la meiosis y observó una reducción del número de cromosomas.

**A. Weismann.** Argumentó, en 1890, que la meiosis ha de constar de dos divisiones, una de ellas reduccional, que justifique la herencia biparental y mantenga constante el número de cromosomas.

**T. H. Montgomery Jr.** En 1900 descubrió que durante la meiosis los cromosomas se aparean.

**W. Bateson.** Introdujo, entre 1902 y 1906, los términos alelo, homocigótico, heterocigótico y genético.

**F. A. Janssens.** Publicó en 1909 figuras de entrecruzamiento entre pares de cromosomas homólogos: quiasmas.

**O. Avery, M. McCarty y C. MacLeod.** Establecieron que el DNA es el material genético (1944).

**J. D. Watson y F. H. C. Crick.** Describieron en 1953 el modelo de doble hélice del DNA, iniciando la genética molecular.

## Diagnóstico y terapia

Hasta la década de 1970 los métodos diagnósticos de la esterilidad masculina se limitaban al seminograma: estudio bacteriológico, bioquímica del plasma seminal, autoanticuerpos antiespermáticos, deferentovesiculografía, exploración escrotal, histopatología testicular y cromatina de Barr (es un X condensado). El estudio de las gonadotrofinas (Gn) se hacía por métodos biológicos.

Los tratamientos disponibles eran escasos y poco eficaces: antibióticos, corticoides si se detectaban autoanticuerpos antiespermáticos, cirugía para desobstruir la vía seminal. En las agencias de deferentes se formaba un espermatocele artificial y de él se extraían espermatozoides para inseminación. La varicocelelectomía era un tratamiento frecuente, aunque sin una base fisiopatológica demostrada. La histopatología testicular permitía afirmar un pronóstico desfavorable en azoospermias no obstructivas debidas a síndrome de Klinefelter, de sólo células de Sertoli o de bloqueo madurativo completo a nivel de espermatocito. No se disponía de gonodotrofinas, microcirugía, ni fecundación *in vitro*. Con frecuencia la pareja tenía dos opciones: adopción o resignación.

El empleo de anticonceptivos, entre ellos la vasectomía, era ilegal. Los conocimientos epidemiológicos y fisiopatológicos de la sexualidad humana eran muy escasos y con frecuencia ten-



denciosos por la ideología del autor. La homosexualidad era una enfermedad siquiátrica y un delito. El estudio andrológico estaba disperso entre varias especialidades médicas.

## Nace la andrología

En la década de 1970 se organizó un núcleo de prestigiosas figuras internacionales (Mancini, McLeod, Steinberger, Eliasson, Schoysman, etc.) aglutinadas por Josep M.<sup>ª</sup> Pomerol, facultativo de la Fundación Puigvert de Barcelona. De ahí surgió la organización del primer Congreso Internacional de Andrología, celebrado en esta ciudad en el año 1971. Se creó la Sociedad Internacional de Andrología y se inició la edición de revistas internacionales de esta especialidad. La OMS define que la andrología trata de la salud reproductiva masculina. En los estatutos de la Academia Europea de Andrología (1992) se la define como la rama de la ciencia y de la medicina que trata de la función reproductiva del hombre en condiciones fisiológicas y patológicas. Expondremos brevemente los avances tanto diagnósticos como terapéuticos en los diversos campos de la andrología desde los años de su nacimiento, década de 1970, hasta nuestros días.

## Seminología

El estudio del plasma era ya antes de la década de 1970 bastante extenso gracias, entre otros, a los trabajos de Mann, quien efectuó un estudio comparativo de eyaculados en distintas especies animales; son trabajos clásicos y vigentes. En esta década se dio un fuerte impulso al conocimiento de la función del epidídimo —recordemos que epidídimo significa sobre el didimo o gemelo, sinónimo de testículo en griego—; se trata de un conducto fino y tortuoso que estirado alcanza unos 6 metros y donde los espermatozoides permanecen alrededor de 21 días; su función es de maduración y almacenaje espermáticos. En él, los espermatozoides adquieren movilidad y capacidad fecundante. Entre los investigadores de la función epididimaria han destacado Bedford, Cooper, Yanagimachi, Soupart, Orgebin-Crist y Setchell.

A nivel clínico se puede medir glicerilfosforilcolina, inositol y carnitina para conocer la función epididimaria, aunque en la actualidad su utilidad práctica es escasa.

El estudio espermático con microscopio electrónico de transmisión (MET) informó sobre alteraciones ultraestructurales del axonema (dobletes con fórmula 9+0; ausencia de brazos de dineína), de las mitocondrias (ausentes o sin crestas, donde se localizan las enzimas del ciclo de Krebs), del centriolo, del núcleo (descondensado, vacuolado) o del acrosoma (ausencia, como en la globozoospermia). Destacaron en el estudio espermático con MET Fawcett, en Boston, que describió en 1956 la estructura del complejo sinaptinémico en espermatoцитos en profase I; Baccetti, en Siena; Afelius en Estocolmo; Burgos y Chemes en Buenos Aires; Holstein en Hamburgo y Bargalló en Barcelona, con cuya colaboración efectuamos más de 500 estudios de MET en hombres estériles.

## Endocrinología

En la determinación de las Gn se pasó de métodos biológicos al radioinmunoensayo (RIA), al ELISA (*Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay*, ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas) y a la quimioluminiscencia.

A nivel fisiológico, Schally aisló de más de 1.000 hipotálamos de cerdo un único polipéptido, denominado GnRH, que induce la síntesis y liberación de las dos gonadotrofinas adenohipofisarias. De ahí derivaron los descubrimientos de agonistas y antagonistas de GnRH. Recibió el premio Nobel de Medicina en 1977.

Los estudios de paracrinia en los testículos de Setchell y del matrimonio Steinberger arrojaron luz en la interacción de células de Leydig, peritubulares, células de Sertoli y germinales. Las células de Sertoli tienen receptores de la hormona folículo estimulante (FSH) y testosterona (T). La concentración de T en el túbulo seminífero es 20 veces superior a la detectada en sangre periférica, pasa fácilmente al interior de los túbulos y se une a la proteína ABP sintetizada por las células sertolianas; se aromatiza a DHT

(dihidrotestosterona) por acción de la enzima 5-alfa-reductasa (no se da el paso inverso de DHT a T). A su vez, las células de Sertoli transforman la T en estradiol por acción de la aromataza. La concentración de estradiol es 50 veces más elevada en la vena espermática que en la sangre periférica.

Las Gn se han obtenido de suero de yegua gestante (PMS), de hipófisis de cadáveres humanos (HPG), de orina de mujer gestante (hCG) o de orina de mujer menopáusica (hMG). Las Gn actuales son recombinantes: rFSH, rLH, rhCG.

## Genética

La andrología es en gran medida una especialidad de la genética. La incidencia de alteraciones cromosómicas en varones infértiles es del 12,6% frente al 0,6% de la población control. Reproducirse es transmitir información genética agrupada en 23 cromosomas. Previamente se ha producido en la meiosis la recombinación genética, intercambio de genes entre cromosomas homólogos heredados del padre y de la madre, dando lugar a variabilidad genética de los gametos. Las alteraciones cromosómicas y genéticas son la principal causa de esterilidad masculina. El estudio de esterilidad masculina debe incluir sistemáticamente el cariotipo y el estudio de aneuploidias en espermatozoides (técnica de FISH), y si es preciso estudio meiótico en biopsia testicular. En el estudio de cromosomas meióticos destacó a nivel mundial Josep.Egozcue.

Las cromosopatías alteran el recuento, la movilidad y la morfología o producen aneuploidias. Las alteraciones genéticas que afectan a la fertilidad son múltiples: síndrome de Kallman, síndrome de Morris, agenesia congénita bilateral de deferentes, ausencia de acrosoma, síndrome 9+0, microdeleciones del Y (Yq 11-Yq 12), en las regiones AZF a, b, c y d, que contienen los genes necesarios para la espermatogénesis normal, y USPAY, DBY, ZFK, RBMY, HSFY, DAZ, CDY1, BPY2, PRY y TTY. Es frecuente la presencia de mosaicismos, donde no todos los espermatozoides están afectados. La técnica de IMSI permite seleccionar los espermatozoides mejores y el DGP los embriones no afectados.

## Cirugía

El desarrollo de las técnicas microquirúrgicas mejoró claramente los resultados en las obstrucciones de conductos deferentes. Destacó en este campo Sherman Silber. En las obstrucciones a nivel de epidídimo los resultados son peores, y han sido ampliamente superados por la FIV-ICSI.

## Banco de semen (BS)

El funcionamiento del BS ha ido cambiando. Los estudios de selección de donantes se han ido ampliando con el cariotipo y la técnica FISH en espermatozoides, fibrosis quística, talasemias alfa y beta, VIH con el antígeno p24, hepatitis B y C, sífilis, citomegalovirus (IgG e IgM) y clamidias con PCR en orina. Se ha reducido enormemente la indicación del BS en mujer Rh negativa sensibilizada. Durante los primeros años de la pandemia de VIH se utilizaba el BS para evitar contagiar a la mujer; a partir de 1992 el lavado de semen permitió el empleo de semen propio lavado. Todas las azoospermias obstructivas y la mitad de las secretoras se benefician de la FIV-ICSI (actualmente IMSI) en vez de acudir al BS. Otra utilidad del BS es la búsqueda de donantes no portadores de enfermedades genéticas autosómicas recesivas para mujeres portadoras de genopatías poco frecuentes. Por ejemplo, en caso de mujer afectada de déficit de 21-hidroxilasa, gen CYP21A2, con incidencia 1/60. También se busca donante de semen que sea HPA-1a negativo en el caso de mujer negativa al HPA1 sensibilizada al antígeno HPA-1a con marido positivo homocigótico al citado gen (el hijo padecerá trombopenia congénita autoinmune). La frecuencia de esta genopatía es del 3%.

La congelación de espermatozoides ya capacitados que permite efectuar inseminación intrauterina directamente con el semen descongelado y la selección de un donante seguro fértil son servicios que ofrecen algunos BS. La organización de una seroteca de los donantes les añade un plus de seguridad y control.

## Reproducción asistida (RA)

La tendencia general es hacer FIV-ICSI. Actualmente se dispone de la IMSI (*Intracytoplasmic Morphologically selected Sperm Injection*), con la que se observan los espermatozoides entre 6.000 y 16.000 aumentos (depende del microscopio) en vez de los 200-400 aumentos habituales. La presencia de vacuolas nucleares observables a los aumentos de IMSI se ha relacionado con desnaturalización y/o fragmentación del DNA, aneuploidias y alteraciones del transcriptoma (mRNAs) presente en el espermatozoide. Se va correlacionando morfología y biología molecular.

Las incubadoras se han ido reduciendo de tamaño con la idea de que contengan menor número de placas de cultivo embrionario y, al reducir el número de veces de apertura de la puerta, se mantienen mejor las constantes de O<sub>2</sub>, CO<sub>2</sub> y temperatura.

El embrioscopio permite fotografiar el embrión cada 15-20 minutos, día y noche, y obtener una información más precisa sobre el desarrollo del cigoto: plano de división celular y tiempos entre una división celular y la siguiente. Se puede seleccionar mejor el embrión para la transferencia, el más apto para producir la gestación.

La conservación de los embriones sobrante mediante congelación lenta controlada por ordenador ha mejorado con la congelación rápida o vitrificación, con reducción importante del tiempo empleado, sin necesitar costosos criocongeladores y con mejora de los resultados.

## Disfunción eréctil

La disfunción eréctil (DE) es otro de los grandes temas de la andrología. Sus causas son múltiples y consecuentemente también lo son sus tratamientos: psicológicos, hormonales, cirugía de la fuga venosa, microcirugía arterial, prótesis de pene rígidas, semirrígidas, hasta llegar a las inflables. Uno de los avances más significativos en la DE han sido los inhibidores específicos de la PDE-5 (fosfodiesterasa tipo 5) administrados por vía oral: sildenafilo, tadalafilo y vardenafilo. Furchgott, premio Nobel de Medicina en 1998,

descubrió el factor de relajación derivado del endotelio e identificado como óxido nítrico (ON), que aumenta el nivel del cGMP (guanósil monofosfato cíclico) el cual dilata las arterias helicinas del pene. Los inhibidores de la PDE-5 hacen que el cGMP mantenga más tiempo su actividad y por tanto la erección.

## Sexología

Al hombre como especie se le ha definido como «animal político» y «animal racional». También como «animal sexual». Los conocimientos epidemiológicos sobre prácticas sexuales se incrementaron con el informe de Kinsey, y Masters y Johnson describieron las fases de la respuesta sexual. Kaplan profundizó en la fisiología de esta respuesta.

La sexualidad cambia con la edad. Las expectativas de vida en 1900 eran de 45 años y en la actualidad sobrepasan los 80. Con la edad disminuye la T libre, bioactiva, y aumenta la unida a la proteína SHBG; también aumenta la LH y la FSH, sobre todo a partir de los 70 años. Así mismo, se ha notado disminución de dihidrosterona sulfato (DHES), T<sub>3</sub>, T<sub>4</sub> y GH. La frecuencia de coitos se reduce, la fase refractaria (periodo después del orgasmo en el que no hay respuesta sexual) se alarga y la fase orgásmica se acorta. El tratamiento con testosterona sólo debe prescribirse si se detecta su déficit (véanse los trabajos de Nieschlag). La fertilidad se conserva, pero las aneuploidias espermáticas se incrementan.

La homosexualidad se consideró enfermedad psiquiátrica hasta 1973, año en que la Asociación Americana de Psiquiatría, impulsada por Albert Freedman, la retiró de la lista de enfermedades mentales. Goethe decía que la homosexualidad es tan antigua como la humanidad y por ello, es natural; se han observado prácticas homosexuales en más de 400 especies animales. Actualmente, se considera la homosexualidad como una variante de la sexualidad.

## Anticoncepción

En el campo de la anticoncepción masculina ha habido pocos avances. El preservativo y la vasc-

tomía siguen siendo los utilizados habitualmente. La congelación de semen previa a la operación, la eficacia de la vaso-vasostomía con microcirugía y la FIV-ICSI han hecho que la esterilidad posvasectomía no sea irreversible.

La testosterona en dosis de 250 mg cada 3-4 semanas (o una inyección cada 3 meses de 1.000 mg) inhibe la producción espermática al frenar la síntesis y liberación de LH y FSH y no disminuye la libido ni altera la erección.

La anticoncepción masculina tuvo una atención especial con la investigación sobre el gopipol, termolábil, extraído de las semillas del algodón. El uso de aceite crudo de estas semillas provocó en China una epidemia de esterilidad masculina (en algunos hombres producía esterilidad irreversible e hipocaliemia) que indujo a su abandono.

## Cambios sociales y legales

El hombre colabora más en el estudio de la fertilidad y la oculta menos. Se ha incrementado la aceptación de la utilización de semen de donante anónimo y la sociedad actual ya no confunde disfunción eréctil con esterilidad. Entre los años 1950 y 2000 la homosexualidad se ha despenalizado en diversos países, entre ellos España. La ONU llamó en el 2008 a despenalizarla en todo el mundo, aunque el Vaticano se opuso. En el año 2010 todavía 78 países la consideraban un delito. La tolerancia social de la homosexualidad y la equiparación legal de los derechos familiares y reproductivos de las parejas homosexuales (Ley 13/2005) ha permitido en España nuevas prácticas, como la ROPA (Recepción de Óvulos de la Pareja) en la que una mujer aporta los óvulos y su pareja femenina gesta el embrión.

## Reflexiones

Los tratamientos en andrología han de ser etiológicos o fisiopatológicos, no hay tratamientos sintomáticos. El gran grupo de causas de esterilidad lo forman las alteraciones cromosómicas

y genéticas, por lo que no se puede ejercer una andrología moderna si no se presta especial atención a la genética. Una responsabilidad ineludible del andrólogo es evitar la transmisión de enfermedades genéticas: en enfermedades genéticas con herencia autosómica recesiva es crucial el cribado de portadores sanos que acuden a la consulta andrológica.

El andrólogo debe prestar mayor atención a los efectos de múltiples sustancias tóxicas para la reproducción, como mercurio, cadmio, ftalatos, insecticidas, plaguicida, drogas, etc.; digamos que es una asignatura pendiente.

La andrología es especialmente compleja porque funciona en pareja. En temas como la esterilidad y habitualmente en la sexualidad, se requieren dos personas. Pocas especialidades médicas tratan aspectos tan específicamente humanos como la reproducción y la sexualidad, cuando la vida se sustenta en tres motores: hambre, sed y reproducción.

## Bibliografía

1. Ford BJ. The Leeuwenhoek legacy. Biopress/Farrand Press: London; 1991.
2. Leydig FV. Zur Anatomie der Männlichen Geschlechtsorgane und Anldrüsen der Säugthiere. Zeitschrift für Wissenschaftliche Zoologie. 1850;2:1-57.
3. Carlson EA. Mendel's legacy. The origin of classical genetics. Cold Spring Harbor Laboratory Press: New York; 2004
4. Stertoli E. Dell' esistenza di particolari cellule ramificate nei canalicoli seminiferi del testicolo umano. Morgagni. 1865;7:31-40.
5. Allen G. Thomas Hunt Morgan: the man and his science. Princeton University Press: New Jersey; 1978.
6. Watson JD, Crick FHC. Molecular structure of nucleic acids. A structure of deoxyribose nucleic acid. Nature. 1953;171:737-8.
7. Steptoe PC, Edwards RG. Birth after reimplantation of human embryo. Lancet. 1978;2:366 (letter to editor)
8. Palermo GD, Joris H, Devroey P, Von Steirteghem AC. Pregnancies after intracytoplasmic injection of single spermatozoon into an oocyte. Lancet. 1992;340:17-8.
9. Schoysman R, Vanderzwalmen P, Nijs M, et al. Pregnancy after fertilization with human testicular spermatozoa. Lancet. 1993;342:1237.
10. Handyside AH, Kontogianni E, Hardy K, et al. Pregnancies from biopsied human preimplantation embryo sexed by Y-specific DNA amplification. Nature. 1990;344:768-70.



# 2

# Seminograma

**Lluís Bassas Arnau**

Doctor de Medicina

Jefe del Laboratorio de Seminología y Embriología

Fundació Puigvert. Barcelona

## Introducción

El semen se produce en el momento de la eyaculación como resultado de la mezcla de las secreciones procedentes de los testículos y los epidídimos —que contienen espermatozoides en suspensión— junto con las secreciones de la próstata, las vesículas seminales y las glándulas bulbouretrales. El seminograma es el análisis sistemático de los distintos componentes que forman el eyaculado. Constituye la prueba de laboratorio más importante para el estudio de la función reproductiva testicular (Dohle, 2010). Por tanto, la principal indicación para realizar un seminograma es la evaluación del componente masculino en la subfertilidad o esterilidad conyugal.

La evaluación de la función reproductiva debe incluir una completa historia médica, una exploración física y al menos dos seminogramas realizados con un intervalo de 2 a 4 semanas. Si el primer seminograma es normal, se puede obviar el segundo análisis. Cuando el resultado de ambos seminogramas es anormal, se plantearán otras exploraciones complementarias con el fin de: *a)* identificar alteraciones potencialmente corregibles; *b)* desvelar anomalías genéticas transmisibles a la descendencia; *c)* diagnosticar patologías relevantes para la salud del paciente; *d)* orientar sobre la probabilidad de gestación espontánea (teniendo en cuenta otras variables clínicas) o de las técnicas de reproducción asistida con espermatozoides propios, y *e)* asesorar acer-

ca de alternativas en las situaciones en las que no exista la posibilidad de usar gametos propios (Rowe, 2000, Bhasin, 2007).

## Componentes del seminograma básico

La irrupción de la inyección intracitoplasmática de espermatozoides (ICSI), que sortea la mayor parte de los procesos fisiológicos de la fecundación natural, ha modificado radicalmente el tratamiento de la subfertilidad de causa masculina y ha reducido considerablemente la necesidad de estudios espermáticos especializados. Por este motivo, las prioridades actuales se orientan a la realización de estudios seminales básicos con garantías de fiabilidad y reproducibilidad. El análisis básico del eyaculado comprende la descripción de las características macroscópicas y fisicoquímicas del líquido seminal, seguido del examen microscópico en fresco, la concentración de espermatozoides, la vitalidad, anticuerpos antiespermáticos fijados a los gametos y el estudio citomorfológico de las células en una extensión fijada y teñida (tabla 1).

Se consideran determinaciones opcionales las que pueden ser útiles en determinadas circunstancias. Finalmente, las pruebas de investigación incluyen diversas técnicas de función espermática, cuya utilidad en la rutina clínica se halla limitada a situaciones especiales o que está aún en fase de validación.

## Métodos de análisis

Los principales manuales técnicos publicados durante los últimos años (Kvist, 2002, Cooper, 2010) muestran una progresiva convergencia en los objetivos y los procedimientos; así, para conseguir resultados fiables e intercambiables entre los diversos laboratorios, es necesario seguir fielmente métodos robustos, reproducibles y estandarizados. En la **tabla 2** se resumen las principales especificaciones técnicas recomendadas por la OMS, la ESHRE (*European Society for Human Reproduction and Embryology*) y la NAFA (*Nordic Association For Andrology*). La **figura 1** indica el algoritmo de decisiones que, en función de los hallazgos durante el proceso de análisis, ayudan a completar el dictamen o bien a proponer nuevos análisis. De todos modos, algunos parámetros merecen comentarios específicos.

### Condiciones preanalíticas

Los pacientes deben recibir información escrita con instrucciones que faciliten una producción del espécimen en condiciones de homogeneidad, y con un registro de las incidencias que puedan afectar la validez de los resultados y que deberán rellenar en el momento de la entrega.

Las instrucciones incluirán: *a)* abstinencia sexual completa entre 2 y 7 días (preferentemente 3-4) antes del análisis; *b)* producción por masturbación (los preservativos convencionales no son aceptables); *c)* recoger todo el volumen de la eyaculación en un recipiente de polipropileno de boca ancha y cerrar bien para evitar pérdidas; *d)* mantener la muestra a temperatura templada durante el transporte al laboratorio; *e)* entregar el espécimen antes de transcurrida 1 hora desde la obtención, y *f)* debe ofrecerse la posibilidad de obtener la muestra en instalaciones apropiadas en el propio laboratorio.

El cuestionario contendrá: *a)* hora de la eyaculación; *b)* lugar de obtención (domicilio, laboratorio); *c)* muestra completa o incompleta; *d)* día y hora de la última eyaculación antes del análisis; *e)* enfermedades o episodios febriles ( $> 38\text{ }^{\circ}\text{C}$ ) durante los últimos 3 meses, y *f)* detalles de medicamentos recibidos en los últimos 3 meses.

### Volumen seminal

Es preferible pesar el espécimen con una balanza (restando la tara) y convertirlo a mililitros (asumiendo una densidad =  $1\text{ g/ml}$ ) para evitar la subestimación del volumen seminal cuando se usan pipetas o se transfiere el eyaculado a un tubo graduado.

**Tabla 1.** Resumen de los procedimientos descritos en el Manual de la OMS, 5.<sup>a</sup> ed., para el examen procesado del semen humano

#### Análisis básico

- Recolección y preparación del espécimen seminal
- Examen de las características macroscópicas
- Movilidad espermática
- Vitalidad espermática
- Concentración de espermatozoides
- Recuento de otras células presentes en el eyaculado
- Anticuerpos antiespermatozoide
- Tinción leucocitaria
- Morfología espermática

#### Métodos opcionales

- Índices de anomalías espermáticas

- Tinción inmunocitoquímica de leucocitos
- Interacción entre espermatozoide y moco cervical
- Marcadores bioquímicos del plasma seminal
- Análisis espermático mediante aplicaciones informáticas (CASA)

#### Pruebas de investigación

- Generación de oxígeno reactivo
- Pruebas de interacción espermatozoide-ovocito
- Pruebas de unión a la zona pelúcida humana
- Reacción acrosómica
- Prueba de penetración en ovocitos de hámster desnudados
- Estudio de la cromatina espermática

## Movilidad

La clasificación de la movilidad de los espermatozoides establece 4 grados: inmóviles (grado d), móviles no progresivos (grado c,  $< 5 \mu\text{m}/\text{segundo}$ ), móviles progresivos lentos (grado b, entre 5 y  $25 \mu\text{m}/\text{s}$ ) y móviles progresivos rápidos (grado a,  $> 25 \mu\text{m}/\text{s}$ ). Debido a que el ojo humano discrimina mal las velocidades, los coeficientes de variación de la movilidad grado a suelen ser inaceptablemente elevados en los programas de control de calidad (Neuwinger, 1990). Por este motivo, en la última edición del manual de la

OMS se ha eliminado la distinción entre movilidad progresiva lenta y rápida, aunque a costa de obviar una información útil. Esta propuesta no ha sido secundada por la ESHRE.

