Guía clínica sobre la infertilidad masculina

G.R. Dohle, T. Diemer, A. Giwercman, A. Jungwirth, Z. Kopa, C. Krausz

© European Association of Urology 2010

ACTUALIZACIÓN EN ABRIL DE 2010

ÍNDICE **PÁGINA**

1. INTRODUCCIÓN 907
   1.1 Metodología 907
   1.2 Historial de publicaciones 907
   1.3 Definición 908
   1.4 Epidemiología y etiología 908
   1.5 Factores pronósticos 909
   1.6 Recomendaciones (4) 909
   1.7 Bibliografía 909

2. PRUEBAS COMPLEMENTARIAS 910
   2.1 Espermiograma 910
      2.1.1 Frecuencia del espermiograma 911
   2.2 Recomendaciones 911
   2.3 Bibliografía 911

3. DEFICIENCIA TESTICULAR (INSUFICIENCIA ESPERMATÓGENA) 911
   3.1 Definición 911
   3.2 Etiología 911
   3.3 Anamnesis y exploración física 912
   3.4 Pruebas complementarias 912
      3.4.1 Espermiograma 912
      3.4.2 Determinaciones hormonales 913
      3.4.3 Biopsia testicular 913
   3.5 Conclusiones 914
   3.6 Recomendaciones 914
   3.7 Bibliografía 914

4. TRASTORNOS GENÉTICOWS EN LA INFERTILIDAD 917
   4.1 Introducción 917
   4.2 Anomalías cromosómicas 917
      4.2.1 Anomalías cromosómicas en los espermatozoides 917
      4.2.2 Anomalías de los cromosomas sexuales (síndrome de Klinefelter y variantes [47,XXY; mosaicismo 46,XY/47,XXY]) 917
      4.2.3 Anomalías autosómicas 918
      4.2.4 Translocaciones 918
   4.3 Defectos genéticos 918
      4.3.1. Trastornos genéticos ligados al cromosoma X y fertilidad masculina 918
      4.3.2 Síndrome de Kallmann 918
      4.3.3 Síndrome de insensibilidad a los andrógenos leve 919
      4.3.4 Otros trastornos ligados al cromosoma X 919
   4.4 Cromosoma Y y esterilidad masculina 919
      4.4.1 Introducción 919
      4.4.2 Consecuencias clínicas de las microdeleciones Y 920
         4.4.2.1 Análisis de microdeleciones Y 921
         4.4.2.2 Conclusiones 921
      4.4.3 Defectos autosómicos con anomalías fenotípicas graves e infertilidad 921
   4.5 Mutaciones de la fibrosis quística e infertilidad masculina 922
   4.6 Ausencia/anomalía uni o bilateral de los conductos deferentes y anomalías renales 923
   4.7 Trastornos genéticos desconocidos 923

4.8 Fragmentación del ADN en los espermatozoides 924
4.9 Asesoramiento genético e IICE 924
4.10 Conclusiones 924
4.11 Recomendaciones 924
4.12 Bibliografía 925

5. AZOOSPERMIA OBSTRUCTIVA 930
5.1 Definición 930
5.2 Clasificación 930
5.2.1 Obstrucción intratesticular 930
5.2.2 Obstrucción epididimaria 930
5.2.3 Obstrucción de los conductos deferentes 931
5.2.4 Obstrucción de los conductos eyaculadores 931
5.2.5 Obstrucción funcional de los conductos seminales distales 932
5.3 Diagnóstico 932
5.3.1 Anamnesis 932
5.3.2 Exploración clínica 932
5.3.3 Espermiograma 932
5.3.4 Concentraciones hormonales 933
5.3.5 Ecografía 933
5.3.6 Biopsia testicular 933
5.4 Tratamiento 934
5.4.1 Obstrucción intratesticular 934
5.4.2 Obstrucción epididimaria 934
5.4.3 Obstrucción proximal de los conductos deferentes 934
5.4.4 Obstrucción distal de los conductos deferentes 934
5.4.5 Obstrucción de los conductos eyaculadores 934
5.5 Conclusiones 935
5.6 Recomendaciones 935
5.7 Bibliografía 935

6. VARICOCELE 937
6.1 Introducción 937
6.2 Clasificación 938
6.3 Diagnóstico 938
6.4 Aspectos básicos 938
6.5 Tratamiento 939
6.6 Conclusiones 939
6.7 Recomendaciones 940
6.8 Bibliografía 940
7. HIPOGONADISMO 941
7.1 Introducción 941
7.2 Hipogonadismo hipogonadotrópico: etiología, diagnóstico y tratamiento 943
7.3 Hipogonadismo hipergonadotrópico: etiología, diagnóstico y tratamiento 944
7.4 Conclusiones 945
7.5 Recomendación 945
7.6 Bibliografía 945

8. CRIPTORQUIDIA 946
8.1 Introducción 946
8.2 Incidencia de criptorquidia 946
8.3 Descenso testicular y criptorquidia 946

8.4 Control hormonal del descenso testicular 946
8.5 Efectos fisiopatológicos en los testículos criptorquídicos 947
8.5.2 Relación con la fertilidad 947
8.5.3 Tumores de células germinativas 947
8.6 Tratamiento de la criptorquidia 947
8.6.1 Hormonoterapia 947
8.6.2 Tratamiento quirúrgico 948
8.7 Conclusiones 948
8.8 Recomendaciones 948
8.9 Bibliografía 949

9. INFERTILIDAD MASCULINA IDIOPÁTICA 950
9.1 Introducción 950
9.2 Tratamientos empíricos 950
9.3 Recomendación 950
9.4 Bibliografía 950

10. ANTICONCEPCIÓN MASCULINA 951
10.1 Introducción 951
10.2 Vasectomía 951
10.2.1 Técnicas quirúrgicas 951
10.2.2 Complicaciones 952
10.2.3 Fracaso de la vasectomía 952
10.2.4 Asesoramiento 952
10.3 Corrección de la vasectomía 952
10.3.1 Período de tiempo transcurrido desde la vasectomía 952
10.3.2 Epididimovasostomía 953
10.3.3 Corrección microquirúrgica de la vasectomía frente a recogida epididimaria o testicular de espermatozoides e IICE 953
10.4 Conclusiones 953
10.5 Recomendaciones 953
10.6 Bibliografía 953

11. INFECCIONES DE LAS GLÁNDULAS ACCESORIAS MASCULINAS 955
11.1 Introducción 955
11.2 Uretritis 955
11.2.1 Diagnóstico y tratamiento 955
11.3 Prostatitis 955
11.3.1 Microbiología 956
11.3.2 Diagnóstico 956
11.3.3 Análisis del eyaculado 957
11.3.4 Resultados microbiológicos 957
11.3.5 Leucocitos 957
11.3.6 Calidad del semen 957
11.3.7 Alteraciones del plasma seminal 958
11.3.8 Disfunción secretora glandular 958
11.3.9 Anticuerpos antiespermáticos 958
11.3.10 Radicales reactivos del oxígeno 958
11.3.11 Tratamiento 958
11.4 Orquitis y epididimoorquitis 959
11.4.1 Introducción 959
11.4.2 Diagnóstico 959

11.4.3 Análisis del eyaculado 959
11.4.4 Tratamiento 959
11.5 Epididimitis 960
11.5.1 Introducción 960
11.5.2 Diagnóstico 960
11.5.3 Análisis del eyaculado 960
11.5.4 Tratamiento 961
11.6 Conclusiones 961
11.7 Recomendaciones 961
11.8 Bibliografía 961

12. NEOPLASIAS MALIGNAS DE CÉLULAS GERMINATIVAS Y MICROCALCIFICACIONES TESTICULARES 965
12.1 Neoplasias malignas de células germinativas e infertilidad masculina 965
12.2 Cáncer testicular de células germinativas y función reproductora 965
12.3 Microlitiasis testicular 966
12.4 Recomendaciones 967
12.5 Bibliografía 967

13. TRASTORNOS DE LA EYACULACIÓN 968
13.1 Definición 968
13.2 Clasificación y etiología 968
13.2.1 Aneyaculación 968
13.2.2 Anorgasmia 969
13.2.3 Eyaculación diferida 969
13.2.4 Eyaculación retrógrada 969
13.2.5 Eyaculación asténica 970
13.2.6 Eyaculación precoz 970
13.2.7 Eyaculación dolorosa 970
13.3 Diagnóstico 970
13.3.1 Anamnesis 971
13.3.2 Exploración física 971
13.3.3 Análisis de orina posteyaculación 971
13.3.4 Examen microbiológico 971
13.3.5 Pruebas diagnósticas opcionales 971
13.4 Tratamiento 971
13.5 Tratamiento etiológico 972
13.6 Tratamiento sintomático 972
13.6.1 Eyaculación precoz 972
13.6.2 Eyaculación retrógrada 972
13.6.3 Aneyaculación 973
13.7 Conclusiones 973
13.8 Recomendaciones 973
13.9 Bibliografía 973

14. CRIOCONSERVACIÓN DEL SEMEN 975
14.1 Definición 975
14.2 Introducción 975
14.3 Indicaciones de conservación 975
14.4 Precauciones y técnicas 976
14.4.1 Proceso de congelación y descongelación 976
14.4.2 Crioconservación de cantidades muy pequeñas de espermatozoides 976

14.4.4 Precauciones de seguridad para evitar pérdidas de material conservado 977
14.4.5 Muestras huérfanas 977
14.5 Aspectos biológicos 978
14.6 Conclusiones 978
14.7 Recomendaciones 978
14.8 Bibliografía 978

15. ABREVIATURAS UTILIZADAS EN EL TEXTO 980

1. INTRODUCCIÓN

El equipo de la guía clínica de la Asociación Europea de Urología (*European Association of Urology*, EAU) sobre la infertilidad masculina ha elaborado esta guía clínica con el fin de ayudar a los urólogos y profesionales sanitarios de especialidades relacionadas en el tratamiento de la infertilidad masculina.

Lo más habitual es que los urólogos sean los especialistas inicialmente responsables de la evaluación del miembro masculino de la pareja cuando se sospecha un componente de fertilidad masculina. La infertilidad puede ser un trastorno multifactorial en el que se requiera la intervención de un equipo multidisciplinar de expertos.

El equipo de la guía clínica sobre infertilidad masculina consta de urólogos y endocrinólogos con formación especial en andrología y con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de los pacientes con infertilidad masculina.

1.1 Metodología

Las recomendaciones recogidas en la presente guía clínica se basan en una búsqueda bibliográfica sistemática realizada por miembros del equipo. Se llevó a cabo una búsqueda en las bases de datos MedLine, Embase y Cochrane para identificar artículos originales y de revisión. Se utilizó la terminología controlada de la base de datos MeSH (*Medical Subject Headings*) junto con un protocolo de "texto libre", en el que se combinó "infertilidad masculina" con los términos "diagnóstico", "epidemiología", "pruebas complementarias", "tratamiento", "insuficiencia espermatógena", "anomalías genéticas", "obstrucción", "hipogonadismo", "varicocele", "criptorquidia", "cáncer de testículo", "infección de las glándulas accesorias masculinas", "idiopático", "anticoncepción", "disfunción eyaculadora" y "crioconservación".

En esta revisión se tuvieron en cuenta todos los artículos publicados entre enero de 2007 (actualización anterior) y enero de 2010. El equipo de expertos revisó estos registros y artículos seleccionados con el mayor grado de comprobación científica con arreglo a un esquema de valoración adaptado de los *Oxford Centre for Evidence-based Medicine Levels of Evidence* (tabla 1) (1). La finalidad de la graduación de las recomendaciones es proporcionar transparencia entre los datos científicos de fondo y la recomendación efectuada (tabla 2).

1.2 Historial de publicaciones

La guía clínica sobre infertilidad masculina se publicó por primera vez en 2001, seguido de actualizaciones a texto íntegro en 2004 y 2007. Para esta publicación de 2010 se han revisado todas las secciones.

Además, hay una guía de referencia rápida disponible. Todos los textos pueden verse y descargarse para uso personal en el sitio web de la sociedad: http://www.uroweb.org/professional-resources/guidelines/.

Tabla 1: Grado de comprobación científica*.

Grado	Tipo de datos científicos
1a	Datos científicos procedentes de metaanálisis de ensayos aleatorizados
1b	Datos científicos procedentes de al menos un ensayo aleatorizado
2a	Datos científicos procedentes de un estudio controlado bien diseñado sin aleatorización
2b	Datos científicos procedentes de al menos un estudio cuasiexperimental bien diseñado de otro tipo
3	Datos científicos procedentes de estudios no experimentales bien diseñados, como estudios comparativos, estudios de correlación y casos clínicos
4	Datos científicos procedentes de informes u opiniones de comités de expertos o de la experiencia clínica de autoridades en la materia

Modificado de Sackett y cols. (1).

Tabla 2: Grado de recomendación*.

Grado	Naturaleza de la recomendación
A	Basada en estudios clínicos de buena calidad y coherencia en los que se abordan las recomendaciones específicas y que incluyen al menos un ensayo aleatorizado
B	Basada en estudios clínicos bien realizados, pero sin ensayos clínicos aleatorizados
C	Emitida a pesar de la ausencia de estudios clínicos de buena calidad directamente aplicables

**Modificado de Sackett y cols. (1).*

1.3 Definición

'La infertilidad es la incapacidad de una pareja sexualmente activa que no emplea métodos anticonceptivos de lograr el embarazo en el plazo de un año' (OMS) (2).

1.4 Epidemiología y etiología

En torno al 15 % de las parejas no logran el embarazo en el plazo de un año y solicitan tratamiento médico para la infertilidad.

Finalmente, el 5 % se queda sin tener hijos en contra de su voluntad. La infertilidad afecta tanto a varones como a mujeres. En el 50 % de las parejas que no tienen hijos en contra de su voluntad se identifica un factor asociado a infertilidad masculina junto con parámetros seminales anormales. Es posible que una pareja fértil pueda compensar el problema de fertilidad del varón, de modo que la infertilidad suele manifestarse cuando ambos miembros de la pareja presentan una fertilidad disminuida (2).

La fertilidad masculina puede verse reducida como consecuencia de:

- anomalías genitourinarias congénitas o adquiridas
- infecciones de las vías genitourinarias
- aumento de la temperatura escrotal (por ejemplo, como consecuencia de un varicocele)
- trastornos endocrinos
- anomalías genéticas
- factores inmunitarios (2).

En el 30 %-40 % de los casos no se identifica ningún factor asociado a infertilidad masculina (infertilidad masculina idiopática). Estos varones consultan sin antecedentes de problemas de fertilidad y tienen unos resultados normales en la exploración física y las pruebas analíticas endocrinológicas. El espermiograma, sin embargo, revela una disminución del número de espermatozoides (oligozoospermia), una reducción de la motilidad de los espermatozoides (astenozoospermia) y muchas formas anormales de espermatozoides (teratozoospermia); estas anomalías suelen aparecer juntas y se denominan síndrome de oligoastenoteratospermia (OAT). En la tabla 3 se resumen los principales factores asociados a infertilidad masculina.

La infertilidad masculina idopática quizá pueda explicarse por varios factores, entre ellos, trastornos endocrinos como consecuencia de la contaminación ambiental, radicales reactivos del oxígeno o anomalías genéticas.

Tabla 3: Factores asociados a infertilidad masculina y porcentaje de distribución en 10.469 pacientes (3).

Infertilidad masculina idopática	31 %
Criptorquidia	7.8 %
Infección genitourinaria	8.0 %
Trastornos del depósito del semen y factores sexuales	5.9 %
Enfermedades generales y sistémicas	3.1 %
Varicocele	15.6 %
Hipogonadismo	8.9 %
Factores inmunitarios	4.5 %
Obstrucciones	1.7 %
Otras anomalías	5.5 %

1.5 Factores pronósticos

Los factores pronósticos de la infertilidad masculina son:

- duración de la infertilidad
- infertilidad primaria o secundaria
- resultados del espermiograma
- edad y fertilidad de la mujer.

La tasa acumulada de embarazos en las parejas infértiles con dos años de seguimiento y con oligozoospermia como causa principal de la infertilidad es del 27 % (4). En muchos países occidentales, las mujeres aplazan el primer embarazo hasta que han finalizado su formación y han comenzado una carrera profesional. La edad femenina es la variable aislada más importante que influye en el resultado de la reproducción asistida (5). En comparación con una mujer de 25 años, la posibilidad de fertilidad disminuye al 50 % a los 35 años, al 25 % a los 38 años y a < 5 % por encima de los 40 años.

1.6 Recomendaciones (4)

	GR
A fin de clasificar la infertilidad, ha de investigarse simultáneamente a ambos miembros de la pareja.	C
En el diagnóstico y tratamiento de la infertilidad masculina hay que tener en cuenta la fertilidad de la pareja, ya que este hecho podría determinar el resultado final (2).	B
El urólogo o andrólogo debe explorar a todo varón con problemas de fertilidad en busca de anomalías genitourinarias. Esto se aplica a todos los varones diagnosticados de un semen de calidad reducida. El diagnóstico resulta imprescindible para instaurar el tratamiento adecuado (medicamentos, cirugía, reproducción asistida) (1).	C

1.7 Bibliografía

1. Oxford Centre for Evidence-based Medicine Levels of Evidence (May 2001). Produced by Bob Phillips, Chris Ball, Dave Sackett, Doug Badenoch, Sharon Straus, Brian Haynes, Martin Dawes since November 1998. http://www.cebm.net/index.aspx?o=1025 [Access date February 2009]

2. World Health Organization. WHO Manual for the Standardised Investigation and Diagnosis of the Infertile Couple. Cambridge: Cambridge University Press, 2000.
3. Nieschlag E, Behre HM. Andrology (Eds), Male reproductive health and dysfunction, 2nd Ed. Springer Verlag, Berlin, Chapter 5, pp.83-87.
4. Snick HK, Snick TS, Evers JL, Collins JA. The spontaneous pregnancy prognosis in untreated subfertile couples: the Walcheren primary care study. Hum Reprod 1997 Jul;12(7):1582-8. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9262301
5. Rowe T. Fertility and a woman's age. J Reprod Med 2006 Mar:51(3);157-63. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16674009

2. PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

2.1 Espermiograma

El estudio andrológico está indicado cuando el espermiograma presenta anomalías con respecto a los valores de referencia (tabla 4). En los resultados del espermiograma se basan decisiones terapéuticas importantes y la normalización del estudio de laboratorio completo resulta esencial. La OMS ha normalizado el análisis del eyaculado y lo ha difundido mediante la publicación del *Manual de laboratorio de la OMS para analizar el semen humano y la interacción entre espermatozoides y moco cervical* (5ª edición) (1). Se ha llegado al consenso de que la espermatología moderna debe seguir estas directrices, sin excepción.

Tabla 4: Límites de referencia inferiores (percentiles 5 y sus intervalos de confianza del 95 %) para las características del semen.

Parámetro	**Límite de referencia inferior**
Volumen seminal (ml)	1.5 (1.4–1.7)
Número total de espermatozoides (10^6 por eyaculado)	39 (33–46)
Concentración de espermatozoides (10^6 por ml)	15 (12–16)
Movilidad total (PR+NP, %)	40 (38–42)
Movilidad progresiva (PR, %)	32 (31–34)
Vitalidad (espermatozoides vivos, %)	58 (55–63)
Morfología de los espermatozoides (formas normales, %)	4 (3.0–4.0)
Otros valores umbral de consenso	
pH	> 7.2
Leucocitos positivos para peroxidasa (10^6 por ml)	< 1.0
Prueba MAR (espermatozoides móviles con partículas adheridas, %)	< 50
Análisis de inmunocuentas (espermatozoides móviles con microcuentas adheridas, %)	< 50
Cinc seminal (µmol/eyaculado)	> 2.4
Fructosa seminal (µmol/eyaculado)	> 13
Glucosidasa neutra seminal (mU/eyaculado)	> 20

MAR = reacción mixta de antiglobulinas; PR = progresivos; NP = no progresivos

2.1.1 Frecuencia del espermiograma

Cuando los resultados del espermiograma son normales según los criterios de la OMS, un análisis debería ser suficiente. Cuando los resultados son anormales en al menos dos pruebas, está indicada una investigación andrológica más profunda.

Es importante distinguir entre las situaciones siguientes:

- Oligozoospermia: < 15 millones de espermatozoides/ml.
- Astenozoospermia: < 32 % de espermatozoides móviles.
- Teratozoospermia: < 4 % de formas normales.

A menudo, las tres situaciones se dan simultáneamente en forma de síndrome OAT. En los casos extremos de síndrome OAT (< 1 millón de espermatozoides/ml), como en la azoospermia, existe una mayor incidencia de obstrucción del aparato genital masculino y anomalías genéticas.

2.2 Recomendaciones

	GR
Según los criterios de la OMS, el estudio andrológico está indicado cuando el espermiograma es anormal en al menos dos pruebas.	C
La evaluación del estado andrológico ha de tener en cuenta las sugerencias hechas por la OMS respecto a la investigación, el diagnóstico y el tratamiento normalizados de la pareja infértil; esto dará lugar a la aplicación de la medicina basada en datos científicos en este campo interdisciplinario de la medicina reproductiva (2).	C
El espermiograma debe seguir las directrices del *Manual de laboratorio de la OMS para analizar el semen humano y la interacción entre el moco cervical y los espermatozoides* (5ª edición) (1).	C

2.3 Bibliografía

1. World Health Organization. WHO Laboratory Manual for the Examination of Human Semen and Sperm-Cervical Mucus Interaction. 5th edn. Cambridge: Cambridge University Press, 2010. http://www.who.int/reproductivehealth/publications/infertility/9789241547789/en/index.html
2. World Health Organization. WHO Manual for the Standardised Investigation and Diagnosis of the Infertile Couple. Cambridge: Cambridge University Press, 2000.

3. DEFICIENCIA TESTICULAR (INSUFICIENCIA ESPERMATÓGENA)

3.1 Definición

La deficiencia testicular por insuficiencia espermatógena se debe a afecciones distintas de enfermedades hipotálamo-hipofisarias y obstrucciones del aparato genital masculino. Se trata de la forma más frecuente de fertilidad masculina reducida. La deficiencia testicular puede tener diferentes causas y cursar clínicamente como OAT grave o azoospermia no obstructiva (ANO) (1).

3.2 Etiología

En la tabla 5 se resumen las causas de deficiencia testicular.

Tabla 5: Causas de deficiencia testicular.

Factores congénitos • Anorquia • Disgenesia testicular/criptorquidia • Anomalías genéticas (anomalías del cariotipo, como síndrome de Klinefelter, microdeleciones en el cromosoma Y, otras mutaciones génicas) • Factores adquiridos • Traumatismo • Torsión testicular
Formas postinflamatorias (orquitis) • Factores exógenos (medicación, medicamentos citotóxicos, irradiación, calor) • Enfermedades sistémicas (cirrosis hepática, insuficiencia renal) • Varicocele • Cirugía que puede dañar la vascularización de los testículos
Formas idiopáticas • Etiología desconocida

3.3 Anamnesis y exploración física

Los hallazgos característicos que se obtienen en la anamnesis y la exploración física de un paciente con deficiencia testicular son:

- criptorquidia
- torsión testicular
- infección genitourinaria
- traumatismo testicular
- exposición a toxinas ambientales
- medicación gonadotóxica
- exposición a radiación o sustancias químicas
- cáncer de testículo
- ausencia de los testículos
- caracteres sexuales secundarios anormales
- ginecomastia
- criptorquidia
- volumen o consistencia testicular anormal
- varicocele.

3.4 Pruebas complementarias

Las pruebas complementarias habituales consisten en espermiograma y determinaciones hormonales. Según la situación individual pueden necesitarse otras pruebas complementarias.

3.4.1 Espermiograma

En la ANV, el espermiograma muestra un volumen normal de eyaculado y azoospermia tras varias centrifugaciones. El método recomendado es la centrifugación del semen a 600 g durante 10 minutos

y un examen microscópico minucioso del gránulo (x 600). A continuación se vuelve a centrifugar el líquido superior (8.000 g) durante otros 10 minutos y se examina. Todas las muestras pueden teñirse y examinarse microscópicamente de nuevo (2).

3.4.2 Determinaciones hormonales

Normalmente, en los varones con deficiencia testicular hay un hipogonadismo hipergonadotrópico presente (FSH y LH elevadas), a veces también con concentraciones bajas de testosterona. En general, las concentraciones de folitropina (FSH) se correlacionan con el número de espermatogonias:

- Cuando las espermatogonias están ausentes o notablemente reducidas, los valores de FSH suelen estar elevados.
- Cuando el número de espermatogonias es normal, pero el bloqueo de espermatocitos o espermátides es completo, los valores de FSH se encuentran dentro del intervalo normal.

Sin embargo, en un paciente concreto, las concentraciones de FSH no predicen con exactitud la situación de la espermatogenia (3-5). Datos preliminares indican que existe una correlación más intensa entre una concentración baja de inhibina B y el daño espermatogénico (6).

3.4.3 Biopsia testicular

La biopsia testicular puede formar parte de un tratamiento con inyección intracitoplásmica de espermatozoides (IICE) en pacientes con datos clínicos de ANO. La espermatogenia puede ser focal: en el 50 %-60 % de los varones con ANO se identifican espermatozoides que pueden utilizarse para una IICE. La mayoría de los autores recomiendan obtener varias muestras testiculares (9, 10). Se observa una buena correlación entre la histología de la biopsia diagnóstica y la probabilidad de encontrar células espermáticas maduras durante la recogida testicular de espermatozoides y la IICE (11, 12). No se ha constatado una relación clara entre la recogida con éxito de espermatozoides y la FSH, la inhibina B o el volumen testicular. En caso de microdeleciones AZFa y AZFb completas, la probabilidad de recogida de espermatozoides es prácticamente nula. La extracción testicular de espermatozoides (ETE) es la técnica de elección y presenta una reproducibilidad excelente (20, 21, 22). La extracción testicular microquirúrgica de espermatozoides puede incrementar las tasas de recogida, aunque aún no se dispone de estudios comparativos (21, 23, 24). Tras la apertura del testículo, se aspira líquido de los túbulos de gran calibre con la ayuda del microscopio quirúrgico: las complicaciones parecen menores que con la ETE clásica (25). Se han descrito recogidas positivas incluso en enfermedades tales como el síndrome de células de Sertoli exclusivamente (21).