## Concentración

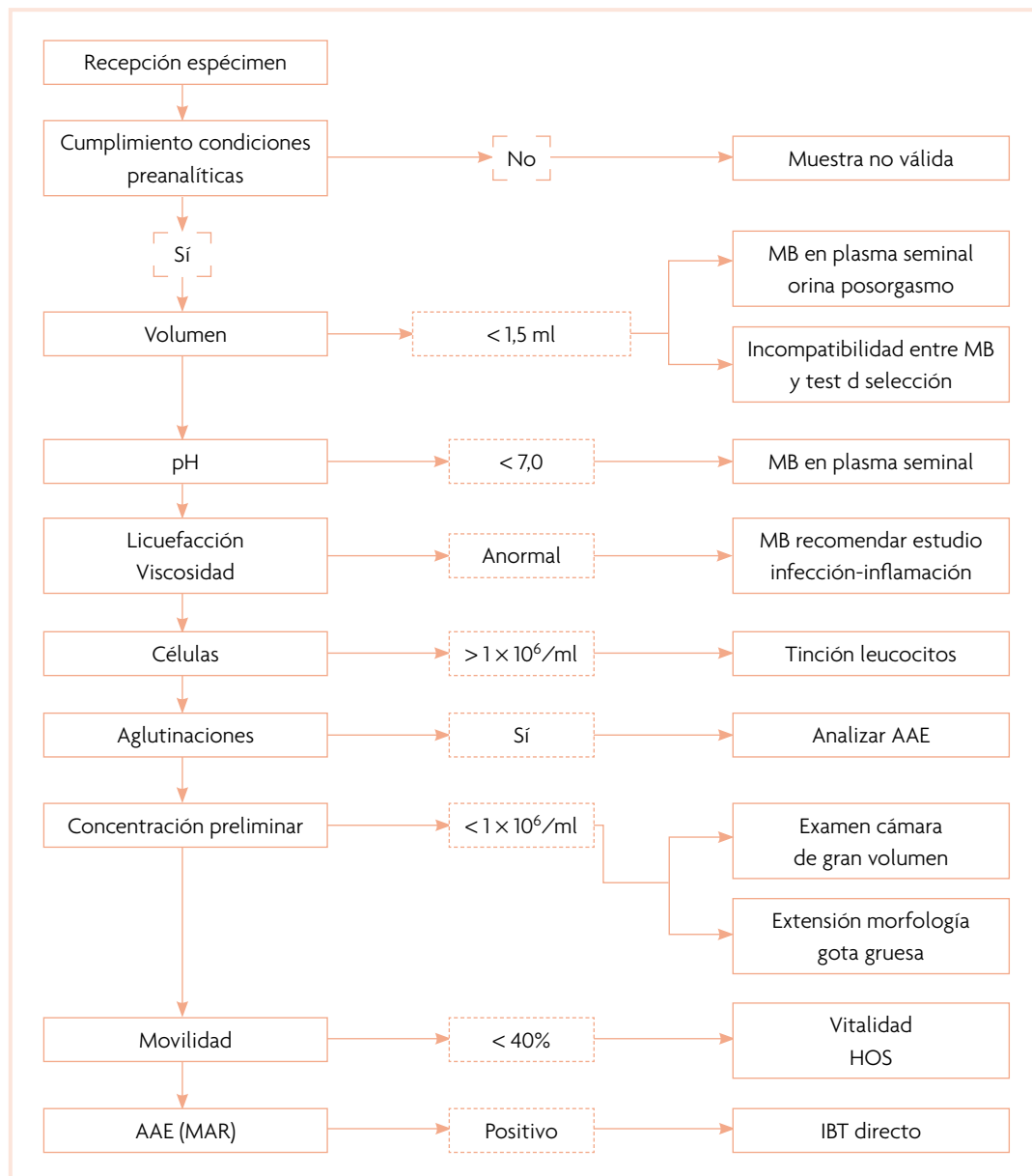
Los métodos para el cálculo preciso de la concentración espermática se basan en el recuento de un número suficiente de células y en el análisis de duplicados. Estas condiciones forman parte del control de calidad analítica para reducir los errores. Se recomienda usar diluciones y re-

**Tabla 2.** Especificaciones metodológicas para el análisis básico de semen a partir de las recomendaciones de la ESHRE y la OMS

Actividad	Procedimiento
<b>Preparación de la muestra</b>	
Producción del espécimen	En laboratorio, masturbación, cumplir requisitos preanalíticos
Medición del volumen	Pesar y convertir a ml
Homogeneización, licuefacción	Rotación mecánica a 37 °C
<b>Movilidad</b>	
Temperatura	Examen en fresco
Duplicados	Temperatura ambiente (37 °C)
Recuento mínimo	Sí, comprobar diferencia máxima aceptable
	400 espermatozoides (200 × 2)
<b>Concentración</b>	
Método	Muestra fijada en diluyente
Recuento mínimo	Neubauer, duplicado, comprobar diferencia máxima de ambos
Azoospermia	400 espermatozoides (200 × 2)
	Recuento de volumen mayor (preferible a centrifugación); incluir error analítico o sensibilidad mínima
<b>Vitalidad</b>	
Método	Eosina-nigrosina (1 solo paso)
Recuento mínimo	200 espermatozoides
<b>Morfología</b>	
Tinción recomendada	Papanicolau, Diff Quik, Shorr
Recuento mínimo	200 espermatozoides
Portas duplicados	Preferible
<b>Control de calidad general</b>	
Variación interpersonal	Obligatoria
Desviaciones	Análisis de tendencias
Calibrado de instrumentos	Sí, semestral o anual
Participación en CCE	Obligatoria

cuento en cámaras hemocitométricas. A pesar de que muchos laboratorios utilizan cámaras de bajo volumen y recuento directo (tipo Makler), los expertos coinciden en que éste no es un método

preciso. En caso de azoospermia, resulta preferible examinar un volumen mayor de semen, porque la centrifugación y el análisis del sedimento no aportan mayor sensibilidad y pueden inmovi-



**Figura 1.** Algoritmo de coherencia analítica del seminograma, en el que se recomiendan acciones o recomendaciones para el dictamen, en función de los datos hallados durante el proceso de análisis. MB: marcadores bioquímicos(zinc/citrato, fructuosa,  $\alpha$ -glucosidasa neutra). AAE: anticuerpos antiespermáticos. HOS: prueba de choque hiposmótico. MAR: reacción de antiglobulina mixta. IBT: prueba de inmunoesferas.



lizar los espermatozoides. Esto probablemente obligará a cambiar algunos protocolos clínicos de actuación, como el de análisis del semen post-vasectomía.

## Anticuerpos antiespermáticos

La proporción de espermatozoides vivos (móviles) con anticuerpos (IgG y la IgA) unidos puede ser evaluada mediante pruebas de inmunoadherencia directamente en semen (MAR test, SpermMAR®) o en espermatozoides lavados (Immunobead®).

## Morfología

La opinión casi unánime de los líderes de opinión abraza definitivamente los criterios de Tygerberg, que se basan en la asunción de que los espermatozoides que alcanzan el canal endocervical, o que se unen a la zona pelúcida de los ovocitos son potencialmente fecundantes, y su aspecto morfológico y dimensiones pueden aplicarse para definir el concepto de morfología normal (Menkveld, 2010). Para el análisis de la morfología se usarán extensiones fijadas y teñidas (las más empleadas son Papanicolaou o Diff-Quick). Únicamente se consideran normales los espermatozoides que no tienen ningún defecto morfológico: *a)* cabeza perfectamente oval y contorno regular (4-5  $\mu\text{m}$  de largo y 2,5-3,5  $\mu\text{m}$  de ancho) y una relación largo:ancho entre 1,5 y 1,75; *b)* la región acrosómica debe ocupar el 40-70% de la zona anterior de la cabeza; *c)* cola única, de 45  $\mu\text{m}$  de longitud no enrollada, rota ni doblada, con inserción centrada en la cabeza siguiendo el eje; *d)* pieza intermedia de 1  $\mu\text{m}$  ancho y 7-8  $\mu\text{m}$  largo; *e)* gotas citoplasmáticas no superiores a un tercio del tamaño de la cabeza, y *f)* ausencia de vacuolas en la cabeza.

Los defectos espermáticos se clasifican según la ubicación topográfica (cabeza, cuello y pieza intermedia, cola, gotas citoplasmáticas). Puesto que un mismo espermatozoide puede tener más de un defecto, se incluye el índice de teratozoospermia, definido como el número medio de anomalías por espermatozoide anormal.

La aplicación de los criterios de Tygerberg entraña una notable dificultad técnica, porque

es difícil precisar un nivel de corte consistente entre distintos observadores. Los reducidos valores absolutos de normalidad con los que se trabaja magnifican el problema del error analítico y obligan a rigurosos controles de calidad. Por otra parte, algunos de los fenotipos más graves de teratozoospermia siguen sin quedar reflejados en el dictamen citomorfológico. Parece necesario dar nuevos pasos para crear algún sistema de estandarización que permita en el futuro calibrar la interpretación de la morfología entre distintos laboratorios.

## Causas de variabilidad y medidas de control de la calidad

La variabilidad observada en los principales parámetros del seminograma se debe a la combinación del error analítico (imprecisión, inexactitud) y a la variabilidad biológica. Su mención aquí es pertinente porque el estudio del semen presenta características especiales en comparación con otros análisis de laboratorio. Algunas de sus propiedades son perecederas, por lo que deben evaluarse en un intervalo de tiempo estricto. No existen patrones o estándares internacionales de referencia para ninguno de sus parámetros. Los métodos usados son básicamente manuales y en muchos laboratorios están poco estandarizados. Finalmente, existe una amplia variabilidad biológica intra e interindividual en la mayoría de las variables seminales. Los estudios disponibles indican que la variabilidad intraindividual (CV) es del 27 al 48% para la concentración espermática, del 9 al 26% para la movilidad progresiva y del 20 al 30% para la morfología (Álvarez, 2003, Keel, 2006). Para obtener una estimación fiable del valor homeostático de un individuo es necesario analizar 2, o preferiblemente 3 especímenes de semen (Castilla, 2006).

El control y la reducción de la imprecisión analítica dependen de la aplicación de métodos robustos y de un control de calidad interno continuado en cada laboratorio. La reducción del error sistemático (inexactitud) debe conseguirse a par-

tir de programas de control externo de calidad y de educación continuada para unificar criterios y métodos (Björndahl, 2002).

## Interpretación clínica

Aunque los resultados del análisis de semen pueden darnos información acerca de problemas en la función de los órganos genitales del varón, no permiten determinar con certeza si un individuo es o no es fértil. Otros factores contribuyen al pronóstico reproductivo, como: *a)* la duración de la esterilidad; *b)* la historia de fertilidad previa de ambos cónyuges, y *c)* la edad de la mujer y el estado de su función reproductiva.

Debido a que muchos varones fértiles tienen parámetros seminales que se solapan con los de pacientes que consultan por subfertilidad, la información del seminograma ofrece una eficiencia diagnóstica mediocre (sensibilidad y especificidad bajas) en más de la mitad de los pacientes presuntamente infértiles. Por este motivo se ha propuesto aplicar dos puntos de corte (Guzick, 2001), calcular la densidad de espermatozoides móviles con morfología normal (Dunphy, 1989) o desarrollar modelos de análisis multivariante (Batoov, 1993). De todos modos, al disponer de técnicas de reproducción asistida muy efectivas, en la actualidad se considera preferible identificar los valores mínimos que ofrezcan una probabilidad razonable de concepción natural (Ombelet, 1997, Menkveld, 2001). Por debajo de estos valores mínimos, los parámetros seminales clásicos reflejan hasta cierto punto la calidad individual de cada uno de los gametos, de modo que cuando mayor sea la desviación, menor será la probabilidad de fecundación. El principal inconveniente de las variables descriptivas clásicas (concentración, movilidad, morfología) es que se autocorrelacionan entre sí, de modo que aportan información hasta cierto punto redundante. De todos modos, cuando se combinan anomalías en más de un parámetro, el grado de subfertilidad será más acusado (fig. 2).

En las alteraciones gonadales primarias y en los hipogonadismos secundarios no se encuentran espermatozoides en semen (azoospermia) o la concentración está disminuida (oligozoospermia).

Más a menudo, las alteraciones cuantitativas de la espermatogénesis se presentan de forma idiomática, junto con otros defectos cualitativos (movilidad y morfología). Los especímenes en los que se acumulan mayor número de parámetros alterados tienen mayor riesgo de infertilidad y peor pronóstico reproductivo (Guzic, 2001).

La morfología espermática es uno de los parámetros que aportan más información sobre la calidad espermática, según algunos autores. Utilizando criterios estrictos de clasificación, los varones con menos del 4% de gametos normales tienen menor probabilidad de producir gestación natural (Menkveld, 2001) o cuando sus parejas son tratadas con inseminación conyugal (Van Waart, 2001) o fecundación *in vitro* (Kruger, 1988). Sin embargo, la disparidad de criterios entre diversos laboratorios dificulta la interpretación de los resultados a los clínicos.

La presencia de leucocitospermia se considera un indicador de infección de la vía seminal, que debe confirmarse con estudios microbiológicos y con la clínica subyacente. Sin embargo, la leucocitospermia aislada tiene poco valor diagnóstico, puesto que su origen puede deberse a causas no infecciosas (Trum, 1998).

## Valores de referencia

La última edición del manual de la OMS presenta como novedad destacada el establecimiento de valores de referencia para los parámetros básicos, obtenidos en una población representativa de varones fértiles (con paternidad reciente después de un tiempo de exposición al embarazo menor de 12 meses) en estudios realizados en 8 países y 3 continentes (Cooper, 2010) (tabla 3). A partir de los valores seminales en estos individuos se han determinado los límites inferiores de referencia del seminograma, calculando el fractil 5% de la distribución. Sorprende ver como una información tan elemental basada en la evidencia científica objetiva no haya estado disponible hasta la actualidad. Los valores de referencia anteriores habían venido arrastrando unos valores de referencia surgidos de los inicios de la andrología o bien del consenso entre expertos. A pesar

de que los nuevos valores de referencia puedan parecer excesivamente bajos, diversas publicaciones independientes aparecidas en la última década muestran una tendencia similar y confirman que existe un amplio rango de solapamiento entre varones fértiles y subfértiles (fig. 3).

## Pruebas opcionales

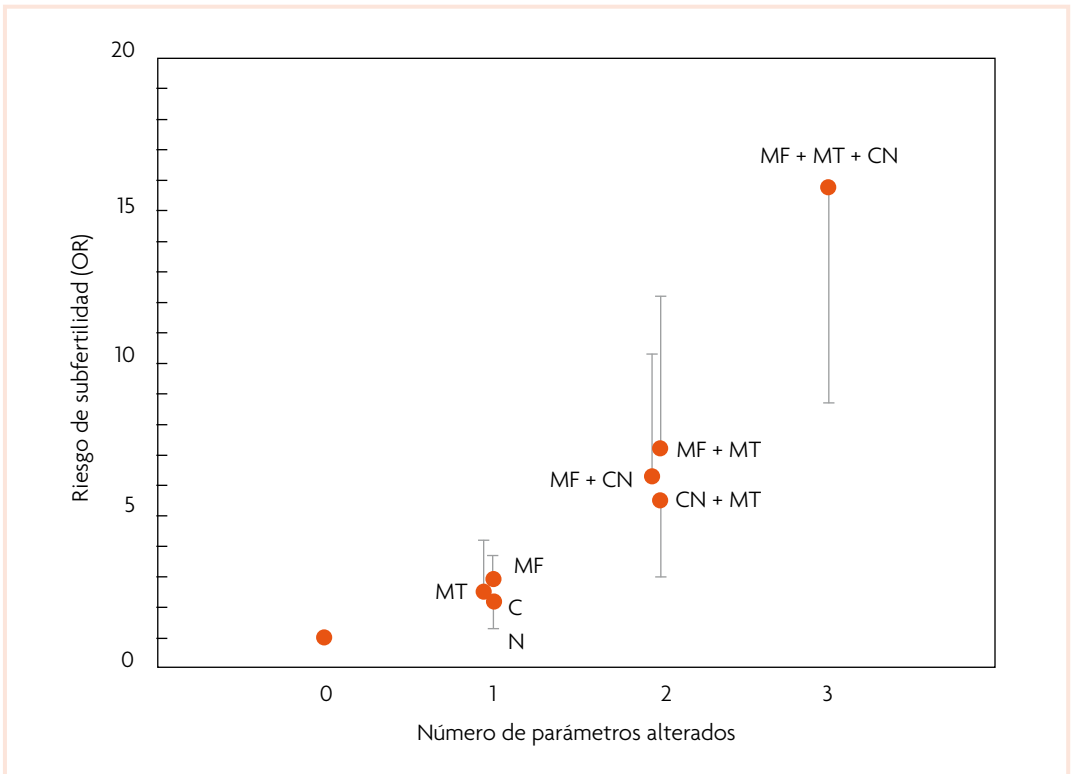
### Integridad de membranas

El estudio de la estabilidad de la membrana de la cola complementa el examen de la vitalidad. Habitualmente se realiza sometiendo a los

espermatozoides a un choque hipoosmótico moderado (HOS test). Las colas cuya membrana plasmática mantiene una buena capacidad osmorreguladora se hincharán como consecuencia de la entrada de líquido y adoptarán patrones fácilmente reconocibles. En los casos de astenozoospermia sirve para distinguir las causas metabólicas de las situaciones en las que hay daño estructural (Jeyendran, 1984).

### Cultivo de semen

La infección del tracto genital y de las glándulas genitales anexas puede alterar la función re-



**Figura 2.** Efecto del número de parámetros seminales alterados en mismo seminograma sobre la probabilidad (*odds ratio*, OR) de presentar subfertilidad. El gráfico está construido a partir de los datos de Guzic (2001), sobre una población de 765 varones con infertilidad conyugal y 696 con parejas fértiles. Se aplicaron dos valores de corte, de modo que sólo fueron incluidos los parámetros inferiores al punto de corte bajo (subfértiles) y superiores al punto de corte alto (fértiles). CN: concentración espermática. MT: motilidad. MF: morfología. Las barras de error indican el intervalo de confianza (IC 95%) del valor OR, y únicamente se muestra uno de los brazos para mayor claridad.

productiva por diversos mecanismos (Comhaire, Weidner, 1999): a) producción de radicales libres de oxígeno que afectan la membrana espermática y la integridad del DNA; b) deterioro de la movilidad y de la morfología espermática; c) disminución de la capacidad fecundante; d) cambios en la composición bioquímica del plasma seminal, y e) producción de anticuerpos antiespermáticos.

Los efectos de la infección del tracto reproductivo pueden prolongarse incluso después de que se hayan eliminado los agentes patógenos. Los microorganismos encontrados más frecuentemente en los cultivos de semen (*Escherichia coli*, enterococos y proteus) proceden de la vía urinaria. Además, *Ureaplasma urealyticum* y *Mycoplasma hominis* podrían causar infecciones con poca expresión clínica. *Chlamydia trachomatis* puede producir uretritis o epididimitis y –por transmisión sexual a la mujer– salpingitis y obstrucción tubárica.

El estudio bacteriológico del semen se realiza cultivando una muestra de orina y otra de semen, producida a continuación, recogidas ambas en condiciones de asepsia. Se considera que la bacteriospermia es significativa cuando se observan > 1.000 ufc/ml y menor cantidad en la orina. La presencia de leucitospermia asociada refuerza el valor clínico de los hallazgos microbiológicos (Dohle, 2010).

### Marcadores bioquímicos en plasma seminal

Se ha estudiado la utilidad de muchas sustancias presentes en el semen para reflejar la función de las glándulas accesorias o la capacidad fecundante del semen. En la actualidad parece aconsejable realizar un estudio simple limitado a 3 marcadores que estudien el estado de la próstata, las vesículas seminales y el epididimo. De este modo es posible orientar el origen de ciertas anomalías masculinas (tabla 4). La determinación de ácido cítrico o bien de zinc refleja adecuada-

**Tabla 3.** Evolución de los valores de referencia en las distintas ediciones de los manuales de la OMS

Edición	2. <sup>a</sup>	3. <sup>a</sup>	4. <sup>a</sup>	5. <sup>a</sup>
Año	1987	1992	1999	2010
Volumen (ml)	2	2	2	1,5
Concentración espermática (× 106/ml)	20	20	20	15
Espermatozoides/eyaculado (× 106)	40	40	40	39
Movilidad progresiva (%)	50	50	50	32
Vitalidad (%)	50	75	75	58
Morfología normal (%)	50	30	(15)	4
pH	7,2-7,8	7,2-8,0	≥ 7,2	≥ 7,2
Leucocitos (× 106/ml)	< 1	< 1	< 1	< 1
Anticuerpos (MAR, %)	< 10	< 10	< 50	< 50
Anticuerpos (IBT, %)	< 10	< 20	< 50	< 50
Zinc en plasma seminal (μmol/eyaculado)	≥ 2,4	≥ 2,4	≥ 2,4	> 2,4
Fructuosa (μmol/eyaculado)	≥ 13	≥ 13	≥ 13	≥ 13
Glucosidasa neutra (mU/eyaculado)	—	≥ 20	≥ 20	≥ 20

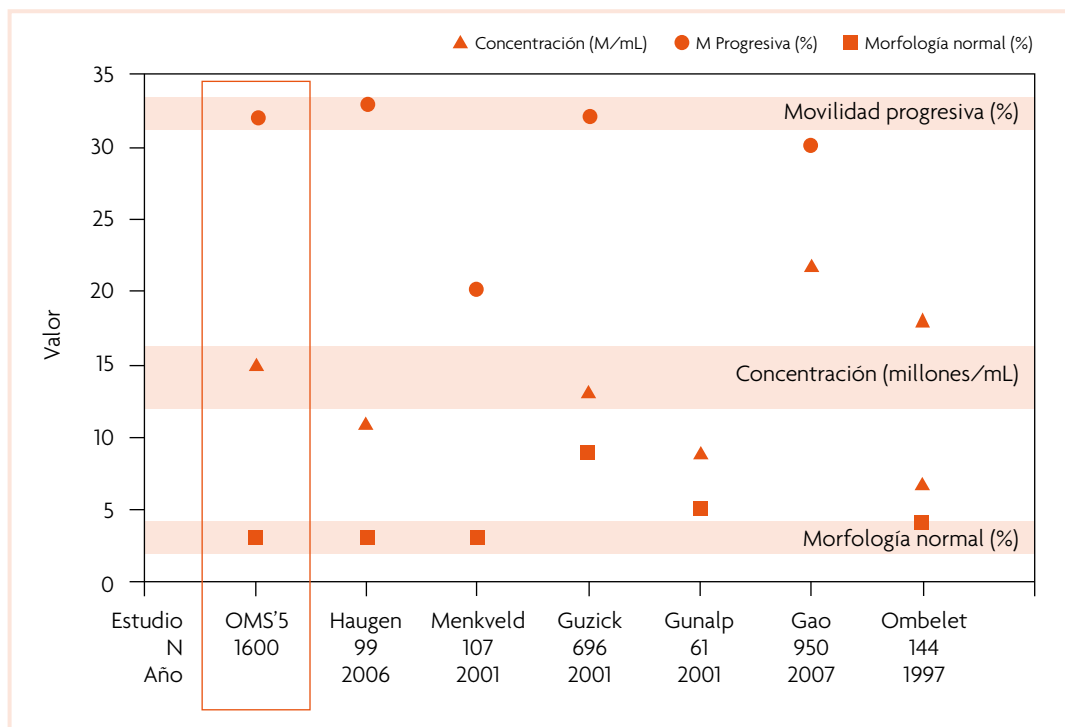
mente la capacidad secretora de la próstata. Una licuefacción incompleta también puede indicar deficiente actividad proteolítica de la próstata. La fructosa procede casi enteramente de las vesículas seminales, y suele estar disminuida en procesos inflamatorios o degenerativos. En casos de obstrucción distal de la vía seminal o hipoplasia congénita de las vesículas (que a menudo acompaña a la agenesia de los conductos deferentes), la fructosa es muy baja (Taussic, 1972, Casals, 2000). Un volumen y un pH bajos, y la ausencia de coagulación, apoyarán este diagnóstico. La D-glucosidasa neutra parece constituir un buen marcador epididimario. Está disminuida en las obstrucciones epididimarias y cuando la concentración de testosterona es baja (Mahmoud, 1998).