La aspiración testicular con aguja fina (ATAF) depara tasas más bajas de recogidas y no permite efectuar un examen histológico para detectar, por ejemplo, carcinomas *in situ* (CIS) y neoplasias testiculares malignas (26, 27). La ATAF también puede provocar mayores lesiones tubulares y vasculares que la ETE (28).

Los resultados de la IICE son peores cuando se utilizan espermatozoides recogidos de varones con ANO en comparación con espermatozoides procedentes de semen eyaculado y de varones con azoospermia obstructiva (AO) (29-31):

- Las tasas de embarazos son más bajas en la ANO que en la AO (19 % frente al 28 %) (32).
- Las tasas de fecundaciones e implantaciones son significativamente menores (33).
- Las tasas de abortos son mayores en la ANO que en la AO (11,5 % frente al 2,5 %) (34).

En la AO no se apreciaron diferencias significativas en cuanto a resultados de la IICE entre los espermatozoides testiculares y epididimarios (35). Además, no se han comunicado diferencias significativas en los resultados de la IICE entre el uso de espermatozoides recientes y congelados-descongelados (32, 35-39).

3.5 Conclusiones

La alteración de la espermatogenia suele asociarse a concentraciones elevadas de FSH.
La biopsia testicular es el mejor procedimiento para definir el diagnóstico histológico y la posibilidad de encontrar espermatozoides. Los espermatozoides deben crioconservarse para emplearlos en la IICE.
Se identifican espermatozoides en el 60 % aproximadamente de los pacientes con ANO.
Los varones que sean candidatos a la recogida de espermatozoides han de recibir el asesoramiento genético pertinente.
En los pacientes con ANO que presentan espermatozoides en una biopsia testicular, la IICE con espermatozoides recientes o crioconservados es la única opción terapéutica.
Se logran embarazos y partos con feto vivo en el 30 %-50 % de las parejas con ANO cuando se encuentran espermatozoides en la biopsia testicular.

3.6 Recomendaciones

	GR
A los varones con azoospermia no obstructiva (ANO) se les puede ofrecer una extracción testicular de espermatozoides con crioconservación de los mismos para emplearlos en una inyección intracitoplásmica de espermatozoides (41-43).	B
A fin de aumentar las posibilidades de recogidas positivas de espermatozoides en los varones con ANO, ha de emplearse la extracción testicular de espermatozoides (única, múltiple o microquirúrgica) en lugar de la extracción testicular con aguja fina.	B

3.7 Bibliografía

1. World Health Organization. WHO Manual for the Standardised Investigation, Diagnosis and Management of the Infertile Male. Cambridge: Cambridge University Press, 2000.
2. World Health Organization. WHO Laboratory Manual for the Examination of Human Semen and Sperm-Cervical Mucus Interaction. 5th edn. Cambridge: Cambridge University Press, 2010. http://www.who.int/reproductivehealth/publications/infertility/9789241547789/en/index.html
3. Hauser R, Temple-Smith PD, Southwick GJ, de Kretser DM. Fertility in cases of hypergonadotropic azoospermia. Fertil Steril 1995 Mar;63(3):631-6. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7851598
4. Martin-du Pan RC, Bischof P. Increased follicle stimulating hormone in infertile men. Is increased plasma FSH always due to damaged germinal epithelium? Hum Reprod 1995 Aug;10(8):1940-5. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8567817
5. De Kretser DM, Burger HG, Hudson B. The relationship between germinal cells and serum FSH in males with infertility. J Clin Endocrinol Metab 1974 May;38(5):787-93. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4823921
6. Pierik FH, Vreeburg JT, Stijnen T, De Jong FH, Weber RF. Serum inhibin B as a marker of spermatogenesis. J Clin Endocrinol Metab 1998 Sep;83(9):3110-4. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9745412
7. Turek PJ, Kim M, Gilbaugh JH 3rd, Lipshultz LI. The clinical characteristics of 82 patients with Sertoli cell-only testis histology. Fertil Steril 1995 Dec;64(6):1197-1200. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7589676
8. Silber SJ, Nagy Z, Devroey P, Tournaye H, Van Steirteghem AC. Distribution of spermatogenesis in the testicles of azoospermic men: the presence or absence of spermatids in the testes of men with germinal failure. Hum Reprod 1997 Nov;12(11):2422-2428. Erratum in Hum Reprod 1997 Nov;12(11):2422-8. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9436677
9. Gottschalk-Sabag S, Weiss DB, Folb-Zacharow N, Zukerman Z. Is one testicular specimen sufficient for quantitative evaluation of spermatogenesis? Fertil Steril 1995 Aug;64(2):399-402.

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7615120
10. Turek PJ, Cha I, Ljung BM. Systematic fine-needle aspiration of the testis: correlation to biopsy and results of organ 'mapping' for mature sperm in azoospermic men. Urology 1997 May;49(5):743-8.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9145981
11. Schulze W, Rehder U. Organization and morphogenesis of the human seminiferous epithelium. Cell Tissue Res 1984;237(3):395-407.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6488283
12. Kim ED, Gilbaugh JH 3rd, Patel VR, Turek PJ, Lipshultz LI. Testis biopsies frequently demonstrate sperm in men with azoospermia and significantly elevated follicle-stimulating hormone levels. J Urol 1997 Jan;157(1):144-6.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8976237
13. Schoysman R, Vanderzwalmen P, Nijs M, Segal L, Segal-Bertin G, Geerts L, van Roosendaal E, Schoysman D. Pregnancy after fertilization with human testicular spermatozoa. Lancet 1993 Nov;342(8881):1237.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7901551
14. Devroey P, Liu J, Nagy Z, Tournaye H, Silber SJ, Van Steirteghem AC. Normal fertilization of human oocytes after testicular sperm extraction and intracytoplasmic sperm injection. Fertil Steril 1994 Sep;62(2):639-41.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8062963
15. Silber SJ, Van Steirteghem AC, Liu J, Nagy Z, Tournaye H, Devroey P. High fertilization and pregnancy rate after intracytoplasmic sperm injection with spermatozoa obtained from testicle biopsy. Hum Reprod 1995 Jan;10(1):148-52.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7745045
16. Devroey P, Nagy P, Tournaye H, Liu J, Silber S, Van Steirteghem A. Outcome of intracytoplasmic sperm injection with testicular spermatozoa in obstructive and non-obstructive azoospermia. Hum Reprod 1996 May;11(5):1015-8.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8671382
17. Zheng J, Huang X, Li C. [Predictive factors for successful sperm recovery in azoospermia patients.] Zhonghua Wai Ke Za Zhi 2000 May;38(5):366-8. [Article in Chinese]
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11832060
18. Krausz C, Quintana-Murci L, McElreavey K. Prognostic value of Y deletion analysis: what is the clinical prognostic value of Y chromosome microdeletion analysis? Hum Reprod 2000 Jul;15(7):1431-4.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10875846
19. Hopps CV, Mielnik A, Goldstein M, Palermo GD, Rosenwaks Z, Schlegel PN. Detection of sperm in men with Y chromosome microdeletions of the AZFa, AZFb, and AZFc regions. Hum Reprod 2003 Aug;18(8):1660-5.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12871878
20. Amer M, Haggar SE, Moustafa T, Abd El-Naser, Zohdy W. Testicular sperm extraction: impact to testicular histology on outcome, number of biopsies to be performed and optional time for repetition. Hum Reprod 1999 Dec;14(12):3030-4.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10601092
21. Colpi GM, Piediferro G, Nerva F, Giacchetta D, Colpi EM, Piatti E. Sperm retrieval for intra-cytoplasmic sperm injection in non-obstructive azoospermia. Minerva Urol Nefrol 2005 Jun;57(2):99-107.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15951734
22. Vernaeve V, Verheyen G, Goossens A, Van Steirteghem A, Devroey P, Tournaye H. How successful is repeat testicular sperm extraction in patients with azoospermia? Hum Reprod 2006 Jun;21(6):1551-4.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16473930
23. Schlegel PN. Testicular sperm extraction: microdissection improves sperm yield with minimal tissue excision. Hum Reprod 1999 Jan:14(1):131-5.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10374109
24. Okada H, Dobashi M, Yamazaki T, Hara I, Fujisawa M, Arakawa S, Kamidono S. Conventional versus microdissection testicular sperm extraction for non obstructive azoospermia. J Urol 2002 Sep;168(3):1063-7.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12187223
25. Dardashti K, Williams RH, Goldstein M. Microsurgical testis biopsy: a novel technique for retrieval of testicular tissue. J Urol 2000 Apr;163(4):1206-7.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10737497
26. Shulze W, Thoms F, Knuth UA. Testicular sperm extraction: comprehensive analysis with simultaneously performed histology in 1418 biopsies from 766 subfertile men. Hum Reprod 1999 Sep;14(1):82-96.

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10573026
27. Piediferro G, Contalbi GF, Nerva F, Colpi GM. Carcinoma in situ in azoospermia non-ostruttiva sfuggito alla TEFNA e diagnosticato con TESE: Case report. Arch Ital Urol Androl 2004;11:123.
28. Shufaro Y, Prus D, Laufer N, Simon A. Impact of repeated fine needle aspiration (TEFNA) and testicular sperm extraction (TESE) on the microscopic morphology of the testis: an animal model. Hum Reprod 2002 Jul;17(7):1795-9.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12093842
29. Monzó A, Kondylis F, Lynch D, Mayer J, Jones E, Nehchiri F, Morshedi M, Schuffner , Muasher S, Gibbons W, Oehninger S. Outcome of intracytoplasmic sperm injection in azoospermic patients: stressing the liaison between the urologist and reproductive medicine specialist. Urology 2001 Jul;58(1):69-75.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11445482
30. Vernaeve V, Tournaye H, Osmanagaoglu K, Verheyen G, Van Steirteghem A, Devroey P. Intracytoplasmic sperm injection with testicular spermatozoa is less successful in men with nonobstructive azoospermia than in men with obstructive azoospermia. Fertil Steril 2003 Mar;79(3):529-33.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12620435
31. Silber S, Munné S. Chromosomal abnormalities in embryos derived from testicular sperm extraction (tese) in men with non-obstructive azoospermia. Proceedings EAA International Symposium 'Genetics of Male Infertility: from Research to Clinic'. October 2-4, Florence, Italy, 2003.
32. Schwarzer J, Fiedler K, Hertwig I, Krusmann G, Würfel W, Schleyer M, Mühlen B, Pickl U, Löchner- Ernst D. Sperm retrieval procedures and intracytoplasmatic spermatozoa injection with epididymal and testicular sperms. Urol Int 2003;70(2):119-23.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12592040
33. Ghanem M, Bakr NI, Elgayaar MA, El Mongy S, Fathy H, Ibrahim AH. Comparison of the outcome of intracytoplasmic sperm injection in obstructive and non- obstructive azoospermia in the first cycle: a report of case series and meta-analysis. Int J Androl 2005 Feb;28(1):16-21.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15679616
34. Borges E Jr, Rossi-Ferragut LM, Pasqualotto FF, dos Santos DR, Rocha CC, Iaconelli A Jr. Testicular sperm results in elevated miscarriage rates compared to epididymal sperm in azoospermic patients. Sao Paulo Med J 2002 Jul;120(4):122-6.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12436160
35. Gil Salóm M. [Spermatic recovery techniques for intracytoplasmic spermatozoid injection (ICSI) in male infertility]. Arch Esp Urol 2004 Nov;57(9):1035-46. [Article in Spanish]
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15624403
36. Ben-Yosef D, Yogev L, Hauser R, Yavetz H, Azem F, Yovel I, Lessing JB, Amit A. Testicular sperm retrieval and cryopreservation prior to initiating ovarian stimulation as the first line approach in patients with non-obstructive azoospermia. Hum Reprod 1999 Jul;14(7):1794-801.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10402392
37. Gil-Salom M, Romero J, Rubio C, Ruiz A, Remohí J, Pellicer A. Intracytoplasmic sperm injection with cryopreserved testicular spermatozoa. Mol Cell Endocrinol 2000 Nov;169(1-2):15-9.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11155947
38. Sousa M, Cremades N, Silva J, Oliveira C, Ferraz L, Teixeira da Silva J, Viana P, Barros A. Predictive value of testicular histology in secretory azoospermic subgroups and clinical outcomes after microinjection of fresh and frozen-thawed sperm and spermatids. Hum Reprod 2002 Jul;17(7): 1800-10.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12093843
39. Hauser R, Yogev L, Amit A, Yavetz H, Botchan A, Azem F, Lessing JB, Ben-Yosef D. Severe hypospermatogenesis in cases of nonobstructive azoospermia: should we use fresh or frozen testicular spermatozoa? J Androl 2005 Nov-Dec;26(6):772-8.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16291973

4. TRASTORNOS GENÉTICOS EN LA INFERTILIDAD

4.1 Introducción

Todos los urólogos que trabajan en andrología deben conocer las anomalías genéticas que se dan en la infertilidad para poder prestar el debido asesoramiento a las parejas que solicitan tratamiento de la fertilidad. A los varones con recuentos muy bajos de espermatozoides se les puede ofrecer una posibilidad razonable de paternidad mediante fecundación *in vitro* (FIV), IICE y obtención de espermatozoides del epidídimo o testículo en caso de azoospermia. Sin embargo, los espermatozoides de los varones infértiles muestran un aumento de la aneuploidía, otras anomalías genéticas y lesión del ADN, con la posibilidad de transmitir anomalías genéticas a la siguiente generación. Aunque hay posibilidades de cribado de espermatozoides (1, 2), la práctica clínica habitual actual se basa en el cribado de muestras de sangre periférica.

4.2 Anomalías cromosómicas

Las anomalías cromosómicas pueden ser numéricas (por ejemplo, trisomía) o estructurales (por ejemplo, inversiones o translocaciones) (3, 4). En un estudio de los datos agrupados de 11 publicaciones en las que participaron 9.766 varones infértiles, la incidencia de anomalías cromosómicas fue del 5,8 % (3). De ellas, las anomalías en los cromosomas sexuales supusieron el 4,2 % y las anomalías autonómicas, el 1,5 %. A efectos comparativos, la incidencia de anomalías en los datos agrupados de tres series con un total de 94.465 recién nacidos varones fue del 0,38 %, de las que 131 (0,14 %) fueron anomalías en los cromosomas sexuales y 232, anomalías autosómicas (0,25 %) (4). Cuanto más intensa es la deficiencia testicular, mayor es la frecuencia de anomalías cromosómicas. Los pacientes con menos de 10 millones de espermatozoides/ml ya presentan una incidencia 10 veces mayor (4 %) de anomalías estructurales principalmente autosómicas con respecto a la población general (5). El mayor riesgo corresponde a los varones azoospérmicos secretores.

A partir de las frecuencias de anomalías cromosómicas en pacientes con diferentes concentraciones de espermatozoides, el análisis del cariotipo debería estar indicado en los varones azoospérmicos y en los oligozoospérmicos con < 10 millones de espermatozoides/ml (5). En caso de antecedentes familiares de abortos recurrentes, malformaciones o retraso mental, ha de solicitarse un análisis del cariotipo sea cual sea la concentración de espermatozoides.

4.2.1 Anomalías cromosómicas en los espermatozoides

Los espermatozoides pueden examinarse en busca de normalidad cromosómica mediante un análisis con hibridación *in situ* con fluorescencia (FISH) multicolor. La aneuploidía en los espermatozoides, especialmente la aneuploidía en los cromosomas sexuales, se asocia a alteraciones graves de la espermatogenia (3, 6-10) y también se observa en los varones con translocaciones (11).

El análisis FISH de espermatozoides es una técnica de investigación, pero debe utilizarse especialmente para evaluar los espermatozoides de varones con afecciones andrológicas definidas (6). Se precisan técnicas para separar las poblaciones de espermatozoides con anomalías genéticas de los espermatozoides normales o para estudiar de forma segura espermatozoides individuales antes de la FIV e IICE.

4.2.2 Anomalías de los cromosomas sexuales (síndrome de Klinefelter y variantes [47,XXY; mosaicismo 46,XY/47,XXY])

El síndrome de Klinefelter es la anomalía más frecuente de los cromosomas sexuales (3, 12). Los varones adultos con síndrome de Klinefelter tienen unos testículos pequeños y firmes carentes de células germinativas. El fenotipo puede variar entre un varón normalmente virilizado y otro con signos de carencia de andrógenos, tales como distribución femenina del cabello, vello corporal escaso y brazos y piernas largos debido a un cierre tardío de las epífisis. La función de las células de Leydig se encuentra alterada con frecuencia en los varones con síndrome de Klinefelter (13).

Las concentraciones de testosterona pueden ser normales o bajas, las de estradiol pueden ser normales o altas y las de FSH están aumentadas. La libido suele ser normal a pesar de las concentraciones bajas de testosterona, si bien, a medida que el paciente envejece, puede ser necesaria una restitución de andrógenos. La presencia de células germinativas y la producción de espermatozoides son variables en los varones con mosaicismo de Klinefelter, 46,XY/47,XXY. Se ha publicado un caso de espermatogenia descendente en un varón con síndrome de Klinefelter, con la recomendación de contemplar la recogida precoz de espermatozoides (14). A tenor de los estudios de FISH de espermatozoides que revelan una mayor frecuencia de anomalías de los cromosomas sexuales y una mayor incidencia de aneuploidías autosómicas (disomía de los cromosomas 13, 18 y 21), se han planteado dudas sobre la normalidad cromosómica de los embriones generados mediante IICE (15). Se ha descrito una producción de espermatozoides 24,XY en el 0,9 % y 7,0 % de los varones con mosaicismo de Klinefelter (16-18) y en el 1,36 %-25 % de aquellos con un cariotipo somático 47,XXY (19-22). Hasta la fecha, han nacido 49 niños sanos mediante IICE sin diagnóstico genético antes de la implantación (DGAI) y se ha comunicado la concepción de un feto 47,XXY (12). Sin embargo, un estudio basado en IICE combinada con DGAP en 113 embriones reveló que hay una reducción significativa de la tasa de embriones normales en las parejas con síndrome de Klinefelter con respecto a los controles (54 % frente al 77,2 %) (15). Debido al notable aumento de las anomalías en los cromosomas sexuales y autosómicas en los embriones de pacientes con Klinefelter, se recomienda encarecidamente el diagnóstico antes de la implantación o la amniocentesis y un análisis del cariotipo.

El seguimiento (posiblemente de forma anual) de los varones con síndrome de Klinefelter es necesario y el tratamiento de restitución androgénica debe iniciarse cuando la concentración de testosterona se encuentra en el intervalo del hipoandrogenismo. Todos los varones con síndrome de Klinefelter que se someten a biopsias testiculares para fines de recogida de espermatozoides requieren un seguimiento endocrino a largo plazo.

4.2.3 Anomalías autosómicas

Ha de ofrecerse asesoramiento genético a todas las parejas que solicitan tratamiento de la fertilidad (incluida FIV/IICE) cuando se sabe, o se descubre, que el varón presenta una anomalía en el cariotipo autosómico.

4.2.4 Translocaciones

Las anomalías del cariotipo autosómico identificadas con más frecuencia son translocaciones robertsonianas, translocaciones recíprocas, inversiones paracéntricas y cromosomas marcadores. La importancia de la detección de estas anomalías cromosómicas estructurales está relacionada con el mayor riesgo de aneuploidía o complementos cromosómicos desequilibrados en el feto. De forma similar al síndrome de Klinefelter, se requiere un análisis FISH de espermatozoides para ofrecer una estimación más exacta del riesgo de la descendencia afectada.

Cuando se realiza FIV/IICE en varones con translocaciones, ha de utilizarse un diagnóstico genético antes de la implantación o amniocentesis y un análisis del cariotipo. Probablemente no deben implantarse aquellos embriones con una translocación desequilibrada conocida.

4.3 Defectos genéticos

4.3.1. Trastornos genéticos ligados al cromosoma X y fertilidad masculina

Cada varón sólo posee un cromosoma X. Un trastorno recesivo ligado al cromosoma X se manifiesta en los varones y el defecto se transmite a las hijas, pero no a los hijos.

4.3.2 Síndrome de Kallmann

El trastorno ligado al cromosoma X más frecuente en el campo de la infertilidad es el síndrome de Kallmann. La forma predominante es un trastorno recesivo ligado al cromosoma X causado por una mutación en el gen KALIG-1 ubicado en Xp22.3 (23). Diversas mutaciones génicas autosómicas

identificadas recientemente también pueden causar un síndrome de Kallmann (24). Los pacientes con síndrome de Kallmann presentan hipogonadismo hipogonadotrópico y anosmia y pueden tener otras manifestaciones clínicas, entre ellas, asimetría facial, fisura palatina, ceguera para los colores, sordera, criptorquidia y alteraciones renales.

Dado que la espermatogenia puede inducirse con relativa facilidad mediante hormonoterapia (25), se recomienda encarecidamente el cribado genético antes del tratamiento. El tratamiento con gonadotropinas permitirá la concepción natural en la gran mayoría de los casos (incluso con un recuento de espermatozoides relativamente bajo), de ahí que la identificación del gen implicado (ligado al cromosoma X, autosómico dominante o recesivo) pueda proporcionar un asesoramiento genético más exacto, es decir, una estimación del riesgo de transmisión a la descendencia.

4.3.3 Síndrome de insensibilidad a los andrógenos leve

El gen AR está localizado en el brazo largo del cromosoma X. Las mutaciones del gen AR pueden provocar una insensibilidad entre leve y completa a los andrógenos (26). Las características fenotípicas del síndrome de insensibilidad completa a los andrógenos (SICA) son genitales externos femeninos y ausencia del vello púbico (síndrome de Morris). En el síndrome de insensibilidad parcial a los andrógenos son evidentes varios fenotipos diferentes, que van desde un fenotipo predominantemente femenino, pasando por genitales ambiguos, a un fenotipo predominantemente masculino con micropene, hipospadias perineal y criptorquidia. Este último fenotipo también se conoce como síndrome de Reifenstein. En las formas graves de resistencia a los andrógenos mencionadas anteriormente no existe riesgo de transmisión ya que los varones afectados no pueden engendrar sus propios hijos biológicos. Los pacientes con SIA leve presentan infertilidad masculina como síntoma principal o incluso único. Los trastornos de los receptores de andrógenos que provocan infertilidad en ausencia de anomalías genitales son raros, de modo que tan sólo se han descrito unas pocas mutaciones en varones infértiles (26-30).

4.3.4 Otros trastornos ligados al cromosoma X

En el cromosoma X se ha identificado un número inesperadamente elevado de genes con un patrón específico o enriquecido de expresión testicular y especialmente los genes premeióticos se encuentran sobrerrepresentados en el cromosoma X en comparación con los cromosomas autosómicos (31, 32). No obstante, hasta ahora tan sólo dos genes, *USP26* y *TAF7L,* han sido objeto de estudio en poblaciones relativamente pequeñas y ninguno de ellos resultó ser relevante para la infertilidad masculina (en caso de desear una revisión, véase 33, 34)

4.4 Cromosoma Y y esterilidad masculina

4.4.1 Introducción

Tiepolo y Zuffardi demostraron la primera asociación entre azoospermia y deleciones microscópicamente detectables del brazo largo del cromosoma Y en 1976 (35). Los primeros casos de microdeleciones Y e infertilidad masculina se comunicaron en 1992 (36) y posteriormente se han publicado muchas series de casos. Se han identificado microdeleciones en tres regiones sin superposición del cromosoma Y, AZF a-b-c (37). Tan sólo unos años después del descubrimiento de las tres regiones AZF, con el conocimiento preciso de la estructura Y en Yq11, resultó evidente que las regiones AZFb y AZFc están solapadas y que la región AZFd no existe (38). Las deleciones que tienen importancia clínica eliminan parcialmente, o en la inmensa mayoría de los casos completamente, una o más regiones AZF y representan la causa genética molecular más frecuente de oligozoospermia grave y azoospermia (39). En cada región se han identificado varios genes candidatos, si bien su función en la espermatogenia sigue siendo desconocida en gran medida (40).

Dado que las deleciones se producen en bloque (con eliminación de más de un gen), la función de un gen AZF aislado no puede extrapolarse a partir del fenotipo de deleción AZF, por lo que no está claro si todos ellos participan en la espermatogenia. Se han descrito deleciones génicas específicas que eliminan un solo gen exclusivamente en la región AZFa; estos estudios indican que el gen *USP9Y*

no es esencial para la espermatogenia y que, con toda probabilidad, se trata de un "sintonizador fino" de la producción de espermatozoides (41).

En la región AZFc se ha descrito un nuevo tipo de deleciones Yq, denominada "deleción gr/gr" (42). Esta deleción elimina la mitad del contenido génico de la región AZFc, por lo que afecta a la dosis de genes multicopia localizados en esta región (como *DAZ, CDY1* y *BPY2).*

4.4.2 Consecuencias clínicas de las microdeleciones Y

La importancia clínica de las deleciones Yq se han discutido durante mucho tiempo, debido principalmente a la enorme variabilidad de las frecuencias de deleción comunicadas por diferentes autores y a que también se han descrito deleciones Yq en varones "fértiles". Después de más de 10 años de investigación clínica, ahora se puede concluir que: i) no se han detectado deleciones Y en varones normospérmicos, por lo que tienen una clara relación causa-efecto con la insuficiencia espermatógena (43), ii) la frecuencia más alta se encuentra en los varones azoospérmicos (8 %-12 %), seguidos de los oligospérmicos (3 %-7 %), iii) las deleciones son extremadamente raras con una concentración de espermatozoides > 5 millones de espermatozoides/ml (aproximadamente 0,7 %), iv) la región eliminada con más frecuencia es AZFc (aproximadamente 65 %-70 %), seguida de deleciones de las regiones AZFb y AZFb+c o AZFa+b+c (25 %-30 %), mientras que las deleciones de la región AZFa son extremadamente infrecuentes (5 %), v) la eliminación completa de las regiones AZFa y AZFb se asocian al fenotipo testicular grave, síndrome de células de Sertoli exclusivamente y detención espermatógena, respectivamente. La eliminación completa de la región AZFc causa un fenotipo variable que puede variar entre azoospermia y oligozoospermia y vi) las deleciones AZF clásicas no confieren riesgo de criptorquidia o cáncer de testículo (en caso de desear una revisión, véase la cita bibliográfica 39).

La especificidad y la correlación genotipo/fenotipo descrita anteriormente confieren al análisis de deleciones Y un valor diagnóstico y pronóstico respecto a la recogida testicular de espermatozoides (39).

En el caso de la deleción gr/gr, no existe esta correlación genotipo/fenotipo estricta. Este tipo de deleción AZFc parcial también puede encontrarse en la población normozoospérmica, aunque con una frecuencia significativamente menor (0,5 %-1 %) que en los varones con espermatogenia anormal (3 %-5 %). En la población de raza blanca más extensa (> 1.000 sujetos) estudiada y publicada hasta la fecha se ha comunicado un riesgo 7 veces mayor de presentar oligozoospermia en los portadores de deleciones gr/gr (44). La expresión fenotípica puede variar entre distintos grupos étnicos en función del origen del cromosoma Y (45, 46). Un metaanálisis reciente en el que sólo se tuvieron en cuenta aquellos estudios sin sesgos metodológicos ni de selección indica la existencia de un riesgo global de producción reducida de espermatozoides 2,4 veces mayor en los portadores de deleciones gr/gr (47). La deleción gr/gr también se ha descrito como posible factor de riesgo de tumores testiculares de células germinativas (TTCG) (48). Sin embargo, estos datos deben confirmarse en el contexto de estudios de casos y controles con emparejamiento étnico y geográfico.

Tras la concepción, la deleción Y se transmite de forma obligatoria a la descendencia masculina, por lo que el asesoramiento genético resulta indispensable. En la mayoría de los casos, la microdeleción en el hijo es la misma que la del padre (49-52), aunque en ocasiones el tamaño de la microdeleción es mayor en el hijo (53). También se ha propuesto que las deleciones AZFc parciales (gr/gr y b2/b3) podrían predisponer a una deleción AZFc completa en la siguiente generación (54). El fenotipo del hijo podría variar considerablemente y el grado de insuficiencia espermatógena (todavía en el intervalo de azoospermia/oligozoospermia) no puede predecirse totalmente debido a la diferente constitución genética y a la presencia o ausencia de factores ambientales con toxicidad potencial para la función reproductora. Una proporción importante de los espermatozoides de varones con deleción AZFc completa son nulisómicos para cromosomas sexuales (55, 56), lo que indica un posible riesgo en la ascendencia de manifestar un síndrome de Turner 45,X0 y otras anomalías fenotípicas asociadas a mosaicismo de los cromosomas sexuales, incluidos genitales ambiguos.

El cribado de microdeleciones en el cromosoma Y en los pacientes que portan un cariotipo 46,XY/45,X0 en mosaico con ambigüedad sexual o signos de Turner ha revelado una incidencia relativamente alta de deleciones AZFc (33 %) (57). Otros datos respaldan que las microdeleciones Yq podrían guardar relación con una inestabilidad general del cromosoma Y, lo que daría lugar a la formación de estirpes celulares 45,X0 (58, 59). Pese a este riesgo teórico, los niños nacidos de padres afectados por microdeleciones Yq son normales desde el punto de vista fenotípico (39, 60). Esto podría deberse a una menor tasa de implantaciones y a un mayor riesgo probable de abortos espontáneos de embriones con cariotipo 45,X0.

Cuando se utiliza IICE en presencia de una microdeleción Y, se requiere un seguimiento a largo plazo de todo niño varón en relación con su fertilidad y puede proponerse una crioconservación de semen a una edad temprana. Teniendo en cuenta que tan sólo hay un artículo (48) acerca de un mayor riesgo de TTCG en los portadores de deleciones gr/gr, la introducción de medidas preventivas (por ejemplo, ecografía testicular) en los hijos de portadores de deleciones gr/gr sólo debe proponerse en caso de que vaya a disponerse de estudios de confirmación en la bibliografía.

4.4.2.1 Análisis de microdeleciones Y

Gracias a la guía clínica de la EAA (60) y al programa de control calidad externo de la EAA/EMQN (http://www.emqn.org/emgn/), el análisis de Yq se ha tornado más homogéneo y fiable en diferentes laboratorios genéticos habituales. Las indicaciones del cribado de deleciones AZF se basan en el recuento de espermatozoides y comprenden azoospermia y oligozoospermia grave (< 5 millones de espermatozoides/ml). La guía clínica de la EAA ofrece un conjunto de cebadores (dos marcadores para cada región y marcadores de control procedentes del cromosoma Yp y X) que pueden detectar más del 95 % de las deleciones clínicamente relevantes (60). La variabilidad importante inicial de las frecuencias de deleciones fue consecuencia, con mayor probabilidad, de problemas técnicos y del uso de marcadores poco fiables y no de la expresión de diferencias étnicas reales. El cribado de deleciones gr/gr se basa en un método similar basado en PCR (dos marcadores) descrito por Repping y cols. (42). Sin embargo, dada la tasa del 5 % de deleciones falsas detectada en un estudio multicéntrico reciente (46), las deleciones deben confirmarse mediante un análisis de dosis génicas (46, 61).

4.4.2.2 Conclusiones

El análisis de microdeleciones no es necesario en los varones con azoospermia obstructiva cuando se utiliza IICE porque la espermatogenia debería ser normal.
En los varones con espermatogenia muy dañada (con < 5 millones de espermatozoides/ml) se aconseja el análisis de microdeleciones Yq con fines diagnósticos y pronósticos. Además, tiene consecuencias importantes para el asesoramiento genético (véase más adelante)
Cuando se detectan microdeleciones AZFa o AZFb, la extracción microtesticular de espermatozoides no resulta útil porque la probabilidad de encontrar espermatozoides es prácticamente nula.
La deleción gr/gr se ha confirmado como un factor de riesgo importante de una disminución de la producción de espermatozoides, mientras que se necesitan más pruebas de la importancia pronóstica de gr/gr y del desarrollo de TTCG.
Cuando un varón con microdeleciones y su pareja desean someterse a una IICE, se les debe informar que dichas microdeleciones se transmitirán a sus hijos, pero no a sus hijas.
Un hijo que herede una microdeleción no tendrá una espermatogenia normal dado que no se han comunicado deleciones AZF completas en varones normozoospérmicos.

4.4.3 Defectos autosómicos con anomalías fenotípicas graves e infertilidad

Varios trastornos hereditarios se acompañan de anomalías generalizadas graves o considerables e infertilidad (tabla 6). Los pacientes con estos defectos serán bien conocidos por los médicos, a menudo desde la infancia, y todo problema de fertilidad debe tratarse en el contexto de la asistencia integral del varón y teniendo en cuenta la capacidad de la pareja de cuidar a un niño.

Tabla 6: Trastornos hereditarios menos frecuentes asociados a infertilidad y otras alteraciones del fenotipo.

Trastorno	Fenotipo	Base genética
Prader-Willi	Obesidad, retraso mental	Deleción de 15q12 en el cromosoma heredado del padre
Bardet-Biedle	Obesidad, retraso mental, retinitis pigmentaria, polidactilia	Autosómica recesiva 16q21
Ataxia cerebelosa e hipogonadismo hipogonadotrópico	Eunucoidismo, trastornos de la marcha y el habla	Autosómica recesiva
Síndrome de Noonan	Talla corta, cuello con pliegues, anomalías cardíacas y pulmonares, criptorquidia	Autosómica dominante
Distrofia miotónica	Atrofia muscular, cataratas, atrofia testicular	Autosómica dominante 19q13.3
Poliquistosis renal dominante	Quistes renales, obstrucción por quistes epididimarios	Autosómica dominante 16p13.3 y 4q
Deficiencia de 5-alfa reductasa	Hipospadias perineal o escrotal, bolsa vaginal, fenotipo femenino inmaduro	Autosómica recesiva

4.5 Mutaciones de la fibrosis quística e infertilidad masculina

La fibrosis quística (FQ), un trastorno autosómico-recesivo mortal, es la enfermedad genética más frecuente en la raza blanca; el 4 % son portadores de mutaciones que afectan al gen del regulador de la conductancia transmembranosa de la fibrosis quística (CFTR). Este gen se encuentra localizado en el brazo corto del cromosoma 7. Codifica una proteína de la membrana que actúa como canal iónico y también influye en la formación de los conductos eyaculadores, las vesículas seminales, los conductos deferentes y los dos tercios distales del epidídimo.

La ausencia bilateral congénita de los conductos deferentes (ABCCD) se asocia a mutaciones de CFTR y se identificó en aproximadamente el 2 % de los varones con AO que acudieron a una consulta de Edimburgo (62). La incidencia en los varones con AO varía entre distintos países.

El diagnóstico clínico de conductos deferentes ausentes es fácil de pasar por alto y todos los varones con azoospermia han de ser examinados muy minuciosamente para descartar una ABCCD, sobre todo aquellos con un volumen seminal < 1,5 ml y un pH inferior a 7,0.

En la base de datos del CFTR se recogen unas 1.500 mutaciones (http://www.genıtica.sickkids.on.ca/cftr/). Se han publicado muchas series de varones con ABCCD, que fueron analizados en busca de un número variable de mutaciones. En general, cuantas más mutaciones se analizan, mayor es el porcentaje de varones en que se identifica su presencia. En una revisión de series publicadas de 449 varones con ABCCD, la mutación Delta F508 se detectó en 244, la mutación R117H en 54 y la mutación W1282X en 37; otras 63 mutaciones se identificaron en 1-9 varones, aunque no todas las mutaciones se analizaron en todas las series de casos (63).

A medida que se definan y analicen más mutaciones, probablemente se encontrará que casi todos los varones con ABCCD presentan mutaciones. No resulta práctico analizar todas las mutaciones conocidas, dado que muchas tienen una prevalencia muy baja en una población concreta. El análisis suele limitarse a las mutaciones que surgen con mayor frecuencia en una población concreta.

Pueden identificarse mutaciones en las dos copias del gen CFTR; sin embargo, en la mayoría de los varones con ABCCD, sólo se observa mutación en una copia. En algunos de estos casos supuestamente heterocigotos, puede haber una segunda mutación desconocida, pero también hay otro mecanismo. En dos tercios de los varones con ABCCD puede detectarse una variante de ADN (el 5º alelo) en una región no codificadora del CFTR (64). Por consiguiente, dado que la variante 5T-tracto se considera actualmente una mutación de CFTR leve en lugar de un polimorfismo, debería analizarse en todos los pacientes con ABCCD.

Los varones con ABCCD suelen presentar estigmas clínicos leves de FQ (por ejemplo, antecedentes de infecciones respiratorias). Los niños nacidos tras una IICE, en la que el padre tiene ABCCD y es hetero u homocigoto, deben ser objeto de seguimiento.

Cuando un varón presenta ABCCD, es importante evaluarle y evaluar a su pareja para detectar mutaciones de FQ. Cuando se comprueba que la mujer es portadora de CFTR, la pareja ha de valorar detenidamente si prosigue con la IICE con espermatozoides del marido, ya que la posibilidad de tener un hijo con FQ será del 25 % si el varón es heterocigoto y del 50 % si es homocigoto. Cuando la mujer no posee mutaciones conocidas, su posibilidad de ser portadora de mutaciones desconocidas ronda el 0,4 %.

4.6 Ausencia/anomalía uni o bilateral de los conductos deferentes y anomalías renales

La ausencia unilateral de los conductos deferentes suele acompañarse de una ausencia ipsolateral del riñón (65) y es probable que tengan causas genéticas diferentes. Los varones con ausencia unilateral de los conductos deferentes suelen ser fértiles y esta afección se detecta con más frecuencia de forma fortuita en la consulta de vasectomía. No obstante, los varones con ausencia bilateral de los conductos deferentes y mutaciones de FQ pueden padecer las mismas enfermedades genéticas subyacentes que los varones con ABCCD real. Los varones con ausencia bilateral de los conductos deferentes y anomalías renales no presentan anomalías del CFTR (66).

En los varones con ausencia unilateral de los conductos deferentes y riñones normales o con ausencia bilateral o anomalía bilateral se debe analizar la existencia de mutaciones de FQ. Si los resultados son negativos y no se ha definido la anatomía renal, ha de realizarse una ecografía abdominal. Los resultados pueden variar entre una ausencia unilateral del conducto deferente con ausencia ipsolateral del riñón y anomalías vasculares y renales bilaterales, como un riñón pélvico.

4.7 Trastornos genéticos desconocidos

A la vista del elevado número previsto de genes que participan en la gametogenia masculina, es probable que las mutaciones o polimorfismos en genes candidatos a la espermatogenia sean responsables de la mayoría de las formas “idiopáticas” de los trastornos de la espermatogenia (34). Sin embargo, a pesar de una búsqueda intensiva de nuevos factores genéticos, hasta ahora no se han identificado mutaciones/polimorfismos génicos con importancia clínica (salvo los relacionados con el cromosoma Y) (en caso de desear una revisión, véase 34, 67, 68 y las citas bibliográficas referenciadas). Es probable que la introducción de nuevas estrategias analíticas también depare avances importantes en este campo (69, 70).

La IICE se utiliza para permitir que los varones con una espermatogenia muy dañada engendren un hijo en situaciones que antiguamente se consideraban desesperadas y en los que pueden obtenerse muy pocos espermatozoides. Esto ha generado la preocupación de que los niños puedan nacer con una anomalía fetal, dado que la IICE podría permitir que espermatozoides defectuosos eviten los procesos selectivos del aparato genital femenino y la cubierta del óvulo. Por otro lado, podrían fecundarse óvulos que, de lo contrario, no serían fecundados. Las estadísticas de anomalías fetales en centros de IICE no indican, sin embargo, un aumento de las malformaciones congénitas en comparación con la población general.

Por otro lado, los niños nacidos por IICE corren un mayor riesgo de presentar anomalías *de novo* en los cromosomas sexuales (aproximadamente del triple en comparación con las concepciones naturales) y anomalías estructurales heredadas del padre (71-73).

Las indicaciones de la IICE están en constante ampliación para incluir la fecundación con formas inmaduras de espermatozoides, por lo que es especialmente importante seguir vigilando las tasas de anomalías fetales, utilizando un análisis de subgrupos detallado con arreglo al diagnóstico clínico y molecular del padre.

4.8 Fragmentación del ADN en los espermatozoides

La lesión del ADN en los espermatozoides de varones con oligozoospermia se encuentra aumentada. Este incremento se asocia a una menor posibilidad de concepción natural y, en menor medida, de concepción después de FIV/IICE y a un aumento de los abortos prematuros (74, 75). La lesión del ADN puede mejorar tras la ligadura de un varicocele (76, 77).

4.9 Asesoramiento genético e IICE

La mejor actitud consiste en acordar el tratamiento con la pareja y en facilitarles detalles completos de los riesgos genéticos. En un principio, la pareja ha de recibir información íntegra sobre los riesgos para el niño con el fin de ayudarles a decidir si desean seguir adelante con la IICE. En caso de conflicto entre los deseos de la pareja y los intereses del futuro niño, puede resultar éticamente correcto retrasar el tratamiento.

Cuando ambos miembros de la pareja son portadores de defectos conocidos (por ejemplo, mutaciones de FQ), la posibilidad de que el niño manifieste una enfermedad clínica y que muera prematuramente tras varios años de morbilidad puede ser de hasta el 50 %. Muchos médicos y miembros del personal de clínicas de infertilidad consideran poco ético proceder basándose en que la obligación de asistencia del futuro niño y los intereses de la sociedad están por encima de los deseos de la pareja individual. En caso de conflicto que no pueda resolverse mediante acuerdo, los intereses del futuro niño tienen prioridad probablemente sobre los intereses de la pareja. La pareja también debe plantearse el diagnóstico antes de la implantación y la colocación exclusiva de embriones normales.

4.10 Conclusiones

Las nuevas perspectivas sobre la base genética de la infertilidad y la aparición de la IICE requieren buenos conocimientos de genética por parte de los médicos y el público general.
Los avances diagnósticos nos permitirán identificar la base genética de más trastornos y diagnosticar trastornos conocidos a un menor coste. La terapia génica podría ser práctica en algunos de estos trastornos.

4.11 Recomendaciones

	GR
Ha de ofrecerse un análisis del cariotipo normalizado a todos los varones con espermatogenia dañada (< 10 millones de espermatozoides/ml) que solicitan tratamiento de fertilidad mediante *fecundación in vitro*/inyección intracitoplásmica de espermatozoides (IICE) (2).	B
Los varones con síndrome de Klinefelter pueden requerir un tratamiento de restitución androgénica conforme envejecen.	B
Todos los varones con síndrome de Klinefelter que se someten a biopsias testiculares para fines de recogida de espermatozoides requieren un seguimiento endocrino a largo plazo.	B

En los varones con espermatogenia muy dañada (< 5 millones de espermatozoides/ml) se recomienda encarecidamente un análisis de microdeleciones Yq (39, 60).	B
Cuando un varón presenta anomalías estructurales de los conductos deferentes (ausencia uni o bilateral de los conductos deferentes), es importante evaluar en él y en su pareja la existencia de mutaciones en el gen de la fibrosis quística (63).	A
El asesoramiento genético es indispensable en las parejas con una anomalía genética identificada en la investigación clínica o genética y en los pacientes portadores de una (potencial) enfermedad hereditaria (1).	A

4.12 Bibliografía

1. Griffin DK, Finch KA. The genetic and cytogenetic basis of male infertility. Human Fertil Mar 2005;8(1);19-26. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15823847
2. Carrell DT. The clinical implementation of sperm chromosome aneuploidy testing: pitfalls and promises. J Androl 2008 Mar-Apr;29(2):124-33. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17881765
3. Johnson MD. Genetic risks of intracytoplasmic sperm injection in the treatment of male infertility: recommendations for genetic counseling and screening. Fertil Steril 1998 Sep;70(3):397-411. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9757865
4. van Assche EV, Bonduelle M, Tournaye H, Joris H, Verheyen G, Devroey P, Van Steirteghem A, Liebaers I. Cytogenetics of infertile men. Hum Reprod 1996 Dec;11(Suppl 4):1-24; discussion 25-6. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9147109
5. Vincent MC, Daudin M, De MP, et al. Cytogenetic investigations of infertile men with low sperm counts: a 25-year experience. J Androl 2002 Jan-Feb;23(1):18-22. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11780918
6. Tempest HG, Martin RH. Cytogenetic risks in chromosomally normal infertile men. Curr Opin Obstet Gynecol 2009 Jun;21(3):223-7. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19424064
7. Clementini E, Palka C, Iezzi I, Stuppia L, Guanciali-Franchi P, Tiboni GM. Prevalence of chromosomal abnormalities in 2078 inferitle couples referred for assisted reproduction techniques. Hum Reprod 2005;20(2):437-42. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15567875
8. Gianaroli L, Magli MC, Cavallini G, Grippa A, Nadalini M, Bernardini L, Menchini Fabris GF, Voliani S, Ferraretti AP. Frequency of aneuploidy in sperm from patients with extremely severe male factor infertility. Hum Reprod 2005 Aug;20(8):2140-52. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15845594
9. Pang MG, Kim YJ, Lee SH, Kim CK. The high incidence of meiotic errors increases with decreased sperm count in severe male factor infertilities. Hum Reprod 2005 Jun;20(6):1688-94. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15734753
10. Machev N, Gosset P, Viville S. Chromosome abnormalities in sperm from infertile men with normal somatic karyotypes: teratozoospermia. Cytogenet Genome Res 2005;111(3-4):352-7. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16192715
11. Baccetti B, Collodel G, Marzella R, Moretti E, Piomboni P, Scapigliati G, Serafini F. Ultrastructural studies of spermatozoa from infertile males with Robertsonian translocations and 18, X, Y aneuploidies. Hum Reprod 2005 Aug;20(8):2295-300. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15878922
12. Lanfranco F, Kamischke A, Zitzmann M, Nieschlag E. Klinefelter's syndrome. Lancet. 2004 Jul 17-23;364(9430):273-83. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15262106
13. Wang C, Baker HW, Burger HG, De Kretser DM, Hudson B. Hormonal studies in men with Klinefelter's syndrome. Clin Endocrinol (Oxf) 1975 Jul;4(4):399411. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1157343
14. Ichioka K, Utsunomiya N, Kohei N, Ueda N, Inoue K, Terai A. Adult onset of declining spermatogenesis in a man with nonmosaic Klinefelter's syndrome. Fertil Steril 2006 May;85(5):1511.e1-2.

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16616747
15. Staessen C, Tournaye H, Van Assche E, Michiels A, Van Landuyt L, Devroey P,Liebaers I, Van Steirteghem A. PGD in 47,XXY Klinefelter's syndrome patients. Hum Reprod Update 2003 Jul- Aug;9(4):319-30. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12926526
16. Chevret E, Rousseaux S, Monteil M, Usson Y, Cozzi J, Pelletier R, Sèle B. Increased incidence of hyperhaploid 24 XY spermatozoa detected by three-colour FISH in a 46,XY/47,XXY male. Hum Genet 1996 Feb;97(2):171-5. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8566948
17. Martini E, Geraedts JPM, Liebaers I, Land JA, Capitanio GL, Ramaekers FC, Hopman AH. Constitution of semen samples from XYY and XXY males as analysed by in-situ hybridization. Hum Reprod 1996 Aug;11(8):1638-43. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8921108
18. Lenz P, Luetjens CM, Kamischke A, Kuhnert B, Kennerknecht I, Nieschlag E. Mosaic status in lymphocytes of infertile men with or without Klinefelter syndrome. Hum Reprod 2005 May;20(5): 1248-55. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15665007
19. Cozzi J, Chevret E, Rousseaux S, Pelletier R, Benitz V, Jalbert H, Sèele B. Achievement of meiosis in XXY germ cells: study of 543 sperm karyotypes from an XY/XXY mosaic patient. Hum Genet 1994 Jan;93(1):32-4. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8270252
20. Guttenbach M, Michelmann HW, Hinney B, Engel W, Schmid M. Segregation of sex chromosomes into sperm nuclei in a man with 47,XXY Klinefelter's karyotype: a FISH analysis. Hum Genet 1997 Apr;99(4):474-7. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9099836
21. Estop AM, Munne S, Cieply KM, Vandermark KK, Lamb AN, Fisch H. Meiotic products of a Klinefelter 47,XXY male as determined by sperm fluorescence in-situ hybridization analysis. Hum Reprod 1998 Jan;13(1):124-7. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9512242
22. Foresta C, Galeazzi C, Bettella A, Stella M, Scandellari C. High incidence of sperm sex chromosomes aneuploidies in two patients with Klinefelter's syndrome. J Clin Endocrinol Metab 1998 Jan;83(1): 203-5. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9435442
23. Franco B, Guioli S, Pragliola A, Incerti B, Bardoni B, Tonlorenzi R, Carrozzo R, Maestrini E, Pieretti M, Taillon-Miller P, et al. A gene deleted in Kallmann's syndrome shares homology with neural cell adhesion and axonal path-finding molecules. Nature 1991 Oct;353(6344):529-36. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1922361
24. Bianco SD, Kaiser UB. The genetic and molecular basis of idiopathic hypogonadotropic hypogonadism. Nat Rev Endocrinol 2009 Oct;5(10):569-76. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19707180
25. Miyagawa Y, Tsujimura A, Matsumiya K, Takao T, Tohda A, Koga M, Takeyama M, Fujioka H, Takada S, Koide T, Okuyama A. Outcome of gonadotropin therapy for male hypogonadotropic hypogonadism at university affiliated male infertility centers: a 30-year retrospective study. J Urol 2005 Jun;173(6):2072-5. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15879837
26. Gottlieb B, Beitel LK, Wu JH, Trifiro M. The androgen receptor gene mutations database (ARDB): 2004 update. Hum Mutat 2004;23(6):527-33. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15146455
27. Tincello DG, Saunders PT, Hargreave TB. Preliminary investigations on androgen receptor gene mutations in infertile men. Mol Hum Reprod 1997 Nov;3(11):941-3. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9433918
28. Gottlieb B, Lombroso R, Beitel LK, Trifiro MA. Molecular pathology of the androgen receptor in male (in)fertility. Reprod Biomed Online 2005 Jan;10(1):42-8. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15705293
29. Ferlin A, Vinanzi C, Garolla A, et al. Male infertility and androgen receptor gene mutations: clinical features and identification of seven novel mutations. Clin Endocrinol (Oxf) 2006;65(5):606-10). http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17054461
30. Rajender S, Singh L, Thangaraj K. Phenotypic heterogeneity of mutations in androgen receptor gene. Asian J Androl 2007 Mar;9(2):147-79. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17334586
31. Wang PJ, McCarrey JR, Yang F, Page DC. An abundance of X-linked genes expressed in spermatogonia. Nat Genet 2001 Apr;27(4):422-6. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11279525