### Análisis cinético

El análisis digital de las imágenes microscópicas de los espermatozoides en movimiento

puede realizarse por aplicaciones informáticas. Debe estudiarse el semen fresco en una cámara que permita el recuento directo (10-20  $\mu\text{m}$  de grosor). La adquisición se consigue por medio de una cámara de vídeo acoplada a la óptica de un microscopio dotado de contraste de fases.

El estudio detallado de la cinética del espermatozoide por medio de los sistemas automatizados ofrece la posibilidad de medir parámetros que no pueden ser captados por el ojo humano y añaden nueva información de la función espermática. Ciertas características, como la identificación de la fracción de espermatozoides hiperactivados, la medición de la frecuencia de batido o la amplitud del desplazamiento lateral de la cabeza, así como la evolución intraindividual de la velocidad, pueden ser evaluadas con precisión. Se han descrito diversos criterios que correlacionan mediciones obtenidas mediante sistemas de



**Figura 3.** Selección de estudios publicados sobre valores seminales en varones fértiles. Los valores de referencia del Manual OMS (5.ª ed.) de movilidad progresiva, concentración y morfología normal (fractiles del 5% de distribución con una cola), con sus correspondientes IC 95%, se muestran sombreados.

análisis automático con resultados reproductivos y con la capacidad fecundante del semen (Larsen, 2000).

A pesar de su precisión y reproducibilidad, los sistemas automatizados no han substituído el análisis manual y actualmente se consideran un complemento del seminograma. Sus principales limitaciones se deben a que: *a)* los espermatozoides inmóviles pueden ser confundidos con detritus presentes en el semen; *b)* los cruces de trayectos pueden ocasionar interpretaciones erróneas; *c)* no se han estandarizado las condiciones de utilización ni la equivalencia entre distintos equipos disponibles, y *d)* no existen esquemas de control de calidad externo para esta metodología.

### Pruebas de investigación

Las limitaciones del seminograma convencional para distinguir a los varones con fertilidad normal de los subfértiles ha estimulado la investigación de pruebas para evaluar el poder fecundante del semen. Entre ellas destaca la capacidad de unión de los espermatozoides a la zona pelúcida (Liu, 2000), la reacción acrosómica inducida por diversos productos (Patrat, 2000), la presencia de especies reactivas de oxígeno en el semen (Aitken, 1994), la integridad del ADN espermático (Agarwal, 2003) y el análisis morfométrico objetivo de los gametos (Irvine, 1994). En la actualidad, ninguna de estas pruebas forma parte del estudio convencional de la fertilidad masculina.

## El futuro del análisis de semen

Los estudios más rigurosos muestran que los resultados que ofrece el análisis del semen solamente dan una visión parcial de la capacidad fecundante de los gametos masculinos. Por tanto, el seminograma sigue siendo una herramienta imperfecta en la evaluación diagnóstica de la infertilidad masculina. El panorama actual de la medicina de la reproducción, donde pocas anomalías masculinas responden a tratamientos específicos, está dominado por la aplicación de técnicas de reproducción asistida. En consecuencia, una de las funciones principales del análisis de semen debería ser la provisión de un pronóstico fiable, de modo que pudiera recomendarse cuáles son las parejas en las que es necesario realizar sin demora inseminaciones, fecundación *in vitro* o inyección intracitoplasmática de espermatozoides y cuáles pueden esperar un embarazo natural con ayuda de tratamientos menos agresivos, aunque menos efectivos.

Por estos motivos, los parámetros descriptivos básicos deberían ser complementados por nuevas medidas de función espermática con alta sensibilidad (identificación de la mayor parte de individuos infértiles), especialmente cuando los valores seminales son normales. El futuro de los estudios seminológicos deberá modificar el paradigma clásico de que la fecundidad masculina es una cuestión numérica, e incorporar, por medio de nuevas tecnologías como la transcriptómica

**Tabla 4.** Principales patrones bioquímicos del plasma seminal en alteraciones de la función reproductiva

	Volumen	pH	Citrato	Fructuosa	α-glucosidasa neutra
Obstrucción distal Agenesia deferentes	Muy bajo	Ácido	Bajo	Muy baja	Baja
Inflamación	Bajo	N-alcalino	N	Baja	N
Obstrucción proximal	N	N	N	N	Baja
Azoospermia secretora	N	N	N	N	N
Hipospermia funcional Recolección incompleta	Bajo	N	N	N	N

y la proteómica, marcadores que aporten información más precisa de la calidad de la espermatogénesis y por tanto de la capacidad funcional de los gametos disponibles. Al mismo tiempo, dichas pruebas deberían poseer mejor significación terapéutica, en el sentido que se pudieran asociar a estrategias de prevención o corrección de patologías concretas.

## Bibliografía

- Agarwal A, Said TM. Role of sperm chromatin abnormalities and DNA damage in male infertility. *Hum Reprod Update*. 2003;9:331-45.
- Aitken J, Krausz C, Buckingham D. Relationships between biochemical markers for residual sperm cytoplasm, reactive oxygen species generation, and the presence of leukocytes and precursor germ cells in human sperm suspensions. *Mol Reprod Dev*. 1994;39:268-79.
- Álvarez C, Castilla JA, Molina R, Ramírez JP, Vergara F, Yoldi A, Gaforio JJ. Biological variation in seminal parameters in healthy subjects. *Hum Reprod*. 2003;18:2082-8.
- Bartoov B, Eltes F, Pansky M, Lederman H, Caspi E, Soffer Y. Estimating fertility potential via semen analysis data. *Hum Reprod*. 1993;8:65-70.
- Bhain S. Approach to the infertile man. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92:1995-2004.
- Björndahl L, Barratt CL, Fraser LR, Kvist U, Mortimer D. ESHRE basic semen analysis courses 1995-1999: immediate beneficial effects of standardized training. *Hum Reprod*. 2002;17:1299-305.
- Casals T, Bassas L, Egozcue S, Ramos MD, Giménez J, Segura A, et al. Heterogeneity for mutations in the CFTR gene and clinical correlations in patients with congenital absence of the vas deferens. *Hum Reprod*. 2000;15:1476-83.
- Castilla JA, Álvarez C, Aguilar J, González-Varea C, González MC, Martínez L. Influence of analytical and biological variation on the clinical interpretation of seminal parameters. *Hum Reprod*. 2006;21:847-51.
- Comhaire FH, Mahmoud AMA, Depuydt CE, Zalata AA, Christophe AB. Mechanisms and effects of male genital tract infection on sperm quality and fertilizing potential: the andrologist's viewpoint. *Hum Reprod Update*. 1999;5:393-8.
- Cooper TG, editor. WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen. 5a ed. WHO Library Cataloguing-in-Publication Data, 2010. Disponible como archivo pdf en: [http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789241547789\\_eng.pdf](http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789241547789_eng.pdf)
- Cooper TG, Noonan E, Von Eckardstein S, Auger J, Baker HW, Behre HM, et al. WHO reference values for human semen characteristics. *Hum Reprod Update*. 2010;16:231-45.
- Dohle GR, Diemer T, Giwercman A, Jungwirth A, Kopa Z, Krausz C. EAU guidelines on male infertility. 2010 update. [http://www.uroweb.org/gls/pdf/14\\_Male\\_Infertility%202010.pdf](http://www.uroweb.org/gls/pdf/14_Male_Infertility%202010.pdf)
- Dunphy BC, Neal LM, Cooke ID. The clinical value of conventional semen analysis. *Fertil Steril*. 1989;51:324-9.
- Guzick DS, Overstreet JW, Factor-Litvak P, Brazil CK, Nakajima ST, Coutifaris C, et al. Sperm morphology, motility, and concentration in fertile and infertile men. *N Engl J Med*. 2001;345:1388-93.
- Irvine DS, Macleod IC, Templeton AA, Masterton A, Taylor A. A prospective clinical study of the relationship between the computer-assisted assessment of human semen quality and the achievement of pregnancy in vivo. *Hum Reprod*. 1994;9:2324-34.
- Jeyendran RS, Van der Ven HH, Pérez-Pelaez M, Crabo BG, Zaneveld LJ. Development of an assay to assess the functional integrity of the human sperm membrane and its relationship to other semen characteristics. *J Reprod Fertil*. 1984;70:219-28.
- Keel BA. Within- and between-subject variation in semen parameters in infertile men and normal semen donors. *Fertil Steril*. 2006;85:128-34.
- Kruger TF, Acosta AA, Simmons KF, Swanson RJ, Matta JF, Oehninger S. Predictive value of abnormal sperm morphology in in vitro fertilization. *Fertil Steril*. 1988;49:112-7.
- Kvist U, Björndahl L. Manual on basic semen analysis. ESHRE Monographs, 2002. Oxford: Oxford University Press.
- Larsen L, Scheike T, Jensen TK, Bonde JP, Ernst E, Hjollund NH, et al. Computer-assisted semen analysis parameters as predictors for fertility of men from the general population. The Danish First Pregnancy Planner Study Team. *Hum Reprod*. 2000;15:1562-7.
- Liu DY, Baker HW. Defective sperm-zona pellucida interaction: a major cause of failure of fertilization in clinical in vitro fertilization. *Hum Reprod*. 2000;15:702-8.
- Mahmoud AM, Geslevich J, Kint J, Depuydt C, Huysse L, Zalata A, Comhaire FH. Seminal plasma alpha-glucosidase activity and male infertility. *Hum Reprod*. 1998;13:591-5.
- Menkveld R. Clinical significance of the low normal sperm morphology value as proposed in the 5th edition of the WHO Laboratory Manual for the Examination and Processing of Human Semen. *Asian J Andrology*. 2010;12:47-58.
- Menkveld R, Wong WY, Lombard CJ, Wetzels AM, Thomas CM, Merkus HM, Steegers-Theunissen RP. Semen parameters, including WHO and strict criteria morphology, in a fertile and subfertile population: an effort towards standardization of in-vivo thresholds. *Hum Reprod*. 2001;16:1165-71.
- Neuwinger J, Behre HM, Nieschlag E. External quality control in the andrology laboratory: an experimental multicenter trial. *Fertil Steril*. 1990;54:308-14.
- Ombelet W, Bosmans E, Janssen M, Cox A, Vlasselaer J, Gyselaers W, et al. Semen parameters in a fertile versus subfertile population: a need for change in the interpretation of semen testing. *Hum Reprod*. 1997;12:987-93.
- Patrat C, Serres C, Jouannet P. The acrosome reaction in human spermatozoa. *Biol Cell*. 2000;92:255-66.
- Rowe PJ, Comhaire FH, Hargreave TB, Mahmoud AMA. WHO manual for the standardized investigation, diagnosis and management of the infertile male. 2000. Cambridge: Cambridge University Press.
- Taussig LM, Lobeck CC, Di Sant'Agnese PA, Ackerman DR, Kattwinkel J. Fertility in males with cystic fibrosis. *N Engl J Med*. 1972;287:586-9.
- Trum JW, Mol BWJ, Pannekoek Y, Spanjaard L, Wertheim P, Bleker OP, Van der Veen F. Value of detecting leukocytos-

permia in the diagnosis of genital tract infection in subfertile men. *Fertil Steril*. 1998;70:315-9.

Van Waart J, Kruger TF, Lombard CJ, Ombelet W. Predictive value of normal sperm morphology in intrauterine insemination (IUI): a structured literature review. *Hum Reprod Update*. 2001;7:495-500.

Weidner W, Krause W, Ludwig M. Relevance of male accessory gland infection for subsequent fertility with special focus on prostatitis. *Hum Reprod Update*. 1999;5:421-32.





# 3

## Estudio hormonal

**Josep Lluís Ballejà Lagarda**

Consultor de la Unitat de Reproducció Humana  
Institut Clínic de Ginecologia, Obstetricia i Neonatologia  
Hospital Universitari Clinic. Barcelona

### Introducción

En el estudio y valoración de la fertilidad del varón y de su respuesta sexual, las determinaciones hormonales ocupan un lugar muy destacado, pero es importante delimitar que estudios pueden ser de utilidad al clínico y en que situaciones debe recurrirse a su determinación.

El testículo del varón adulto desempeña dos funciones fundamentales: la producción espermatógena y la androgénica, ambas indispensables para lograr una reproducción normal y natural, por lo que es imprescindible su integridad anatómica y funcional.

La diferenciación testicular se origina a los pocos días de la fecundación, y para su diferenciación y desarrollo normal se requiere una correcta estimulación hormonal, regulada y determinada por la compleja regulación de un buen número de genes; por ello, cualquier anomalía o interferencia, ya desde el inicio de la vida fetal, se podrá traducir en trastornos en la diferenciación genital y en el desarrollo y aparición de la pubertad y de la fertilidad.

En definitiva, es imprescindible una normal estimulación hormonal a fin de lograr una correcta espermatogénesis y una función sexual también normal, estimulando la libido y facilitando una correcta erección.

### Eje hipotálamo-hipófiso-testicular

El funcionalismo natural de este sistema de regulación garantiza unos niveles adecuados de hormonas circulantes en el varón, es decir, los tres niveles de acción se estimulan de forma perfectamente controlada, al tiempo que la respuesta funcional correcta supone una regulación o freno de su estimulación: es el llamado sistema de «autorregulación» o *feedback*.

El hipotálamo es el responsable de la producción pulsátil (en condiciones normales, aproximadamente cada 60-90 minutos) de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH), sustancia que actuará estimulando a la hipófisis para que segregue gonadotrofinas: la hormona foliculoestimulante (FSH) y la hormona luteinizante (LH), que activarán las células funcionales testiculares provocando la producción de espermatozoides y de testosterona.

La testosterona, que se origina por las células intersticiales testiculares o de Leydig, regula la producción de forma directa o por medio de sus metabolitos de FSH y LH: cuando los niveles circulantes de testosterona son bajos, se incrementa la liberación compensadora de gonadotrofinas y, por el contrario, si son altos produce una lentificación de ellas. A su vez, una elevada actividad espermatogénica frena la producción de FSH,

pero para ello debe actuar la correcta funcionalidad de las células de Sertoli mediante la liberación de inhibina-B (inh-B), sustancia intermediaria de regulación, ya que la liberación intratubular de espermatozoides está separada de la circulación por la llamada barrera «hematotesticular».

## Hormonas gonadotróficas: FSH y LH

Las gonadotropinas hipofisarias, FSH, LH y su análogo de origen placentario, la hormona gonadotrofina coriónica humana (HCG), pertenecen a la familia de las hormonas glucoproteínicas [1] y actúan sobre los receptores de membrana de las células de Sertoli y de Leydig, respectivamente, estimulando la puesta en marcha de la producción del denominado segundo mensajero, que es el adenosin monofosfato cíclico (cAMP).

Estas hormonas se originan en las células gonadotropas situadas en el lóbulo anterior de la glándula pituitaria, suponiendo entre el 6 y el 10% del total de células [2], como respuesta a la acción estimuladora de una sustancia liberada por el núcleo anterior del hipotálamo y que le llega a través de la circulación portal, la GnRH [3]; esta secreción se encuentra regulada tanto de forma directa como indirecta por la acción de muy diversas sustancias, como, por ejemplo, GABA, dopamina, noradrenalina, opiáceos, kipeptina y ácido nítrico, [4, 5]; se produce de forma pulsátil cada 60-90 minutos.

El sistema de feedback negativo, es decir de frenación de las gonadotropinas, esta regulado por esteroides y péptidos gonadales que actúan mediante la acción directa sobre la hipófisis e indirecta sobre la supresión de la secreción GnRH hipotalámica [6]. En el hombre, el principal esteroide responsable de esta regulación es la testosterona, producida por la célula intersticial de Leydig y el estradiol, procedente de su conversión. Ambas actuarán principalmente en la frenación de la secreción de LH [7], aunque la acción frenadora de la FSH se realiza fundamentalmente por la inh-B, segregada de forma preferente por las células de Sertoli. Las inhibinas son sustancias heterodi-

meras integradas por dos cadenas de péptidos; en el testículo sólo se origina la inh-B, formada por las cadenas D y D. Esta sustancia también parece desempeñar acciones importantes en la compleja regulación paracrina intratesticular, funciones por el momento poco conocidas. Por tanto, los niveles circulantes de inh-B son un claro reflejo del número y estado funcional de las células de Sertoli y de su acción frenadora de la FSH [8].

La síntesis de gonadotropinas fetales se inicia hacia la semana 13, y hacia la semana 20 produce un pico, para descender progresivamente con el avance de la gestación, probablemente como consecuencia de la interacción reguladora entre la placenta y el testículo fetal [9]. Este equilibrio funcional es preciso en los fetos masculinos desde el primer trimestre de embarazo, a fin de lograr un correcto desarrollo genital y una correcta masculinización [10], mientras que la proliferación de las células de Sertoli, especialmente en la pubertad, imprescindible para una normal espermatogénesis en el adulto, estará condicionada por los niveles de FSH circulantes. Este parámetro, por tanto, guardará una buena correlación con la actividad espermatogénica y con las eventuales posibilidades de actuación terapéutica en situaciones deficitarias.

Aproximadamente a los 6 meses de vida del niño se observa un pico en la secreción de gonadotropinas, con el consecuente incremento en los niveles de andrógenos, No está clara su función, aunque algunos autores le atribuyen una función de impregnación adrogénica cerebral que creen que se podría correlacionar con futuras tendencias sexuales o de identificación sexual en su posterior vida adulta.

## Andrógenos

En el varón, el mantenimiento de unos niveles adecuados de testosterona y de su metabolito, la dihidrotestosterona, son fundamentales, no tan sólo para aspectos sexuales y gonadales sino también para unos correctos efectos metabólicos y psíquicos.

La testosterona es necesaria para el inicio y el mantenimiento de la espermatogénesis, y para

ello es imprescindible la acción de la FSH. Se precisan niveles adecuados de andrógenos para un normal funcionalismo de la próstata y de las vesículas seminales.

La testosterona, de forma directa o por medio de sus metabolitos, actúa sobre muy diversos receptores, dando lugar a efectos funcionales y metabólicos muy variados, como la eritropoyesis [11], el tejido muscular y óseo, el pelo, el metabolismo lipídico, la laringe, el cerebro, la repartición de la grasa corporal, etc. Por ello, son imprescindibles unos niveles circulantes de andrógenos, no tan sólo para una adecuada producción espermatogénica sino también para una correcta sexualidad y un buen estado de equilibrio psicológico y metabólico. Por este motivo, las situaciones de hipogonadismo se manifiestan con una amplia sintomatología y una evidente pérdida en la calidad de vida del paciente afectado, situación que se corrige mediante un adecuado tratamiento hormonal sustitutivo [12], ya sea androgénico o gonadotrófico [13], en función de la etiología de la deficiencia.

## Inhibina

Esta sustancia es producida por las células de Sertoli, por lo que su origen en el hombre es exclusivamente testicular; se origina como resultado de la producción espermática consecuente con la estimulación de la FSH. La inhibina es una glucoproteína, con dos isoformas, la A y la B, que según se una a la subunidad D o la  $\Delta$ , dará origen a la inhibina-A (inh-A), de muy escasa producción en el hombre y sin función conocida, o a la inh-B, que es la relevante en los varones.

Lógicamente, el espermatozoide es un cuerpo extraño al organismo, ya que no atraviesa la barrera hematotesticular; en caso de hacerlo, daría origen a la aparición de anticuerpos antispermatozoide, por lo que la inh-B es la sustancia responsable de regular (mediante una frenación o feedback negativo) la liberación de FSH por parte de la hipófisis, dando a esta sustancia una relevante significación clínica, especialmente en las azoospermias no obstructivas (NOA); este papel regulador de la inh-B sobre la FSH es bien conocido [14].

Hasta la descripción de esta hormona se utilizaba el tamaño testicular y los valores de FSH circulantes como marcadores de la actividad espermatogénica testicular; sin embargo, hay evidencias de que en ciertas situaciones, pese a estos niveles de FSH circulantes, son numerosos los pacientes en los que es posible recuperar espermatozoides [15]. Tampoco el hecho de que en una biopsia previa se recuperen espermatozoides es suficiente garantía de seguridad de que esta recuperación se dará en otras biopsias posteriores [16], por lo que en la actualidad sigue la búsqueda de nuevos y más fiables marcadores [17].

Existe una notoria controversia en cual de estos parámetros tiene un mejor carácter pronóstico, a fin de evitar innecesarias técnicas de recuperación espermática testiculares (TESE) en los casos de NOA. En nuestra opinión, la inh-B es un excelente predictivo [18], cuyo valor pronóstico está limitado en las situaciones de paro madurativo espermatogénico si éste se origina en una fase madurativa posterior a la estimulación de la célula de Sertoli en la producción de inh-B, dando lugar a posibles falsos positivos.

## Hormona antimülleriana

También se trata de una hormona glucoproteica que se origina en las células de Sertoli. Su nombre se debe a que, en el embrión masculino, es la responsable de la regresión de las estructuras derivadas de los conductos de Müller, como el útero, las trompas de Falopio y la vagina [19]. Su liberación varía con la edad del varón: hasta la pubertad se encuentra a altas concentraciones en el suero circulante y, a partir de la pubertad, sus valores descienden drásticamente en la circulación, liberándose su producción, por las células de Sertoli, en el interior de los túbulos seminíferos. Aparecen entonces mayores niveles de esta hormona en el líquido seminal que en el suero circulante y sus valores guardan una buena correlación con la función testicular en su producción espermática [20], variando de forma significativa en los pacientes afectados de hipogonadismo hipogonadotropo ante la respuesta favorable a un tratamiento estimulador [21].

# Determinaciones hormonales en el estudio del varón estéril

De todo lo expuesto se desprende la importancia de una adecuada valoración hormonal en las situaciones de esterilidad masculina, que valorada de forma conjunta con la correcta anamnesis, exploración clínica y estudios seminales, permitirá establecer un valioso pronóstico y orientar eventuales pautas terapéuticas, tanto médicas como de laboratorio. A modo de orientación exponemos algunos de los estudios hormonales que pueden ser recomendados en algunas situaciones clínicas, aunque como se ha dicho, la correcta anamnesis y la valoración clínica podrán aconsejar modificar estas pautas:

- Disfunción eréctil y/o trastornos de la libido: LH, testosterona, prolactina (PRL).
- Azoospermia:
  - Testículos de tamaño y consistencia normal: FSH, inh-B.
  - Testículos hipoplásicos y consistencia blanda: LH, FSH, testosterona, inh-B.

*Orientación interpretativa de los resultados:*

- a) FSH - inh-B en niveles normales: probable azoospermia obstructiva. Posible recuperación espermática (mediante TESE o punción).
- b) FSH ↑ - inh-B ↓: probable NOA
  - Inh-B > 20 pg/ml. Probable recuperación espermática.
  - Inh-B < 20 pg/ml. Dudosa recuperación espermática.
- c) FSH ↑ - inh-B ↓ con azoospermia no obstructiva (exploración normal: posible paro madurativo espermatogénico). Dudosa recuperación espermática.

- Oligozoospermias (asociadas o no a astenozoospermias y/o teratozoospermias): FSH, inh-B.  
*Orientación interpretativa de los resultados:*

- a) FSH - inh-B en niveles normales. ¿Parada madurativa parcial? ¿Obstrucción parcial? Dudosa eficacia de un tratamiento hormonal estimulador.
- b) FSH ↑ - inh-B ↓. Posible reducción de la reserva espermatogénica testicular. Improbable beneficio de un tratamiento hormonal.

- c) FSH ↓ - inh-B ↓. Posible beneficio de un tratamiento estimulativo hormonal (FSH, antiestrógenos: tamoxifeno, clomifeno, etc.).
- Astenozoospermias y/o teratozoospermias: Dudosa utilidad de las determinaciones hormonales en estos pacientes.