32. Wang PJ. X chromosomes, retrogenes and their role in male reproduction. Trends Endocrinol Metab 2004 Mar;15(2):79-83.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15036254
33. Stouffs K, Tournaye H, Liebaers I, Lissens W. Male infertility and the involvement of the X chromosome. Hum Reprod Update 2009 Nov-Dec;15(6):623-37.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19515807
34. Nuti F, Krausz C. Gene polymorphisms/mutations relevant to abnormal spermatogenesis. Reprod Biomed Online 2008 Apr;16(4):504-13.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18413059
35. Tiepolo L, Zuffardi O. Localization of factors controlling spermatogenesis in the nonfluorescent portion of the human Y chromosome long arm. Hum Genet 1976;34:119-124.
36. Ma K, Sharkey, A, Kirsch S, Vogt P, Keil R, Hargreave TB, McBeath S, Chandley AC. Towards the molecular localisation of the AZF locus: mapping of microdeletions in azoospermic men within 14 subintervals of interval 6 of the human Y chromosome. Hum Mol Genet 1992 Apr;1(1):29-33.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1301132
37. Vogt P, Edelmann A, Kirsch S, Henegariu O, Hirschmann P, Kiesewetter F, Kohn FM, Schill WB, Farah S, Ramos C, Hartmann M, Hartschuh W, Meschede D, Behre HM, Castel A, Nieschlag E, Weidner W, Grone HJ, Jung A, Engel W, Haidl G. Human Y chromosome azoospermia factors (AZF) mapped to different subregions in Yq11. Hum Mol Genet 1996 Jul;5(7):933-43.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8817327
38. Repping S, Skaletsky H, Lange J, Silber S, Van Der Veen F, Oates RD, Page DC, Rozen S. Recombination between palindromes P5 and P1 on the human Y chromosome causes massive deletions and spermatogenic failure. Am J Hum Genet 2002;71:906-922.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12297986
39. Krausz C, Degl'Innocenti S. Y chromosome and male infertility: update, 2006. Front Biosci 2006;11:3049-61.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16720375
40. Skaletsky H, Kuroda-Kawaguchi T, Minx PJ, Cordum HS, Hillier L, Brown LG, Repping S, Pyntikova T, Ali J, Bieri T, Chinwalla A, Delehaunty A, Delehaunty K, Du H, Fewell G, Fulton L, Fulton R, Graves T, Hou SF, Latrielle P, Leonard S, Mardis E, Maupin R, McPherson J, Miner T, Nash W, Nguyen C, Ozersky P, Pepin K, Rock S, Rohlfing T, Scott K, Schultz B, Strong C, Tin-Wollam A, Yang SP, Waterston RH, Wilson RK, Rozen S, Page DC. The male-specific region of the human Y chromosome is a mosaic of discrete sequence classes. Nature 2003;423:825-37.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12815422
41. Tyler-Smith C, Krausz C. The will-o'-the-wisp of genetics--hunting for the azoospermia factor gene. N Engl J Med 2009 Feb;360(9):925-7.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19246366
42. Repping S, Skaletsky H, Brown L, van Daalen SK, Korver CM, Pyntikova T, Kuroda-Kawaguchi T, de Vries JW, Oates RD, Silber S, van der Veen F, Page DC, Rozen S. Polymorphism for a 1.6-Mb deletion of the human Y chromosome persists through balance between recurrent mutation and haploid selection. Nat Genet 2003 Nov;35(3):247-51.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14528305
43. Krausz C, Forti G, McElreavey K. The Y chromosome and male fertility and infertility. Int J Androl 2003 Apr;26(2):70-5.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12641824
44. Giachini C, Laface I, Guarducci E, Balercia G, Forti G, Krausz C. Partial AZFc deletions and duplications: clinical correlates in the Italian population. Hum Genet 2008 Nov;124(4):399-410.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18807255
45. Vogt PH. AZF deletions and Y chromosomal haplogroups: history and update based on sequence. Hum Reprod Update 2005 Jul-Aug;11(4):319-36.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15890785
46. Krausz C, Giachini C, Xue Y, O'Bryan MK, Gromoll J, Rajpert-de Meyts E, Oliva R, Aknin-Seifer I, Erdei E, Jorgensen N, Simoni M, Ballescà JL, Levy R, Balercia G, Piomboni P, Nieschlag E, Forti G, McLachlan R, Tyler-Smith C. Phenotypic variation within European carriers of the Y-chromosomal gr/ gr deletion is independent of Y-chromosomal background. J Med Genet 2009 Jan;46(1):21-31.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18782837

47. Visser L, Westerveld GH, Korver CM, van Daalen SK, Hovingh SE, Rozen S, van der Veen F, Repping S. Y chromosome gr/gr deletions are a risk factor for low semen quality. Hum Reprod 2009 Oct;24(10):2667-73.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19602516
48. Nathanson KL, Kanetsky PA, Hawes R, Vaughn DJ, Letrero R, Tucker K, Friedlander M, Phillips KA, Hogg D, Jewett MA, Lohynska R, Daugaard G, Richard S, Chompret A, Bonaiti-Pellie C, Heidenreich A, Olah E, Geczi L, Bodrogi I, Ormiston WJ, Daly PA, Oosterhuis JW, Gillis AJ, Looijenga LH, Guilford P, Fossa SD, Heimdal K, Tjulandin SA, Liubchenko L, Stoll H, Weber W. Rudd M, Huddart R, Crockford GP, Forman D, Oliver DT, Einhorn L, Weber BL, Kramer J, McMaster M, Greene MH, Pike M, Cortessis V, Chen C, Schwartz SM, Bishop DT, Easton DF, Stratton MR, Rapley EA. The Y deletion gr/gr and susceptibility to testicular germ cell tumor. Am J Hum Genet 2005 Dec;77(6):1034-43.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16380914
49. Mulhall JP, Reijo R, Alagappan R, Brown L, Page D, Carson R, Oates RD. Azoospermic men with deletion of the DAZ gene cluster are capable of completing spermatogenesis: fertilization, normal embryonic development and pregnancy occur when retrieved testicular spermatozoa are used for intracytoplasmic sperm injection. Hum Reprod 1997 Mar;12(3):503-8.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9130751
50. Silber SJ, Alagappan R, Brown LG, Page DC. Y chromosome deletions in azoospermic and severely oligozoospermic men undergoing intracytoplasmic sperm injection after testicular sperm extraction. Hum Reprod 1998 Dec;13(12):3332-7.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9886509
51. Kamischke A, Gromoll J, Simoni M, Behre HM, Nieschlag E. Transmisson of a Y chromosomal deletion involving the deleted in azoospermia (DAZ) and chromodomain (CDYl) genes from father to son through intracytoplasmic sperm injection: case report. Hum Reprod 1999 Sep;14(9):2320-2.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10469702
52. Mau Kai C, Juul A, McElreavey K, Ottesen AM, Garn ID, Main KM, Loft A, Jørgensen N, Skakkebaek NE, Andersen AN, Rajpert-De Meyts E. Sons conceived by assisted reproduction techniques inherit deletions in the azoospermia factor (AZF) region of the Y chromosome and the DAZ gene copy number. Hum Reprod 2008 Jul;23(7):1669-78.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18440997
53. Stuppia L, Gatta V, Calabrese G, Guanciali Franchi P, Morizio E, Bombieri C, Mingarelli R, Sforza V, Frajese G, Tenaglia R, Palka G. A quarter of men with idiopathic oligo-azospermia display chromosomal abnormalities and microdeletions of different types in interval 6 of Yq11. Hum Genet 1998 May;102(5):566-70.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9654206
54. Zhang F, Lu C, Li Z, Xie P, Xia Y, Zhu X, Wu B, Cai X, Wang X, Qian J, Wang X,Jin L. Partial deletions are associated with an increased risk of complete deletion in AZFc: a new insight into the role of partial AZFc deletions in male infertility. J Med Genet 2007 Jul;44(7):437-44.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17412880
55. Siffroi JP, Le Bourhis C, Krausz C, et al. Sex chromosome mosaicism in males carrying Y chromosome long arm deletions. Hum Reprod 2000;15(12):2559-62.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11098026
56. Jaruzelska J, Korcz A, Wojda A, et al. Mosaicism for 45,X cell line may accentuate the severity of spermatogenic defects in men with AZFc deletion. J Med Genet 2001;38(11):798-802.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11732492
57. Patsalis PC, Sismani C, Quintana-Murci L, Taleb-Bekkouche F, Krausz C, McElreavey K. Effects of transmission of Y chromosome AZFc deletions. Lancet 2002;360(9341):1222-4.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12401251
58. Patsalis PC, Skordis N, Sismani C, et al. Identification of high frequency of Y chromosome deletions in patients with sex chromosome mosaicism and correlation with the clinical phenotype and Y-chromosome instability. Am J Med Genet A 2005;135(2):145-9.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15880425
59. Le Bourhis C, Siffroi JP, McElreavey K, Dadoune JP. Y chromosome microdeletions and germinal mosaicism in infertile males. Mol Hum Reprod 2000;6(8):688-93.).
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10908277

60. Simoni M, Bakker E, Krausz C. EAA/EMQN best practice guidelines for molecular diagnosis of y-chromosomal microdeletions. State of the art 2004. Int J Androl 2004;27(4):240-9.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15271204
61. Machev N, Saut N, Longepied G, Terriou P, Navarro A, Levy N, Guichaoua M, Metzler-Guillemain C, Collignon P, Frances AM, Belougne J, Clemente E, ChiaroniJ, Chevillard C, Durand C, Ducourneau A, Pech N, McElreavey K, Mattei MG,Mitchell MJ. Sequence family variant loss from the AZFc interval of the human Y chromosome, but not gene copy loss, is strongly associated with male infertility.J Med Genet 2004 Nov;41(11):814-25.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15520406
62. Donat R, McNeill AS, Fitzpatrick DR, Hargreave TB. The incidence of cystic fibrosis gene mutations in patients with congenital bilateral absence of the vas deferens in Scotland. Br J Urol 1997 Jan;79(1): 74-7.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9043501
63. De Braekeleer M, Ferec C. Mutations in the cystic fibrosis gene in men with congenital bilateral absence of the vas deferens. Mol Hum Reprod 1996 Sep;2(9):669-77.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9239681
64. Chillon M, Casals T, Mercier B, Bassas L, Lissens W, Silber S, Romey MC, Ruiz-Romero J, Verlingue C, Claustres M et al. Mutations in cystic fibrosis gene in patients with congenital absence of the vas deferens. New Engl J Med 1995 Jun;332(22):1475-80.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7739684
65. Drake MJ, Quinn FM. Absent vas deferens and ipsilateral multicystic dysplastic kidney in a child. Br J Urol 1996 May;77(5):756-7.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8689131
66. Augarten A, Yahav Y, Kerem BS, Halle D, Laufer J, Szeinberg A, Dor J, Mashiach S, Gazit E, Madgar I. Congenital bilateral absence of the vas deferens in the absence of cystic fibrosis. Lancet 1994 Nov 26;344(8935):1473-4.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7968122
67. Krausz C, Giachini C. Genetic risk factors in male infertility. Arch Androl 2007 May-Jun;53(3):125-33.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17612870
68. Tüttelmann F, Rajpert-De Meyts E, Nieschlag E, Simoni M. Gene polymorphisms and male infertility--a meta-analysis and literature review. Reprod Biomed Online 2007 Dec;15(6):643-58.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18062861
69. Aston KI, Carrell DT. Genome-wide study of single-nucleotide polymorphisms associated with azoospermia and severe oligozoospermia. J Androl 2009 Nov-Dec;30(6):711-25.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19478329
70. Carrell DT, De Jonge C, Lamb DJ. The genetics of male infertility: a field of study whose time is now. Arch Androl 2006 Jul-Aug;52(4):269-74.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16728342
71. Van Steirteghem A, Bonduelle M, Devroey P, Liebaers I. Follow-up of children born after ICSI. Hum Reprod Update 2002 Mar-Apr;8(2):111-6.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12099626
72. Bonduelle M, Van Assche E, Joris H, Keymolen K, Devroey P, Van Steirteghem A, Liebaers I. Prenatal testing in ICSI pregnancies: incidence of chromosomal anomalies in 1586 karyotypes and relation to sperm parameters. Hum Reprod 2002 Oct;17(10): 2600-14.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12351536
73. ESHRE Capri Workshop group Intracytoplasmic sperm injection (ICSI) in 2006: evidence and evolution. Hum Reprod Update 2007 13:515-526.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17630396
74. Zini A, Meriano J, Kader K, Jarvi K, Laskin CA, Cadesky K. Potential adverse effect of sperm DNA damage on embryo quality after ICSI. Hum Reprod 2005 Dec;20(12);3476-80.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16123087
75. Zini A, Sigman M. Are tests of sperm DNA damage clinically useful? Pros and cons. J Androl 2009 May-Jun;30(3):219-29.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19059901
76. Zini A, Blumenfeld A, Libman J, Willlis J. Beneficial effect of microsurgical varicocelectomy on human sperm DNA integrity. Hum Reprod 2005 Apr;20(4):1018-21.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15608026

77. Smit M, Romijn JC, Wildhagen MF, Veldhoven JL, Weber RF, Dohle GR. Decreased sperm DNA fragmentation after surgical varicocelectomy is associated with increased pregnancy rate. J Urol 2010 Jan;183(1):270-4. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19913801

5. AZOOSPERMIA OBSTRUCTIVA

5.1 Definición

La azoospermia obstructiva (AO) es la ausencia de espermatozoides y células espermatogénicas en el semen y la orina posteyaculación debida a una obstrucción bilateral de los conductos seminales. La AO es menos frecuente que la ANO y aparece en el 15 %-20 % de los varones con azoospermia. Las causas habituales de AO se resumen en la tabla 7.

Tabla 7: Clasificación de la AO en función de la obstrucción canalicular debida a causas congénitas y adquiridas.

Afecciones	Congénitas	Adquiridas
Obstrucción epididimaria	Obstrucción epididimaria idiopática	Postinfecciosa (epididimitis) Postoperatoria (quistes epididimarios)
Obstrucción de los conductos deferentes	Ausencia congénita de los conductos deferentes	Posvasectomía Posquirúrgica (hernia, cirugía escrotal)
Obstrucción de los conductos eyaculadores	Quistes prostáticos (quistes de Müller)	Posquirúrgica (cirugía del cuello de la vejiga) Postinfecciosa

Los varones con AO presentan testículos de tamaño normal y una FSH normal. En la exploración puede identificarse un aumento de tamaño del epidídimo. En ocasiones, los conductos deferentes se encuentran ausentes debido a factores congénitos o a cirugía inguinal o escrotal previa. Las obstrucciones en los varones con infertilidad primaria suelen encontrarse a la altura del epidídimo; otros focos de obstrucción son los conductos eyaculadores y los conductos deferentes. En el 25 % de los varones con sospecha de obstrucción no se identifican espermatozoides en el epidídimo durante la exploración escrotal, lo que indica una obstrucción intratesticular.

5.2 Clasificación

5.2.1 Obstrucción intratesticular

En el 15 % de las AO existe una obstrucción intratesticular (1). Las formas congénitas (disyunción entre la *rete testis* y los conductillos eferentes) son menos frecuentes que las adquiridas, (es decir, obstrucciones postinflamatorias o postraumáticas). Las formas adquiridas se asocian a menudo a una obstrucción del epidídimo y los conductos deferentes.

5.2.2 Obstrucción epididimaria

La obstrucción epididimaria es la causa más frecuente de AO, de modo que afecta al 30 %-67 % de los varones azoospérmicos con una FSH sérica de menos de dos veces el límite superior de la normalidad (1-4).

La obstrucción epididimaria congénita suele manifestarse en forma de ABCCD, que en el 82 % de los casos se asocia a al menos una mutación del gen de la fibrosis quística (FQ) (5). Esta forma suele acompañarse de una ausencia de la porción distal del epidídimo y de agenesia de las vesículas seminales (véase el capítulo 4, Trastornos genéticos en la infertilidad). Otras formas congénitas de obstrucción (por ejemplo, disyunción entre los conductillos eferentes y el cuerpo del epidídimo o agenesia/atresia de una porción corta del epidídimo) son raras.

Las formas congénitas de obstrucción epididimaria se acompañan de infecciones sinopulmonares crónicas (síndrome de Young) (6); la obstrucción es consecuencia de un bloqueo mecánico debido a la presencia de desechos en la luz epididimaria proximal.

Las formas adquiridas secundarias a epididimitis aguda (por ejemplo, gonocócica) y subclínica (por ejemplo, por clamidias) son las más habituales (7, 8) (véase el capítulo 11, Infecciones de las glándulas accesorias masculinas). Los traumatismos agudos o crónicos pueden producir lesiones del epidídimo (9).

La azoospermia causada por cirugía puede surgir tras una intervención quirúrgica epididimaria, como la extirpación de quistes. Una obstrucción epididimaria secundaria a una obstrucción distal de larga duración debe tenerse en cuenta a la hora de reparar los conductos seminales (10).

5.2.3 Obstrucción de los conductos deferentes

La obstrucción de los conductos deferentes es la causa más frecuente de obstrucción adquirida después de una vasectomía con fines de esterilización, con posible insuficiencia de células germinativas y fibrosis consiguientes (11, 12). Cerca del 2 %-6 % de estos varones solicita una corrección de la vasectomía. En quienes se someten a una vasovasostomía, el 5 %-10 % presenta una obstrucción del epidídimo debido a una rotura de los túbulos, lo que hace indispensable una epididimovasostomía (véase el capítulo 10, Anticoncepción masculina). Este tipo de obstrucción también puede surgir tras una herniotomía (13). Parece que una herniorrafia con malla de polipropileno induce una respuesta fibroblástica que puede atrapar, u obliterar, el conducto deferente (14).

La obstrucción congénita más frecuente de los conductos deferentes es la ABCCD, acompañada a menudo de FQ. La agenesia unilateral o un defecto parcial se acompaña de anomalías de los conductos seminales contralaterales o de agenesia renal en el 80 % y 26 % de los casos, respectivamente (15) (véase el capítulo 4, Trastornos genéticos en la infertilidad). La obstrucción distal de los conductos deferentes incluye la ABCCD y la lesión accidental de los conductos deferentes durante la cirugía de hernias (16).

5.2.4 Obstrucción de los conductos eyaculadores

En aproximadamente el 1 %-3 % de las AO se identifica una obstrucción de los conductos eyaculadores (1). Estas obstrucciones pueden clasificarse como quísticas o postinflamatorias.

Las obstrucciones quísticas suelen ser congénitas (es decir, quistes de los conductos de Müller o quistes del seno urogenital/conductos eyaculadores) y se encuentran localizadas medialmente en la próstata entre los conductos eyaculadores. En las anomalías del seno urogenital, uno o ambos conductos eyaculadores desembocan en el quiste (17), mientras que en las anomalías de los conductos de Müller, los conductos eyaculadores se encuentran desplazados lateralmente y comprimidos por el quiste (18).

Los quistes intraprostáticos paramedianos o laterales tienen su origen en los conductos de Wolff y rara vez se encuentran en la práctica clínica (19). Las obstrucciones postinflamatorias de los conductos eyaculadores suelen ser secundarias a una uretroprostatitis aguda, no aguda o crónica (20).

Las obstrucciones completas congénitas o adquiridas de los conductos eyaculadores se acompañan normalmente de un volumen seminal bajo, una reducción o ausencia de fructosa seminal y un pH ácido. Las vesículas seminales suelen estar dilatadas (diámetro anteroposterior > 15 mm) (20, 21).

5.2.5 Obstrucción funcional de los conductos seminales distales

La obstrucción funcional de los conductos seminales distales podría atribuirse a una neuropatía local (22). Esta anomalía se asocia a menudo a alteraciones urodinámicas debido a los patrones vasográficos de atonía ampollovesicular o hipertonía de los conductos eyaculadores. La obstrucción funcional de los conductos seminales distales se ha observado en caso de diabetes juvenil y poliquistosis renal (23); sin embargo, en la mayoría de los casos no se identifican enfermedades relevantes. Los resultados del espermiograma varían entre azoospermia, criptozoospermia y síndrome OAT grave.

5.3 Diagnóstico

5.3.1 Anamnesis

La anamnesis debe seguir las recomendaciones relativas a la investigación de los varones infértiles (véase el capítulo 2, Pruebas complementarias), con preguntas relativas a la existencia de:

- hematospermia
- dolor posteyaculación
- uretritis o prostatitis previa o presente
- síntomas urinarios obstructivos o irritativos
- aumento de tamaño, dolor o cirugía escrotal con anterioridad
- herniorrafia inguinal o traumatismos previos
- infecciones sinopulmonares crónicas.

5.3.2 Exploración clínica

La exploración clínica debe seguir las recomendaciones relativas a la investigación de los varones infértiles. Los hallazgos siguientes indican una AO:

- Al menos un testículo > 15 ml de volumen (aunque en algunos pacientes con AO e insuficiencia testicular parcial concomitante puede constatarse un menor volumen testicular).
- Epidídimo dilatado y endurecido.
- Nódulos en el epidídimo o el conducto deferente.
- Ausencia o atresia parcial de los conductos.
- Signos de uretritis.
- Anomalías de la próstata.

5.3.3 Espermiograma

Han de realizarse al menos dos estudios con un intervalo de 2-3 meses, según la OMS (véase el capítulo 2, Pruebas complementarias). Azoospermia significa ausencia de espermatozoides tras centrifugación con un aumento x 400. Se requiere una observación repetida y cuidadosa de varias extensiones tras la licuefacción del semen. Si no se identifican espermatozoides en la preparación en fresco, han de centrifugarse alícuotas o la totalidad de la muestra de semen (600 rpm durante 15 minutos). El gránulo se examina en busca de espermatozoides.

Un volumen seminal < 1,5 ml con un pH ácido y una concentración baja de fructosa indica una obstrucción de los conductos eyaculadores o ABCCD. Cuando el volumen seminal es bajo, debe hacerse una búsqueda de espermatozoides en la orina después de la eyaculación, ya que su presencia confirma un trastorno de la eyaculación. La ausencia de espermatozoides y la presencia de células germinativas inmaduras en una extensión de semen indican una obstrucción proximal o distal completa de los conductos seminales.

5.3.4 Concentraciones hormonales

Las concentraciones séricas de FSH pueden ser normales, pero no descartan una causa testicular de azoospermia (por ejemplo, detención espermatógena). La FSH es normal en el 40 % de los varones con insuficiencia espermatógena primaria. Parece que la inhibina B tiene un mayor valor predictivo de una espermatogenia normal (4).

5.3.5 Ecografía

La ecografía escrotal es obligatoria y ayuda a detectar signos de obstrucción (por ejemplo, dilatación de la *rete testis* o red de Haller, epidídimo agrandado con lesiones quísticas y ausencia de los conductos deferentes) y descartar signos de disgenesia testicular (por ejemplo, estructura testicular heterogénea y microcalcificaciones).

En los pacientes con un volumen seminal bajo y en los que se sospecha una obstrucción distal resulta esencial la ecografía transuretral (ETU). Si es posible, la ETU debe efectuarse con transductores biplanares de alta resolución y alta frecuencia (> 7 MHz). La dilatación de las vesículas seminales (diámetro anteroposterior de 15 mm) (21) y las zonas anecoicas redondeadas en la vesícula seminal (24) son anomalías de la ETU que se asocian con mayor frecuencia a obstrucción de los conductos eyaculadores, sobre todo cuando el volumen seminal es < 1,5 ml. Otras anomalías conocidas en casos de AO son los quistes de los conductos de Müller o quistes del seno urogenital/conductos eyaculadores (20) y calcificaciones en los conductos eyaculadores (25). La ETU también puede emplearse para aspirar líquido de las vesículas seminales (26).

El diagnóstico cruento, incluida la biopsia testicular, la exploración escrotal y la evaluación de los conductos seminales distales están indicados en los pacientes con AO en los que se sospecha una obstrucción adquirida de los conductos seminales. Al mismo tiempo debe practicarse cirugía exploratoria y de recanalización.

5.3.6 Biopsia testicular

En determinados casos está indicada una biopsia testicular para descartar una insuficiencia espermatógena. La biopsia testicular debe combinarse con una extracción testicular de espermatozoides (es decir, ETE) para fines de crioconservación e IICE posterior, cuando no puede practicarse o ha fracasado una recanalización quirúrgica. En la tabla 8 se recoge un sistema de puntuación de la biopsia testicular (27).

Tabla 8: Sistema de puntuación de la biopsia testicular (puntuación de Johnsen)*.

Puntuación	Criterios histológicos
10	Espermatogenia completa
9	Alteración leve de la espermatogenia, muchas espermátides tardías, epitelio desorganizado
8	< 5 espermatozoides por túbulo, pocas espermátides tardías
7	Ausencia de espermatozoides, ausencia de espermátides tardías, muchas espermátides iniciales
6	Ausencia de espermatozoides, ausencia de espermátides tardías, pocas espermátides iniciales
5	Ausencia de espermatozoides o espermátides, muchos espermatocitos
4	Ausencia de espermatozoides o espermátides, pocos espermatocitos
3	Sólo espermatogonias
2	Ausencia de células germinativas, exclusivamente células de Sertoli
1	Ausencia de epitelio seminífero

**Reproducido de Johnsen, 1970 (27).*

5.4 Tratamiento

5.4.1 Obstrucción intratesticular

A este nivel, la recanalización de los conductos seminales es imposible; por consiguiente, se recomienda una ETE o aspiración con aguja fina. Los espermatozoides recogidos pueden utilizarse inmediatamente para la IICE o pueden crioconservarse. Tanto la ETE como la aspiración con aguja fina permiten una recogida de espermatozoides en casi todos los pacientes con AO.

5.4.2 Obstrucción epididimaria

La aspiración microquirúrgica de espermatozoides epididimarios (AMEE) (28) está indicada en los varones con ABCCD. Los espermatozoides recogidos se utilizan habitualmente para una IICE. Normalmente, una AMEE proporciona material suficiente para varios ciclos de IICE (29) y depara tasas elevadas de embarazos y fecundaciones (30). En los pacientes con azoospermia por obstrucción epididimaria adquirida se recomienda una epididimovasostomía microquirúrgica terminoterminal o terminolateral, siendo la epididimovasostomía de invaginación microquirúrgica la técnica de elección (31).

La reconstrucción puede realizarse de manera uni o bilateral; las tasas de permeabilidad y embarazos suelen ser mayores con la reconstrucción bilateral. Antes de la microcirugía es importante comprobar si existe permeabilidad total por detrás del epidídimo. La recanalización anatómica tras la cirugía puede tardar 3-18 meses. Antes de la microcirugía (y en todos los casos en que resulta imposible la recanalización) deben aspirarse y crioconservarse espermatozoides epididimarios para emplearlos en la IICE en caso de fracaso quirúrgico (29).

Las tasas de permeabilidad oscilan entre el 60 % y el 87 % (32-34) y las tasas acumuladas de embarazos, entre el 10 % y el 43 %. Las tasas de éxito de la recanalización pueden verse afectadas de forma negativa por hallazgos preoperatorios y quirúrgicos (por ejemplo, histología testicular anormal concomitante, ausencia de espermatozoides en el líquido espermático al seccionar los túbulos epididimarios pequeños o fibrosis extensa del epidídimo).

5.4.3 Obstrucción proximal de los conductos deferentes

La obstrucción proximal de los conductos deferentes después de una vasectomía requiere una corrección microquirúrgica de la vasectomía (véase el capítulo 10, Anticoncepción masculina). También se precisa una vasovasostomía en los raros casos de obstrucción proximal de los conductos deferentes (yatrógena, postraumática, postinflamatoria). Cuando no hay espermatozoides en el líquido de los conductos deferentes intraoperatorio, puede haber una obstrucción epididimaria secundaria, especialmente cuando el líquido seminal de los conductos deferentes proximales tiene un aspecto de 'pasta dentífrica' espesa. A continuación está indicada una vasoepididimostomía microquirúrgica.

5.4.4 Obstrucción distal de los conductos deferentes

Normalmente no es posible corregir los defectos bilaterales extensos en los conductos deferentes derivados de su extirpación involuntaria durante herniorrafias en la primera infancia o una orquidopexia previa (16). En estos casos puede utilizarse una aspiración de espermatozoides de los conductos deferentes proximales (36) o una ETE/AMEE con fines de crioconservación para una futura IICE. En caso de defectos unilaterales extensos en los conductos deferentes asociados a atrofia testicular contralateral puede utilizarse el conducto deferente del testículo atrófico para efectuar una vasovasostomía o vasoepididimostomía cruzada.

5.4.5 Obstrucción de los conductos eyaculadores

El tratamiento de la obstrucción de los conductos eyaculadores depende de la etiología. En la obstrucción postinflamatoria importante y cuando uno o ambos conductos eyaculadores desembocan en un quiste intraprostático en la línea media puede utilizarse una resección transuretral de los conductos eyaculadores (RTUCE) (20, 37). La resección puede extirpar parte del *veru montanum*. En caso de obstrucción por un quiste intraprostático en la línea media se precisa una incisión o extirpación del

techo del quiste (20). La ETU intraoperatoria hace que esta técnica sea más segura. Cuando se realiza una evaluación de las vías seminales distales en el momento del procedimiento, la instilación de azul de metileno en los conductos puede ayudar a documentar su apertura. La tasa limitada de éxito del tratamiento quirúrgico de la obstrucción de los conductos eyaculadores en cuanto a gestaciones espontáneas ha de sopesarse frente a la aspiración de espermatozoides y la IICE.

Las complicaciones después de una RTUCE comprenden eyaculación retrógrada por lesión del cuello de la vejiga y reflujo de orina hacia los conductos, vesículas seminales y conductos deferentes (lo que causa una motilidad escasa de los espermatozoides, pH ácido del semen y epididimitis). Las alternativas a la RTUCE consisten en AMEE, ETE, aspiración de espermatozoides de los conductos deferentes proximales, aspiración de las vesículas seminales guiada por ecografía y aspiración directa de quistes.

En caso de obstrucción funcional de los conductos seminales distales, la RTUCE no consigue mejorar a menudo la producción de espermatozoides. Posteriormente, pueden recogerse espermatozoides mediante lavado anterógrado de las vías seminales (37). Los espermatozoides recogidos por cualquiera de las técnicas quirúrgicas mencionadas deben crioconservarse siempre para futuros procedimientos de reproducción asistida.

5.5 Conclusiones

Han de sospecharse lesiones obstructivas de las vías seminales en los pacientes con azoospermia u oligozoospermia grave con testículos de tamaño normal y parámetros endocrinos normales.
Los resultados de la microcirugía reconstructiva dependen de la causa y la localización de la obstrucción, así como de la experiencia del cirujano. Entre los procedimientos normalizados figuran la vasovasostomía y la epididimovasostomía.
Asimismo, pueden utilizarse técnicas de recogida de espermatozoides como AMEE, ETE y biopsia testicular con aguja fina. Estos métodos sólo deben emplearse cuando se disponga de criocon-servación del material obtenido.

5.6 Recomendaciones

	GR
En la azoospermia por obstrucción epididimaria ha de realizarse una exploración escrotal con aspiración epididimaria microquirúrgica de espermatozoides y crioconservación de los mismos junto con una reconstrucción microquirúrgica (35).	B

5.7 Bibliografía

1. Hendry WF. Azoospermia and surgery for testicular obstruction. In: Hargreave TB (ed). Male Infertility. Berlin: Springer-Verlag, 1997, pp. 319-36.
2. Hendry WF, Parslow JM, Stedronska J. Exploratory scrototomy in 168 azoospermic males. Br J Urol 1983 Dec;55(6):785-91.
   http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6652453
3. Jequier AM. Obstructive azoospermia: a study of 102 patients. Clin Reprod Fertil 1985 Mar;3(1):21-36.
   http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3978535
4. Pierik FH, Vreeburg JT, Stijnen T, De Jong FH, Weber RF. Serum inhibin B as a marker of spermatogenesis. J Clin Endocrinol Metab 1998;83(9):3110-4.
   http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9745412
5. Oates RD, Amos JA. The genetic basis of congenital bilateral absence of the vas deferens and cystic fibrosis. J Androl 1994 Jan-Feb;15(1):1-8.
   http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8188533
6. Handelsman DJ, Conway AJ, Boylan LM, Turtle JR. Young's syndrome: obstructive azoospermia and chronic sinopulmonary infections. New Engl J Med 1984 Jan;310(1):3-9.

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6689737
7. Silber SJ, Grotjan HE. Microscopic vasectomy reversal 30 years later: a summary of 4010 cases by the same surgeon. J Androl 2004 Nov-Dec;25(6):845-59.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15477352
8. Schoysman R. Vaso-epididymostomy - a survey of techniques and results with considerations of delay of appearance of spermatozoa after surgery. Acta Eur Fertil 1990 Sep-Oct;21(5):239-45.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2132475
9. Matthews GJ, Schlegel PN, Goldstein M. Patency following microsurgical vasoepididymostomy and vasovasostomy: temporal considerations. J Urol 1995 Dec154(6):2070-3.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7500460
10. Jarvi K, Zini A, Buckspan MB, Asch M, Ginzburg B, Margolis M. Adverse effects on vasoepididymostomy outcomes for men with concomitant abnormalities in the prostate and seminal vesicle. J Urol 1998 Oct;160(4):1410-2.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9751365
11. Raleigh D, O'Donnell L, Southwick GJ, de Kretser DM, McLachlan RI. Stereological analysis of the human testis after vasectomy indicates impairment of spermatogenic efficiency with increasing obstructive interval. Fertil Steril 2004 Jun;81(6):1595-603.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15193483
12. McVicar CM, O'Neill DA, McClure N, Clements B, McCullough SE, Lewis SEM. Effects of vasectomy on spermatogenesis and fertility outcome after testicular sperm extraction combined with ICSI. Hum Reprod 2005 Oct;20(10): 2795-800.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15958397
13. Sheynkin YR, Hendin BN, Schlegel PN, Goldstein M. Microsurgical repair of iatrogenic injury to the vas deferens. J Urol 1998 Jan;159(1):139-41.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9400456
14. Shin D, Lipshultz LI, Goldstein M, Barme GA, Fuchs EF, Nagler HM, McCallum SW, Niederberger CS, Schoor RA, Brugh VM 3rd, Honig SC. Herniorrhaphy with polypropylene mesh causing inguinal vassal obstruction: a preventable cause of obstructive azoospermia. Ann Surg 2005 Apr;241(4):553-8.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15798455
15. Schlegel PN, Shin D, Goldstein M. Urogenital anomalies in men with congenital absence of the vas deferens. J Urol 1996 May;155(5):1644-8.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8627844
16. Borovikov A. Treatment of large vasal defects. In: Goldstein M (ed). Surgery of Male Infertility. Philadelphia: WB Saunders, 1995, pp. 77-95.
17. Elder JS, Mostwin JL. Cyst of the ejaculatory duct/urogenital sinus. J Urol 1984 Oct;132(4):768-71.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6471229
18. Schuhrke TD, Kaplan GW. Prostatic utricle cysts (müllerian duct cysts). J Urol 1978 Jun;119(6):765-7.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26814
19. Surya BV, Washecka R, Glasser J, Johanson KE. Cysts of the seminal vesicles: diagnosis and management. Br J Urol 1988 Nov;62(5):491-3.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3208033
20. Schroeder-Printzen I, Ludwig M, Kohn F, Weidner W. Surgical therapy in infertile men with ejaculatory duct obstruction: technique and outcome of a standardized surgical approach. Hum Reprod 2000 Jun;15(6):1364-8.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10831570
21. Kuligowska E, Baker CE, Oates RD. Male infertility: role of transrectal US in diagnosis and management. Radiology 1992 Nov;185(2):353-60.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1410338
22. Colpi GM, Casella F, Zanollo A, Ballerini G, Balerna M, Campana A, Lange A. Functional voiding disturbances of the ampullo-vesicular seminal tract: a cause of male infertility. Acta Eur Fertil 1987 May-Jun;18(3):165-79.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3125711
23. Hendry WF, Rickards D, Pryor JP, Baker LR. Seminal megavesicles with adult polycystic kidney disease. Hum Reprod 1998 Jun;13(6):1567-9.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9688393
24. Colpi GM, Negri L, Nappi RE, Chinea B. Is transrectal ultrasonography a reliable diagnostic approach in ejaculatory duct sub-obstruction? Hum Reprod 1997 Oct;12(10):2186-91.

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9402280
25. Meacham RB, Hellerstein DK, Lipshultz LI. Evaluation and treatment of ejaculatory duct obstruction in the infertile male. Fertil Steril 1993 Feb;59(2):393-7.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8425637
26. Jarow JP. Seminal vesicle aspiration of fertile men. J Urol 1996 Sep;156(3):1005-7.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8709296
27. Johnsen SG. Testicular biopsy score count–a method for registration of spermatogenesis in human testes: normal values and results in 335 hypogonadal males. Hormones 1970;1(1):2-25.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/5527187
28. Silber SJ, Balmaceda J, Borrero C, Ord T, Asch R. Pregnancy with sperm aspiration from the proximal head of the epididymis: a new treatment for congenital absence of the vas deferens. Fertil Steril 1988 Sep;50(3):525-8.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3410105
29. Schroeder-Printzen I, Zumbe G, Bispink L, Palm S, Schneider U, Engelmann U, Weidner W. 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 Dec;15(12):2531-5.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11098022
30. Van Peperstraten A, Proctor ML, Johnson NP, Philipson G. Techniques for surgical retrieval of sperm prior to ICSI for azoospermia. Cochrane Database Syst Rev 2006 Jul 19;3:CD002807.
http://www.mrw.interscience.wiley.com/cochrane/clsysrev/articles/CD002807/frame.html
31. Chan PT, Brandell RA, Goldstein M. Prospective analysis of outcomes after microsurgical intussusception vasoepididymostomy. BJU Int 2005 Sep;96(4):598-601.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16104917
32. Matthews GJ, Schlegel PN, Goldstein M. Patency following microsurgical vasoepididymostomy and vasovasostomy: temporal consideration. J Urol 1995 Dec;154(6):2070-3.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7500460
33. Mangoli V, Dandekar S, Desai S, Mangoli R. The outcome of ART in males with impaired spermatogenesis. Hum Reprod Sci 2008 Jul;1(2):73-6.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19562049
34. Kim ED, Winkel E, Orejuela F, Lipshultz LI. Pathological epididymal obstruction unrelated to vasectomy: results with microsurgical reconstruction. J Urol 1998 Dec;160(6 Pt 1):2078-80.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9817328
35. Kolettis PN, Thomas AJ Jr. Vasoepididymostomy for vasectomy reversal: a critical assessment in the era of intracytoplasmic sperm injection. J Urol 1997 Aug;158(2):467-70.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9224325
36. Ruiz-Romero J, Sarquella J, Pomerol JM. A new device for microsurgical sperm aspiration. Andrologia 1994 Mar-Apr;26(2):119-20.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8042769
37. Fisch H, Lambert SM, Goluboff ET Management of ejaculatory duct obstruction: etiology, diagnosis, and treatment. World J Urol 2006 Dec;24(6):604-10.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17077974

6. VARICOCELE

6.1 Introducción

El varicocele es una anomalía frecuente (véase el capítulo 2, Pruebas complementarias) con las siguientes consecuencias andrológicas:

- Falta de crecimiento y desarrollo testicular ipsolateral.
- Síntomas de dolor y molestias.
- Infertilidad.

6.2 Clasificación

La clasificación siguiente del varicocele (1, 2) resulta útil en la práctica clínica:

- Subclínico: no palpable ni visible en reposo o durante la maniobra de Valsalva, aunque demostrable mediante pruebas especiales (ecografía Doppler) (3).
- Grado 1: palpable durante la maniobra de Valsalva pero no de otro modo.
- Grado 2: palpable en reposo, pero no visible.
- Grado 3: visible y palpable en reposo.

6.3 Diagnóstico

El diagnóstico del varicocele se realiza mediante exploración clínica y puede confirmarse mediante análisis Doppler en color (2). En los centros en los que el tratamiento se efectúa mediante escleroterapia retrógrada o anterógrada o mediante embolización, el diagnóstico se confirma además mediante radiografías.

6.4 Aspectos básicos

- El varicocele es una anomalía física presente en el 11 % de los varones adultos (4, 5) y en el 25 % de aquellos con anomalías en el espermiograma (6).
- La incidencia de dolor y molestias asociadas al varicocele es del 2 %-10 % (7).
- Se desconoce la relación exacta entre una fertilidad masculina disminuida y el varicocele, pero datos de la OMS (8) indican claramente que el varicocele guarda relación con anomalías seminales, un volumen testicular disminuido y un deterioro de la función de las células de Leydig.
- Dos estudios aleatorizados prospectivos revelaron un mayor crecimiento del testículo ipso y contralateral en los adolescentes que recibieron tratamiento del varicocele que en los que no lo recibieron (9, 10). Un estudio de seguimiento de cohorte, en el que se efectuaron mediciones seriadas del tamaño testicular en niños, puso de manifiesto que el varicocele interrumpió el desarrollo testicular. Sin embargo, tras el tratamiento del varicocele, se produjo una recuperación del crecimiento y se alcanzó el percentil previsto de crecimiento (11).

En un metaanálisis reciente de ensayos aleatorizados y controlados y estudios observacionales se constató que la varicocelectomía quirúrgica mejora significativamente los parámetros seminales en los varones con un semen anormal, pero sólo en caso de varicoceles clínicos (12). No obstante, se sigue discutiendo si la reparación del varicocele también conlleva una mayor posibilidad de concepción natural.

En una revisión sistemática de la base de datos Cochrane de ensayos aleatorizados y controlados en los que se comparó el tratamiento con la ausencia del mismo se llegó a la conclusión de que, en la actualidad, no existen pruebas de que el tratamiento del varicocele mejore la tasa de concepción (13). No obstante, este metaanálisis fue criticado por la inclusión de diversos estudios de baja calidad y de estudios en los que participaron varones con varicoceles subclínicos y varones con semen normal (14). En tres estudios aleatorizados y controlados, la reparación del varicocele en varones con varicocele subclínico no fue eficaz para aumentar las posibilidades de gestación espontánea (15, 16, 17).

Además, en dos estudios aleatorizados en los que se incluyó principalmente a varones con semen normal no se apreciaron efectos beneficiosos a favor del tratamiento con respecto a la observación (18, 19). Se llegó a la conclusión de que se necesita un ensayo aleatorizado y controlado (EAC) extenso y debidamente realizado sobre el tratamiento del varicocele en varones con semen anormal de parejas con subfertilidad no explicada de otro modo (13).

6.5 Tratamiento

Se dispone de varios tratamientos para el varicocele (tabla 9). El tipo de intervención elegida depende principalmente de la experiencia del médico. Aunque la varicocelectomía laparoscópica es posible, ha de estar justificada en lo que se refiere a rentabilidad.

Tabla 9: Tasas de recidivas y complicaciones relacionadas con los tratamientos del varicocele

Tratamiento (cita bibliográfica)	Recidiva/ persistencia	Tasas de complicaciones
Escleroterapia anterógrada (20)	9%	Tasa de complicaciones del 0,3 %-2,2 %: atrofia testicular, hematoma escrotal, epididimitis, eritema en el flanco izquierdo.
Escleroterapia retrógrada (21)	9.8%	Reacción adversa al medio de contraste, dolor en el flanco, tromboflebitis persistente, perforación vascular.
Embolización retrógrada (22, 23)	3.8-10%	Dolor debido a tromboflebitis, hematoma sangrante, infección, perforación venosa, hidrocele, complicación radiológica (por ejemplo, reacción a los medios de contraste), colocación errónea o migración de los muelles, hemorragia retroperitoneal, fibrosis, obstrucción ureteral.
Cirugía abierta		
Operación escrotal	–	Atrofia testicular, lesión arterial con riesgo de desvascularización y gangrena del testículo.
Abordaje inguinal (24)	13.3%	Posibilidad de pasar por alto una rama de la vena testicular.
Ligadura alta (25)	29%	Incidencia de hidrocele del 5 %-10 %.
Microquirúrgica (26, 27)	0.8-4%	Hidrocele postoperatorio, lesión arterial, hematoma escrotal.
Laparoscopia (28, 29)	3-7%	Lesión de la arteria testicular y los vasos linfáticos, lesión intestinal, vascular y neurológica, embolia pulmonar, peritonitis, hemorragia, dolor postoperatorio en el hombro derecho (debido al estiramiento del diafragma durante el neumoperitoneo), neumoescroto, infección de la herida.

6.6 Conclusiones

La información disponible actualmente respalda la hipótesis de que, en algunos varones, la presencia de varicocele se asocia a una lesión testicular progresiva a partir de la adolescencia y a una reducción consiguiente de la fertilidad.
Aunque el tratamiento del varicocele en los adolescentes puede ser eficaz, existe un riesgo considerable de sobretratamiento.
La reparación del varicocele puede ser eficaz en los varones que tienen un espermiograma anormal, un varicocele clínico o infertilidad inexplicada de otro modo. Se necesitan más estudios aleatorizados que confirmen que este subgrupo de parejas infértiles puede beneficiarse del tratamiento.

6.7 Recomendaciones

	GR
El tratamiento del varicocele se recomienda en los adolescentes con falta progresiva de desarrollo testicular documentada mediante exploraciones clínicas seriadas (9, 10).	B
No hay datos que indiquen un efecto beneficioso del tratamiento del varicocele en los varones infértiles con un espermiograma normal ni en aquellos con varicocele subclínico. En esta situación, no puede recomendarse el tratamiento del varicocele (15, 16, 17).	A
Las revisiones de ensayos clínicos aleatorizados han planteado dudas acerca de los efectos beneficiosos del tratamiento del varicocele en los varones infértiles. El varicocele no debe tratarse por infertilidad, a menos que se hayan explicado íntegramente a la pareja infértil las dudas sobre los efectos beneficiosos del tratamiento (13).	B

6.8 Bibliografía

1. Hudson RW, Perez Marrero RA, Crawford VA, McKay DE. Hormonal parameters in incidental varicoceles and those causing infertility. Fertil Steril 1986 May;45(5):692-700. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3084304
2. World Health Organization. WHO Manual for the Standardized Investigation, Diagnosis and Management of the Infertile Male. Cambridge: Cambridge University Press, 2000.
3. Dhabuwala CB, Hamid S, Moghissi KS. Clinical versus subclinical varicocele: improvement in fertility after varicocelectomy. Fertil Steril 1992 Apr;57(4):854-7. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1555699
4. Pfeiffer D, Berger J, Schoop C, Tauber R. A Doppler-based study on the prevalence of varicocele in German children and adolescents. Andrologia 2006 Feb;38(1):13-9. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16420237
5. Hargreave TB. Varicocele. In: Hargreave, TB (ed). Male Infertility. Berlin: Springer-Verlag, 1994.
6. Nieschlag E, Hertle L, Fischedick A, Behre HM. Treatment of varicocele: counselling as effective as occlusion of the vena spermatica. Hum Reprod 1995 Feb;10(2):347-53. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7769060
7. Peterson AC, Lance RS, Ruiz HE. Outcomes of varicocele ligation done for pain. J Urol 1998 May;159(5):1565-7. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9554356
8. [No authors listed.] The influence of varicocele on parameters of fertility in a large group of men presenting to infertility clinics. World Health Organization. Fertil Steril 1992 Jun;57(6):1289-93. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1601152
9. Laven JS, Haans LC, Mali WP, te Velde ER, Wensing CJ, Eimers JM. Effects of varicocele treatment in adolescents: a randomized study. Fertil Steril 1992 Oct;58(4):756-62. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1426322
10. Paduch DA, Niedzielski J. Repair versus observation in adolescent varicocele: a prospective study. J Urol 1997 Sep;158(3 Pt 2):1128-32. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9258155
11. Butler GE, Ratcliffe SG. Serono symposia reviews. Serono Symposia Reviews 1984 (Suppl 1):244.
12. Argawal A, Deepinder F, Cocuzza M, Argawal R, Short RA, Sabanegh E, Marmar JL. Efficacy of varicocelectomy in improving semen parqameters: new meta-analytical approach. Urology 2007; 70:532-8. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17905111
13. Evers JL and CollinsaJA. Surgery or embolisation for varicocele in subfertile men. Cochrane Database Syst Rev 2004:3:CD000479. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15266431
14. Ficarra V, Cerruto MA, Liguori G, Mazzoni G, Minucci S, Tracia A, Gentile V. Treatment of varicocele in subfertile men: The Cochrane review - a contrary opinion. Eur Urol 2006 Feb;49(2):258-63. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16426727
15. Grasso M, Lania M, Castelli M, Galli L, Franzoso F, Rigatti P. Lowgrade left varicocele in patients over 30 years old: the effect of spermatic vein ligation on fertility. BJU Int 2000 Feb;85(3):305-7.

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10671887
16. Unal D, Yeni E, Verit A, Karatas OF. Clomiphene citrate versus varicocelectomy in treatment of subclinical varicocele: a prospective randomized study. Int J Urol 2001 May;8(5):227-30.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11328423
17. Yamamoto M, Hibi H, Hirata Y, Miyake K, Ishigaki T. Effect of varicocelectomy on sperm parameters and pregnancy rates in patients with subclinical varicocele: a randomized prospective controlled study. J Urol 1996 May;155(5):1636-8.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8627841
18. Nilsson S, Edvinsson A, Nilsson B. Improvement of semen and pregnancy rate after ligation and division of the internal spermatic vein: fact or fiction? Br J Urol 1979 Dec;51(6):591-6.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/534846
19. Breznik R, Vlaisavljevic V, Borko E. Treatment of varicocele and male fertility. Arch Androl 1993 May-Jun;30(3):157-60.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8498867
20. Tauber, R. and Johnsen, N. Antegrade scrotal sclerotherapy for the treatment of varicocele: technique and late results. J Urol 1994 Feb;151(2):386-90.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8283530
21. Sigmund G, Bahren W, Gall H, Lenz M, Thon W. Idiopathic varicoceles: feasibility of percutaneous sclerotherapy. Radiology 1987 Jul;164(1):161-8.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3588899
22. Seyferth W, Jecht E, Zeitler E. Percutaneous sclerotherapy of varicocele. Radiology 1981 May;139(2):335-40.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7220877
23. Lenk S, Fahlenkamp D, Gliech V, Lindeke A. Comparison of different methods of treating varicocele. J Androl 1994 Nov-Dec;15(Suppl):34S-37S.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7721674
24. Ivanissevich O. Left varicocele due to reflux; experience with 4,470 operative cases in forty-two years. J Int Coll Surg 1960 34:742-755.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/13718224
25. Palomo A.Radical cure of varicocele by a new technique; preliminary report. J Urol 1949 61:604-607.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18114752
26. Goldstein M, Gilbert BR, Dicker AP, Dwosh J, Gnecco C. Microsurgical inguinal varicocelectomy with delivery of the testis: an artery and lymphatic sparing technique. J Urol 1992 Dec;148(6):1808-11.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1433614
27. Jungwirth A, Gogus C, Hauser G, Gomahr A, Schmeller N, Aulitzky W and Frick J. Clinical outcome of microsurgical subinguinal varicocelectomy in infertile men. Andrologia 2001 Mar;33(2):71-4.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11350369
28. Miersch WD, Schoeneich G, Winter P, Buszello H. Laparoscopic varicocelectomy: indication, technique and surgical results. Br J Urol 1995 Nov;76(5):636-8.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8535687
29. Tan SM, Ng FC, Ravintharan T, Lim PH, Chng HC. Laparoscopic varicocelectomy: technique and results. Br J Urol 1995 Apr;75(4):523-8.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7788264

7. HIPOGONADISMO

7.1 Introducción

El hipogonadismo se caracteriza por una disfunción testicular que puede afectar a la espermatogenia, la síntesis de testosterona o ambas. Los síntomas del hipogonadismo dependen del grado de carencia de andrógenos y de si la enfermedad aparece antes o después del desarrollo puberal de los caracteres sexuales secundarios.

En la tabla 10 se recogen los síntomas y signos del hipoandrogenismo que debuta antes y después de la pubertad.

Tabla 10: Síntomas y signos del hipogonadismo que debuta antes y después de la finalización de la pubertad*.

Órgano/función afectada	Antes de finalizar la pubertad	Después de finalizar la pubertad
Laringe	Ausencia de cambios en la voz	Ausencia de cambios en la voz
Pelo	Línea horizontal de nacimiento del vello púbico Línea recta de nacimiento del cabello frontal Disminución del crecimiento de la barba	Disminución del vello corporal secundario
Piel	Ausencia de producción de sebo Ausencia de acné Palidez Arrugas cutáneas	Disminución de la producción de sebo Ausencia de acné Palidez Arrugas cutáneas
Huesos	Talla alta eunucoide Osteoporosis	Osteoporosis
Médula ósea	Anemia leve	Anemia leve
Músculos	Subdesarrollados	Hipotrofia
Próstata	Subdesarrollada	Hipotrofia
Pene	Infantil	Ausencia de cambios en el tamaño
Testículos	Posible criptorquidia Volumen pequeño	Disminución del volumen testicular
Espermatogenia	No iniciada	Involucionada
Libido y potencia	No desarrolladas	Pérdida

**Modificado de Nieschlag y cols. (1998) (1).*

Los mecanismos etiológicos y patogénicos del hipogonadismo masculino pueden dividirse en tres categorías principales:

1. Hipogonadismo (hipergonadotrópico) primario debido a insuficiencia testicular.
2. Hipogonadismo (hipogonadotrópico) secundario causado por una secreción insuficiente de gonadoliberina (GnRH) o gonadotropinas (FSH, LH).
3. Insensibilidad a andrógenos (resistencia de los órganos efectores).