## Bibliografía

1. Themmen APN, Huhtaniemi IT. Mutations of gonadotropins and gonadotropins receptors: elucidating the physiology and pathophysiology of pituitary-gonadal function. *Endocr Rev.* 2000;21:551-83.
2. Childs GV. Division of labor among gonadotropes. *Vitam Horm.* 1995;50:215-86.
3. Song T, Nicolics K, Seeburg PH, et al. GnRH-prohormone-containing neurons in the primate brain: immunostaining for the GnRH-associated peptide. *Peptides.* 1987;8:335-46.
4. Urbanski HF, Kohana SG, Garyfallou VT. Mechanisms mediating the response of GnRH neurons to excitatory amino acids. *Rev Reprod.* 1996;1:173-81.
5. Popa SM, Clifton DK, Steiner RA. The role of kisspeptins and GPR54 in the neuroendocrine regulation of reproduction. *Annu Rev Physiol.* 2008;8:213-38.
6. Stenman UH, Alfthan H, Hotakainen K. Human chorionic gonadotropin in cancer. *Clin Biochem.* 2004;37:549-61.
7. Tilbrook AJ, Clarke IJ. Negative feedback regulation of the secretion and actions of gonadotropin-releasing hormone in males. *Biol Reprod.* 2001;64:735-42.
8. Bilezikjian LM, Blount AL, Donaldson CJ, et al. Pituitary actions of ligands of the TGF-beta family: activins and inhibitors. *Reproduction.* 2006;132:207-15.
9. Asa SL, Kovacs K, Singer W. Human fetal adeno hypophys: morphologic and functional analysis in vitro. *Neuroendocrinology.* 1991;53:562-72.
10. O'Shaughnessy PJ, Baker PJ, Monteiro A, et al. Developmental changes in human fetal testicular cell numbers and mRNA levels during the second trimester. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92:4792-801.
11. Coviello AD, Kaplan B, Lakshman KM, et al. Effects of graded doses of testosterone on erythropoiesis in healthy young and older men. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93:914-9.
12. Wang C, Swedloff RS, Iranmanesh A, et al. Transdermal testosterone gel improves sexual function, mood, muscle strength, and body composition parameters in hypogonadal men. Testosterone Gel Study Group. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85:2839-53.
13. Sykiotis GP, Hoang XH, Avbelj M, et al. Congenital idiopathic hypogonadotropic hypogonadism: evidence of defects in the hypothalamus, pituitary and testes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95:3019-27.
14. Illingworth PJ, Groome NP, Byrd W, et al. Inhibin-B: a likely candidate for the physiologically important form of inhibin in men. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996;81:1321-5.
15. Kim ED, Gilbaugh JH, Patel VR, et al. Testis biopsies frequently demonstrate sperm in men with azoospermia and significantly elevated follicle-stimulating hormone levels. *J Urol.* 1997;157:144-6.

16. Schulze W, Thoms F, Knuth UA. Testicular sperm extraction: comprehensive analysis with simultaneously performed histology in 1.418 biopsies from 766 subfertile men. *Hum Reprod.* 1999;14 suppl 1:82-96.
17. Ma Y, Chen B, Wang HX, et al. Prediction of sperm retrieval in men with non-obstructive azoospermia neural networks: leptins a good assistant diagnostic marker. *Hum Reprod.* 2011;26:294-8.
18. Ballescà JL, Balasch J, Calafell JM, et al. Serum inhibin B determination is predictive of successful testicular sperm extraction in men with non-obstructive azoospermia. *Hum Reprod.* 2000;15:1734-8.
19. Lee MM, Donahoe PK. Müllerian inhibiting substance: a gonadal hormone with multiple functions. *Endocr Rev.* 1993;14:152-64
20. Tuttmann F, Dykstra N, Themmen AP, et al. Anti-Müllerian hormone in men with normal and reduced sperm concentration and men with maldescended testes. *Fertil Steril.* 2009;91:1812-9.
21. Sinissi AA, Expósito D, Maione L, et al. Seminal anti-Müllerian hormone level is a marker of spermatogenic response during long-term therapy in male hypogonadotropic hypogonadism. *Hum Reprod.* 2008;23:1029-34.





# 4

## Estudio genético

**José M.<sup>a</sup> Vendrell Sala**

Unidad de Andrología. Servicio de Medicina de la Reproducción  
Departamento de Obstetricia. Ginecología y Reproducción  
Institut Universitari Dexeus. Barcelona  
Universitat Autònoma de Barcelona

### Alteraciones genéticas en esterilidad e infertilidad masculinas

Las alteraciones genéticas son una causa de esterilidad y de infertilidad. La prevalencia de alteraciones cromosómicas somáticas detectables en el cariotipo es aproximadamente 10 veces mayor en varones estériles (5,3%) que en la población general (0,6%) (De Braekeleer, 1991), mayormente en pacientes con oligozoospermia o azoospermia secretoras, e incluyendo tanto alteraciones cromosómicas numéricas, principalmente de los cromosomas sexuales, como alteraciones cromosómicas estructurales.

Además, la incidencia de anomalías cromosómicas sinápticas (anomalías del apareamiento cromosómico meiótico) limitadas a la línea germinal en pacientes con cariotipo somático normal (y por tanto sólo detectables mediante estudios meióticos), es aproximadamente del 6% en varones estériles (Egozcue, 1983, De BraeKeleer, 1991), alcanzando un 17,5% en oligozoospermia secretora grave (concentración espermática < 10 millones/ml) e incrementándose su incidencia con la severidad de la oligozoospermia (Vendrell, 1999).

Se conocen también alteraciones génicas con elevada prevalencia en varones azoospermicos. Por ejemplo, las microdeleciones del cromosoma Y (gen *DAZ*) en azoospermias secretoras (12%) (Krausz, 2003) y las mutaciones del gen *CFTR* de la

fibrosis quística en azoospermia obstructiva por agenesia de conductos deferentes (Chillon, 1995).

Dada la elevada frecuencia de etiología genética en el factor masculino severo (oligozoospermia secretora grave, azoospermia secretora focal, azoospermia obstructiva por agenesia de conductos deferentes) tributario de fecundación *in vitro* con microinyección espermática intracitoplasmática (FIV-ICSI) es aconsejable realizar un estudio genético en el cribado andrológico previo a su posible inclusión en un programa de FIV-ICSI para evaluar su posible riesgo genético.

### Estudio genético

Cabe señalar: *a)* el cariotipo; *b)* las microdeleciones del cromosoma Y; *c)* el estudio meiótico: FISH, (hibridación *in situ* fluorescente) espermático y meiosis en tejido testicular, y *d)* las mutaciones del gen *CFTR*.

#### Cariotipo

El análisis del cariotipo mitótico en células de sangre periférica mediante cultivo celular de linfocitos estimulado con fitohemaglutinina e identificación de cromosomas metafásicos por tinción con Giemsa (bandas G) permite estudiar la dotación cromosómica de las células somáticas.

Se conoce que la incidencia de alteraciones cromosómicas (numéricas o estructurales) en varones estériles o infértiles oscila entre el 5 y el 15%, según la gravedad de la alteración espermato génica (De Braekeleer, 1991).

La mayoría de alteraciones cromosómicas numéricas afectan a los cromosomas sexuales o gonosomas (aneuploidías gonosómicas), siendo la más frecuente el síndrome de Klinefelter.

El síndrome de Klinefelter (47,XXY) es la alteración cromosómica más frecuente (1/500 varones), y es de origen paternal o maternal en proporciones similares. En su forma no mosaico habitualmente condiciona una azoospermia secretora. Los varones con mosaicismo 47,XXY/46,XY (15% de los pacientes con síndrome de Klinefelter) producen espermatozoides en cantidad variable y pueden cursar con oligozoospermia severa. Sin embargo el criterio para determinar si no existe mosaico es algo laxo y usualmente basado en el estudio de pocas docenas de metafases linfocitarias.

En varones XXY la histología testicular usualmente evidencia aplasia del epitelio germinal completa o incompleta con aislados focos de espermatogénesis conservada (24% de casos) y esclerohialinosis tubular. En algunos varones XXY pueden hallarse ocasionales espermatozoides en el epitelio germinal al realizar una biopsia testicular (Egozcue, 2000). No existen marcadores predictivos de la existencia de espermatozoides testiculares.

La posibilidad de que las células XXY produzcan gametos es muy improbable, ya que o no entran en meiosis o no la completan (Mroz, 1999). Así pues, el variable número de espermatozoides hallados en pacientes XXY probablemente se ha originado a partir de una línea celular germinal XY.

En caso de realizar FIV-ICSI en pacientes 47,XXY debe aconsejarse un diagnóstico genético preimplantacional y/o realizar un diagnóstico genético prenatal por amniocentesis en gestaciones obtenidas tras FIV-ICSI con espermatozoides de pacientes 47,XXY.

Las alteraciones cromosómicas de los autosomas generalmente son estructurales (translocaciones recíprocas, translocaciones robertsonianas, inversiones, etc.). Habitualmente cursan con oligozoospermia.

En caso de realizar FIV-ICSI, debe ofrecerse consejo genético y efectuar un diagnóstico genético preimplantacional tras un estudio previo de informatividad parental y/o diagnóstico genético prenatal por amniocentesis en caso de gestación.

El análisis del cariotipo mitótico somático debe realizarse en todos los pacientes con oligozoospermia o azoospermia, especialmente con anterioridad a su inclusión en un programa de FIV-ICSI. Asimismo, debe solicitarse en varones infértiles (abortos de repetición de primer trimestre), especialmente si hay antecedentes de cromosopatía fetal.

## Microdeleciones del cromosoma Y

El cromosoma Y (fig. 1), específico del varón, contiene genes implicados en la diferenciación gonadal y en la espermatogénesis localizados en la región eucromática de su brazo largo (Yq).

En varones estériles se han hallado microdeleciones del cromosoma Y en el 12% de azoospermias secretoras y en un 4% de oligozoospermias < 5 millones/ml (Krausz, 2003), siendo en frecuencia la segunda causa genética de alteración de la espermatogénesis.

Mediante amplificación por PCR se han identificado microdeleciones en tres regiones de Yq, conocidas como AZFa, AZFb y AZFc (gen DAZ). La mayoría de microdeleciones afectan a la región AZFc (65-70%), seguidas por la región AZFb (25-30%) aislada o asociada a afectación en región AZFc, siendo infrecuentes en la región AZFa (5%).

Las microdeleciones AZFa o AZFb completas, así como la asociación AZFa + AZFb + AZFc, condicionan una grave alteración de la espermatogénesis con azoospermia y casi nula posibilidad de recuperación espermática testicular quirúrgica.

En caso de realizar FIV-ICSI con espermatozoides de pacientes con microdeleciones en Yq, debe advertirse sobre la transmisión hereditaria de la esterilidad a los hijos varones.

El estudio de las microdeleciones del cromosoma Y debe realizarse en todos los pacientes con azoospermia secretora o oligozoospermia < 5 millones/ml, especialmente antes de su posible inclusión en un programa de FIV-ICSI.

## Estudio meiótico

La meiosis es la forma de división celular que origina gametos con dotación cromosómica haploide (n).



Constituye la segunda fase de la espermatogénesis en el varón, mediante la cual los espermatocitos primarios diploides (2n) se convierten en espermátides redondas haploides (n), siendo de duración más prolongada.

La meiosis es un proceso complejo (Egozcue, 2000) que consta de dos divisiones celulares sucesivas (meiosis I reduccional y meiosis II ecuacional) sin replicación de ADN en su interfase.

La primera división meiótica o meiosis I reduccional se produce en los espermatocitos primarios diploides (46 cromosomas) y se caracteriza por el apareamiento o sinapsis cromosómica que posibilita el intercambio y la recombinación génica –destinada a aumentar la variabilidad genética de la descendencia– entre cada par de cromosomas homólogos (bivalente) durante el paquiteno de la profase I.

La profase I es un proceso largo cuya duración es de 23 días. En metafase I, debido al apareamiento de los cromosomas homólogos, aparecen 23 bivalentes. En anafase I se segregan (disyunción) cromosomas homólogos enteros, produciéndose espermatocitos secundarios haploides (23 cromosomas: 23,X o 23,Y).

La segunda división meiótica o meiosis II ecuacional es un proceso acelerado consistente en una mitosis de células haploides. Los espermatocitos secundarios rápidamente entran en división produciéndose espermátides redondas haploides.

Las dos divisiones meióticas producen de cada espermatocito primario diploide cuatro espermátides redondas haploides con diferentes combinaciones génicas.

Posteriormente las espermátides iniciarán un proceso de diferenciación celular posmeiótica

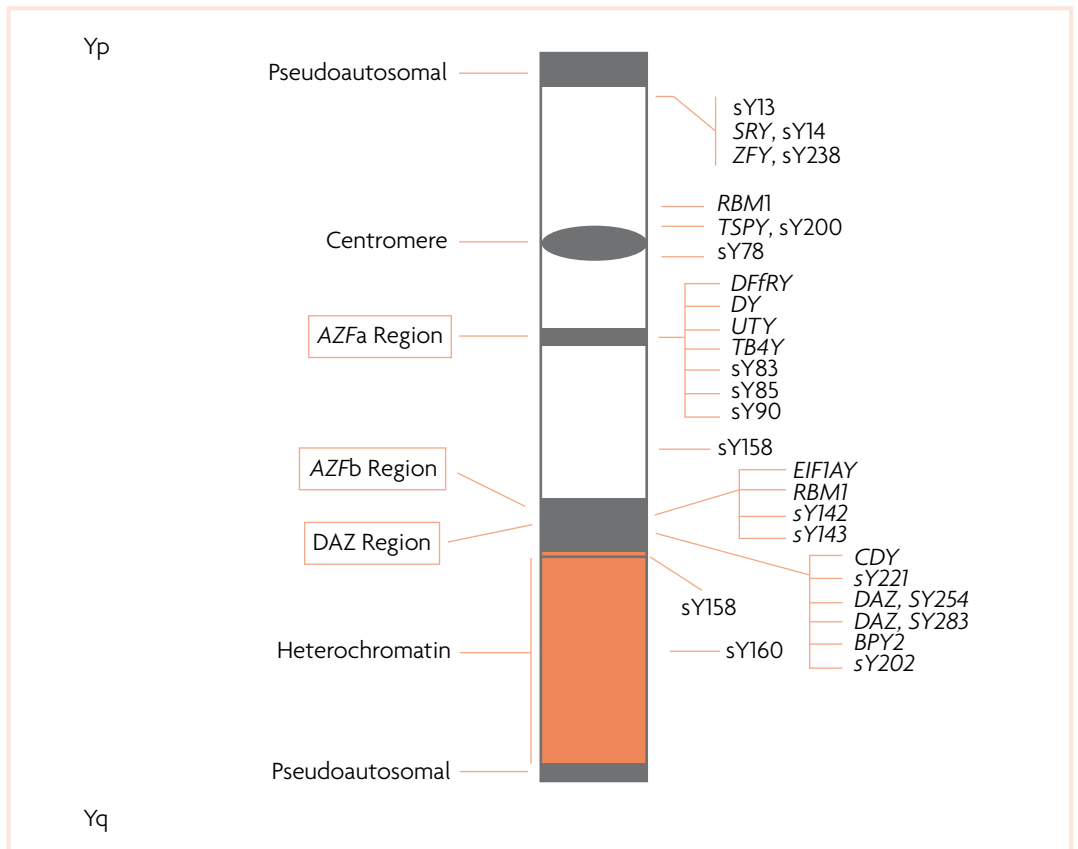


Figura 1. Falta pie!!!

(espermiogénesis) para convertirse en espermatozoides haploides.

Las anomalías meióticas sinápticas usualmente condicionan un bloqueo espermatogénico meiótico incompleto en espermatozoides primario con oligozoospermia y/o elevada producción de espermatozoides no haploides (espermatozoides diploides o aneuploides con disomías gonosómicas o autosómicas) (Vendrell, 1999), que en caso de fecundación generarán embriones no euploides y condicionarán clínicamente esterilidad por fallo implantatorio, abortos de primer trimestre o cromosopatías fetales de novo (Devroey, 2004).

Se conoce que la incidencia de anomalías meióticas sinápticas oscila entre 17,5 y 40%, según la gravedad de la oligozoospermia (Vendrell, 1999).

Las anomalías meióticas sólo son detectables mediante estudios meióticos (FISH espermático o meiosis en tejido testicular).

El estudio meiótico (FISH espermático en oligozoospermia o meiosis en biopsia testicular unilateral en azoospermia) debe aconsejarse en pacientes con cariotipo normal y oligozoospermia severa ( $< 10$  millones/ml) o azoospermia secretora previamente a su inclusión en un programa de FIV-ICSI. Asimismo debe aconsejarse en caso de fallo implantatorio (fallo repetido de FIV) y en varones infértiles (abortos de repetición de primer trimestre) con cariotipo normal, especialmente si hay antecedentes de cromosopatía fetal.

### **FISH espermático**

El análisis de los cromosomas espermáticos mediante técnicas de hibridación in situ fluorescente (FISH) con sondas locus específicas de DNA en cabezas espermáticas descondensadas permite estudiar la dotación cromosómica de los gametos masculinos.

Generalmente se utiliza un set de 5 sondas, que comprende los cromosomas 13, 18, 21, X e Y para cribado de aneuploidías viables.

Mediante FISH en espermatozoides y utilizando diferentes conjuntos de sondas, incluyendo siempre los cromosomas X e Y, diversos autores (Pang, 1999, Vegetti, 2000) han constatado elevadas ta-

sas de diploidía espermática y de aneuploidías espermáticas, principalmente aneuploidías gonosómicas en pacientes con oligozoospermia.

En un reciente estudio (Sarrate, 2010) se constató que los cromosomas sexuales y el cromosoma 21 son los implicados con mayor frecuencia en las alteraciones cromosómicas espermáticas, siendo las disomías gonosómicas y/o la diploidía las anomalías más frecuentes. Entre las aneuploidías autosómicas la más frecuente es la disomía 21. El único parámetro espermático que se correlaciona con FISH espermático alterado es una baja concentración espermática (26,5% de los pacientes con oligozoospermia), no existiendo correlación con movilidad ni morfología espermáticas.

### **Mutaciones del gen CFTR**

La agenesia de conductos deferentes (ACD) puede detectarse en la exploración física por ausencia de uno o ambos deferentes a la palpación.

La agenesia bilateral (ABCD) cursa con azoospermia e hipospermia. Cuando la agenesia es unilateral (AUCD) puede cursar con oligozoospermia o azoospermia. Debe realizarse una anamnesis familiar y personal orientada a la búsqueda de fibrosis quística, patología respiratoria y patología digestiva pancreática y solicitarse una ecografía renal y transrectal para descartar agenesia renal unilateral y evaluar las vesículas seminales (agenesia, hipoplasia, etc.).

La agenesia de conductos deferentes constituye una forma leve de fibrosis quística, enfermedad monogénica hereditaria con herencia autosómica recesiva y una prevalencia de 1/2.000-2.500 nacidos vivos.

El 85% de los varones con ABCD y el 38-45% de los varones con AUCD presentan mutaciones en uno o ambos alelos del gen CFTR (Cystic Fibrosis Transmembrane Regulator) (Chillon, 1995), localizado en el brazo largo del cromosoma 7 (7q). Se hallan descritas más de 1.800 mutaciones.

El estudio de las mutaciones del gen CFTR debe realizarse en todos los pacientes con agenesia de conductos deferentes (bilateral o unilateral).

El estudio génico de las 33 mutaciones más frecuentes en los exones del gen CFTR en población caucásica, así como del marcador IVS8-(5T) en

el intrón 8 para identificación de la variante 5T, considerada una mutación leve presente en dos tercios de las ABCD, proporciona un nivel de detección del 80%.

Cuando se detecten mutaciones en el varón, es necesario realizar un cribado en la pareja femenina, dado que en la población general el riesgo de ser portador de mutaciones es aproximadamente del 3% (1/37). El estudio incluye el análisis de las 33 mutaciones más frecuentes de la fibrosis quística.

Si el estudio es negativo el riesgo de ser portadora se estima en 1/150. Si el riesgo genético se considera bajo, se planteará FIV-ICSI con recuperación quirúrgica de espermatozoides testiculares.

Si el estudio es positivo, debe ofrecerse consejo genético con posibilidad de diagnóstico genético preimplantacional tras estudio de informatividad.

## Bibliografía

Chillon M, Casals T, Mercier B, Bassas L, Lissens W, Silber S, et al. Mutations in cystic fibrosis gene in patients with congenital absence of the vas deferens. *New Engl J Med*. 1995;332:1475-80.

De Braekeleer M, Dao TN. Cytogenetic studies in male infertility: a review. *Hum Reprod*. 1991;6:245-50.

Devroey P, Van Steirteghem A. A review of ten years experience of ICSI. *Hum Reprod Update*. 2004;10:19-28.

Egozcue J, Templado C, Vidal F, Navarro J, Morer-Fargas F, Marina S. Meiotic studies in a series of 1.100 infertile and sterile males. *Hum Genet*. 1983;65:185-8.

Egozcue S, Blanco J, Vendrell JM, García F, Veiga A, Aran B, et al. Human male infertility : chromosome anomalies, meiotic disorders, abnormal spermatozoa and recurrent abortion. *Hum Reprod Update*. 2000;6:93-105.

Krausz C, Forti C, Mc Elreavey K. The Y chromosome and male fertility and infertility. *Int J Androl*. 2003;26:70-5.

Mroz K, Hassold TJ, Hunt PA. Meiotic aneuploidy in the XXY mouse: evidence that a compromised testicular environment increases the incidence of meiotic errors. *Hum Reprod*. 1999;14:1151-6.

Pang MG, Hoegerman SF, Cuticchia AJ, Moon SY, Doncel GF, Acosta AA, Kearns WG. Detection of aneuploidy for chromosomes 4,6,7,8,9,10,11,12,13,17,18,21,X and Y by fluorescence in situ hybridization in spermatozoa from 9 patients with oligoasthenoatozoospermia undergoing intracytoplasmic sperm injection. *Hum Reprod*. 1999;14:1266-73.

Sarrate Z, Vidal F, Blanco J. Role of sperm fluorescent in situ hybridization studies in infertile patients: indications, study approach, and clinical relevance. *Fertil Steril*. 2010;93:1892-902.

Vegetti W, Van Asche E, Frías A, Verheyen G, Bianchi MM, Bonduelle M, et al. Correlation between semen parameters and sperm aneuploidy rates investigated by fluorescent in situ hybridization in infertile men. *Hum Reprod*. 2000;15:351-65.

Vendrell JM, García F, Veiga A, Calderón G, Egozcue S, Egozcue J, Barri PN. Meiotic abnormalities and spermatogenic parameters in severe oligoasthenoatozoospermia. *Hum Reprod*. 1999;14:375-8.





# 5

# Estudios microbiológicos en andrología

**Francisco Monzón Alebesque**

Unidad de Andrología. Servicio de Urología  
Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa. Zaragoza

## Introducción

Las infecciones de las vías seminales (en lo sucesivo, IVS) son la causa más frecuente de esterilidad masculina en España y acompañan a los pacientes infértiles hasta en el 45% de los casos.

De ello se deduce la importancia de tenerlas en consideración durante el estudio del factor masculino de esterilidad, conocerlas a fondo y tratarlas con la suficiente intensidad.

## Recuerdo anatómico del aparato genital masculino

El aparato genital masculino está constituido por las siguientes estructuras anatómicas: testes, epidídimos, conductos deferentes, vesículas seminales, conductos eyaculadores, próstata, vejiga (sólo el esfínter interno), uretra y glándulas accesorias de Cowper y de Littre.

La peculiar distribución anatómica de los órganos genitales masculinos, en parte externos y en parte internos, obliga a la existencia de una red de vías de comunicación entre sus distintas estructuras, que es lo que llamamos globalmente vías seminales.

## Etiología de las IVS

Vamos a considerar solamente los gérmenes causantes de IVS con afectación primordial

andrología, descartando procesos con afectación sistémica como el SIDA o la sífilis, así como procesos que cursan solamente con lesiones externas, como el linfogranuloma venéreo, el chancro blando, el molusco contagioso, etc.

A los gérmenes causantes de IVS los clasificamos como sigue.

### Bacterias

#### Aerobias

Son las más frecuentes; se dividen en:

- Gramnegativas. *Escherichia coli* es la más frecuente en IVS (entre el 65 y el 80% de los casos), seguida por *Proteus mirabilis* y *Pseudomonas aeruginosa*, entre otras (total 10-15%). La *Neisseria gonorrhoeae* causa la gonorrea, uretritis sintomática que es sexualmente contagiosa.
- Grampositivas. Sobre todo *Enterococcus faecalis* (5-10% de las IVS), seguido por *Staphylococcus aureus* y *Streptococcus agalactiae*, entre otros (5% de las IVS). El *Staphylococcus epidermidis* aparece en muchos cultivos, pero es un germen saprofito y no precisa tratamiento.

#### Anaerobias

A veces encontramos *Clostridium* spp (grampositivo), *Bacteroides fragilis* (gramnegativo), etc., pero estos gérmenes son saprófitos de piel y mucosas, por lo que su papel en las IVS es dudoso;

sólo se consideran como flora bacteriana secundaria o de contaminación.