En la tabla 11 se recogen los trastornos más frecuentes dentro de estas tres categorías.

Tabla 11: Trastornos que cursan con hipogonadismo masculino*.

Hipogonadismo (hipergonadotrópico) primario (insuficiencia testicular)*
• Anorquia • Criptorquidia • Síndrome de Klinefelter • Microdeleciones en el cromosoma Y • Anomalías cromosómicas numéricas y estructurales • Traumatismo, torsión testicular, orquitis • Yatrógeno (cirugía, medicamentos, irradiación, citostáticos) • Factores exógenos (toxinas, calor, riesgos laborales) • Enfermedades sistémicas (cirrosis hepática, insuficiencia renal) • Tumor testicular • Varicocele • Idiopático
Hipogonadismo (hipogonadotrópico) secundario (insuficiencia testicular secundaria)
• Congénito: Hipogonadismo hipogonadotrópico idiopático ◦ normósmico ◦ hipo/anósmico (síndrome de Kallmann) • Adquirido: Tumores de las regiones siguientes: ◦ diencéfalo (craneofaringiomas, meningiomas) ◦ hipotálamo o hipófisis • Silla turca vacía • Enfermedades granulomatosas • Fracturas de la base del cráneo • Lesiones isquémicas o hemorrágicas en la región del hipotálamo • Hiperprolactinemia • Medicamentos/esteroides anabolizantes, radioterapia
Resistencia de los órganos efectores a los andrógenos
• Feminización testicular • Síndrome de Reifenstein

*Véase el capítulo 4, Trastornos genéticos en la infertilidad.

7.2 Hipogonadismo hipogonadotrópico: etiología, diagnóstico y tratamiento

El hipogonadismo hipogonadotropo idiopático (HHI) se caracteriza por concentraciones bajas de gonadotropinas y esteroides sexuales en ausencia de anomalías anatómicas o funcionales del eje hipotálamo-hipófiso-gonadal (2). El HHI puede ser un trastorno aislado o asociarse a anosmia/hiposmia (síndrome de Kallman). A nivel hipotalámico o hipofisario pueden actuar factores genéticos que producen un déficit de gonadotropinas. Aproximadamente en el 30 % de los casos congénitos se identifican mutaciones en genes candidatos (ligados al cromosoma X o autosómicos) (2), los cuales deben evaluarse sistemáticamente antes de la inducción del embarazo (3).

El hipogonadismo hipogonadotrópico adquirido puede ser consecuencia de algunos medicamentos, hormonas, esteroides anabolizantes y tumores. Cuando se sospeche un tumor, ha de solicitarse un estudio de imagen (TC o RM) de la región de la silla turca y un estudio endocrino completo.

Resulta fácil determinar el fallo de la regulación hormonal (4). La deficiencia endocrina provoca una falta de espermatogenia y secreción de testosterona como consecuencia de una disminución de la

secreción de lutropina (LH) y FSH. Tras descartar formas secundarias (medicamentos, hormonas, tumores), el tratamiento de elección depende de si el objetivo es conseguir concentraciones normales de andrógenos o la fertilidad.

Unas concentraciones normales de andrógenos con aparición posterior de los caracteres sexuales secundarios (en los casos de inicio del hipogonadismo antes de la pubertad) y una situación de eugonadismo pueden lograrse con la restitución aislada de andrógenos. Sin embargo, la estimulación de la producción de espermatozoides requiere un tratamiento con gonadotropina coriónica humana (hCG) combinada con FSH recombinante. En los raros casos de 'eunucos fértiles' que tienen una producción suficiente de FSH, pero no de LH, el tratamiento con hCG en monoterapia puede ser suficiente para estimular la producción de espermatozoides y lograr unas concentraciones normales de testosterona (5).

Cuando el HH es de origen hipotalámico, una alternativa al tratamiento con hCG es el tratamiento pulsátil con GnRH (6). En los pacientes que presentan hipogonadismo antes de la pubertad y que no han recibido gonadotropinas ni GnRH pueden necesitarse 1-2 años de tratamiento para lograr que se produzcan espermatozoides. Una vez que se ha conseguido el embarazo, los pacientes pueden volver a la restitución de la testosterona.

7.3 Hipogonadismo hipergonadotrópico: etiología, diagnóstico y tratamiento

Muchos trastornos se asocian a varones con HH; se enumeran en la tabla 11 y se exponen parcialmente en el capítulo 4, Trastornos genéticos en la infertilidad. La mayoría de las enfermedades citadas afectan exclusivamente a la función reproductora testicular y, en consecuencia, tan sólo la FSH se encuentra elevada. Sin embargo, se ha comunicado que los varones con problemas de infertilidad corren un mayor riesgo de presentar alteraciones de la función de las células de Leydig

(7) y en los varones con síndrome de Klinefelter se observan a menudo valores altos de LH y la aparición de hipoandrogenismo con el envejecimiento (8). Se ha observado un descenso de las concentraciones sanguíneas de testosterona tras una biopsia testicular amplia en el contexto de ETE/IICE, lo que plantea preguntas acerca de la necesidad de un seguimiento endocrino a largo plazo de estos pacientes (9).

Después del tratamiento con análogos de la GnRH o castración quirúrgica por un cáncer de próstata aparece un hipogonadismo que afecta a las funciones reproductora y endocrina de los testículos (10).

El diagnóstico analítico del hipogonadismo hipergonadotrópico se basa en una FSH elevada, una testosterona sérica reducida y una concentración alta de LH (3). Las cifras de testosterona han de evaluarse teniendo en cuenta la concentración sérica de globulina transportadora de hormonas sexuales (SHBG). A partir de las concentraciones de testosterona total y SHBG puede calcularse la testosterona libre y biodisponible (http://www.issam.ch/freetesto.htm). Debido a la variación diurna, las muestras de sangre para análisis de testosterona deben obtenerse antes de las 10 de la mañana. Las recomendaciones existentes acerca de la restitución androgénica se fundamentan principalmente en las concentraciones de testosterona total. En general, se acepta que una cifra de testosterona total por encima de 12 nmol/l (350 ng/dl) no requiere restitución. Asimismo, a tenor de los datos obtenidos en varones más jóvenes, se admite que los pacientes con una concentración sérica de testosterona total inferior a 8 nmol/l (230 ng/dl) se beneficiarán normalmente del tratamiento con testosterona. Cuando la concentración sérica de testosterona total oscila entre 8 y 12 nmol/l, la administración de suplementos de testosterona se basa en la aparición de síntomas. En los varones obesos, la determinación de la testosterona total junto con la SHBG para calcular la testosterona libre o la determinación de la testosterona libre mediante diálisis de equilibrio puede resultar útil (11) para tomar decisiones. Se dispone de preparados inyectables, orales y transdérmicos de testosterona para uso clínico (3). El mejor preparado es el que mantiene la concentración sérica de testosterona lo más cerca posible de las cifras fisiológicas (11-13).

7.4 Conclusiones

En general, se acepta que los pacientes con hipogonadismo primario o secundario asociado a hipoandrogenismo deben recibir tratamiento de restitución de la testosterona.

7.5 Recomendación

	GR
En los varones con hipogonadismo hipogonadotrópico se dispone de farmacoterapia eficaz para conseguir la fertilidad (4).	A

7.6 Bibliografía

1. Andrology-Male Reproductive Health and Dysfunction. Nieschlag E, Behre HM (eds). Berlin: Springer Verlag, 1997.
2. Bianco SD, Kaiser UB. The genetic and molecular basis of idiopathic hypogonadotropic hypogonadism. Nat Rev Endocrinol 2009 Oct;5(10):569-76. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19707180
3. Krausz C, Genetic Aspects of Male Infertility, European Urological Review, 2009;3(2):93-96.
4. World Health Organization. WHO manual for the Standardized Investigation, Diagnosis and Management of the Infertile Male. Cambridge: Cambridge University Press, 2000.
5. Burris AS, Rodbard HW, Winters SJ, Sherins RJ. Gonadotropin therapy in men with isolated hypogonadotropic hypogonadism: the response to human chorionic gonadotropin is predicted by initial testicular size. J Clin Endocrinol Metab 1988 Jun;66(6):1144-51. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3372679
6. Schopohl J, Mehltretter G, von Zumbusch R, Eversmann T, von Werder K. Comparison of gonadotropin-releasing hormone and gonadotropin therapy in male patients with idiopathic hypothalamic hypogonadism. Fertil Steril 1991 Dec;56(6):1143-50. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1743335
7. Andersson AM, Jorgensen N, Frydelund-Larsen L, Rajpert-De Meyts E, Skakkebaek NE. Impaired Leydig cell function in infertile men: a study of 357 idiopathic infertile men and 318 proven fertile controls. J Clin Endocrinol Metab 2004 Jul;89(7):3161-7. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15240588
8. Lanfranco F, Kamischke A, Zitzmann M, Nieschlag E. Klinefelter's syndrome. Lancet 2004 Jul;364(9430):273-83. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15262106.
9. Manning M, Junemann KP, Alken P. Decrease in testosterone blood concentrations after testicular sperm extraction for intracytoplasmic sperm injection in azoospermic men. Lancet 1998 Jul;352(9121):37. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9800753
10. Daniell HW. Osteoporosis after orchiectomy for prostate cancer. J Urol 1997 Feb;157(2):439-44. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8996327
11. Finkelstein JS. Androgens and bone metabolism. In: Nieschlag E, Behre HM (eds). Testosterone: Action, Deficiency, Substitution. 2nd edn. Berlin: Springer-Verlag, 1998, pp. 187-207.
12. Nieschlag E, Swerdloff R, Behre HM, Gooren LJ, Kaufman JM, Legros JJ, Lunenfeld B, Morley JE, Schulman C, Wang C, Weidner W, Wu FC. Investigation, treatment and monitoring of late-onset hypogonadism in males: ISA, ISSAM, and EAU recommendations. Int J Androl 2005 Jun;28(3):125-7. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15910536
13. Nieschlag E, Wang C, Handelsman DJ, Swerdloff RS, Wu F, Einer-Jensen N, Waites G. Guidelines for the Use of Androgens in Men. Geneva: WHO, 1992.

8. CRIPTORQUIDIA

8.1 Introducción

La criptorquidia es la anomalía congénita más frecuente de los genitales masculinos y se encuentra en el 2 %-5 % de los niños recién nacidos, dependiendo de la edad gestacional (la frecuencia de criptorquidia es mayor en los prematuros) y la edad después del parto. A los 3 meses de edad, la incidencia de criptorquidia desciende espontáneamente hasta el 1 %-2 %. Aproximadamente el 20 % de los testículos criptorquídicos no son palpables y pueden estar localizados en la cavidad abdominal.

La etiología de la criptorquidia es multifactorial, de modo que podría intervenir una alteración de la regulación endocrina y varios defectos génicos. Para que se produzca un descenso normal de los testículos se necesita un eje hipotálamo-hipofisario-gonadal normal. Una alteración endocrina al comienzo del embarazo puede afectar al desarrollo gonadal y al descenso normal de los testículos; sin embargo, la mayoría de los niños con testículos criptorquídicos no presentan anomalías endocrinas después del parto. Se ha propuesto que la criptorquidia podría formar parte del denominado síndrome de disgenesia testicular (SDT), un trastorno del desarrollo de las gónadas, que es consecuencia de influencias ambientales o genéticas al principio del embarazo. El SDG incluye, aparte de criptorquidia, hipospadias, subfertilidad, mayor riesgo de neoplasias malignas y disfunción de las células de Leydig (1).

8.2 Incidencia de criptorquidia

La población de raza blanca tiene una incidencia de criptorquidia tres veces mayor que la afroamericana. Incluso entre las personas de raza blanca existen diferencias notables en el riesgo de padecer esta malformación; la criptorquidia es significativamente más frecuente en los recién nacidos daneses que en los finlandeses (2). Los prematuros presentan una incidencia mucho mayor de criptorquidia que los neonatos a término. En un estudio británico, la incidencia de criptorquidia en más de 3.000 niños con un peso > 2.500 g fue del 2,7 %, mientras que en niños prematuros con un peso < 2.500 g, la cifra correspondiente fue del 21 %. A los 3 meses de edad se produjo un descenso espontáneo en la mayoría de los niños y la incidencia de criptorquidia disminuyó al 0,9 % y 1,7 % en los grupos de > 2.500 y < 2.500 g, respectivamente (3).

8.3 Descenso testicular y criptorquidia

El proceso de descenso testicular cuenta con dos fases diferentes: transabdominal e inguinal. Durante el descenso transabdominal, el desarrollo del gubernáculo y el ligamento genitoinguinal desempeña una función importante. La hormona antimulleriana regula el descenso transabdominal de los testículos. La inducción del gubernáculo depende de la presencia de un gen Insl3 funcional en los ratones (4). Este gen se expresa en las células de Leydig y su deleción dirigida causa una criptorquidia bilateral con movimiento libre de testículos y conductos genitales (5). Los andrógenos desempeñan una función importante en las dos fases del descenso testicular y otras familias de genes (por ejemplo, los genes de homeosecuencia [HOX] y GREAT/RXFP2 [receptor acoplado a proteína G que influye en el descenso de los testículos]) son importantes para el desarrollo de los órganos genitales y podrían asociarse a criptorquidia (6, 7).

8.4 Control hormonal del descenso testicular

La criptorquidia puede deberse a dos factores hormonales: hipogonadismo e insensibilidad a los andrógenos. La incidencia cada vez mayor de anomalías reproductoras en los varones puede explicarse por una mayor exposición a los estrógenos durante la gestación (8). Algunos pesticidas y sustancias químicas sintéticas actúan como moduladores hormonales y a menudo poseen actividad estrogénica (xenoestrógenos) (9). Las propiedades estrogénicas y antiandrogénicas de estas sustancias químicas podrían causar hipospadias, criptorquidia, una reducción de la densidad de espermatozoides y un aumento de la incidencia de tumores testiculares en modelos animales a través de

mecanismos mediados por receptores o de efectos tóxicos directos asociados a una disfunción de células de Leydig (10).

8.5 Efectos fisiopatológicos en los testículos criptorquídicos

8.5.1 Degeneración de las células germinativas

La degeneración de las células germinativas en los testículos criptorquídicos resulta evidente tras el primer año de vida. Los cambios degenerativos varían en función de la posición del testículo (11). Durante el segundo año disminuye el número de células germinativas. En el 10 %-45 % de los pacientes afectados puede detectarse una desaparición completa de las mismas. Así pues, se recomienda un tratamiento precoz para conservar la espermatogenia, especialmente en los casos bilaterales. El tratamiento quirúrgico es el método más eficaz y fiable para llevar los testículos al escroto. La hormonoterapia con hCG se ha utilizado mucho en el pasado, pero actualmente se ha suprimido debido a un incremento de la apoptosis de células germinativas después del tratamiento (12).

8.5.2 Relación con la fertilidad

Los parámetros seminales se encuentran alterados con frecuencia en los varones con antecedentes de criptorquidia (13). El tratamiento quirúrgico durante el primer o el segundo año de vida podría tener un efecto positivo sobre la fertilidad posterior (14). Sin embargo, no existen pruebas definitivas del efecto protector de una orquidopexia precoz. En los varones con antecedentes de criptorquidia unilateral, la paternidad es casi igual (89,7 %) a la de los varones sin criptorquidia (93,7 %).

En los varones con criptorquidia unilateral, la paternidad es independiente de la edad en el momento de la orquidopexia, así como de la localización y el tamaño testicular preoperatorios (15). Sin embargo, los antecedentes de criptorquidia unilateral pueden conllevar una posible reducción de la fertilidad (es decir, se prolonga el tiempo para lograr el embarazo).

En el 31 % y 42 % de los varones con criptorquidia bilateral se detecta oligozoospermia y azoospermia, respectivamente. En caso de criptorquidia bilateral, la tasa de paternidad tan sólo es del 35 %-53 %. En caso de criptorquidia bilateral y azoospermia, una orquidopexia efectuada incluso en la edad adulta puede provocar la aparición de espermatozoides en el eyaculado (16).

8.5.3 Tumores de células germinativas

La criptorquidia es un factor de riesgo de cáncer de testículo y se asocia a microcalcificaciones testiculares y CIS de testículo. En el 5 %-10 % de los tumores testiculares hay antecedentes de criptorquidia (17). El riesgo de tumores de células germinativas es 3,6-7,4 veces mayor que en la población general y el 2 %-6 % de los varones con antecedentes de criptorquidia presentará un tumor testicular (17). Se ha comunicado que una orquidopexia practicada antes de la pubertad reduce el riesgo de cáncer de testículo (18). Sin embargo, este trabajo y otros similares están basados en datos retrospectivos y no se puede descartar la posibilidad de que los niños que se someten a una orquidopexia precoz y tardía representen grupos patogénicos diferentes de criptorquidia.

8.6 Tratamiento de la criptorquidia

8.6.1 Hormonoterapia

La gonadotropina coriónica humana (hCG) y la GnRH se han empleado mucho en el pasado para tratar la criptorquidia. Sin embargo, aunque el 15 %-20 % de los testículos retenidos desciende durante la hormonoterapia, una quinta parte de ellos reasciende posteriormente. Además, el tratamiento con hCG podría ser perjudicial para la espermatogenia en el futuro, debido a un aumento de la apoptosis de las células germinativas (12), motivo por el que ya no se recomienda la hormonoterapia.

8.6.2 Tratamiento quirúrgico

La tasa de éxito del tratamiento quirúrgico de los testículos criptorquídicos es del 70 %-90 % (19). Cuando el cordón espermático o los vasos espermáticos son demasiado cortos para permitir la movilización adecuada del testículo hacia el escroto, puede utilizarse una orquidopexia en fases (intervención de Fowler-Stephenson). Las técnicas aplicadas comprenden cirugía abierta, laparoscopia y microcirugía.

Todavía se sigue debatiendo la edad óptima para practicar la orquidopexia. En algunos estudios se ha señalado un efecto beneficioso del tratamiento precoz (durante los 2 primeros años de vida) en el contexto de la conservación futura de la fertilidad (20). Sin embargo, estos trabajos se basaron en datos obtenidos de forma retrospectiva. Por otro lado, un estudio aleatorizado reciente ha demostrado que el tratamiento quirúrgico a los 9 meses conllevó una 'actualización' parcial del crecimiento testicular hasta los 4 años de edad como mínimo, en comparación con la cirugía practicada a los 3 años. Esto indica claramente que la cirugía precoz tiene efectos beneficiosos sobre el crecimiento testicular. El volumen testicular es una medida indirecta aproximada de la actividad espermatógena, lo que ofrece esperanzas de que la orquidopexia realizada a esta edad pudiera mejorar la futura espermatogenia.

Una biopsia efectuada en el momento de la orquidopexia (véase la página 53) puede revelar un CIS, que puede extirparse, previniendo así el desarrollo de un tumor maligno. En cado de no haber sido corregido al llegar a la edad adulta, un testículo criptorquídico no debe extirparse porque sigue produciendo testosterona. Además, como se ha indicado anteriormente, la corrección de una criptorquidia bilateral, incluso en la edad adulta, puede originar producción de espermatozoides en varones con azoospermia previa (16).

Después de la orquidopexia, la lesión vascular es la complicación más grave y puede causar atrofia testicular en el 1 %-2 % de los casos. En testículos no palpables, la tasa de atrofia postoperatoria fue del 12 % en los casos en que los pedículos vasculares fueron suficientemente largos como para permitir la colocación escrotal. En casos de orquidopexia en fases se ha descrito hasta un 40 % de atrofia postoperatoria (19).

8.7 Conclusiones

La criptorquidia tiene un origen multifactorial y puede ser provocada por factores genéticos y trastornos endocrinos al principio del embarazo.
La criptorquidia suele asociarse a disgenesia testicular y es un factor de riesgo de infertilidad y tumores de células germinativas.
El hecho de si una intervención quirúrgica precoz puede evitar la pérdida de células germinativas sigue siendo objeto de debate, si bien, en un estudio aleatorizado, mejoró el crecimiento testicular en niños tratados a los 9 meses de edad en comparación con los de 3 años de edad en el momento de la orquidopexia.
La paternidad en los varones con criptorquidia unilateral es casi igual a la de los varones sin criptorquidia.
La criptorquidia bilateral reduce significativamente las probabilidades de paternidad.

8.8 Recomendaciones

	GR
La hormonoterapia de la criptorquidia debe suprimirse debido al riesgo de apoptosis de las células germinativas, con la consiguiente reducción de la producción de espermatozoides.	B
Una orquidopexia precoz (6-12 meses de edad) podría ser beneficiosa para el desarrollo testicular en la edad adulta.	B
Cuando unos testículos criptorquídicos se corrigen en la edad adulta, se recomienda practicar una biopsia testicular para detectar un CIS en el momento de la orquidopexia (17).	B

8.9 Bibliografía

1. Skakkebaek NS, Rajpert-De Meyts E, Main KM. Testicular dysgenesis syndrome: an increasingly common developmental disorder with environmental aspects. Hum Reprod 2001 May;16(5):972-78. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11331648
2. Boisen KA, Kaleva M, Main KM, Virtanen HE, Haavisto AM, Schmidt IM, Chellakooty M, Damgaard IN, Mau C, Reunanen M, Skakkebaek NE, Toppari J. Difference in prevalence of congenital cryptorchidism in infants between two Nordic countries. Lancet 2004 Apr;363(9417):1264-9. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15094270
3. Heyns CF, Hutson JM. Historical review of theories on testicular descent. J Urol 1995 Mar;153(3 Pt 1):754-67. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7861531
4. Scorer CG. The descent of the testis. Arch Dis Child 1964 Dec;39:605-9. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14230757
5. Nguyen MT, Showalter PR, Timmons CF, Nef S, Parada LF, Baker LA. Effects of orchiopexy on congenitally cryptorchid insulin-3 knockout mice. J Urol 2002 Oct;168(4 Pt 2):1779-83; discussion, 1783. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12352358
6. Lewis AG, Pecha BR, Smith EP, Gardner BJ, Hsieh-Li HM, Potter SS, Sheldon CA. Early orchidopexy restores fertility in Hoxa 11 gene knockout mouse. J Urol 2003 Jul;170:302-5. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12796710
7. Gorlov IP, Kamat A, Bogatcheva NV, Jones E, Lamb DJ, Truong A, Bishop CE, McElreavey K, Agoulnik AI. Mutations of the GREAT gene cause cryptorchidism. Hum Mol Genet 2002 Sep;11(19):2309-18. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12217959
8. Hadziselimovic F, Geneto R, Emmons LR. Elevated placental estradiol: a possible etiological factor of human cryptorchidism. J Urol 2000 Nov;164(5):1694-5. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11025750
9. Hosi S, Loff S, Witt K, Niessen K, Waag KL. Is there a correlation between organochlorine compounds and undescended testes? Eur J Pediatr Surg 2000 Oct;10(5):304-9. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11194541
10. Mahood IK, Scott HM, Brown R, Hallmark N, Walker M, Sharpe RM. In utero exposure to di(nbutyl) phthalate and testicular dysgenesis: comparison of fetal and adult end points and their dose sensitivity. Environ Health Perspect 2007 Dec;115 Suppl 1:55-61. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18174951
11. Garcia J, González N, Gómez ME, Plaza L, Sanchez J, Alba J. Clinical and anatomopathological study of 2000 cryptorchid testes. Br J Urol 1995(6) Jun;75:697-701. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7613821
12. Ritzén EM. Undescended testes: a consensus on management. Eur J Endocrinol 2008 Dec;159 Suppl 1:S87-90. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18728121
13. Yavetz H, Harash B, Paz G, Yogev L, Jaffa AJ, Lessing JB, Homonnai ZT. Cryptorchidism: incidence and sperm quality in infertile men. Andrologia 1992 Sep-Oct;24(5):293-97. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1356318
14. Wilkerson ML, Bartone FF, Fox L, Hadziselimovic F. Fertility potential: a comparison of intraabdominal and intracanalicular testes by age groups in children. Horm Res 2001;55(1):18-20. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11423737
15. Miller KD, Coughlin MT, Lee PA. Fertility after unilateral cryptorchidism: paternity, time to conception, pretreatment testicular location and size, hormone and sperm parameters. Horm Res 2001; 55(5): 249-53. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11740148
16. Giwercman A, Hansen LL, Skakkebaek NE. Initiation of sperm production after bilateral orchiopexy: clinical and biological implications. J Urol 2000 Apr;163(4):1255-6. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10737515
17. Giwercman A, Bruun E, Frimodt-Moller C, Skakkebaek NE. Prevalence of carcinoma in situ and other histopathological abnormalities in testes of men with a history of cryptorchidism. J Urol 1989 Oct;142(4):998-1001. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2571738
18. Pettersson A, Richiardi L, Nordenskjold A, Kaijser M, Akre O. Age at surgery for undescended testis and risk of testicular cancer. N Engl J Med 2007 May 3;356(18):1835-41.

19. Jones PF. Approaches to orchidopexy. Br J Urol 1995 Jun;75(6):693-6.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7613820
20. Hadziselimovic F, Hocht B, Herzog B, Buser MW. Infertility in cryptorchidism is linked to the stage of germ cell development at orchidopexy. Horm Res 2007;68(1):46-52.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17356291

9. INFERTILIDAD MASCULINA IDIOPÁTICA

9.1 Introducción

En al menos el 44 % de los varones infértiles no se encuentra una causa demostrable de infertilidad masculina, aparte de un síndrome OAT idiopático (1).

9.2 Tratamientos empíricos

En la infertilidad masculina idiopática se ha empleado una amplia gama de tratamientos farmacológicos empíricos; sin embargo, apenas existen datos científicos en respaldo de una estrategia empírica (2). Andrógenos, hCG/gonadotropina menopáusica humana, bromocriptina, alfabloqueantes, corticosteroides sistémicos y suplementos de magnesio no resultan eficaces en el tratamiento del síndrome OAT. La FSH (3) y los antiestrógenos en combinación con testosterona (4) podrían ser beneficiosos en determinados pacientes; no obstante, se precisa una evaluación más detallada de estos medicamentos en estudios multicéntricos (3, 4).