### Intracelulares

Son las que siguen en frecuencia a *Escherichia coli*. Poseen un ciclo replicativo intracelular, por lo que son parásitos obligados. Provocan cuadros de uretritis, epididimitis y orquitis, poco floridas sintomáticamente, y es frecuente (más del 50% de los casos) que sean solamente un hallazgo casual en los estudios microbiológicos. Tienen carácter de gérmenes de transmisión sexual, lo que obliga a un tratamiento conjunto a ambos miembros de la pareja. Los más habituales causantes de IVS son:

- *Chlamydia* spp. *Chlamydia trachomatis* es causante de obstrucciones canaliculares de las vías seminales (epidídimos, deferentes o eyaculadores). Provoca frecuentemente infecciones crónicas al evitar la apoptosis de la célula infectada.
- *Mycoplasmataceae*. Son también bacterias con ciclo de replicación intracelular y, por tanto, parásitos obligados. Los géneros de esta familia y los subgéneros más frecuentes son: a) *Mycoplasma* spp (*M. hominis* y *M. genitalium*), y b) *Ureaplasma* spp (*U. urealyticum* y *U. parvum*).

### Mycobacterias

*Mycobacterium tuberculosis* provoca afectación genitourinaria en el 10% de los casos, y sólo ocasionalmente puede causar prostatitis, orquitis y epididimitis, habitualmente muy sintomáticas. Requieren medios de cultivo específicos, laboriosos y lentos y precisan de un tratamiento específico, largo y complejo.

### Hongos

Destaca por su frecuencia *Candida albicans*, hongo oportunista, de transmisión por vía sexual, que produce una gran disminución del potencial fecundante de los espermatozoides y de su movilidad al incrementar la fragmentación del ADN espermático.

En ocasiones aparece en el nivel seminal tras tratamientos antibióticos muy prolongados, por desaparición de la flora saprofita seminal. En estos casos puede resolverse la IVS de forma espontánea, sin tratamiento antifúngico.

### Protozoos

*Trichomona vaginalis* provoca cuadros de uretritis, epididimitis y prostatitis. En el nivel seminal, producen cuadros de intensa oligospermia. Por tratarse de un germen de transmisión sexual, obliga al tratamiento de la pareja.

### Virus

Es importante su consideración por las relativas dificultades diagnósticas, al igual que por su carácter de enfermedad de transmisión sexual.

Los virus aparecen en el plasma seminal y son, además, parásitos intracelulares de los espermatozoides. Además del contagio sexual a la pareja por vía seminal, hay que considerar el contagio directo al feto por medio del propio gameto masculino.

Cabe citar los virus causantes de IVS más habituales:

- Virus herpes simple tipo 1 (VHS-1) y virus herpes simple tipo 2 (VHS-2): provocan el herpes genital. El VHS-1 es asimismo responsable del herpes labial y, a través del sexo oral, puede producir también herpes genital. El VHS-2 sobrevive a los procesos de congelación, dato a considerar para los espermatozoides procedentes de muestras criopreservadas.
- El citomegalovirus humano (CMVH) es también causa de IVS y, además, de transmisión congénita fetal. La criopreservación no protege a los espermatozoides del virus, por lo que también es preciso considerar su posible presencia en las muestras de semen criopreservadas.
- El virus de la hepatitis B (VHB) y el virus de la hepatitis C (VHC), además de afectar al hígado, también circulan por el semen y la saliva, sien-

do causantes de IVS. Provocan incremento de los valores de apoptosis y necrosis espermáticas, así como importantes alteraciones en la espermatogénesis.

- El virus del papiloma humano (VPH), especialmente el serotipo 16, es frecuente causa de IVS. Hay que considerar la especial susceptibilidad femenina al contagio por este virus.

## Fisiopatología de las IVS. Concepto de infección de las IVS

Cualquier germen patógeno que penetre por vía canalicular ascendente a partir de la uretra puede provocar, por extensión, una IVS.

Existen comunicaciones hematógenas, venosas y arteriales así como múltiples comunicaciones linfáticas en las vías seminales, pero son de importancia secundaria en el origen de las IVS.

Los gérmenes pueden afectar sólo a una de las estructuras de la vía seminal, con sintomatología específica de orquitis, epididimitis, vesiculitis, prostatitis, uretritis, etc., pero no obstante, hemos de considerar a estas infecciones en su versión más global como IVS y tratarlas como si se tratase de una afectación integral de las vías seminales.

## Diagnóstico microbiológico de las IVS

Tras una correcta anamnesis y exploración general y genital, se puede llegar en muchas ocasiones al diagnóstico de IVS, quedando pendiente detectar el germen causal.

Los estudios microbiológicos más habituales en nuestro medio son:

### Frotis uretral

Indicado en los procesos que cursan con sintomatología uretral, con o sin presencia de exu-

do. Se realiza antes de la primera micción matutina, mediante cepillado de la uretra con un hisopo. Existen hisopos específicos para cultivos de *Mycoplasma* y *Ureaplasma*, así como para *Chlamydia*.

### Urocultivos

Son los cultivos más habituales, considerando que más del 80% de las IVS proceden en su origen de la vía urinaria. Consisten en la recogida de una muestra de la primer micción matutina, que se siembra en los medios de cultivo específicos para los gérmenes causales más habituales.

### Seminocultivos

Las indicaciones del cultivo de semen son en la actualidad: a) hipospermia y/o  $ph < 7$ ; b) hemospermia; c) alteraciones de la licuefacción; d) hallazgo en espermiograma  $> 10^6$  leucocitos/ml; e) aglutinaciones espontáneas de los espermatozoides en el eyaculado; f) marcada astenozoospermia; g) marcada oligozoospermia; h) teratozoospermia; i) disminución de marcadores prostáticos (fosfatasa ácida, ácido cítrico) y de vesículas seminales (fructosa); j) antecedentes de infecciones urogenitales, unido a datos de posible infección seminal, y k) inclusión en programas de reproducción asistida.

El espécimen aquí empleado es una muestra seminal. Los cultivos básicos sirven para la detección de bacterias aerobias, hongos y protozoos. Existen cultivos selectivos para *Mycobacteria*, para *Mycoplasma* y *Ureaplasma* y para *Chlamydia*.

### Prueba de Stamey-Meares

Se trata de una técnica de cultivos fraccionados, que recoge secreciones procedentes de los distintos órganos que constituyen el tracto genitourinario. Las distintas fracciones se denominan:

- VB1 (void-bladder 1). Esta fracción inicial de los 10 c.c. iniciales del chorro miccional recoge secreciones y gérmenes uretrales.

- VB2 (void-bladder 2). Fracción media que recoge los siguientes 200 c.c. del chorro miccional, de contenido vesical.
- EPS (expressed prostatic secretion specimen). Secreción uretral tras masaje prostático transrectal constituida por secreción prostática pura.
- VB3 (void-bladder 3). Esta fracción final recoge orina vesical con restos de las secreciones prostáticas en uretra tras el masaje prostático.
- Semen. Recoge secreciones vesiculares y prostáticas y, sobre todo, diferidas de las ampollas deferenciales, con origen en testes, epidídimos y deferentes.

En función de la positividad de los cultivos de uno u otro de los 5 especímenes obtenidos, se confirma o descarta la existencia de infección bacteriana en las diferentes localizaciones.

Es poco utilizada en la actualidad por su complejidad, falta de resultados fiables y por la necesidad de su repetición en ocasiones; se reserva para casos de dudas etiológicas o de mala respuesta terapéutica.

## Test inmunológicos

- ELISA (Enzyme-Linked Immuno Sorbent Assay). El ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas es una técnica de inmunoensayo en la cual el antígeno problema inmovilizado se fija mediante un anticuerpo enlazado a una enzima capaz de generar un producto realmente detectable por cambio de color u otro tipo de señal similar. Es una técnica fundamental en la detección de virus y de bacterias intracelulares.
- PCR (Polymerase Chain Reaction). La prueba de reacción en cadena de la polimerasa es una técnica de biología molecular cuyo objetivo es obtener múltiples copias de un fragmento mínimo de ADN. Mediante esta técnica de amplificación, de sensibilidad y especificidad destacables, resulta fácil identificar virus o bacterias, sobre todo las de más difícil detección, como la *Chlamydia*.

## Tratamiento de las IVS

Está basado fundamentalmente en el empleo de fármacos antibióticos (antivíricos, antifúngicos o antiprotozoarios, en su caso), deseablemente siempre según resultados de antibiograma y preferentemente por vía oral.

El tipo de antibiótico a emplear vendrá determinado por la sensibilidad indicada en el antibiograma y por el órgano de la vía seminal de afectación primordial, que, además, condicionará la duración del tratamiento.

Debemos considerar la existencia de una estructura anatómica y funcional en las vías seminales, la llamada *barrera hematoprostática*, que es una membrana basal lipoeptelial que limita la penetración de los antibióticos en el tejido prostático.

La difusión de los antibióticos a través de esta barrera viene condicionada sobre todo por su liposolubilidad (es liposoluble la fracción no ionizada del antibacteriano), por la naturaleza química de la sustancia (pasan mejor los fármacos alcalinos) y por el pKa del fármaco (grado de ionización para el pH del medio plasmático e intersticial de 7,4).

Por otra parte, la concentración de los antibióticos que se alcanza en el fluido prostático depende de la naturaleza química de la sustancia (buena para los antibacterianos alcalinos) y del gradiente de pH entre el fluido prostático (6,4) y el fluido intersticial-plasmático (7,4).

Por sus características de ionización, cabe considerar:

- Antibacterianos de carácter ácido: penicilinas, cefalosporinas en general, fosfomicina, cloranfenicol, aztreonam.
- Antibacterianos de carácter alcalino: aminoglucósidos (gentamicina, tobramicina), macrólidos (eritromicina, josamicina, azitromicina, claritromicina), sulfamidas, trimetoprim.
- Antibacterianos de carácter bipolar: tetraciclinas (oxitetraciclina, doxiciclina), fluoroquinolonas (ciprofloxacino, ofloxacino, levofloxacino),



algunas cefalosporinas (cefotaxima, ceftriaxona, ceftazidima).

En condiciones normales o en prostatitis crónicas la barrera hematoprostática está íntegra, y los antibacterianos alcalinos alcanzan altas concentraciones mediante un fenómeno de secuestro iónico.

En las prostatitis agudas, la membrana basal está alterada, aumenta el pH de los fluidos prostáticos (pH 8,3 o más), los antibacterianos alcalinos penetran mal y lo hacen mejor los antibacterianos ácidos en los primeros días, hasta que ambos parámetros se van normalizando y se recupera un secuestro iónico correcto.

Así pues, son de gran interés los antibacterianos de disociación bipolar, que actúan en todas las situaciones:

- Fluoroquinolonas: ciprofloxacino (500 mg/12 horas), ofloxacino (500 mg/12 horas), levofloxacino (500 mg/24 horas), todos ellos por vía oral.
- Trimetoprim-sulfametoxazol (cotrimoxazol) (trimetoprim 160 mg + sulfametoxazol 800 mg/12 horas, vía oral).
- Macrólidos: eritromicina (500 mg/6 horas), josamicina (1 g/12 horas), azitromicina (500 mg/24 horas), claritromicina (500 mg/12 horas), siempre por vía oral.
- Tetraciclinas: oxitetraciclina (500 mg/6 horas), doxiciclina (100 mg/12 horas), ambas por vía oral.

De modo muy esquemático, las uretritis requieren tratamientos cortos, desde una monodosis hasta los 3-5 días. Las orquiepididimitis precisan tratamiento durante 7-10 días. Las prostatitis precisan tratamiento prolongado, de 2 a 4 semanas, al que puede asociarse tratamiento parenteral, los primeros 3-5 días, con aztreonam (1 g/24 horas por vía intramuscular).

## IVS por bacterias aerobias

De primera elección se prescriben fluoroquinolonas; en segunda opción, trimetoprim-sulfa-

metoxazol. Para *Neisseria gonorrhoeae*, también puede administrarse ceftriaxona (250 mg, i.m.) o cefixima (400 mg, oral) en monodosis.

## IVS por bacterias anaerobias

Responden bien a metronidazol (500 mg/12 horas) y a clindamicina (150 mg/6 horas), ambas por vía oral.

## IVS por bacterias intracelulares

Los antibióticos de primera elección son las (( (autor ii )) y hay buenas respuestas a los macrólidos y a las tetraciclinas.

## IVS por Mycobacteria

Se debe asociar isoniazida (300 mg/24 horas, vía oral) y rifampicina (600 mg/24 horas, oral) durante 6 meses, junto a etambutol, (1.200-1.600 mg/24 horas, oral) los primeros 3 meses.

## IVS por hongos

Responden bien a fluconazol (150 mg/24 horas, oral) y a ketoconazol (200 mg/12 horas, oral).

## IVS por protozoos

Para *Trichomonas vaginalis* se emplea habitualmente metronidazol (500 mg/12 horas, oral) o tinidazol (500 mg/24 horas, oral).

## IVS por virus

- Los VHS-1 y VHS-2 responden a aciclovir (400 mg/8 horas) o famciclovir (250 mg/8 horas), ambos por vía oral
- El CMVH, sólo eventualmente se trata con aciclovir, famciclovir o bien valganciclovir (900 mg/12-24 horas, vía oral).
- El VHB y el VHC como causantes de IVS no precisan tratamiento farmacológico específico.
- El VPH carece de tratamiento específico eficaz en la actualidad, y su manejo se centra exclusivamente en la prevención y el empleo de la vacuna específica.

# Bibliografía

Askienazy-Elbhar M. Male genital tract infection: the point of view of the bacteriologist. *Gynecol Obstet Fertil*. 2005;33(9):691-7.

Dalet F. Infección de la vía seminal. En: Pomerol Monseny JM, Arrondo JL. *Práctica andrológica*. Barcelona: Masson; 1994. p. 213-27.

Diemer T, Huwe P, Ludwig M, Hauck EW, Weidner W. Urogenital infection and sperm motility. *Andrologia*. 2003;35(1):283-7.

Gonzales GF, Muñoz G, Sánchez R, Henkel R, Gallegos-Ávila G, Díaz-Gutiérrez O, et al. Update of the impact of *Chlamydia trachomatis* infection on male fertility. *Andrologia*. 2004;36(1):1-23.

Haidl G, Allam JP, Schuppe HC. Chronic epididimitis: impact on semen parameters and therapeutic options. *Andrology*. 2008;40(2):92-9.

Huerta M, Cervera Aguilar R, Hernández I, Ayala R. Frequency and etiology of seminal infections in the study of infertile couples. *Gynecol Obstet Mex*. 2002;70:90-4.

Jequier AM. The microbiology of semen and infections of the male genital tract. En: *Male infertility*. Oxford: 2000. p. 254-73.

Krause W. Male accessory gland infection. *Andrologia*. 2008;40(2):113-6.

Ruiz Castañé E, Rajmil O, Bassas L. Infecciones de transmisión sexual. En: *Manual de protocolos*. Fundació Pui-gvert. Barcelona: Lilly; 2009. p. 86-119.

Schiller DS, Parikh A. Identification, pharmacologic considerations, and management of prostatitis. *Am J Geriatr Pharmacother*. 2011;9(1):37-48.



# 6

## Estudio de la función sexual

**Jordi Cortada i Robert**

Director del Centre d' Infertilitat i Reproducció Humana de Lleida  
Policlínic de Lleida

### Introducción

Si en cualquier pareja infértil que se nos presenta se pueden encontrar múltiples dificultades para la resolución de su problema, cuando el elemento masculino de la pareja presenta una disfunción sexual (DS) se magnifica la preocupación y, además, suele plantearse una barrera para el establecimiento de la confianza y el diálogo.

A lo largo de mi vida profesional en una clínica de infertilidad, nuestro equipo tiene contabilizadas un mínimo de 6 primeras visitas en las que la pareja no había consumado el acto sexual ni había habido penetración, aunque estaban consultando por infertilidad. Parece una barbaridad pero estos casos no son infrecuentes ni raros, y constituyen un ejemplo de la gran complejidad que rodea la función sexual y sus disfunciones.

Sería demasiado fácil deducir que con unos consejos sobre prácticas y un poco de entrenamiento la pareja saldrá airosa de su problema de infertilidad porque, además de todas las alteraciones que enumeraremos más abajo, el simple hecho de padecerlas conlleva otros trastornos de índole psíquica que pueden estar en el origen o ser la consecuencia de dichos males. A pesar de la frialdad en la descripción de las DS, no podemos olvidar que no existen enfermedades sino enfermos, y cuando se combinan dos seres humanos como causantes de un problema, la complejidad se multiplica; el tacto especial que debe tenerse en el tratamiento de estos pacientes resulta pri-

mordial a la hora de crear el clima adecuado de confianza y búsqueda de la solución.

En el estudio de la función sexual masculina incluimos todas las patologías que alteran la salud sexual del varón: trastornos de la libido, de la erección, de la eyaculación y del orgasmo. Lo más frecuente es que estos trastornos aparezcan de forma independiente pero, naturalmente, puede que haya combinaciones de ellos en algunos pacientes, sobre todo en trastornos de mediana y larga duración, como pueden ser eyaculación prematura y la disfunción eréctil, la anorgasmia, la eyaculación retrógrada, etc. No se debe olvidar que todas estas disfunciones producen sufrimiento psicológico y que pueden ser motivo para la disolución de vínculos de pareja.

### Anamnesis

Ante un paciente que consulta por DS debemos elaborar una anamnesis completa [1], haciendo especial énfasis en todos los aspectos relacionados con patologías que directa o indirectamente puedan comprometer la función sexual. El enmascaramiento mayor entre etiologías se halla cuando se ha producido un período más dilatado de tiempo entre la aparición del problema y su aceptación y consulta por parte del que lo padece. En la entrevista debemos crear un ambiente de complicidad con el paciente, dejando a un lado el reloj y buscando una confianza que permita la expresión libre de todo lo que le pasa o cree que le pasa.

## Factores de riesgo

Entre los factores de riesgo [2] que deben valorarse, cabe citar los siguientes:

- **Edad.** La prevalencia de la DS de cualquier grado aumenta con la edad, aunque no debe ser considerada necesariamente como una consecuencia inevitable del paso de los años.
- **Diabetes.** Es la enfermedad endocrina más comúnmente asociada a la disfunción eréctil (DE); la probabilidad de presentarse en varones diabéticos es 3 veces mayor que en no diabéticos.
- **Enfermedad cardiovascular.** La presencia de cardiopatías, hipertensión arterial y enfermedad vascular periférica se asocian en muchos casos a DE. La prevalencia de DE en pacientes con hipertensión arterial oscila entre 28 y 47%, dependiendo de la asociación con otras enfermedades y de la existencia o no de tratamiento farmacológico.
- **Hábitos tóxicos.** El tabaquismo y el abuso de alcohol y otras drogas, como la cocaína o la heroína, se asocian a DE.
- **Hábitos farmacológicos.** Alrededor del 25% de los casos de DE se relaciona con el empleo de fármacos (tabla 1)
- **Antecedentes quirúrgicos.** Las cirugías abdominales o pelvianas radicales suelen dejar graves secuelas en cuanto a la funcionalidad eréctil.

## Historia sexual

Una vez conseguida la confianza del paciente, debe intentarse que con minuciosidad relate su experiencia de vida sexual a través del tiempo, así como los detalles del problema actual.

¿Cómo se inició? ¿De forma progresiva, insidiosa o de forma brusca? ¿Cuándo: días, meses, años, de siempre? ¿Su evolución ha sido progresiva o intermitente? ¿Es en todas las ocasiones o sólo esporádica?

Es importante conocer cómo es su erección actual: ¿Ausente? ¿Con rigidez inicial buena y detumescencia previa a la penetración? ¿Es una erección incompleta durante toda la relación sexual e invalida cualquier intento de penetración? ¿Tiene erecciones matutinas o nocturnas?

**Tabla 1.** Principales causas farmacológicas de disfunción eréctil

### Aumentan la prolactina

- Fenotiazinas, opiáceos, endomorfina, cimetidina, haloperidol, metoclopramida

### Disminuyen la testosterona

- Espiro lactona, ketoconazol, digoxina, clofibratos, cimetidina
- Antiandrógenos, estrógenos, anabolizantes esteroideos

### Antipsicóticos y neurolépticos

- Fenotiazinas, tioxantinas, butirofenonas, tioridazinas

### Antidepresivos y ansiolíticos

- Tricíclicos, tetracíclicos, IMAO, ISRS, benzodiazepinas

### Antihipertensivos

- Simpaticolíticos, bloqueantes  $\beta$ -adrenérgicos, vasodilatadores, diuréticos

¿Son mejores que las buscadas? ¿Tiene hábitos de masturbación y, si es afirmativo, consigue una mejor erección que en la relación de pareja? ¿Sus relaciones sexuales son con una pareja estable? ¿O tiene una pareja estable y alguna o algunas esporádicas? ¿Su disfunción aparece selectivamente con alguna de sus parejas, o en alguna postura concreta? ¿Realiza coitos mercenarios? ¿Sus relaciones son homo o heterosexuales? ¿Tiene relaciones con personas de ambos sexos? ¿Precisa siempre de fantasías para conseguir estimulación? ¿Las expectativas o necesidades de su pareja coinciden con las suyas?

Debemos valorar también una disminución de la libido o alteraciones de la eyaculación, cuyas características confunden al paciente respecto a su erección. ¿Tiempo de latencia eyaculatoria? ¿Cómo controla la inminencia eyaculatoria? ¿Cómo se sienten él y su pareja? ¿Le pasa con todas las parejas? ¿Ha disminuido su líquido seminal? ¿Siente menos el orgasmo?

En un alto porcentaje de pacientes, dispondremos ya de un diagnóstico fiable que nos permitirá encaminarlo por el tratamiento más ade-

cuado. Así, un paciente que presente una DE de aparición brusca, con erecciones matutinas de buena calidad y que no consigue la penetración, nos sugerirá una DE de causa psicógena. Ante un paciente con intervención quirúrgica radical pelviana y que a partir de ella padece DE, la relación causa-efecto es clara. Si el paciente es diabético, ha ido disminuyendo en los últimos años la calidad de sus erecciones y las erecciones matutinas son ausentes o de mala calidad, tendremos indicios de componente orgánico que precisará de más estudios.

La historia se complementa con cuestionarios específicos como el IIEF (Índice Internacional de la Función Eréctil) y el SHIM (Índice de Salud Sexual Masculina) [3] (tabla 2).

El IIEF es un test simple, fácil de completar, con buena sensibilidad y especificidad; consta de 15 preguntas que evalúan la función eréctil, la función orgásmica, el deseo sexual, la satisfacción del acto sexual y la global. Sirve para estandarización diagnóstica, valorar la gravedad de la DS y cuantificar los efectos de los distintos tratamientos.

El SHIM consta de 5 preguntas y es un excelente método de cribado para valorar posibles pacientes. También contamos con diversos test sobre los síntomas eyaculatorios (tablas 3 y 4) o sobre la disminución de la libido, del AMS (American Medical Systems) (tabla 5).

## Exploración física

Valoraremos el aspecto general del paciente y de sus caracteres sexuales externos, así como la presencia o no de ginecomastia o de bocio. La toma de la presión arterial y la palpación de los pulsos periféricos, especialmente en las extremidades inferiores, dará información sobre su estado vascular. Añadiremos una exploración básica neurológica que incluya el reflejo anal superficial, el reflejo bulbo-cavernoso y los reflejos rotulianos y aquileos.

La exploración genital debe ser exhaustiva, empezando por la palpación del contenido escrotal, valorando el tamaño y la consistencia testicular, la distribución del vello púbico y la de la grasa. En el pene, observaremos la localización del meato

uretral, la presencia de zonas con placas induradas (enfermedad de La Peyronie), la existencia de fimosis o de frenillo excesivamente corto, y mediremos el tamaño del pene tanto en flacidez como en elongación forzada. Debe incluirse la valoración de las características prostáticas, con tacto rectal y/o ecografía transrectal.

## Determinaciones analíticas

El hemograma, la glucemia, el perfil lipídico y las pruebas hepáticas ayudarán a descubrir un gran número de posibles patologías, ya que en algunas ocasiones la DS es el síntoma inicial de una patología metabólica o sistémica. También la testosterona total y libre en casos de alteraciones de la libido y la hormona luteínica y la prolactina para completar en su caso perfiles hormonales.

## Disfunción eréctil

La DE es el trastorno que con más frecuencia se presenta a lo largo de la vida del varón; se define como «la incapacidad persistente o recurrente para conseguir una rigidez del pene suficiente que permita una relación sexual satisfactoria». En el año 1990 se publicó el MMAS (Massachusetts Male Aging Study) [4], elaborado a partir de las encuestas a 1.290 varones estadounidenses, de edades comprendidas entre 40 y 70 años, encontrándose una prevalencia en distintos grados de afectación (mínima: 17%, moderada: 25%, severa: 10%) del 52% de los varones que entraron en el estudio.

En lo que atañe a la prevalencia de la DE en el España, el estudio EDEM (Epidemiología de la Disfunción Eréctil Masculina) [5] sobre 2.476 varones de entre 25 y 70 años, la afectación en algún grado de DE fue del 12,1%.

Aunque el porcentaje en la encuesta española es menor que el americano, se calcula que en toda España debe haber alrededor de 2.000.000 de varones afectados por algún grado de DE.

Hasta hace pocos años se consideraba que la mayoría de las DE eran de origen psicógeno; después se comprobó que la mayoría eran de origen orgánico y así se ha corroborado por medio de la

**Tabla 2.** Cuestionario de salud sexual para varones (SHIM)

Nombre del paciente .....  
 Fecha de evaluación .....

**Instrucciones para el paciente**

La salud sexual es una parte importante del bienestar emocional y físico de un individuo. La disfunción eréctil es una condición médica muy común que afecta a la salud sexual. Afortunadamente, existen varias opciones terapéuticas para esta patología.

Este cuestionario se confeccionó para ayudarle a usted y a su médico a identificar la disfunción eréctil, si éste fuese su caso. Si así fuese, su médico podrá aconsejarle el tratamiento más adecuado.

Cada pregunta tiene varias respuestas posibles. Marque con un círculo aquella que mejor describa su situación. Por favor, asegúrese que escoge una única respuesta para cada pregunta.

**En los últimos 6 meses**

1. ¿Cómo clasificaría su confianza en poder conseguir y mantener una erección?		Muy baja <b>1</b>	Baja <b>2</b>	Moderada <b>3</b>	Alta <b>4</b>	Muy alta <b>5</b>
2. Cuando tuvo erecciones con la estimulación sexual, ¿con qué frecuencia sus erecciones fueron suficientemente rígidas para la penetración?	Sin actividad sexual <b>0</b>	Casi nunca/nunca <b>1</b>	Pocas veces (menos de la mitad de las veces) <b>2</b>	A veces (aproximadamente la mitad de las veces) <b>3</b>	La mayoría de las veces (muchos más de la mitad de las veces) <b>4</b>	Casi siempre/siempre <b>5</b>
3. Durante el acto sexual, ¿con qué frecuencia fue capaz de mantener la erección después de haber penetrado a su pareja?	No intentó el acto sexual <b>0</b>	Casi nunca/nunca <b>1</b>	Pocas veces (menos de la mitad de las veces) <b>2</b>	A veces (aproximadamente la mitad de las veces) <b>3</b>	La mayoría de las veces (muchos más de la mitad de las veces) <b>4</b>	Casi siempre/siempre <b>5</b>
4. Durante el acto sexual, ¿qué grado de dificultad tuvo para mantener la erección hasta el final del acto sexual?	No intentó el acto sexual <b>0</b>	Extremadamente difícil <b>1</b>	Muy difícil <b>2</b>	Difícil <b>3</b>	Ligeramente difícil <b>4</b>	No difícil <b>5</b>
5. Cuando intentó el acto sexual, ¿con qué frecuencia fue satisfactorio para usted?	No intentó el acto sexual <b>0</b>	Casi nunca/nunca <b>1</b>	Pocas veces (menos de la mitad de las veces) <b>2</b>	A veces (aproximadamente la mitad de las veces) <b>3</b>	La mayoría de las veces (muchos más de la mitad de las veces) <b>4</b>	Casi siempre/siempre <b>5</b>

**Puntuación** .....

Si la puntuación es menor o igual que 21, usted está mostrando signos de disfunción eréctil. Su médico puede mostrarle varias alternativas de tratamiento que pueden mejorar su situación.



**Tabla 3.** Índice de eyaculación prematura

**Marque una única respuesta**

¿Durante las últimas 4 semanas, cuando realizó el coito, con frecuencia tuvo usted control de su eyaculación?

- No tuvo actividad sexual (no aplicable)
- Casi siempre o siempre
- Más de la mitad de las veces
- Alrededor de la mitad de las veces
- Menos de la mitad de las veces
- Casi nunca o nunca

Durante las últimas 4 semanas, cuando realizó el coito, ¿cuanta confianza tuvo usted en su eyaculación?

- No tuvo actividad sexual (no aplicable)
- Confianza alta
- Confianza moderadamente alta
- Confianza ni alta ni baja
- Confianza moderadamente baja
- Confianza baja

Durante las últimas 4 semanas, cuando realizó el coito, ¿con que frecuencia fue satisfactorio para usted?

- No tuvo actividad sexual (no aplicable)
- Casi siempre o siempre
- Más de la mitad de las veces
- Alrededor de la mitad de las veces
- Menos de la mitad de las veces
- Casi nunca o nunca

Durante las últimas 4 semanas, cuando realizó el coito, ¿que grado de satisfacción tuvo usted respecto a su sensación de control de la eyaculación?

- No tuvo actividad sexual (no aplicable)
- Muy satisfecho
- Algo satisfecho
- Ni satisfecho ni insatisfecho
- Algo insatisfecho
- Muy insatisfecho

Durante las últimas 4 semanas, cuando realizó el coito, ¿qué grado de satisfacción respecto a la duración del coito tuvo usted antes de eyacular?

- No tuvo actividad sexual (no aplicable)
- Muy satisfecho
- Algo satisfecho

- Ni satisfecho ni insatisfecho
- Algo insatisfecho
- Muy insatisfecho

Durante las últimas 4 semanas, ¿cuanta satisfacción ha tenido con su vida sexual en general?

- Muy satisfecho
- Algo satisfecho
- Ni satisfecho ni insatisfecho
- Algo insatisfecho
- Muy insatisfecho

Durante las últimas 4 semanas, ¿cuanta satisfacción ha tenido en la relación sexual con su pareja?

- Muy satisfecho
- Algo satisfecho
- Ni satisfecho ni insatisfecho
- Algo insatisfecho
- Muy insatisfecho

Durante las últimas 4 semanas, ¿cuánto placer le dió la práctica del coito?

- No tuvo actividad sexual (no aplicable)
- Alto placer
- Placer moderadamente alto
- Ni placer alto ni bajo
- Placer algo bajo
- Bajo placer

Durante las últimas 4 semanas, ¿qué nivel de frustración tuvo usted con respecto al tiempo transcurrido antes de eyacular?

- No tuvo actividad sexual (no aplicable)
- Extremadamente frustrado
- Muy frustrado
- Moderadamente frustrado
- Ligeramente frustrado
- No frustrado

Durante las últimas 4 semanas, ¿cuánta frustración tuvo respecto al control de su eyaculación?

- No tuvo actividad sexual (no aplicable)
- Extremadamente frustrado
- Muy frustrado
- Moderadamente frustrado
- Ligeramente frustrado
- No frustrado

**Tabla 4.** Principales patrones bioquímicos del plasma seminal en alteraciones de la función reproductiva

	Nunca/ casi nunca	Pocas veces	Algunas veces	A menudo	Casi siempre/ siempre
1. Me he sentido nerviosa antes del coito sobre lo que podría pasar	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. He preferido evitar el sexo con mi pareja	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Hemos tenido que limitar el tipo de cosas que hacíamos durante el sexo	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Me he contenido durante el sexo para evitar excitar demasiado a mi pareja	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Durante el sexo, la preocupación de mi pareja sobre su actuación ha sido notoria	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. Me he sentido presionada para llegar al orgasmo	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. El coito ha sido demasiado rápido	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. El coito con mi pareja me ha dejado satisfecha	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9. Me he sentido desilucionada <b>después</b> del coito con mi pareja	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10. Me he sentido frustrada <b>después</b> del coito con mi pareja	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11. Me he sentido realizada <b>después</b> del coito con mi pareja	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
12. Me he podido relajar y disfrutar del sexo con mi pareja	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
13. Me he sentido sola <b>después</b> del coito con mi pareja	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
14. Me he sentido enfadada <b>después</b> del coito con mi pareja	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
15. He sentido que el coito con mi pareja era incompleto	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
16. He tenido que tranquilizar a mi pareja <b>después</b> del coito	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
17. Me he sentido mal por mi pareja <b>después</b> del coito	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>



**Tabla 5.** AMS

¿Cuáles de los siguientes síntomas se aplican a su caso en este momento? Por favor, marque con una cruz la casilla apropiada para cada síntoma. Para los síntomas que no se apliquen a su caso, marque “ninguno”

Síntomas: Puntuación =	Extremadamente				
	Ninguno 1	Leve 2	Moderado 3	Grave 4	grave 5
1. <b>Disminución de su sensación de bienestar general</b> (estado de salud general, sentimiento subjetivo)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. <b>Dolor en las articulaciones y dolor muscular</b> (dolor en la parte inferior de la espalda, dolor en las articulaciones, dolor en una extremidad, dolor de espalda en general)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. <b>Sudor excesivo</b> (episodios de sudor inesperados/repentinos, sofocos no relacionados con el esfuerzo)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. <b>Problemas de sueño</b> (dificultad para quedarse dormido, dificultad para dormir de un tirón, se despierta temprano y se siente cansado, sueño ligero, insomnio)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. <b>Mayor necesidad de dormir, a menudo se siente cansado</b>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. <b>Irritabilidad</b> (se siente agresivo, se enfada fácilmente por pequeñas cosas, malhumorado)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. <b>Nerviosismo</b> (tensión interior, agitación, se siente inquieto)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. <b>Ansiedad</b> (sentimiento de pánico)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9. <b>Agotamiento físico/falta de vitalidad</b> (disminución general en el rendimiento, actividad reducida, falta de interés por las actividades de ocio, sensación de hacer o acabar menos cosas, de tener que forzarse a sí mismo para realizar actividades)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10. <b>Disminución</b> de la fuerza muscular (sensación de debilidad)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11. <b>Estado de ánimo depresivo</b> (se siente desanimado, triste, a punto de llorar, con falta de energía, cambios de humor, sensación de que nada sirve para nada)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Síntomas: Puntuación =	Extremadamente				
	Ninguno 1	Leve 2	Moderado 3	Grave 4	grave 5
12. Sensación de que ha pasado el mejor momento de su vida	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
13. Se siente hundido, que ha tocado fondo	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
14. Disminución del crecimiento de la barba	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
15. Disminución de la capacidad/frecuencia de rendimiento sexual	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
16. Disminución del número de erecciones matinales	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
17. Disminución del deseo sexual/libido (falta de placer en el sexo, falta de deseo para el coito)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
¿Ha tenido algún otro síntoma?	Sí <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>			
Si la respuesta es Sí, descríbalo .....					
.....					

investigación y la aparición de fármacos eficaces, que han proporcionado una mejor comprensión de los mecanismos bioquímicos y fisiológicos de la respuesta sexual eréctil.

En la actualidad, la mayoría de las DE se consideran mixtas, combinando los factores de base orgánica con un inevitable componente psicológico asociado. La DE de origen psicógeno puro suele etiquetarse en pacientes afectados por conflictos de pareja, baja autoestima, problemas en el entorno social y laboral, dificultades de identidad sexual, trastornos psiquiátricos y otros.

## Exploraciones andrológicas

En los casos en que no ha podido esclarecerse la etiología, debemos intentar objetivar al máximo la presencia, calidad o ausencia de las erecciones [6] –tradicionalmente, esto se ha valorado siempre a través de la narración del paciente, con todas las connotaciones subjetivas que se derivan–. Para ello contamos con las pruebas que se describen a continuación.

## Test de Inyección Intracavernosa Diagnóstica (TIID)

Consiste en la inyección en el cuerpo cavernoso del pene de una sustancia vasoactiva, en la actualidad la PgE1 (Prostaglandina E1), y valorar los cambios que se producen como consecuencia. Si la erección es completa y mantenida, con un tiempo de latencia menor de entre 5 y 10 minutos, y de entre 30 a 60 minutos de duración, estaremos ante un caso de mecanismo vascular peneano correcto. Si sólo se consigue tumescencia, con rigidez incompleta inferior al 70%, o un ángulo peneano inferior a 60º, puede que estemos ante una alteración vascular peneana.

La prueba debe realizarse en un entorno íntimo y discreto, sin olvidar que en algunos casos se produce una reacción adrenérgica intensa debido al estrés del estudio o a la propia ansiedad del paciente.

Si se dispone del aparato, es recomendable monitorizar la prueba con un registro continuo con Rigiscan®. Se trata (fig. 1) de una unidad móvil de

grabación interna que almacena los datos obtenidos por medio de dos anillos que se colocan en la base y en la punta del pene y que captan los cambios de tamaño de los diámetros y los aumentos de la tumescencia o, en su caso, rigidez del pene.

## Test de Estimulación Erótico-Visual (TEEV)

Consiste en la valoración de la respuesta del paciente a la visualización de imágenes relajantes, a las cuáles se suceden otras en las que el estímulo sexual se intensifica. Puede hacerse con visualización directa de la erección o con el paciente monitorizado, conectado al Rigiscan. Nuestro equipo lo complementa con una segunda parte de estimulación erótica visual previa inyección intracavernosa de PgE1, realizando de esta forma los dos test en uno.

## Test de Tumescencia Peneana Nocturna (TTPN)

En los hombres sanos se producen erecciones fisiológicas, coincidentes con la fase REM, con frecuencia de entre 3 y 6 por noche y una duración de entre 10 y 30 minutos. En ello nos basamos para realizar el TTPN, que consiste en conectar al paciente al Rigiscan durante 3 noches consecutivas.

## Valoración hemodinámica

### Eco-Doppler peneano

Es una valoración hemodinámica, objetiva, de escasa agresividad, que combina una ecografía en

tiempo real con un Doppler pulsado [7]. Se realiza tras la inyección intracavernosa de PgE1.

Debe valorarse el diámetro de las arterias cavernosas, la velocidad del flujo, la resistencia periférica y el flujo venoso. Si estos valores no son normales, nos orientará hacia un fallo arterial peneano.

## Cavernosometría

El suministro de sangre arterial debe compensar el drenaje venoso, manteniendo una presión intracavernosa suficiente para producir rigidez. El estudio de esta patología se realiza mediante cavernosometría, que es una prueba invasiva que se realiza con una bomba de perfusión y un transductor de presión; introduciendo suero fisiológico hasta una presión determinada, valora el gradiente de caída de dicha presión.

El tratamiento consistirá, en primer lugar, en el control de enfermedades, si es necesario de forma médico quirúrgica, así como de los demás factores de riesgo.

Los inhibidores de la fosfodiesterasa-5, sildenafil, vardenafilo y tadalafilo, han cambiado las expectativas de solucionar los problemas de erección. Su gran eficacia ha hecho que sean las medicaciones a utilizar en primera línea; siempre recomendamos empezar con dosis altas y, si acaso, ir reduciéndolas hasta su eliminación.

La autoinyección con Pg E1 o los equipos de vacío pueden ser útiles para ciertas parejas, quedando la cirugía vascular y la implantación de prótesis peneanas como último recurso.

## Alteraciones de la eyaculación

Las más frecuentes son la aneyaculación, la anorgasmia y la eyaculación retardada, retrógrada, asténica, dolorosa y prematura [8].

Muchas veces el tratamiento debería ser etiológico, por iatrogenia medicamentosa, infecciones de la vía seminal o algún trastorno metabólico, como la diabetes.

En la aneyaculación, si hay orgasmo quizás podríamos conseguir espermatozoides de la orina. En la anorgasmia, pueden dar buen resultado los vibrado-

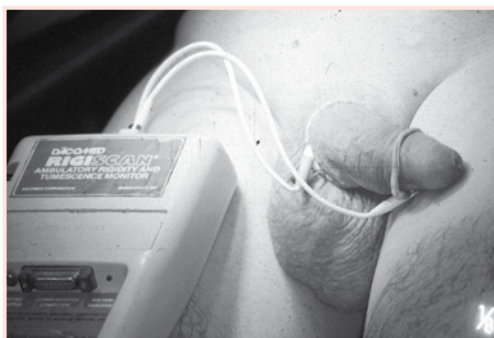


Figura 1. Falta piel!!!

res con toma de yohimbina. Los tratamientos de la eyaculación retardada, según mi experiencia, no dan buenos resultados. La eyaculación prematura o precoz, que nosotros denominamos falta de control eyaculatorio, es la más frecuente de estas alteraciones: Se define como la eyaculación que se produce antes de lo deseable, bien antes o inmediatamente después de la penetración y que provoca sufrimiento a uno a ambos miembros de la pareja. Los tratamientos de técnicas de compresión, parada-arranque, lo que buscan es conseguir el entrenamiento y la conciencia de estar disfrutando y controlando las sensaciones preeyaculatorias [9].

Las terapias medicamentosas han tenido un auge que en la mayoría de pacientes no se ha corroborado en la práctica diaria.

## Alteraciones de la libido

Cuando realizamos la anamnesis general de las disfunciones sexuales, siempre hacemos hincapié en el deseo sexual. A veces encontramos síntomas de pérdida o disminución del deseo que conllevan situaciones complicadas al mezclarse con la responsabilidad del hombre en los tratamientos de reproducción asistida. Cuando la causa de la infertilidad de factor masculino se debe a alteraciones endocrinas, suele darse con frecuencia la pérdida del deseo como factor secundario. Las alteraciones endocrinas, ya sean primarias o secundarias, siempre deben tenerse en cuenta en las DS (las secundarias se encuentran preferentemente entre los hombres de más de 40 años).

## Alteraciones mecánicas de la función sexual

Todo lo que complique el depósito de semen en el fondo de la cavidad vaginal dificultará la posibilidad de reproducción. Los diversos factores relacionados con la complicación, la mayoría de las veces cuestan de explicar al médico, ya sea por vergüenza, machismo o simplemente ignorancia, por lo que quedando en su intimidad difícilmente serán subsanadas.

Entre las anomalías genitales que pueden influir en la actividad sexual [6] y, por ende, en el proceso reproductivo, encontramos las siguientes:

- **Pene pequeño.** Es el que está por debajo de 8,8 cm ffl 2,4 cm en flacidez o menos de 12,9 cm ffl 2,9 cm en estiramiento, midiendo desde el ángulo pubo-peneano hasta el meato uretral. Las técnicas de alargamiento consiguen mejor visualización del pene, pero no más centímetros de pene (aunque sí más pene útil).
- **Micropene.** Cuando el pene es menor o igual a 2,5 cm lo denominamos micropene y deberemos pensar en hipogonadismo hipogonadotrófico, hipergonadotrófico o causas idiopáticas. Se asocia a alteraciones cromosómicas como el síndrome de Klinefelter, y en estos pacientes hay que determinar siempre un cariotipo.
- **Pene escondido.** En ocasiones, la grasa suprapúbica, ya sea congénita o adquirida, es tan abundante que esconde el miembro eréctil, con la consecuencia de dificultar el depósito durante la eyaculación del líquido seminal en la parte posterior vaginal. Si la pareja también presenta aumento considerable de la grasa abdominal, la dificultad aumenta exponencialmente.
- **Fimosis.** La imposibilidad o dificultad de exteriorizar el glande por la presencia de un anillo prepucial que produce una estenosis, sobre todo cuando el pene intenta la erección. El dolor o la dificultad coital suelen estar presentes. El tratamiento adecuado es la circuncisión.
- **Frenillo insuficiente.** Cuando es excesivamente corto, el dolor hace retraer el miembro por lo que las dificultades coitales se exacerban. El mejor tratamiento es el alargamiento quirúrgico.
- **Incurvación congénita del pene.** En pacientes jóvenes menores de 30 años nos encontramos con una incurvación del pene de la que no toman conciencia de la dificultad o imposibilidad de penetración hasta el momento en que inician relaciones sexuales con pareja. Ello es debido a que la asimetría en los cuerpos cavernosos no se visualiza en flacidez, sino que es



**Figura 2.** Falta piel!!!

en erección cuando se magnifica, pudiendo ser ventral (muy frecuente), dorsal o lateral, tanto derecha como izquierda. Desde que Kelami lo aconsejó, nosotros hacemos que el paciente aporte tres fotografías en erección tomadas desde arriba, frontal y lateralmente, con lo que podemos observar perfectamente el alcance del problema. La fotografía digital ha mejorado considerablemente esta inocua prueba diagnóstica. El tratamiento, dependiendo de la angulación, será quirúrgico.

- **Enfermedad de La Peyronie.** La aparición de unas placas fibrosas en la túnica albuginea del pene impide la distensión de dicha túnica durante la erección, provocando una incurvación del pene hacia el lado de la placa; encontramos incurvaciones dorsales, ventrales y laterales, tanto a la derecha como a la izquierda. El dolor está presente mientras la placa crece, desapareciendo al estabilizarse. Se han administrado muchos fármacos por vía oral, como vitamina E, tamoxifeno, acetil-l-carnitina, colchicina y también tratamientos con inyectables

intraplacas, alrededor de la placa, con cortisona, interferón u orgoteina. Todos estos tratamientos son de eficacia variable, quizás por el desconocimiento de una precisa etiología. Últimamente hemos empleado, con buenos resultados y sin efectos secundarios, las ondas de choque que se utilizan en los tratamientos de litotricias extracorpóreas.

En los casos que la angulación imposibilita o dificulta mucho el coito, es recomendable una cirugía conservadora (fig. 2)

## Bibliografía

1. Puigvert A. Factores orgánicos en la evaluación multidisciplinar de la disfunción eréctil. En: Bobes J, Dexeus S, Gibert J, editores. Psicofármacos y función sexual. Madrid: Díaz de Santos; 2000. p. 17-40.
2. Rodríguez Vela L, Sáenz de Tejada I. Epidemiología y etiopatogenia de la disfunción eréctil. En: Rodríguez Vela L, Sáenz de Tejada I. Erección, eyaculación y sus trastornos. Madrid: Fomento Salud; 1997. p. 33-64.
3. Foro de la Salud del Hombre en Disfunción Eréctil. Documento de Consenso sobre Disfunción Eréctil. Pfizer; 2002.
4. Feldman HA, Golgstein I, Hatzichirstou DG, Krane RJ, McKinlay JB. Impotence and its medical and psychosocial correlates: results of the Massachusetts Male Aging Study. *J Urol.* 1994;151:54-61.
5. Martín Morales A, Sánchez Cruz JJ, Sáenz de Tejada I, Rodríguez Vela L, Jiménez Cruz JF, Burgos Rodríguez R. Prevalence and independent risk factors for erectile dysfunction in Spain: results of the Epidemiología de la Disfunción Masculina Study. *J Urol.* 2001;166(2):569-75.
6. Castelo-Branco Flores C. Sexualidad humana: una aproximación integral. Madrid: Panamericana; 2005.
7. Pomerol Monseny JM, Arrondo Arrondo JL. Práctica andrológica. Barcelona: Masson-Salvat; 1993.
8. Buvat J, Jouannet P. L'éjaculation et ses perturbations. Lyon; Cedex: 1984.
9. García Álvarez CT, Fragas Valdés R, Alfonso Rodríguez AC, Arrúe Hernández MI. Salud sexual y práctica sexológica. Santo Domingo; Cenex; 2008.





# 7 Tratamiento de la infertilidad masculina

**Mario Brassesco**

Director del Centro de Infertilidad y Reproducción Humana (CIRH)

*El correcto tratamiento se basa en un correcto diagnóstico (Gregorio Marañón)  
... Por lo tanto, es necesario anamnesis y exploración  
antes de iniciar cualquier tratamiento*

## Introducción

Con la aparición de la inyección intracitoplasmática de espermatozoides (ICSI), en la década de 1990, dejó de considerarse al varón infértil como paciente, y todos los esfuerzos se centraron en el tratamiento del semen en el laboratorio. Se pasó del «varón infértil» al «semen infértil».

Sin embargo, es importante señalar que el primer objetivo debería ser la procreación natural de la pareja y, si eso no fuera posible, deberíamos tratar de conseguir que el varón produjera el mejor semen posible, lo que dará mejores resultados cuando se apliquen técnicas de reproducción asistida (RA).

## Anamnesis

Es fundamental realizarla antes de pensar en cualquier tratamiento. Hay que preguntar al paciente por intervenciones quirúrgicas, si los testículos estaban en el escroto al nacer, si toma o ha tomado medicación, hábitos tóxicos, (alcohol, tabaco, drogas), alergias, relaciones sexuales, dolor o escozor al eyacular, hemoespermia, etc. Cada vez es más clara la importancia de los hábitos de vida (alimentación, uso de ropa ajustada, trabajar con calor, pesticidas, productos químicos, etc.)