9.3 Recomendación

	GR
El tratamiento médico de la infertilidad masculina sólo se recomienda en caso de hipogonadismo hipogonadotrópico (1).	A

9.4 Bibliografía

1. Pierik FH, Van Ginneken AM, Dohle GR, Vreeburg JT, Weber RF. The advantages of standardized evaluation of male infertility. Int J Androl 2000 Dec;23(6):340-6.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11114979
2. Foresta C, Bettella A, Spolaore D, Merico M, Rossato M, Ferlin A. Suppression of the high endogenous levels of plasma FSH in infertile men are associated with improved Sertoli cell function as reflected by elevated levels of plasma inhibin B. Hum Reprod 2004 Jun;19(6):1431-7.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15117900
3. Paradisi R, Busacchi P, Seracchioli R, Porcu E, Venturoli S. Effects of high doses of recombinant human follicle-stimulating hormone in the treatment of male factor infertility: results of a pilot study. Fertil Steril 2006 Sep;86(3):728-31.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16782097
4. Adamopoulos DA, Pappa A, Billa E, Nicopoulou S, Koukkou E, Michopoulos J. Effectiveness of combined tamoxifen citrate and testosterone undecanoate treatment in men with idiopathic oligozoospermia. Fertil Steril 2003 Oct;80(4):914-20.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14556812

10. ANTICONCEPCIÓN MASCULINA

10.1 Introducción

'Contribución masculina a la anticoncepción' es una expresión más exacta que 'anticoncepción masculina', ya que los varones no conciben. El desarrollo de métodos anticonceptivos masculinos es importante porque hasta el 40 % de las mujeres tiene una necesidad insatisfecha de planificación familiar; aproximadamente 80 millones de mujeres tienen embarazos imprevistos o no deseados cada año (1).

Tres de los cuatro métodos de anticoncepción masculina se han empleado durante cientos de años (es decir, preservativos, abstinencia periódica y retirada). Las tasas habituales de fracaso en el primer año de los métodos masculinos tradicionales son altas (19 % para la retirada, 20 % para la abstinencia periódica y 3 %-14 % para los preservativos) en comparación con las tasas de fracaso del 0,1 %-3 % de los métodos femeninos reversibles modernos (2).

A fin de que los varones asuman una mayor responsabilidad en la planificación familiar, los métodos anticonceptivos masculinos deben ser aceptables, baratos, reversibles y eficaces.

La investigación está tratando de (3):

- evitar la producción de espermatozoides con andrógenos exógenos, progestágenos y GnRH (formulaciones en diversas combinaciones)
- interferir en la capacidad de los espermatozoides de madurar y fecundar, mediante el uso de un método epididimario dirigido a crear un ambiente hostil para los espermatozoides
- mejorar los métodos de barrera; por ejemplo, los varones con alergia al látex pueden utilizar preservativos de poliuretano, aunque conllevan mayores tasas de rotura (4)
- producir una vacuna anticonceptiva contra los espermatozoides (5)
- inhibir las interacciones espermatozoides-óvulo.

Estas técnicas siguen siendo experimentales. El método que está más cerca de encontrarse clínicamente disponible es la anticoncepción masculina hormonal, que se basa en la supresión de las gonadotropinas y en el uso de restitución de la testosterona para mantener la función sexual masculina y la mineralización ósea y evitar la atrofia muscular (6). Se han desarrollado y evaluado diversos regímenes anticonceptivos, tales como testosterona en monoterapia, combinaciones de andrógenos/progestágenos, testosterona con análogos de la GnRH y moduladores selectivos de los receptores de andrógenos y progestágenos. Hay diferencias raciales en la respuesta a los andrógenos en monoterapia. Sin embargo, una combinación de testosterona con un progestágeno ha provocado una supresión completa de la espermatogenia en todas las razas y proporciona una eficacia anticonceptiva equivalente a la de métodos hormonales femeninos (7). Se están llevando a cabo ensayos clínicos en fase III de formulaciones de liberación retardada de combinaciones de andrógenos/progestágenos.

10.2 Vasectomía

La vasectomía es un método eficaz de esterilización quirúrgica masculina permanente (8). Antes de la vasectomía, la pareja debe recibir información exacta sobre sus riesgos y beneficios. Una encuesta telefónica australiana reveló que el 9,2 % de los encuestados reconoció lamentarse de haberse sometido a una vasectomía (9).

10.2.1 Técnicas quirúrgicas

Existen diversas técnicas disponibles para la vasectomía. El abordaje menos invasor es la vasectomía sin bisturí (10), que se asocia a una tasa baja de complicaciones (11). La técnica de oclusión más eficaz es la cauterización de la luz de los conductos deferentes con interposición de fascia (12-14). La mayoría de las técnicas pueden llevarse a cabo de forma segura bajo anestesia local en régimen ambulatorio.

10.2.2 Complicaciones

La vasectomía no altera significativamente la espermatogenia ni la función de las células de Leydig. El volumen de eyaculado permanece invariable. No se ha comprobado la existencia de posibles efectos sistémicos de la vasectomía, como aterosclerosis, y no hay datos de un incremento significativo de enfermedades sistémicas después de la vasectomía. En los varones sometidos a una vasectomía no se ha detectado un aumento de la incidencia de cáncer de próstata (17).

Entre las complicaciones locales agudas asociadas a la vasectomía figuran hematoma, infección de la herida y epididimitis hasta en el 5 % de los casos (15). Las posibles complicaciones a largo plazo (por ejemplo, dolor testicular crónico) (16) deben comentarse con el paciente antes de la intervención. La lesión del epidídimo es frecuente y se asocia a la aparición posterior de un granuloma espermático y a una obstrucción epididimaria secundaria cronodependiente, lo que limita la corrección de la vasectomía.

10.2.3 Fracaso de la vasectomía

Cuando se aplica una técnica de oclusión eficaz, el riesgo de recanalización después de la vasectomía debería ser < 1 % (12). Sin embargo, ha de informarse preoperatoriamente a los pacientes de que, aunque rara, cabe la posibilidad de que se produzca una recanalización a largo plazo (19). Tres meses después de la vasectomía no deberían detectarse espermatozoides móviles. La motilidad persistente es un signo de fracaso de la vasectomía y será necesario repetir la intervención. Una 'eliminación especial' con < 10.000 espermatozoides inmóviles/ml sigue siendo objeto de discusión (18).

10.2.4 Asesoramiento

El asesoramiento relativo a la vasectomía debe abordar los aspectos siguientes:

- La vasectomía debe considerarse irreversible.
- La vasectomía se acompaña de una tasa baja de complicaciones; sin embargo, dado que se trata de una operación programada, han de explicarse incluso los riesgos pequeños, ya que los varones (y sus parejas) quizá deseen tenerlos en cuenta antes de otorgar su consentimiento.
- La vasectomía puede fracasar, aunque la tasa de fracasos es baja.
- Ha de aconsejarse a las parejas que continúen con otros métodos anticonceptivos eficaces hasta que se confirme la eliminación de los espermatozoides.
- Todos los datos disponibles indican que la vasectomía no entraña efectos secundarios graves a largo plazo (15).
- La vascetomía consistente en interposición de fascia con cauterización parece la técnica más eficaz (12-14).

10.3 Corrección de la vasectomía

Se ha publicado una amplia diversidad de tasas de éxito quirúrgico de la corrección de la vasectomía (hasta del 90 %), dependiendo del tiempo transcurrido entre la vasectomía y la refecundación, el tipo de vasectomía (por ejemplo, con extremo abierto o sellada), el tipo de corrección (vasovasostomía o vasoepididimostomía) y si la corrección fue uni o bilateral. Sin embargo, no se han realizado ensayos aleatorizados y controlados en los que se hayan comparado macrocirugía (lazadas) y microcirugía. Han de emplearse técnicas de microcirugía con ayuda de una lupa y materiales de sutura más pequeños (20).

10.3.1 Período de tiempo transcurrido desde la vasectomía

Los resultados de la vasovasostomía han deparado unas tasas de permeabilidad de hasta el 90 %. Cuanto mayor sea el intervalo entre la vasectomía y la corrección, menor será la tasa de embarazos. En un estudio de 1.469 varones sometidos a una corrección microquirúrgica de la vasectomía, las tasas de permeabilidad y embarazos fueron del 97 % y 76 %, respectivamente, para un intervalo

de hasta 3 años después de la vasectomía, del 88 % y 53 % para 3-8 años, del 79 % y 44 % para 9-14 años y del 71 % y 30 % para ≥ 15 años (21).

10.3.2 Epididimovasostomía

Las probabilidades de obstrucción epididimaria secundaria después de la vasectomía aumentan con el tiempo. Cuando se produce una obstrucción epididimaria secundaria, se requiere una epididimovasostomía para corregir la vasectomía (véase el capítulo 5, Azoospermia obstructiva).

10.3.3 Corrección microquirúrgica de la vasectomía frente a recogida epididimaria o testicular de espermatozoides e IICE

Los cálculos del coste por parto para la corrección de la vasectomía frente a la recogida de espermatozoides/IICE bajo una amplia variedad de supuestos iniciales indican claramente que la corrección de la vasectomía se asocia a un coste considerablemente menor por parto y a unas mayores tasas de partos (22, 23). La recogida de espermatozoides e IICE debe deparar una tasa de embarazos por ciclo del 81 % para lograr unos costes equivalentes a los de la corrección de la vasectomía.

10.4 Conclusiones

La técnica más rentable de tratamiento de la infertilidad posvasectomía es la corrección microquirúrgica. Este procedimiento también se acompaña de las mayores posibilidades de embarazo.
El embarazo sigue siendo posible tras una corrección satisfactoria de la vasectomía.
AMEE/ETE e IICE deben reservarse para cuando fracasa la cirugía de corrección de la vasectomía.
Todos los datos disponibles indican que la vasectomía no entraña efectos secundarios graves a largo plazo (15).
La interposición de fascia con cauterización parece la técnica de vasectomía más eficaz (12-14).

10.5 Recomendaciones

	GCC	GR
Los pacientes que consultan en relación con la vasectomía deben recibir información sobre el método quirúrgico, el riesgo de fracaso, la irreversibilidad, la necesidad de anticoncepción posterior a la intervención hasta la eliminación de los espermatozoides y el riesgo de complicaciones.		C
Los métodos anticonceptivos masculinos distintos de la vasectomía se acompañan de una tasa elevada de fracasos o siguen siendo experimentales (por ejemplo, métodos hormonales).		B
La corrección microquirúrgica de la vasectomía es un método de bajo riesgo y eficaz (además de rentable) de recuperar la fertilidad.		B
En las parejas que desean quedarse embarazadas, la aspiración de espermatozoides junto con IICE constituye una opción de segunda línea en casos seleccionados y en aquellas con fracaso de una vasovasostomía.		B

10.6 Bibliografía

1. Reproductive Health Strategy. Reproductive Health Research World Health Organisation, Geneva. Adopted at the 57th World Health Assembly, 2004.
   http://www.who.int/reproductive-health/publications/strategy.pdf
2. Handelsman D, Waites G. Tradional methods. In: Schill W, Comhaire F, Hargreave T (eds). Andrology for the Clinician. Berlin: Springer Verlag, 2006, pp. 122-4.

3. Griffin D, Ringheim K. Male hormonal contraception. What prospects exist and how acceptable are they? Plan Parent Chall 1996;2:20-4.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12291936
4. Gallo MF, Grimes DA, Lopez LM, Schulz KF. Non-latex versus latex male condoms for contraception. Cochrane Database Syst Rev (2006) Jan 25(1):CD003550.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16437459
5. Naz RK. Antisperm immunity for contraception. J Androl 2006 Mar-Apr;27(2):153-9.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16474022
6. Matthiesson KL, McLachlan RI. Male hormonal contraception: concept proven, product in sight? Hum Reprod Update 2006 Jul-Aug;12(4):463-82.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16597629
7. Handelsman DJ, Waites GMH. Hormonal male contraception. In: Schill W, Comhaire F, Hargreave T (eds). Andrology for the Clinician. Berlin: Springer Verlag, 2006, pp. 520-4.
8. Schwingl PJ, Guess HA. Safety and effectiveness of vasectomy. Fertil Steril 2000 May;73)5):923-36.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10785217
9. Holden CA, McLachlan RI, Cumming R, Wittert G, Handelsman DJ, de Kretser DM, Pitts M. Sexual activity, fertility and contraceptive use in middle-aged and older men: Men in Australia, Telephone Survey (MATeS). Hum Reprod 2005 Dec: 20(12):3429-34.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16172145
10. Li SQ, Goldstein M, Zhu J, Huber D. The no-scalpel vasectomy. J Urol 1991 Feb;145(2):341-4.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1988727
11. Nirapathpongporn A, Huber D, Krieger N. No-scalpel vasectomy at the King's birthday vasectomy festival. Lancet 1990 Apr;335(8694):894-5.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1969992
12. Sokal, D, Irsula, B, Hays M, Chen-Mok M, Barone MA: Investigator Study Group. Vasectomy by ligation and excision, with or without fascial interposition: a randomized controlled trial. BMC Med 2004 Mar;2:6.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15056388
13. Barone MA, Irsula B, Chen-Mok M, Sokal DC: Investigator Study Group. Effectiveness of vasectomy using cautery. BMC Urol 2004 Jul;19;4:10.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15260885
14. Sokal DC, Irsula B, Chen-Mok M, Labrecque M, Barone MA. A comparison of vas occlusion techniques: cautery more effective than ligation and excision with fascial interposition. BMC Urol 2004 Oct;4(1):12.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15509302
15. Schwingl PJ, Guess HA. Safety and effectiveness of vasectomy. Fertil Steril 2000 May;73(5):923-36.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10785217
16. Christiansen CG, Sandlow JI. Testicular pain following vasectomy: a review of postvasectomy pain syndrome. J Androl 2003 May-Jun;24(3):293-8.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12721203
17. Bernal-Delgado E, Latour-Perez J, Pradas-Arnal F, Gomez-Lopez LI. The association between vasectomy and prostate cancer: a systematic review of the literature. Fertil Steril 1998 Aug;70(2): 191-200.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9696205
18. Davies AH, Sharp RJ, Cranston D, Mitchell RG. The long-term outcome following 'special clearance' after vasectomy. Br J Urol 1990 Aug;66(2):211-2.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2390708
19. Verhulst APM, Hoekstra JW. Paternity after bilateral vasectomy. BJU Int 1999 Feb;83:280-2.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10233494
20. Schroeder-Printzen I, Diemer T, Weidner W. Vasovasostomy. Urol Int 2003;70(2):101-7.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12592037
21. Belker AM, Thomas AJ Jr, Fuchs EF, Konnak JW, Sharlip ID. Results of 1,469 microsurgical vasectomy reversals by the Vasovasostomy Study Group. J Urol 1991 Mar;145(3):505-11.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1997700
22. Pavlovich CP, Schlegel PN. Fertility options after vasectomy: a cost-effectiveness analysis. Fertil Steril 1997 Jan;67(1):133-41.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8986698

23. Heidenreich A, Altmann P, Engelmann UH. Microsurgical vasovasostomy versus microsurgical epididymal sperm aspiration/testicular extraction of sperm combined with intracytoplasmic sperm injection. A cost-benefit analysis. Eur Urol 2000 May;37(5):609-14.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10765102

11. INFECCIONES DE LAS GLÁNDULAS ACCESORIAS MASCULINAS

11.1 Introducción

Las infecciones del aparato genitourinario masculino son causas potencialmente curables de infertilidad masculina (1-3). La OMS considera que la uretritis, la prostatitis, la orquitis y la epididimitis son infecciones de las glándulas accesorias masculinas (IGAM) (2). Sin embargo, no existen datos concretos que confirmen que estas enfermedades tengan una influencia negativa en la calidad del semen y la fertilidad masculina en general.

11.2 Uretritis

La uretritis infecciosa, contraída por vía sexual, puede estar causada por diversos patógenos, con mayor frecuencia *Chlamydia trachomatis, Ureaplasma urealyticum* y *Neisseria gonorrhoea* (4). Las causas no infecciosas de uretritis comprenden irritaciones como consecuencia de reacciones alérgicas, traumatismos y manipulaciones. Secreción por la uretra y problemas de evacuación de la vejiga son los síntomas predominantes de la uretritis aguda.

11.2.1 Diagnóstico y tratamiento

El diagnóstico se basa en el análisis de frotis uretrales y de orina de la primera micción (VB1). La presencia de más de 4 granulocitos por campo microscópico de alto aumento (x 1.000) en un frotis uretral, o de 15 granulocitos por campo microscópico (x 400) en la extensión del sedimento de 3 ml de VB1, es patognomónica (4). En la uretritis, definida por secreción inflamatoria, no es posible realizar un espermiograma para identificar trastornos de la fertilidad masculina porque la porción anterior de la uretra está repleta de material infeccioso e inflamatorio que dificulta la realización de un análisis útil (5).

Los efectos de la uretritis sobre la calidad del semen y la fertilidad no se han comprobado porque el eyaculado está contaminado por material inflamatorio procedente de la uretra.

La influencia negativa de los microorganismos de transmisión sexual sobre la función de los espermatozoides sigue siendo objeto de debate (1, 6, 7). La fertilidad masculina puede verse alterada por estenosis uretrales, trastornos de la eyaculación (2) o desarrollo de obstrucción (8). La obstrucción puede surgir en forma de una estenosis de la uretra normal o una lesión de la porción posterior en la zona del *veru montanum*; ambas pueden provocar trastornos de la eyaculación y una obstrucción central de las vías seminales (2).

Los *Centers for Disease Control and Prevention* de Atlanta (GA, EE.UU.) han publicado unas guías clínicas para normalizar el tratamiento de las enfermedades de transmisión sexual (9). La etiología de la uretritis aguda suele ser desconocida en el momento del diagnóstico, por lo que se recomienda un tratamiento empírico dirigido contra los patógenos potenciales. Se administra una monodosis de una fluoroquinolona, seguido de un régimen de dos semanas de doxiciclina. El tratamiento resulta eficaz en caso de infecciones gonocócicas y por clamidias/ureaplasmas (coexistentes).

11.3 Prostatitis

La prostatitis es el diagnóstico urológico más frecuente en los varones < 50 años de edad (10). Tradicionalmente, la prostatitis se ha clasificado en cuatro entidades clínicas:

- Prostatitis bacteriana aguda (PBA) y absceso prostático como secuela o complicación de una PBA.

- Prostatitis bacteriana crónica (PBC).
- Prostatitis no bacteriana o abacteriana (PNB).
- Prostatodinia.

A fin de mejorar la definición y el conocimiento de la prostatitis, los *National Institutes of Health* (NIH) y el *National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases* (NIDDK), Washington, D.C., EE.UU., han propuesto un sistema de clasificación (10) (tabla 12).

Tabla 12: Clasificación del síndrome de prostatitis según los NIH/NIDDK*.

Categoría NIH nueva	Entidad clínica	Descripción
I	PBA	Infección aguda de la próstata
II	PBC	Infección recurrente de la próstata
III	Prostatitis abacteriana crónica/SDPC	Ausencia de infecciones demostrables
IIIA	SDPC inflamatorio	Leucocitos en el semen, las secreciones prostáticas exprimidas o la orina obtenida después de un masaje prostático
IIIB	SDPC no inflamatorio	Ausencia de leucocitos en el semen, las secreciones prostáticas exprimidas o la orina obtenida después de un masaje prostático
IV	Prostatitis inflamatoria asintomática	Ausencia de síntomas subjetivos. Inflamación detectada mediante biopsia de próstata o por la presencia de leucocitos en las secreciones prostáticas exprimidas o el semen durante la evaluación de otros trastornos

**Adaptado de Wagenlehner y cols. (10).*

PBA = prostatitis bacteriana aguda; PBC = prostatitis bacteriana crónica; SDPC = síndrome de dolor pélvico crónico.

11.3.1 Microbiología

La PBA (NIH I), la PBC (NIH II) y, de forma más significativa, los abscesos prostáticos son enfermedades clínicamente importantes aunque infrecuentes. Las causas más habituales de prostatitis bacteriana son las bacterias gramnegativas, principalmente cepas de *Escherichia coli* (11). La función de las bacterias grampositivas en la prostatitis bacteriana es controvertida. Aunque los enterococos pueden causar prostatitis bacteriana e infecciones urinarias (IU) recurrentes asociadas, la importancia de otras bacterias grampositivas en la prostatitis crónica es dudosa (11), al igual que la de *C. trachomatis* y *Mycoplasma,* en particular *U. urealyticum* (11-15). Es posible que desde un punto de vista etiológico intervengan bacterias ocultas en los pacientes con prostatitis crónica idiopática después de descartar una infección bacteriana habitual (16). La detección de bacterias por medio de técnicas moleculares no se ha evaluado definitivamente.

11.3.2 Diagnóstico

Los síntomas han de evaluarse mediante puntuaciones normalizadas, especialmente la puntuación de síntomas NIH (17). Otros procedimientos de investigación son el diagnóstico de laboratorio de la PBC mediante la prueba de las cuatro muestras para localización bacteriana (10, 11), que mide cultivos bacterianos cuantitativos secuenciales de la uretra, orina vesical y secreciones prostáticas, tanto

en secreción prostática exprimida (SPE) como en orina obtenida después de un masaje prostático (12).

Técnicas simplificadas comparan los recuentos bacterianos y de leucocitos en orina obtenida antes y después de un masaje prostático (18). Ha de integrarse el estudio de la evacuación de la vejiga y el análisis por imagen de la próstata.

La clave para el diagnóstico es la demostración de leucocitos en SPE, orina obtenida después de un masaje prostático o eyaculado para distinguir entre SDPC inflamatorio y no inflamatorio.

11.3.3 Análisis del eyaculado

Un análisis del eyaculado (véase el capítulo 2, Pruebas complementarias) aclara si la próstata se encuentra afectada como parte de una IGAM generalizada y aporta información sobre la calidad del semen. Además, el análisis de leucocitos permite diferenciar entre SDPC inflamatorio y no inflamatorio (NIH IIa frente a NIH IIIb).

11.3.4 Resultados microbiológicos

Tras descartar una uretritis e infección vesical, la presencia de $\geq 10^6$ leucocitos positivos para peroxidasa por mililitro de eyaculado es indicativa de un proceso inflamatorio. En estos casos, ha de obtenerse un cultivo para los patógenos urinarios habituales, en especial, bacterias gramnegativas.

Una concentración $\geq 10^3$ UFC de patógenos urinarios/ml en el eyaculado es indicativa de una bacteriospermia significativa. En el aparato genital de varones atendidos en consultas de infertilidad se identifican varios microorganismos, con más de una cepa bacteriana en la mayoría de los casos (1). El momento de obtención de las muestras puede influir en la tasa positiva de microorganismos en el semen y en la frecuencia de aislamiento de distintas cepas (19). Todavía no se ha establecido la prueba diagnóstica ideal para *C. trachomatis* en el semen (14). En contraste con los resultados serológicos en las mujeres, los análisis de anticuerpos contra *C. trachomatis* en el plasma seminal no son indicativos si no se emplean métodos con especificidad de tipo (14).

U. urealyticum sólo es patógeno en concentraciones altas ($\geq 10^3$ UFC/ml de eyaculado). En no más del 10 % de las muestras analizadas para ureaplasma se supera esta concentración (20). La colonización normal de la uretra dificulta la aclaración de infecciones genitourinarias por micoplasmas, con el uso de muestras tales como el eyaculado (15).

11.3.5 Leucocitos

La importancia clínica de una concentración aumentada de leucocitos en el eyaculado es controvertida (21). Tan sólo un incremento del número de leucocitos (especialmente de leucocitos polimorfonucleares) y sus productos (por ejemplo, elastasa leucocitaria) secretados al líquido seminal indica la existencia de una infección. La mayoría de los leucocitos son granulocitos neutrófilos, tal como indica la tinción específica de la reacción con peroxidasa (2). Aunque la leucocitospermia es un signo de inflamación, no siempre se asocia a infecciones bacterianas o virales (7). Datos más antiguos han revelado que una cantidad elevada de leucocitos no es una causa natural de infertilidad masculina (22).

Con arreglo a la clasificación de la OMS, la leucocitospermia se define como $> 10^6$ leucocitos/ml. Tan sólo en dos estudios se han analizado las alteraciones de los leucocitos en el eyaculado de pacientes con prostatitis confirmada (23, 24). En ambos estudios se identificaron más leucocitos en los varones con prostatitis que en aquellos sin inflamación (SDPC, NIH tipo IIIb).

11.3.6 Calidad del semen

Los efectos perjudiciales de la prostatitis crónica sobre la densidad, motilidad y morfología de los espermatozoides son objeto de debate (1). Todas las investigaciones han deparado resultados contradictorios y no han confirmado que la prostatitis crónica tenga una función decisiva en lo que se refiere a alterar los parámetros seminales convencionales (25-27).

11.3.7 Alteraciones del plasma seminal

La elastasa del plasma seminal es un indicador bioquímico de actividad de los linfocitos polimorfonucleares en el eyaculado (1, 28, 29), con un valor límite propuesto de aproximadamente 600 ng/ml (1). Diversas citocinas intervienen en la inflamación y pueden influir en la función de los espermatozoides. En varios estudios se ha investigado la asociación entre la concentración de interleucinas (IL), los leucocitos y la función de los espermatozoides (30-32), pero no se han constatado correlaciones. La próstata es el principal lugar de origen de la IL-6 del plasma seminal.

Las citocinas, especialmente la IL-6, desempeñan un papel importante en el proceso inflamatorio de las glándulas accesorias masculinas (33). Sin embargo, las concentraciones elevadas de citocinas no dependen del número de leucocitos presentes en la SPE (34).

11.3.8 Disfunción secretora glandular

Las infecciones de las glándulas sexuales pueden alterar su función excretora. Unas cantidades reducidas de ácido cítrico, fosfatasa, fructosa, cinc y actividad α-glutamiltransferasa son indicadores de una alteración de los parámetros secretores prostáticos (1). Una concentración disminuida de fructosa indica una alteración de la función vesicular (20, 35).