Es obvio que aquí tenemos la primera línea de tratamiento: eliminar las causas que pudieran provocar una disminución de la calidad seminal.

## Exploración física

Realizar una exploración física general (fenotipo, signos de enfermedades metabólicas, etc.) y genital, comprobar el tamaño y consistencia de los testículos, del pene, si el epidídimo está dilatado o doloroso, presencia de quistes o varicocele. Es importante valorar si el paciente presenta obesidad general o genital, que podría influenciar en la deposición del semen en la vagina, etc.

## Seminograma

Es la prueba fundamental en el diagnóstico y tratamiento de la fertilidad masculina. Será tratada ampliamente en otro capítulo, pues es importante.

Cabe recalcar la gran variabilidad del semen, tanto en un individuo como en comparación con otros, por lo que se aconseja realizar como mínimo dos seminogramas para fundamentar el diagnóstico y el tratamiento (fig. 1).

## Tratamientos médicos de la infertilidad masculina

Si exceptuamos los escasos casos de hipogonadismo hipogonadotrófico que llegan a la consulta del andrólogo y la infección de la vía se-

minal, podríamos decir que los tratamientos que hay disponibles para la infertilidad masculina son empíricos, de eficacia no demostrada por trabajos científicos de calidad y que muchas veces se dan por «complacencia», es decir, a petición del paciente pero con escasa convicción del médico sobre su utilidad.

Por otro lado, tratamientos como el estímulo hormonal e incluso la corrección del varicocele son menos empleados de lo que se debería por su alto costo y el tiempo necesario para verificar su utilidad.

El «niño ya y como sea» ha llevado a que muchas parejas (y sus médicos) no estén dispuestas a esperar y eligen la inmediatez de las técnicas de RA.

## Infección de la vía seminal

Hay que diferenciar la infección aguda de la crónica. Los andrólogos solemos tratar las infecciones crónicas, ya que las agudas presentan una sintomatología clara y diferente y los pacientes acuden a urgencias de los hospitales.

Las infecciones crónicas no suelen tener sintomatología y si la presentan, es muy difusa y poco específica (pesadez en zona pélvica, escozor al

orinar o al eyacular), por lo que es difícil el diagnóstico. Éste se basa, fundamentalmente, en la presencia de hematíes y/o leucocitos en semen, pero la confirmación siempre es por cultivo seminal. Pueden producir obstrucciones de la vía, en el epididimo, conductos deferentes o eyaculadores, y ser totales o parciales y reversibles o no reversibles.

El tratamiento es antibiótico, según el resultado del cultivo, y antiinflamatorio. Si después del tratamiento permanece la obstrucción, no hay otras opciones.

También pueden producir orquitis, epididimitis y prostatitis. Es importante tener en cuenta no sólo la especificidad al germen causal sino también la biodisponibilidad en la glándula afectada, ya que numerosos antibióticos que son sensibles al germen causal son incapaces de atravesar la barrera hematoprostática o hematotesticular.

La infección seminal también provoca una alteración del funcionalismo de los espermatozoides y de su capacidad fecundante.

Los antibióticos más prescritos son trimetoprim-sulfametoxazol, eritromicina, cefalexina, ofloxacino, ciprofloxacino, doxicilina y azitromicina.

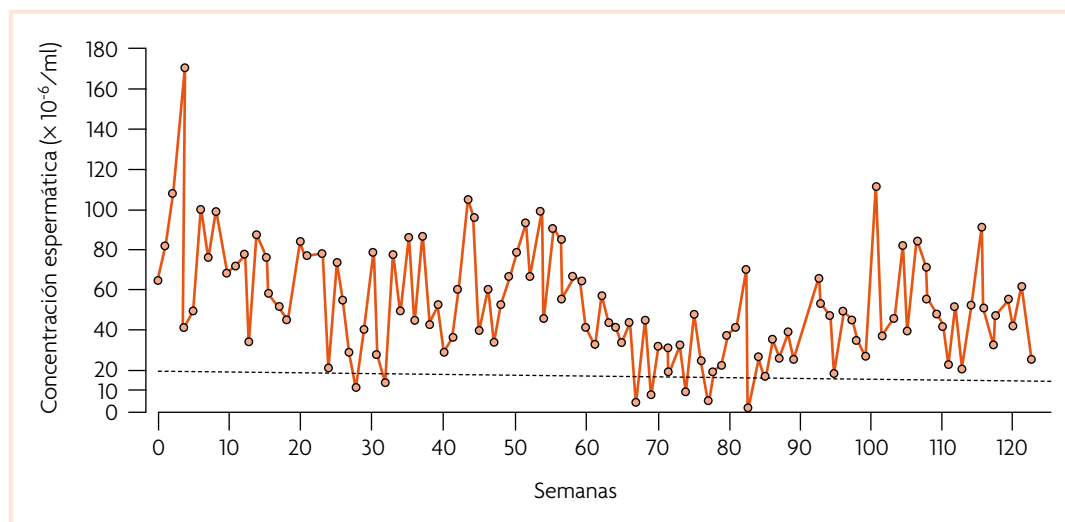


Figura 1. Curva de variabilidad de la concentración espermática (De Paulsen).



## Formación de radicales libres y fragmentación del DNA espermático

Debido a numerosos factores, entre los que se encuentran fumar, radiaciones ionizantes, pesticidas, numerosos productos químicos (como los compuestos aromáticos), polución, infecciones, etc., se forman radicales libres, que provocan un estrés oxidativo, dañan componentes de la membrana del espermatozoide y fragmentan el DNA espermático.

Este daño puede ser de cadena simple o doble, de más difícil reparación, pero hoy día se cuenta con tratamientos que en muchos casos disminuyen la fragmentación del DNA.

Nuevamente, es obvio recordar que la primera línea de tratamiento es eliminar en lo posible las causas que producen el daño.

## Antioxidantes

Los fármacos que se prescriben son antiinflamatorios y, básicamente, antioxidantes en dosis altas, con suplementos de carnitina, arginina y coenzima Q durante, al menos, 2 meses. La mejora se puede comprobar estudiando la fragmentación del DNA y la disminución de vacuolas en el núcleo del espermatozoide, usando las técnicas de alta magnificación (8.000x) (tabla 1).

En caso de emplearlos como complemento a las técnicas de RA, se aconseja empezar al menos 1 mes antes de la realización de ésta.

Presentan la ventaja de carecer de contraindicaciones y de mejorar la calidad seminal en un gran número de pacientes, por lo que su empleo se está extendiendo rápida y ampliamente. En los casos en que se observa mejora tras un primer tratamiento, éste se puede continuar durante tiempo.

## Tratamiento hormonal

### Gonadotropinas

Al igual que en la mujer, la función reproductora está regulada por el eje hipotálamo-hipófisis-gonada y las hormonas implicadas son la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH), la foliculoestimulante (FSH), la luteinizante (LH) y la testosterona, por lo que la determinación de estas tres últimas puede ser de utilidad en casos de oligo-asteno-zoospermias severas.

Al margen del hipogonadismo de origen hipofisario, con valores de FSH, LH y testosterona muy disminuidos, que responden muy bien al tratamiento, hay numerosos casos de oligozoospermias que responden a tratamiento con gonadotropinas.

**Tabla 1.** Fragmentación del DNA espermático y presencia de vacuolas en el núcleo espermático (8.000x) antes y después del tratamiento con antioxidantes y coenzima Q10

Vacuolización	Antes	Después	Variación <sup>a</sup>	p- valor <sup>b</sup>
Esp. grado I (%)	1,44 ± 0,3	3,48 ± 0,9	2,05 ± 0,8	0,007
Esp. grado II (%)	16,7 ± 1,9	20,5 ± 1,9	3,81 ± 1,7	0,032
Esp. grado III (%)	40,3 ± 2,1	42,85 ± 1,8	2,54 ± 2,9	0,339
Esp. grado IV (%)	41,6 ± 3,4	33,16 ± 2,7	-8,4 ± 3,1	0,015
Esp. grado I + II (%)	18,14 ± 2,2	23,99 ± 2,5	5,85 ± 2,1	0,019
Fragmentación (%)	27,62 ± 2,6	22,72 ± 1,7	-4,91 ± 2,5	0,033

<sup>a</sup> Los valores se proporcionan como medias aritméticas ± desviación estándar. <sup>b</sup> Se considera estadísticamente significativo cuando p- valor < 0,05.

Fuente: López G. et al. Revista Internacional de Andrología (en prensa).

Estos tratamientos deben tener en cuenta el peso del paciente y durar al menos 3 meses, con controles de seminograma. La dosis más común es 225 U de FSH a días alternos, complementados con 1.500 U de hormona gonadotropina coriónica humana (HCG) semanales. Su elevado coste hace que sean menos utilizados de lo que se debería, sobre todo desde la aparición de la ICSI.

En el tratamiento de las oligo-asteno-zoospermias de origen idiopático, los casos que presentan mejoría con más frecuencia son los que muestran FSH normal e inhibina-B baja (86%), y los que menos mejoran los que presentan inhibina-B baja y FSH elevada (38%) (tabla 2).

Si se aplica el tratamiento de gonadotrofinas conjuntamente con la inseminación artificial, se obtienen mejores resultados de embarazo que cuando se hace la inseminación artificial sin tratamiento del varón (tabla 3).

## Citrato de clomifeno

Es un medicamento antiestrogénico que causa un incremento en la liberación de LH y FSH y, por consiguiente, de la testosterona endógena y, en última instancia, de la producción de espermatozoide en numerosos casos. Tratamiento empírico, pero a la vez económico y sin efectos secundarios en el varón, se emplea sobre todo en pacientes jóvenes, sin urgencia gestacional, como una primera línea de tratamiento. La dosis es de 50 mg/día durante al menos 3-4 meses, con control del seminograma.

## Tamoxifeno

Es un estrógeno débil, no esteroideo, con acciones agonistas y antagonistas según el órgano diana sobre el que actúe. Tiene eficacia en un número aceptable de pacientes (especialmente en obesos) al actuar como antiestrógeno y mejorar el funcionamiento testicular. Es de bajo costo y poca frecuencia de complicaciones. La dosis es de 20 mg/día durante por lo menos 3 meses.

Debe controlarse el resultado con seminograma (no en caso de embarazo, ya que en éste influyen muchos más factores, p. ej., la mujer), y puede ampliarse 3 meses más si muestra mejoría.

## Mesterolona

Es un andrógeno sintético, de administración oral, ampliamente utilizado por sus escasas contraindicaciones. La pauta más habitual es 25 mg/día durante 3 meses, ampliables a otros 3.

Presenta las mismas características que el tamoxifeno (barato y fácil de usar) y los mismos inconvenientes (tratamiento empírico, que funciona en un número limitado de pacientes).

## Testosterona (efecto rebote)

Ampliamente utilizada en el pasado por no haber otro tratamiento, se suministraba durante 3-4 meses con el objetivo de producir una autorregulación (*feed-back*) negativa en el nivel hipofisario y, por consiguiente, una disminución de la producción de los espermatozoides (el 90% alcanzan la azoospermia).

Al dejar de suministrar la testosterona, la hipófisis nuevamente vuelve a producir gonadotrofinas y se reinicia la espermatogénesis. En pocos casos hay una mejora de ésta, que no es duradera. La dosificación es de 250 mg cada 20 días, i.m, durante 3 meses o una inyección de 1.000 mg cada 3 meses.

Hay que tener en cuenta que al terminar el tratamiento con testosterona se puede producir un corto periodo en el que el paciente presenta déficit de testosterona (con la correspondiente disminución de la libido y, a veces, de la erección).

**Tabla 2.** Tratamiento de las oligo-asteno-zoospermias de origen idiopático

	Inhibina-B normal	Inhibina-B baja
Con FSH normal	15/26 (58%)	12/14 (86%)
Con FSH alta	1/1	3/8 (38%)
Con FSH baja	1/1	

FSH: hormona foliculoestimulante.

**Tabla 3.** Tratamiento gonadotrofinas conjuntamente con inseminación artificial

	Tratamiento	N.º	Embarazos
Grupo I	Máx. 6 ciclos IAC (Gradientes de Percoll)	27	5 (18,5%)
Grupo II	FSH p 225U. 3 veces/semana máximo 6 meses	29	8 (27,58%)
Grupo III	FSH en dosis indicada + IAC	35	17 (48,57%)

IAC: inseminación artificial conyugal. FSH: hormona foliculoestimulante.

## Otros tratamientos

### Kallicreina

Ampliamente usada en la década de 1970 y principios de la de 1980 como tratamiento para la astenozoospermia, actualmente esta totalmente en desuso por no haber demostrado su efectividad. Con la aparición de la fecundación *in vitro* (FIV) y, sobre todo, de la ICSI, ha dejado de emplearse.

El tratamiento oral estaba basado en que incrementaba la motilidad espermática *in vitro* cuando se añadía a muestras preparadas en el laboratorio para inseminación artificial conyugal (IAC). Sin embargo, numerosos trabajos mostraron que no había cambios en la motilidad cuando el tratamiento era *in vivo*, incluso durante más de 6 meses.

### Cafeína

Se podría decir que tiene las mismas características que la kallicreina (oral, bajo coste y sin apenas efectos secundarios). Ampliamente prescrita antes de la aparición de la FIV y sobre todo de la ICSI, hoy día está en desuso.

### Corticoides

El tratamiento con corticoides tuvo su utilidad en un grupo importante de pacientes en los años 1980-1990.

Algunos varones se diagnosticaban de infertilidad de origen inmunológico, pues presentaban disminución de la motilidad, aglutinaciones im-

portantes de los espermatozoides o el fenómeno de *shaking* (temblor).

Se realizaban entonces determinaciones con el test inmunobead anti IgG e IgM que demostraban el posible origen inmunológico de este déficit de motilidad y se trataba al varón con prednisolona oral de forma intermitente (cuando se hacían los ciclos de inseminación).

Si bien era útil en un buen número de casos, el tratamiento presentaba efectos adversos importantes (síndrome de Cushing adquirido, algunos casos de necrosis de cadera, etc.), por lo que debía ser empleado con mucha cautela. En la era de la ICSI, es un tratamiento que debería ser desterrado.

## Conclusiones

El tratamiento médico de la infertilidad masculina actualmente está claramente infravalorado. La prisa por los resultados (embarazo), la efectividad de las técnicas de reproducción asistida y que estos tratamientos sean en general empíricos, largos (al menos 3 meses) y muchas veces de escasa efectividad, ha hecho que se caiga en el extremo de ni siquiera visitar al varón infértil. Sólo es necesario su semen y, según la calidad de éste, se empleará la técnica de reproducción asistida más adecuada.

Sin embargo, no hay que olvidar que el objetivo de las parejas es conseguir la gestación de forma natural, si fuera posible, y si es necesario acudir a técnicas de reproducción asistida, éstas serán más efectivas si se hace un estudio correcto del varón infértil y se da un tratamiento adecuado (cuando sea posible).

## Bibliografía

Bals-Pratsch M, Doren M, Karbowski B. Cyclic corticoid immunosuppression is unsuccessful in the treatment of sperm antibody-related male infertility: a controlled study. *Hum Reprod.* 1992;7:99-104.

Bedford N, Elstein M. Effects of kallikrein on male subfertility. *Da* double-blind cross-overstudy. En: Insler V, Bettendorf G. Elsevier, eds. *Advances in diagnosis and treatment of infertility.* New York- Amsterdam-Oxford: North Holland Inc; 1981. p. 339-43.

Bedford N, Elstein M. The effects of kallikrein on male subfertility. *Da* double-blind cross-overstudy. En: Haberland GL, Rohen JS, eds. *Kininogenases. Kallikrein.* Stuttgart: Schattauer; 1981. p. 27-32.

Bhathena R, Jassawalla M, Patel D. The effects of mesterolone on sperm count in idiopathic oligospermia. *Int J Fertil* 1987;32:306-8.

Brascesco M, et al. VI Congreso Nacional de Andrología. 1993. Asociación Española de Andrología (ASESA).

Brascesco M. Fertilidad masculina. Gónadas. Actualizaciones en endocrinología. Madrid: McGraw Hill-Interamericana; 2001.

Breznik R, Vlaisavljevic V, Borko E. Treatment of varicocele and male fertility. *Arch Androl.* 1993;30:157-60.

Burgues S, Calderón MD; the Spanish Collaborative Group on Male Hypogonadotropic Hypogonadism. Subcutaneous self-administration of highly purified follicle-stimulating hormone and human chorionic gonadotrophin for the treatment of male hypogonadotropic hypogonadism. *Hum Reprod.* 1997;12:980-6.

Comhaire F. Treatment of idiopathic testicular failure with high-dose testosterone undecanoate: a double-blind pilot study. *Fertil Steril.* 1990;54:689-93.

Comhaire FH, Rowe PJ, Farley TM. The effect of doxycycline in infertile couples with male accessory gland infection: a double blind prospective study. *Int J Androl.* 1986;9:91-8.

Cruz N. *Tratado de andrología y medicina sexual.* Madrid: Panamericana; 2011.

Haas HG, Mangianello P. A doubleblind, placebo controlled study of the use of methyl prednisolone in infertile men with sperm associated immunoglobulins. *Fertil Steril.* 1987;47:295-301.

Jockenhövel F, Schubert M. Male hypogonadism. Bremen: Uni-Med Verlag; 2004.

Kessepoulou E, Powers HJ, Sharma KK. A double-blind randomized placebo controlled trial using antioxidant vitamin E to treat reactive oxygen species associated male infertility. *Fertil Steril.* 1995;64:825-31.

Krause W, Holland-Moritz H, Schramm P. Treatment of idiopathic oligozoospermia with amoxifen: a randomized controlled study. *Int J Androl.* 1992;15:14-8.

Latheumaki A, Rasanen M, Hovatta O. Low-dose prednisolone does not improve the outcome of in vitro fertilization in male immunological infertility. *Hum Reprod.* 1995;10:3124-9.

Madgar I, Weissenberg R, Lunenfold S, Karasik A, Goldwasser B. Controlled trial of high spermatic vein ligation for varicocele in infertile men. *Fertil Steril.* 1995;63:120-4.

Maier U, Hienert G. Tamoxifen and kallikrein in therapy of oligoasthenozoospermia: results of a randomized study. *Eur Urol.* 1990;17:223-5.

Matorras R, Diez J, García JM, Corcóstegui B, Gutiérrez de Terán G, Pijoan JL, Rodríguez-Escudero FJ. Spontaneous pregnancy in couples waiting for artificial insemination donor. *Eur J Obstet Gynecol Biol Reprod.* 1996;70:175-8.

Micic S, Dotlic R. Evaluation of sperm parameters in clinical trial with clomiphene citrate of oligospermic men. *J Urol.* 1985;133:221-2.

Nieschlag E, Hertle L, Fishedick A, Abshagen K, Behre HM. Update on treatment of varicocele: counselling as effective as occlusion of the vena spermatica. *Hum Reprod.* 1998;132:147-50.

Nilsson S, Edvinsson A, Nilsson B. Improvement of semen and pregnancy rate after ligation and division of the internal spermatic vein: factor fiction? *Br J Urol.* 1979;51:591-6.

Pomerol Monseny JM, Arrondo Arrondo JL. *Práctica andrológica.* Barcelona: Masson-Salvat; 1993.

Romnberg L. The effect of clomiphene citrate on different sperm parameters and serum hormone levels in preselected infertile men: a controlled double-blind cross-overstudy. *Int J Androl.* 1980;3:479-86.

Vandekerckhove P, Lilhord R, Vail A, Hughes E. Androgens versus placebo or no treatment for idiopathic oligo/asthenospermia (Cochrane Review). En: *The Cochrane Library, Issue 1, 2000.* Oxford: Update Software.

World Health Organization Task Force on the diagnosis and treatment of infertility. Mesterolone and idiopathic male infertility: a double-blind study. *Int J Androl.* 1989;12:254-64.

# 8

## Tratamiento quirúrgico

**Ferrán García José**

Jefe de la Unidad de Andrología. Servicio de Reproducción  
Instituto Marqués. Clínica CIMA (Barcelona)

### Introducción

El tratamiento quirúrgico de la esterilidad masculina está limitado a la cirugía del varicocele, a la cirugía desobstructiva o reconstructiva de la vía seminal y a las técnicas quirúrgicas de recuperación de espermatozoides.

### Cirugía del varicocele

El varicocele está presente en el 15% de la población masculina general y en aproximadamente el 40% de los varones que consultan por esterilidad.

### Indicaciones

Su tratamiento está indicado (Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine, 2008) en los siguientes casos:

- Parejas con esterilidad, si se cumplen las siguientes condiciones:

- Varicocele clínico palpable o visible en el escroto (grados 2 y 3) (tabla 1).
- Parámetros anormales en el seminograma o pruebas funcionales espermáticas anormales.
- La fertilidad femenina es normal o la causa de esterilidad potencialmente tratable.
- Adolescentes con varicocele y evidencia objetiva de reducción del tamaño testicular ipsilateral.
- Adultos jóvenes con varicocele y parámetros anormales en el seminograma.
- Varicocele sintomático (representa menos del 10% de los casos).

### Técnicas quirúrgicas

Se han descrito diferentes técnicas quirúrgicas para evitar el reflujo venoso desde la vena espermática interna al plexo pampiniforme (tabla 2).

### Complicaciones

Son infrecuentes y usualmente leves. Destacan: infección, hidrocele, persistencia o recurrencia del varicocele, neuralgias, hiperestésias, hipoes-

**Tabla 1.** Clasificación del varicocele en la práctica clínica (WHO, 2000)

Subclínico	No detectable en la exploración clínica. Se demuestra reflujo en el examen de ecografía Doppler
Grupo I	Palpable durante las maniobras de Valsalva pero no visible
Grupo II	Visible y palpable con maniobras de Valsalva
Grupo III	Visible y palpable sin maniobras de Valsalva

tesias, y raramente atrofia testicular. La técnica microquirúrgica es la que tiene menor tasa de complicaciones.

## Resultados

La mayoría de los trabajos publicados en la literatura médica apoyan las ventajas de la varicocelectomía. Una revisión de 15 estudios publicados, con un total de 2.466 varicocelectomías, confirmó una mejora global de la calidad del semen del 66% y un porcentaje de embarazos del 43% (Prior y Howards, 1987). Un reciente metaanálisis concluye que la varicocelectomía mejora significativamente la concentración de espermatozoides, así como la motilidad total y progresiva. Su efecto positivo sobre las tasas de embarazo espontáneo es menos evidente, y son necesarios más estudios aleatorios (Baazeem, 2011). La varicocelectomía parece reducir el estrés oxidativo seminal y el daño del ADN espermático, mejo-

rando la ultramorfología del espermatozoide (Sakkas, 2010). Sin embargo, no se ha establecido un valor de corte preoperatorio del índice de fragmentación del ADN predictivo de mejora tras la varicocelectomía.

Se realizarán controles mediante seminograma cada 3 meses durante un máximo de 1 año o hasta el embarazo. La varicocelectomía es una alternativa de tratamiento con una mejor relación coste-efectividad que la fecundación *in vitro* (FIV) (Penson, 2002), por lo que debería ser el tratamiento de elección en parejas estériles en las que no haya un factor femenino o éste sea tratable. Cuando adicionalmente exista un factor femenino, el tratamiento primario será la FIV con o sin microinyección espermática intracitoplásmica (ICSI). Si la esterilidad persiste tras el tratamiento del varicocele, deberán tenerse en cuenta las técnicas de reproducción asistida (TRA) (Practice Committee of American Society

**Tabla 2.** Técnicas quirúrgicas para el tratamiento del varicocele

Técnica	Vía	Descripción
Ivanissevich	Inguinal	Incisión del músculo oblicuo externo, se disecciona el cordón espermático y se extrae fuera de la incisión. Disección y ligadura de las venas espermáticas internas, se reseca un fragmento venoso a la altura del anillo inguinal interno
Buntz	Inguinal	Ligadura y sección de las venas espermáticas, suspendiendo (sifonaje) su cabo distal al plano músculo aponeurótico
Bernardi	Subinguinal	Disección y ligadura de las venas espermáticas internas, a la altura del anillo inguinal externo
Microquirúrgica	Inguinal o subinguinal	Uso de un microscopio quirúrgico para evitar las arterias y los vasos linfáticos mientras que se dividen las venas espermáticas internas y externas en el canal inguinal o después de salir del cordón espermático el anillo inguinal externo
Palomo	Retroperitoneal	Incisión miofílctica transversa entre la espina iliaca anterosuperior y el ombligo. Apertura de la fascia del oblicuo externo en la dirección de sus fibras y separación de ellas. Liberación de la vena de la grasa que la rodea, ligadura en dos niveles con resección de un segmento
Endoscópica	Laparoscópica	Tras identificar los vasos espermáticos, se efectúa una corta incisión del peritoneo parietal, posteriormente disección del paquete (arteria y vena) y ligadura mediante chips

for Reproductive Medicine, 2008; Male Infertility Best Practice Policy Committee of the American Urological Association, 2010).

## Cirugía de la vía seminal

### Indicaciones

Está Indicada en las azoospermias obstructivas (AO), que representan el 15-20% de las azoospermias. La obstrucción puede producirse en cualquier nivel de la vía seminal, desde los conos eferentes hasta los conductos eyaculadores. Las causas adquiridas son más frecuentes que las congénitas (tabla 3). La obstrucción intratesticular es rara (representa el 15% de todas las AO) y normalmente se llega a su diagnóstico por exclusión de los otros tipos de obstrucción. En el nivel intratesticular no es posible la cirugía reconstructiva, por lo que debe recurrirse a las técnicas quirúrgicas de recuperación espermática testicular por aspiración percutánea (TESA) o extracción por biopsia (TESE) para ICSI.

### Vasovasostomía

La causa más frecuente de obstrucción deferencial es la vasectomía. Aproximadamente el 2-6% de los varones vasectomizados solicitan la reversión de la vasectomía o vasovasostomía.

### Evaluación previa

La reversión de la vasectomía es técnicamente factible en la mayoría de los casos. Si a la exploración escrotal el volumen testicular es normal y se palpan ambos extremos deferenciales, no son necesarias más pruebas que las preoperatorias de rutina. La valoración de anticuerpos antispermáticos no es necesaria, aunque el 60% de los varones los desarrollan tras la vasectomía (Thomas, 1981); sin embargo, dadas las elevadas tasas de gestación global obtenidas tras la vasovasostomía (50-70%), no parecen influir en su capacidad fecundante (Belker, 1988).

Antes de la reversión de la vasectomía, deben ser discutidos y considerados la edad y el estado de fertilidad de la pareja femenina como facto-

**Tabla 3.** Causas más frecuentes de Azoospermia Obstructiva según el nivel de obstrucción

Condición	Congénitas	Adquiridas
Obstrucción intra-testicular	<ul style="list-style-type: none"> <li>Disfunción entre rete testis y conductos eferentes</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Post-inflamatorias</li> <li>Post-traumáticas</li> <li>Secundarias a obstrucción de epidídimo o deferentes</li> </ul>
Obstrucción epidídimo	<ul style="list-style-type: none"> <li>Agenesia bilateral de conductos deferentes</li> <li>Síndrome de Young</li> <li>Disyunción entre conductas eferentes y cuerpo epidídimo</li> <li>Agenesia/atresia del epidídimo</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Secundaria a obstrucción distal</li> <li>Epididimitis infecciosa</li> <li>Traumatismos</li> <li>latrógena (exéresis quistes epididimarios, cirugía hidrocele)</li> </ul>
Obstrucción deferencial	<ul style="list-style-type: none"> <li>Agenesia bilateral de conductos deferentes</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Vasectomía</li> <li>latrógena (herniorrafia, orquidopexia)</li> </ul>
Obstrucción de eyaculadores	<ul style="list-style-type: none"> <li>Quistes prostáticos (quistes de utrículo, quistes Mülllerianos, quistes de Wolff)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Post-quirúrgicas (cirugía cuello vesical)</li> <li>Procesos inflamatorios o infecciosos uretroprostáticos (abscesos prostáticos, cálculos asociados a prostatitis bacteriana, cateterismos)</li> </ul>

res pronósticos de embarazo tras la reversión. El límite de edad en la pareja femenina para aconsejar la reversión de vasectomía serían los 39 años (Gerrard, 2007). Otro factor a considerar a la hora de indicar la reversión de la vasectomía es el intervalo obstructivo o tiempo transcurrido desde la vasectomía, ya que existe una relación inversa entre el intervalo obstructivo y las tasas de permeabilidad de la vía y de embarazo (tabla 4) (Belker, 1991).

Alternativas a la reversión de la vasectomía, como la aspiración espermática microquirúrgica del epidídimo (MESA) y la TESA o TESE para FIV-ICSI, deben ser discutidas con la pareja. También debe considerarse si la pareja planea tener 1 o más niños, así como los costes comparativos de estas estrategias. Los datos disponibles sugieren que el coste por nacimiento vivo logrado con TRA puede ser mayor que con la reversión de la vasectomía (Robb, 2009).

### Técnicas quirúrgicas

La anestesia puede ser local, regional o general. Antes de iniciar la vasovasostomía es aconsejable hacer una biopsia testicular para proceder a la criopreservación de espermatozoides testiculares. A través de una incisión de unos 3 cm en la raíz del escroto, se divulsionan las capas superficiales y, con una pinza de Backhaus o con una pinza Dr. Lee de vasectomía, se tracciona el deferente, liberándolo de su vaina, se localiza la zona obstructiva y se la secciona con tijeras rectas. An-

tes de realizar la anastomosis debe comprobarse: a) la permeabilidad del extremo abdominal del deferente, introduciendo en su luz la guía plástica de una *abbocath* calibre 24G conectado a una jeringa e inyectando 2-3 ml de suero salino, y b) las características del fluido que emana del extremo testicular, tomando una muestra en un portaobjetos para observarla al microscopio óptico. En ausencia de espermatozoides está indicada la epididimovasostomía, salvo que el líquido sea abundante y transparente acuoso.

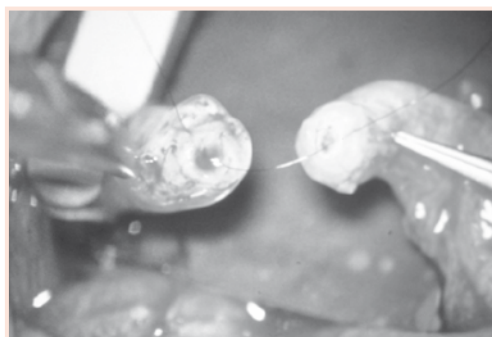
Si bien existen técnicas macroquirúrgicas, utilizando gafas de magnificación, las microquirúrgicas proporcionan mejores resultados. La anastomosis puede realizarse en dos planos, mucoso y muscular, o en un único plano que englobe ambas capas. La mayoría de cirujanos prefieren la anastomosis en dos planos (técnica de Silber): Los dos extremos del deferente se colocan en un *clam aproximador de Goldstein*. Se dan puntos de sutura interrumpida con nailon monofilamento 10-0 con aguja cilíndrica en las posiciones de la 1, 3, 5, 7, 9, 11 horas de la esfera del reloj (fig. 1). La capa muscular externa se aproxima con unos 7-10 puntos de sutura interrumpida con nailon de 9-0 para reforzar la anastomosis.

### Cuidados posoperatorios

Los pacientes deben usar suspensorio y evitar las relaciones sexuales durante 2 semanas, así como la actividad física intensa durante 4 semanas. La administración de antibiótico y/o antiinflamatorios queda a criterio médico. El do-

**Tabla 4.** Tasas de permeabilidad y embarazo tras la vasovasostomía en relación al intervalo obstructivo (Belker, 1991)

Intervalo obstructivo (años)	Permeabilidad (%)	Embarazo (%)
< 3	97	76
> 3-8	88	53
9-14	79	44
> 15	71	30



**Figura 1.** Falta piel!!!



lor posoperatorio generalmente se controla con analgésicos orales.

## Complicaciones

Son raros los hematomas y las infecciones superficiales y profundas, que pueden ser tratados con los métodos estándar y que rara vez requieren drenaje quirúrgico.

## Resultados

Se realiza un seminograma al mes, hasta la normalización o hasta la estabilización de los parámetros seminales. Luego pueden hacerse controles trimestrales hasta la consecución de la gestación. Si tras 6 meses no han aparecido espermatozoides debe considerarse fracasado el procedimiento quirúrgico.

## Epididimovasostomía

La obstrucción del epidídimo es la causa más frecuente (30-67%) de AO (tabla 3), y puede tratarse mediante epididimovasostomía microquirúrgica.

## Técnicas quirúrgicas

Al ser una cirugía relativamente larga y el epidídimo muy sensible, es aconsejable realizarla bajo anestesia general, aunque también se puede practicar con anestesia regional o local con sedación.

Sobre la cara anterior del escroto se realiza una incisión de 4 cm en su raíz, a través de la cual se exterioriza el contenido escrotal. Se localiza el área más distal del epidídimo que presenta dilatación tubular. Con unas pinzas se levanta la túnica epididimaria y con las tijeras se hace una apertura circular en ella, de diámetro aproximado al del conducto deferente. Se pasa un portaobjetos por la apertura tubular para comprobar al microscopio óptico la presencia de espermatozoides. En su ausencia o si no son completos (sólo cabezas o colas cortadas), deben realizarse nuevas aperturas tubulares más proximales hasta encontrar espermatozoides completos. Antes de proceder a la anastomosis es aconsejable: a) obtener y crioconservar espermatozoides para

emplearlos en ICSI, por si no fuera posible la microcirugía o bien fracasara, bien del epidídimo mediante aspiración (Schroeder-Printzen, 2000) o del testículo mediante biopsia, y b) comprobar la permeabilidad distal del deferente abdominal, como se describió previamente en la técnica de vasovasostomía.

Existen varias técnicas de epididimovasostomía microquirúrgica, y la epididimovasostomía de invaginación latero-terminal es la de elección (Chan, 2005). El deferente se aproxima al epidídimo y se fija, mediante tres puntos con nailon monofilamento 9-0 entre la muscular deferencial y el extremo craneal de la apertura de la túnica epididimaria, para aliviar la tensión de la anastomosis. Con nailon monofilamento de 10-0 con aguja cilíndrica se pasa un punto de fuera a dentro de la cara posterior del túbulo epididimario, y de dentro a fuera de la pared posterior de la mucosa del deferente; para facilitar una mejor visibilidad del túbulo el punto, se deja referenciado (fig. 2). Dependiendo del diámetro tubular pueden darse en la cara posterior uno o dos puntos más. Seguidamente se procede de la misma forma dando puntos de sutura entre la pared anterior del túbulo y la mucosa del deferente. Finalmente, se dan puntos de refuerzo con nailon monofilamento 9-0 entre la muscular deferencial y el extremo distal de la apertura de la túnica epididimaria.

Las complicaciones y cuidados postoperatorios son los mismos que los descritos para la vasovasostomía.

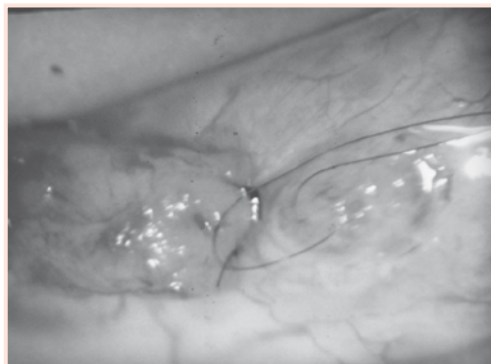


Figura 2. Falta piel!!!

## Resultados

La recanalización anatómica tras la cirugía puede tardar de 3 a 18 meses (Schroeder-Printzen, 2000). Las tasas de permeabilidad oscilan entre el 60 y el 87%, y las acumuladas de embarazos, entre el 10 y el 43% (Matthews, 1995; Chan, 2005).

## Cirugía de la obstrucción de eyaculadores

La obstrucción de los conductos eyaculadores representa el 1-3% de las AO. Más del 80% cursan con una obstrucción de epidídimo secundaria.

### Técnicas quirúrgicas

El tratamiento depende de la etiología (tabla 3). Cuando es por procesos inflamatorios o infecciosos uretroprostáticos o bien cuando uno o ambos conductos eyaculadores desembocan en un quiste de la línea media intraprostática, se puede utilizar la resección transuretral (RTU) (Fisch, 2006). En los casos debidos a utriculoceles, es necesaria la resección de la cúpula del quiste. El procedimiento se inicia liberando los conductos deferentes para poder inyectar azul de metileno (cromoejaculoscopia), lo que permite comprobar visualmente la permeabilidad distal del conducto eyaculador.

## Resultados

Si tras la intervención se produce un aumento del volumen seminal pero ausencia de espermatozoides en el eyaculado, debe sospecharse una obstrucción del epidídimo. Si aparecen espermatozoides, es aconsejable proceder a su criopreservación, ya que con frecuencia se producen reobstrucciones.

## Técnicas quirúrgicas de recuperación espermática para ICSI

Pueden ser microquirúrgicas, abiertas o percutáneas (tabla 5). Inicialmente se utilizaron las técnicas microquirúrgicas en combinación con FIV, en casos de AO, consiguiéndose tasas de gestación del 11% (The Sperm Microaspiration Retrieval Techniques Study Group, 1994). La irrupción de la ICSI cambió radicalmente este panorama, incrementando las tasas de gestación y permitiendo demostrar la posibilidad de fecundar y conseguir gestaciones viables con espermatozoides testiculares, abriendo así una posibilidad de tratamiento

**Tabla 5.** Técnicas quirúrgicas de recuperación de espermatozoides

Acrónimo	Significado en inglés	Significado en español
MESA	Microsurgical epididymal sperm aspiration	Aspiración espermática epididimaria microquirúrgica
MDSA	Microsurgical deferential sperm aspiration	Aspiración espermática deferencial microquirúrgica
PESA	Percutaneous epididymal sperm aspiration	Aspiración espermática epididimaria percutánea
TESE	Testicular sperm extraction	Extracción de espermatozoides del testículo por biopsia
TESA	Testicular sperm aspiration	Aspiración percutánea de espermatozoides del testículo
MICRO-TESE	Microdissection TESE	Microdissección TESE

para las azoospermias no obstructivas (ANO). Al mismo tiempo, los buenos resultados obtenidos mediante la ICSI, favorecieron la aparición de técnicas quirúrgicas de recuperación espermática más simples en contraposición a las técnicas microquirúrgicas. Los objetivos de la recuperación espermática son: *a)* obtener la mejor calidad espermática posible; *b)* recuperar un adecuado número de espermatozoides tanto para uso inmediato en ICSI como para su criopreservación, y *c)* minimizar el daño al tracto reproductivo de forma que no amenace futuros intentos de recuperación espermática o de reconstrucción quirúrgica.

La elección de la técnica estará influida por su eficacia en cuanto a la recuperación espermática, las preferencias del cirujano, la experiencia de los biólogos del laboratorio de FIV, la relación coste/beneficio del proceso quirúrgico y la confortabilidad para el paciente.

## Técnicas microquirúrgicas

### Aspiración espermática epididimaria microquirúrgica (MESA)

Su principal *indicación* es la obstrucción epididimaria cuando fracasa la cirugía reconstructiva, o cuando ésta no es posible como en la agenesia bilateral de conductos deferentes (ABCD).

La *técnica quirúrgica* sigue la misma metodología descrita para la epididimovasostomía. Como sistema de aspiración se utiliza una pipeta de microaspiración AFS-EMB (fig. 3), aunque tam-



**Figura 3.** Falta piel!!!

bién puede emplearse una jeringa de insulina conectada a un *abbocath* fino. Cuando emana el fluido tubular se comprueba de forma inmediata la presencia de espermatozoides, pasando un portaobjetos por la apertura tubular epididimaria y examinándolo bajo el microscopio óptico. Se debe aspirar la máxima cantidad posible de espermatozoides con el fin de criopreservarlos y utilizarlos en ciclos posteriores cuando no se consiga la gestación o cuando la pareja desee tener otro hijo, lo que evitará una nueva cirugía. Las complicaciones y cuidados posoperatorios son los mismos descritos previamente para la vasovasostomía.

### Aspiración espermática deferencial microquirúrgica (MDSA)

Está *indicada* en casos de obstrucción distal del conducto deferente y del conducto eyaculador en las que no sea posible la cirugía reconstructiva o bien ésta haya fracasado, en la eyaculación retrógrada cuando no se recuperen espermatozoides de buena calidad en la orina posorgasmo y en la aneyaculación de origen orgánico o psicógeno donde han fracasado otros métodos (electroviibración, electroestimulación).

La *técnica quirúrgica* se realiza bajo anestesia local y como si se tratase de una vasectomía. Una vez localizado y exteriorizado el conducto deferente, bajo el microscopio operatorio se realiza una incisión transversal en él hasta apreciar su luz. La compresión suave del epidídimo y de la porción testicular del deferente facilita la aparición de fluido, procediéndose a su aspiración con los sistemas aspirativos previamente descritos. Se finaliza suturando el deferente con dos puntos de nailon monofilamento 9-0. Las complicaciones y cuidados posoperatorios son los mismos descritos para la vasovasostomía.

### Microdissección-TESE (micro-TESE)

Su única *indicación* es la ANO.

La *técnica quirúrgica* se realiza bajo anestesia general. Se procede como en la epididimovasostomía, ya que es necesario exteriorizar el testículo. Bajo el microscopio quirúrgico, para poder distinguir los vasos sanguíneos subalbugíneos, se

practica una incisión transversal de la albugínea en una región avascular de la porción media de la cara anterior, lateral o medial, que debe ser lo bastante grande para poder visualizar una amplia zona del parénquima testicular. Los túbulos que contienen espermatozoides pueden diferenciarse mediante el microscopio quirúrgico, ya que son opacos y parecen estar llenos, en comparación con los que no contienen espermatozoides, que son delgados como hilos. Se extirpan pequeñas porciones de 2-3 mm de tejido testicular, que se enviarán al laboratorio de FIV.

El *resultado* obtenido es una tasa de recuperación espermática del 63% (Schlegel, 1999).

## Técnicas abiertas y percutáneas

### Extracción de espermatozoides del testículo por biopsia (TESE)

Su *indicación* es la azoospermia de cualquier etiología, especialmente si se quiere realizar criopreservación espermática.

La *técnica quirúrgica* se realiza bajo anestesia local. Es la técnica clásica de biopsia testicular a cielo abierto. Se ha adoptado la terminología de TESE para describir la totalidad del procedimiento de la biopsia seguida del procesado del material obtenido en el laboratorio. En las ANO, es necesario obtener varias biopsias de diferentes zonas del testículo para aumentar las probabilidades de éxito. Normalmente se toman de 3 a 5 biopsias de cada testículo, en función del volumen testicular.

Como *resultado*, en las ANO las tasas de recuperación son del 50-55%. En las AO siempre se recuperan espermatozoides.

### Aspiración percutánea de espermatozoides del testículo (TESA)

De entre sus *indicaciones*, cabe mencionar: azoospermia de cualquier etiología, astenozoospermia total, necrozoospermia, infección seminal resistente a antibioticoterapia, eyaculación retrógrada, aspermia, aneyaculación y en casos seleccionados de esterilidades sin diagnóstico que presenten un elevado índice de fragmentación del DNA espermático como único factor etiológico.

La *técnica quirúrgica* se realiza bajo anestesia local. Como sistema de aspiración se utiliza una aguja butterfly 19G con tubo de plástico transparente de 30 cm de longitud y cono Luer en el extremo, conectado a una jeringa de 20 ml. La aguja se introduce en el testículo perpendicular a su eje longitudinal, momento en el que se inicia la presión de aspiración con la jeringa. La presión se mantiene constante durante todo el procedimiento, desplazando la aguja de arriba abajo siempre perpendicular al eje longitudinal del testículo, hasta observar la aparición del tejido testicular por el tubo de plástico, momento en el que se extrae la aguja. Realizada de forma adecuada carece de complicaciones y resulta más confortable para el paciente que el resto de técnicas (fig. 4).

*Resultados*: salvo en las ANO, en el resto de indicaciones siempre permite la obtención de túbulos seminíferos conteniendo espermatozoides. En el 23% de las ANO se pueden recuperar espermatozoides para ICSI mediante TESA (García, 2006); cuando ésta fracasa se reconvierte en TESE, que no obstante, debe ser considerada la técnica patrón de referencia en las ANO.

### Aspiración espermática epididimaria percutánea (PESA)

*Indicaciones*: sólo sería de utilidad en las AO.

La *técnica quirúrgica* es igual que la TESA pero puncionando el epidídimo. De todas las percutáneas es la menos aconsejable: *a)* por el riesgo hemorrágico, considerando la rica vascularización del epidídimo, y *b)* por que impediría pos-



Figura 4. Falta piel!!!

teriores intentos de recanalización deferencial o epididimo-deferencial.

## Resumen

Con una adecuada selección, las técnicas quirúrgicas pueden solucionar la esterilidad masculina en un elevado porcentaje de casos sin necesidad de recurrir en primera instancia a las TRA. Es responsabilidad del médico presentar todas las opciones con las ventajas y desventajas de cada una de ellas, considerando aspectos relacionados con las condiciones de la pareja (edad, años de esterilidad, ausencia de factores de esterilidad femenina), relación coste/eficacia de los tratamientos y los deseos de la pareja.

## Bibliografía

Baazeem A, Belzile E, Ciampi A, Dohle G, Jarvi K, Salonia A, et al. Varicocele and male factor infertility treatment: a new meta-analysis and review of the role of varicocele repair. *Eur Urol*. 2011;60(4):796-808.

Belker AM. Microsurgical vasectomy reversal. En: Lytton B, Catalona WJ, Lipshultz LI, McGuire EJ, eds. *Advances in urology*. Chicago: Year Book Medical Publishers;1988. p. 193-230.

Belker AM, Thomas AJ Jr, Fuchs EF, Konnak JW, Sharlip ID. Results of 1469 microsurgical vasectomy reversals by the Vasovasostomy Study Group. *J Urol*. 1991;145(3):505-11.

Chan PT, Brandell RA, Goldstein M. Prospective analysis of outcomes after microsurgical intussusception vasoepididymostomy. *BJU Int*. 2005;96(4):598-601.

Fisch H, Lambert SM, Goluboff ET. Management of ejaculatory duct obstruction: etiology, diagnosis, and treatment. *World J Urol*. 2006;24(6):604-10.

García F, Egozcue S, Moragas M, López Teijón ML, Serra O, Olivares R, Álvarez J G. Eficacia de la aspiración de espermatozoides (TESA) comparada con la extracción de

espermatozoides testiculares (TESE) en 213 casos de azoospermias no obstructivas. *Rev Iber Fer. Número Especial XXVI Congreso Nacional SEF*. Junio de 2006. p. 199.

Gerrard ER Jr, Sandlow JI, Oster RA, Burns JR, Box LC, Kolettis PN. Effect of female partner age on pregnancy rates after vasectomy reversal. *Fertil Steril*. 2007;87(6):1340-4.

Male infertility best practice policy committee of the American Urological Association (AUA). The optimal evaluation of the infertile male. AUA Best Practice Statement. Revised, 2010.

Matthews GJ, Schlegel PN, Goldstein M. Patency following microsurgical vasoepididymostomy and vasovasostomy: temporal consideration. *J Urol*. 1995;154(6):2070-3.

Penson DF, Paltiel AD, Krumholz HM, Palter S. The cost-effectiveness of treatment for varicocele related infertility. *J Urol*. 2002;168(6):2490-4.

Practice committee of American Society for Reproductive Medicine. Report on varicocele and infertility. *Fertil Steril*. 2008;90 Suppl 5:S247-9. Review.

Pryor JL, Howards SS. Varicocele. *Urol Clin North Am*. 1987;14(3):499-513.

Robb P, Sandlow JI. Cost-effectiveness of vasectomy reversal. *Urol Clin North Am*. 2009;36(3):391-6. Review.

Sakkas D, Álvarez JG. Sperm DNA fragmentation: mechanisms of origin, impact on reproductive outcome, and analysis. *Fertil Steril*. 2010;93:1027-36.

Schlegel PN. Testicular sperm extraction: microdissection improves sperm yield with minimal tissue excision. *Hum Reprod*. 1999;14:131-5.

Schroeder-Printzen I, Zumbé G, Bispink L, et al. Microsurgical epididymal sperm aspiration: aspirate analysis and straws available after cryopreservation in patients with non-reconstructable obstructive azoospermia. MESA/TESE Group Giessen. *Hum Reprod*. 2000;15(12):2531-5.

The sperm microaspiration retrieval techniques study group. Results in the United States with sperm microaspiration retrieval techniques and assisted reproductive technologies. *J Urol*. 1994;151(5):1255-9.

Thomas AJ Jr, Pontes JE, Rose NR, Segal S, Pierce JM Jr. Microsurgical vasovasostomy: immunologic consequences and subsequent fertility. *Fertil Steril*. 1981;35(4):447-50.

World Health Organization. WHO Manual for the Standardized Investigation, Diagnosis and management of the infertile male. Cambridge: Cambridge University Press; 2000.