11.3.9 Anticuerpos antiespermáticos

Los anticuerpos séricos contra antígenos espermáticos no son útiles en el diagnóstico de la infertilidad de origen inmunológico. En los estudios iniciales se observó una asociación entre unas mayores concentraciones de anticuerpos antiespermáticos en el suero y la PNB (36, 37). Sin embargo, salvo en caso de sospecha de infecciones por clamidias (38), tan sólo los antecedentes de vasectomía son predictivos de la formación de anticuerpos antiespermáticos (39).

11.3.10 Radicales reactivos del oxígeno

Es posible que los radicales reactivos del oxígeno se encuentren aumentados en las infecciones genitourinarias crónicas en relación con un incremento del número de leucocitos (40). Sin embargo, sigue sin estar clara su importancia biológica en la prostatitis (1).

11.3.11 Tratamiento

El tratamiento de la prostatitis crónica se centra con frecuencia en aliviar los síntomas (10, 41). Desde el punto de vista andrológico, el tratamiento de las alteraciones de la composición del semen en la anexitis masculina (infecciones agudas y crónicas del aparato genitourinario masculino) tiene como objetivo:

- reducir o erradicar los microorganismos presentes en las secreciones prostáticas y el semen
- normalizar los parámetros inflamatorios (por ejemplo, leucocitos) y secretores
- mejorar los parámetros relacionados con los espermatozoides para contrarrestar la alteración de la fertilidad (42).

El tratamiento consiste en antibióticos, antiinflamatorios, intervenciones quirúrgicas, normalización del flujo urinario, fisioterapia y modificaciones de la conducta general y sexual.

Tan sólo el tratamiento de la PBC (NIH II) ha proporcionado alivio sintomático, erradicación de los microorganismos y disminución de los parámetros inflamatorios celulares y humorales en las secreciones genitourinarias. El uso de un alfabloqueante para aliviar los síntomas resulta controvertido. Aunque es posible que los antibióticos mejoren la calidad del semen (42), no hay indicios de que el tratamiento de la prostatitis crónica aumente las probabilidades de concepción (1, 43).

11.4 Orquitis y epididimoorquitis

11.4.1 Introducción

La orquitis es una lesión inflamatoria del testículo asociada a un exudado predominantemente de leucocitos en el interior y exterior de los túbulos seminíferos, lo que puede ocasionar esclerosis tubular. La inflamación provoca dolor y tumefacción. Las alteraciones inflamatorias crónicas en los túbulos seminíferos interrumpen el proceso normal de espermatogenia y alteran el número y la calidad de los espermatozoides (44).

La orquitis también podría ser una causa importante de detención espermatogénica (45), que quizá sea reversible en la mayoría de los casos. Como resultado de la esclerosis tubular puede aparecer atrofia testicular (45).

11.4.2 Diagnóstico

La epididimoorquitis suele manifestarse con dolor escrotal unilateral (46). El diagnóstico se basa en la anamnesis y la palpación. La ecografía suele indicar la presencia de un testículo tumefacto y aumentado de tamaño. Las características ecográficas del tejido no permiten un diagnóstico diferencial (47).

11.4.3 Análisis del eyaculado

El análisis del eyaculado, incluido un análisis de leucocitos, indica una actividad inflamatoria persistente. En muchos casos, especialmente en la epididimoorquitis aguda, se produce un descenso transitorio de los recuentos de espermatozoides y una disminución de la motilidad anterógrada (44, 46). La azoospermia obstructiva causada por una obstrucción completa es una complicación infrecuente.

La orquitis urliana puede producir atrofia testicular bilateral (45) y azoospermia testicular. Cuando se sospecha una orquitis granulomatosa, se producen autoanticuerpos unidos a los espermatozoides.

11.4.4 Tratamiento

Tan sólo está normalizado el tratamiento de la epididimoorquitis bacteriana aguda y la orquitis granulomatosa específica (45) (tabla 13). Diversas pautas mejoran la lesión inflamatoria. Por desgracia, los corticosteroides y los antiinflamatorios no esteroideos (por ejemplo, diclofenaco, indometacina y ácido acetilsalicílico) no se han evaluado en cuanto a resultados andrológicos (47). En la orquitis urliana, el tratamiento sistémico con interferón α-2b previene la atrofia testicular y la azoospermia (50). En la orquitis granulomatosa idiopática, la extirpación quirúrgica del testículo es el tratamiento de elección.

Tabla 13: Tratamiento de la epididimoorquitis.

Proceso y patógeno	**Tratamiento**
• Epididimoorquitis bacteriana aguda	
N. gonorrhoeae	Tetraciclinas
C. trachomatis	Tetraciclinas
E. coli, enterobacterias	Fluoroquinolonas
• Orquitis urliana	Interferón α-2b
• Epididimoorquitis crónica inespecífica	Antiinflamatorios esteroideos y no esteroideos
• Orquitis granulomatosa (idiopática)	Semicastración
• Orquitis específica	Con arreglo al tratamiento de las enfermedades subyacentes

11.5 Epididimitis

11.5.1 Introducción

La inflamación del epidídimo causa dolor e hinchazón unilaterales, habitualmente de inicio agudo. Entre los varones sexualmente activos menores de 35 años, la epididimitis suele deberse a *C. trachomatis* o *N. gonorrhoea* (tabla 13) (51, 52). La epididimitis de transmisión sexual suele acompañarse de uretritis. La epididimitis que no es de transmisión sexual se asocia a IU y se da con mayor frecuencia en varones mayores de 35 años, en los que se han sometido recientemente a una instrumentación o cirugía de las vías urinarias y en los que tienen anomalías anatómicas (52).

11.5.2 Diagnóstico

En la epididimitis aguda, la inflamación e hinchazón comienzan habitualmente en la cola del epidídimo y pueden extenderse hasta afectar al resto del epidídimo y el tejido testicular (46). Aunque los varones con epididimitis por microorganismos de transmisión sexual siempre tienen antecedentes de actividad sexual, la exposición puede haber sucedido varios meses antes del inicio. La etiología microbiana de la epididimitis suele ser fácil de determinar mediante un examen con tinción de Gram de un frotis uretral para uretritis y de una muestra de orina a mitad de la micción para identificar bacteriuria por gramnegativos (51, 52). La existencia de diplococos gramnegativos intracelulares en el frotis indica la presencia de *N. gonorrhoea.* La presencia exclusiva de leucocitos en el frotis uretral indica una uretritis no gonocócica; en alrededor de dos tercios de estos pacientes se aislará *C. trachomatis* (53).

11.5.3 Análisis del eyaculado

El análisis del eyaculado según los criterios de la OMS, incluido un análisis de leucocitos, puede indicar una actividad inflamatoria persistente. En muchos casos se observa una disminución transitoria del recuento de espermatozoides y la motilidad anterógrada (46, 48, 51). Una orquitis ipsolateral de bajo grado (54, 55) podría ser la causa de esta alteración leve de la calidad del semen (tabla 14) (56).

El desarrollo de una estenosis en el conducto epididimario, la reducción del recuento de espermatozoides y la azoospermia son más importantes en el seguimiento de una epididimitis bilateral (véase el capítulo 5, Azoospermia obstructiva). No está claro el grado de azoospermia después de una epididimitis.

Tabla 14: Epididimitis aguda y efectos sobre parámetros relacionados con los espermatozoides.

Autores	Influencia negativa sobre:			
	Densidad	**Movilidad**	**Morfología**	**Comentarios**
Ludwig y Haselberger (57)	+	+	+	Piospermia en 19 de 22 casos
Bergeref y cols. (51)		+		
Weidner y cols. (47)	+	+	+	Azoospermia en 3 de 70 varones
Haidl (58)		+		Infecciones crónicas; macrófagos elevados
Cooper y cols. (59)				Disminución de los marcadores epididimarios: α-glucosidasa, L-carnitina

11.5.4 Tratamiento

El tratamiento antibiótico está indicado antes de disponer de los resultados del cultivo (tabla 13). El tratamiento de la epididimitis dará lugar a:

- curación microbiológica de la infección
- mejoría de los signos y síntomas clínicos
- prevención de posible lesiones testiculares
- prevención de la transmisión
- reducción de posibles complicaciones (por ejemplo, infertilidad o dolor crónico).

A los pacientes con epididimitis cuya causa se sabe o sospecha que es *N. gonorrhoea* o *C. trachomatis* se les debe decir que remitan a sus parejas sexuales para someterse a evaluación y tratamiento (60).

11.6 Conclusiones

La uretritis y la prostatitis no presentan una asociación clara con la infertilidad masculina.
El tratamiento antibiótico normalmente sólo erradica los microorganismos; no ejerce efectos positivos sobre las alteraciones inflamatorias y no puede corregir los defectos funcionales y la disfunción anatómica.

11.7 Recomendaciones

En la mayoría de los casos, la etiología de una uretritis aguda se desconoce en el momento del diagnóstico; por tanto, se recomienda tratamiento empírico con una monodosis de una fluoroquinolona, seguido de un régimen de 2 semanas de doxiciclina. Este tratamiento resulta eficaz en caso de infecciones gonocócicas y por clamidias/ureaplasmas (coexistentes) (9).	
Se ha demostrado que el tratamiento antibiótico de la prostatitis bacteriana (crónica) proporciona alivio sintomático, erradicación de los microorganismos y disminución de los parámetros inflamatorios celulares y humorales en las secreciones genitourinarias (61-64).	
Aunque la administración de antibióticos para tratar una IGAM podría deparar una mejora de la calidad del semen, el tratamiento no incrementa necesariamente la probabilidad de concepción (1, 43).	
A los pacientes con epididimitis cuya causa se sabe o sospecha que es *N. gonorrhoea* o *C. trachomatis* se les debe indicar que remitan a sus parejas sexuales para someterse a evaluación y tratamiento (60).	

11.8 Bibliografía

1. Weidner W, Krause W, Ludwig M. Relevance of male accessory gland infection for subsequent fertility with special focus on prostatitis. Hum Reprod Update 1999 Sep-Oct;5(5):421-32. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10582781
2. World Health Organization. WHO Manual for the Standardized Investigation, Diagnosis and Management of the Infertile Male. Cambridge: Cambridge University Press, 2000.
3. Purvis K, Christiansen E. Infection in the male reproductive tract. Impact, diagnosis and treatment in relation to male infertility. Int J Androl 1993 Feb;16(1):1-13. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8468091 4. Schiefer HG. Microbiology of male urethroadnexitis: diagnostic procedures and criteria for aetiologic classification. Andrologia 1998;30(Suppl 1):7-13. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9629437

5. Chambers RM. The mechanism of infection in the urethra, prostate and epididymis. In: Keith LG, Berger GS, Edelmann DA (eds). Infections in Reproductive Health: Common Infections. Lancaster: MTP Press, pp. 283-96.
6. Ness RB, Markovic N, Carlson CL, Coughlin MT. Do men become infertile after having sexually transmitted urethritis? An epidemiologic examination. Fertil Steril 1997 Aug;68(2):205-13.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9240243
7. Trum JW, Mol BW, Pannekoek Y, Spanjaard L, Wertheim P, Bleker OP, van der Veen F. Value of detecting leukocytospermia in the diagnosis of genital tract infection in subfertile men. Fertil Steril 1998 Aug;70(2):315-9.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9696227
8. Purvis K, Christiansen E. The impact of infection on sperm quality. J Br Fertil Soc 1995;1:31-41.
9. Krieger JN. New sexually transmitted diseases treatment guidelines. J Urol 1995 Jul;154(1):209-13.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7776428
10 Wagenlehner FM, Diemer T, Naber KG, Weidner W. Chronic bacterial prostatitis (NIH type II): diagnosis, therapy and influence on the fertility status. Andrologia 2008 Apr;40(2):100-4.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18336459
11. Naber KG, Weidner W. Chronic prostatitis–an infectious disease? J Antimicrob Chemother 2000 Aug;46(2):157-61.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10933636
12. Weidner W, Schiefer HG, Krauss H, Jantos C, Friedrich HJ, Altmannsberger M. Chronic prostatitis: a thorough search for etiologically involved microorganisms in 1,461 patients. Infection 1991;19 Suppl 3:S119-25.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2055646
13. Bruce AW, Reid G. Prostatitis associated with Chlamydia trachomatis in 6 patients. J Urol 1989 Oct;142(4):1006-7.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2677408
14. Taylor-Robinson D. Evaluation and comparison of tests to diagnose Chlamydia trachomatis genital infections. Hum Reprod 1997 Nov;12(11 Suppl):113-20.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9433967
15. Taylor-Robinson D. Infections due to species of Mycoplasma and Ureaplasma: an update. Clin Infect Dis 1996 Oct;23(4):671-684; quiz 683-4.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8909826
16. Krieger JN, Riley DE, Roberts MC, Berger RE. Prokaryotic DNA sequences in patients with chronic idiopathic prostatitis. J Clin Microbiol 1996 Dec;34(12):3120-8.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8940458
17. Litwin MS, McNaughton-Collins M, Fowler FJ Jr, Nickel JC, Calhourn EA, Pontari MA, Alexander RB, Farrar JT, O'Leary MP. The National Institutes of Health chronic prostatitis symptom index: development and validation of a new outcome measure. Chronic Prostatitis Collaboration Research Network. J Urol 1999 Aug;162(2):369-75.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10411041
18. Ludwig M, Schroeder-Printzen I, Ludecke G, Weidner W. Comparison of expressed prostatic secretions with urine after prostatic massage–a means to diagnose chronic prostatitis/inflammatory chronic pelvic pain syndrome. Urology 2000 Feb;55(2):175-7.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10688073
19. Liversedge NH, Jenkins JM, Keay SD, LcLaughlin EA, Al-Sufyan H, Maile LA, Joels LA, Hull MG. Antibiotic treatment based on seminal cultures from asymptomatic male partners in in-vitro fertilization is unnecessary and may be detrimental. Hum Reprod 1996 Jun;11(6):1227-31.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8671429
20. Weidner W, Krause W, Schiefer HG, Brunner H, Friedrich HJ. Ureaplasmal infections of the male urogenital tract, in particular prostatitis, and semen quality. Urol Int 1985;40(1):5-9.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3883615
21. Aitken RJ, Baker HW. Seminal leukocytes: passengers, terrorists or good samaritans? Hum Reprod 1995 Jul;10(7):1736-9.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8582971
22. Tomlinson MJ, Barratt CLR, Cooke ID. Prospective study of leukocytes and leukocyte subpopulations in semen suggests they are not a cause of male infertility. Fertil Steril 1993 Dec;60(6):1069-75.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8243688

23. Krieger JN, Berger RE, Ross SO, Rothman I, Muller CH. Seminal fluid findings in men with nonbacterial prostatitis and prostatodynia. J Androl 1996 Dec;17(3):310-8.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8243688
24. Weidner W, Jantos C, Schiefer HG, Haidl G, Friedrich HJ. Semen parameters in men with and without proven chronic prostatitis. Arch Androl 1991 May-Jun;26(3):173-83.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1872650
25. Giamarellou H, Tympanidis K, Bitos NA, Leonidas E, Daikos GK. Infertility and chronic prostatitis. Andrologia 1984 Sep-Oct;16(5):417-22.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6496959
26. Christiansen E, Tollefsrud A, Purvis K. Sperm quality in men with chronic abacterial prostatovesiculitis verified by rectal ultrasonography. Urology 1991 Dec;38(6):545-9.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1746084
27. Leib Z, Bartoov B, Eltes F, Servadio C. Reduced semen quality caused by chronic abacterial prostatitis: an enigma or reality? Fertil Steril 1994 Jun;61(6):1109-16.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8194626
28. Wolff H, Bezold G, Zebhauser M, Meurer M. Impact of clinically silent inflammation on male genital tract organs as reflected by biochemical markers in semen. J Androl 1991 Sep-Oct;12(5):331-4.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1765569
29. Wolff H. The biologic significance of white blood cells in semen. Fertil Steril 1995 Jun;63(6):1143-57.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7750580
30. Dousset B, Hussenet F, Daudin M, Bujan L, Foliguet B, Nabet P. Seminal cytokine concentrations (IL-1beta, IL-2, IL-6, sR IL-2, sR IL-6), semen parameters and blood hormonal status in male infertility. Hum Reprod 1997 Jul;12(7):1476-9.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9262280
31. Huleihel M, Lunenfeld E, Levy A, Potashnik G, Glezerman M. Distinct expression levels of cytokines and soluble cytokine receptors in seminal plasma of fertile and infertile men. Fertil Steril 1996 Jul;66(1):135-9.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8752625
32. Shimonovitz S, Barak V, Zacut D, Ever-Hadani P, Ben Chetrit A, Ron M. High concentration of soluble interleukin-2 receptors in ejaculate with low sperm motility. Hum Reprod 1994 Apr;9(4):653-5.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8046017
33. Zalata A, Hafez T, van Hoecke MJ, Comhaire F. Evaluation of beta-endorphin and interleukin-6 in seminal plasma of patients with certain andrological diseases. Hum Reprod 1995 Dec;10(12):3161-5.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8822435
34. Alexander RB, Ponniah S, Hasday J, Hebel JR. Elevated levels of proinflammatory cytokines in the semen of patients with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. Urology 1998 Nov;52(5): 744-9.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9801092
35. Comhaire F, Verschraegen G, Vermeulen L. Diagnosis of accessory gland infection and its possible role in male infertility. Int J Androl 1980 Feb;3(1):32-45.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7409893
36. Jarow JP, Kirkland JA Jr, Assimos DG. Association of antisperm antibodies with chronic nonbacterial prostatitis. Urology 1990 Aug;36(2):154-6.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2385884
37. Witkin SS, Zelikovsky G. Immunosuppression and sperm antibody formation in men with prostatitis. J Clin Lab Immunol 1986 Sep;21(1):7-10.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3543373
38. Munoz MG, Witkin SS. Autoimmunity to spermatozoa, asymptomatic Chlamydia trachomatis genital tract infection and gamma delta T lymphocytes in seminal fluid from the male partners of couples with unexplained infertility. Hum Reprod 1995 May;10(5):1070-4.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7657743
39. Jarow JP, Sanzone JJ. Risk factors for male partner antisperm antibodies. J Urol 1992 Dec;148(6):1805-7.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1433613
40. Depuydt CE, Bosmans E, Zalata A, Schoonjans F, Comhaire FH. The relation between reactive oxygen species and cytokines in andrological patients with or without male accessory gland infection. J Androl 1996 Nov-Dec;17(6):699-707.

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9016401
41. Schaeffer AJ. Clinical practice. Chronic prostatitis and chronic pelvic pain syndrome. N Engl J Med 2006 Oct 19;355(16):1690-8.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17050893
42. Weidner W, Ludwig M, Miller J. Therapy in male accessory gland infection–what is fact, what is fiction? Andrologia 1998;30(Suppl 1):87-90.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9629448
43. 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 Apr;9(2):91-8.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3539821
44. Purvis K, Christiansen E. Infection in the male reproductive tract. Impact, diagnosis and treatment in relation to male infertility. Int J Androl 1993 Feb;16(1):1-13.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8468091
45. Diemer T, Desjardins C. Disorders of Spermatogenesis. In: Knobil E, Neill JD (eds). Encyclopedia of Reproduction. Vol 4. San Diego: Academic Press, 1999, pp. 546-56.
46. [No authors listed.] Association of Genitourinary Medicine and the Medical Society for the Study of Venereal Diseases: National guideline for the management of epididymo-orchitis. Sex Transm Infect 1999 Aug;75(Suppl 1): S51-3.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10616385
47. Weidner W, Garbe C, Weissbach L, Harbrecht J, Kleinschmidt K, Schiefer HG, Friedrich HJ. [Initial therapy of acute unilateral epididymitis using ofloxacin. II. Andrological findings.] Urologe A 1990 Sep;29(5):277-280. [Article in German].
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2120839
48. Weidner W, Krause W. Orchitis. In: Knobil E, Neill JD (eds). Encyclopedia of Reproduction. Vol. 3. San Diego: Academic Press, 1999, pp. 92-5.
49. Vicari E, Mongioi A. Effectiveness of long-acting gonadotrophin-releasing hormone agonist treatment in combination with conventional therapy on testicular outcome in human orchitis/epididymo-orchitis. Hum Reprod 1995 Aug;10(8):2072-8.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8567844
50. Ruther U, Stilz S, Rohl E, Nunnensiek C, Rassweiler J, Dorr U, Jipp P. Successful interferon-alpha 2, a therapy for a patient with acute mumps orchitis. Eur Urol 1995;27(2):174-6.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7744163
51. Berger RE, Alexander RE, Harnisch JP, Paulsen CA, Monda GD, Ansell J, Holmes KK. Etiology, manifestations and therapy of acute epididymitis: prospective study of 50 cases. J Urol 1979;121(6):750-4.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/379366
52. Berger RE. Epididymitis. In: Holmes KK, Mardh PA, Sparling PF et al. (eds). Sexually Transmitted Diseases. New York: McGraw-Hill, 1984, pp. 650-62.
53. Weidner W, Schiefer HG, Garbe C. Acute nongonococcal epididymitis. Aetiological and therapeutic aspects. Drugs 1987;34(Suppl 1):111-17.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3481311
54. Nilsson S, Obrant KO, Persson PS. Changes in the testis parenchyma caused by acute non-specific epididymitis. Fertil Steril 1968 Sep-Oct;19:748-57.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/5676481
55. Osegbe DN. Testicular function after unilateral bacterial epididymo-orchitis. Eur Urol 1991;19(3):204-8.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1855525
56. Weidner W, Krause W, Ludwig M. Relevance of male accessory gland infection for subsequent fertility with special focus on prostatitis. Hum Reprod Update 1999 Sep-Oct;5(5):421-32.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10582781
57. Ludwig G, Haselberger J. [Epididymitis and fertility. Treatment results in acute unspecific epididymitis.] Fortschr Med 1977 Feb17;95(7):397-9. [Article in German].
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/849851
58. Haidl G. Macrophages in semen are indicative of chronic epididymal infection. Arch Androl 1990;25(1):5-11.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2389992

59. Cooper TG, Weidner W, Nieschlag E. The influence of inflammation of the human genital tract on secretion of the seminal markers alpha-glucosidase, glycerophosphocholine, carnitine, fructose and citric acid. Int J Androl 1990 Oct;13(5):329-36.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2283178
60. Robinson AJ, Grant JB, Spencer RC, Potter C, Kinghorn GR. Acute epididymitis: why patient and consort must be investigated. Br J Urol 1990 Dec;66(6):642-5.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2265337
61. Schneede P, Tenke P, Hofstetter AG. Urinary Tract Infection Working Group of the Health Care Office of the European Association of Urology. Sexually transmitted diseases (STDs)–a synoptic overview for urologists. Eur Urol 2003 Jul;44(1):1-7.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12814668
62. Schaeffer AJ, Weidner W, Barbalias GA, Botto H, Bjerklung-Johansen TE, Hochreiter WW, Krieger JN, Lobel B, Naber KG, Nickel JC, Potts JM, Tenke P, Hart C. Summary consensus statement: diagnosis and management of chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. Eur Urol 2003;(Suppl 2):1-4.
63. Alexander RB, Propert KJ, Schaeffer AJ, Landis JR, Nickel JC, O'Leary MP, Pontari MA, McNaughton- Collins M, Shoskes DA, Comiter CV, Datta NS, Fowler JE Jr, Nadler RB, Zeitlin SI, Knauss JS, Wang Y, Kusek JW, Nyberg LM Jr, Litwin MS; Chronic Prostatitis Collaborative Research Network. Ciprofloxacin or tamsulosin in men with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: a randomized, double-blind trial. Ann Intern Med 2004 Oct 19;141(8):581-9.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15492337
64. Nickel JC, Narayan P, McKay J, Doyle C. Treatment of chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome with tamsulosin: a randomized double blind trial. J Urol 2004 Apr;171(4):1594-7.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15017228

12. NEOPLASIAS MALIGNAS DE CÉLULAS GERMINATIVAS Y MICROCALCIFICACIONES TESTICULARES

12.1 Neoplasias malignas de células germinativas e infertilidad masculina

El tumor testicular de células germinativas (TTCG) es la neoplasia maligna más frecuente en los varones de raza blanca de 15-40 años y afecta aproximadamente al 1 % de los varones subfértiles. El riesgo de TTCG durante toda la vida varía entre los grupos étnicos y los países. La incidencia anual más alta de TTCG aparece en la raza blanca y oscila entre 10/100.000 (por ejemplo, en Dinamarca y Noruega) y 2/100.000 (por ejemplo, en Finlandia y los países bálticos). En general, los seminomas y tumores no seminomatosos siempre se ven precedidos de un CIS y un CIS no tratado progresa finalmente a un cáncer invasor (1, 2).

La prueba científica más convincente de un deterioro general de la salud reproductora masculina es el aumento del cáncer de testículo que se ha observado en los países occidentales (3). En casi todos los países que cuentan con registros oncológicos fiables ha aumentado la incidencia de cáncer de testículo (4). Criptorquidia e hipospadias se asocian a un mayor riesgo de cáncer de testículo; los varones con criptorquidia e hipospadias están representados en exceso entre los pacientes con cáncer de testículo.

Los varones con testículos disgénicos corren un mayor riesgo de sufrir cáncer de testículo en la edad adulta. Estos cánceres surgen a partir de gonocitos premalignos o células de CIS (5). La microlitiasis testicular, observada en la ecografía, puede asociarse a tumores de células germinativas y CIS de testículo.

12.2 Cáncer testicular de células germinativas y función reproductora

Los varones con TTCG presentan una calidad del semen disminuida, incluso antes de diagnosticar el cáncer (6). La orquiectomía entraña un riesgo de azoospermia en esta población, con identificación de espermatozoides en el eyaculado antes de haber extirpado el testículo portador del tumor. Así

pues, antes de la orquiectomía ha de considerarse la crioconservación de semen (véase el capítulo 14, Crioconservación de semen). El tratamiento del TTCG puede provocar un deterioro añadido de la calidad del semen (7).

Además de insuficiencia espermatógena, los pacientes con TTCG presentan una disfunción de las células de Leydig, incluso en el testículo contralateral (8). Por tal motivo, es posible que el riesgo de hipogonadismo sea mayor en los varones tratados por un TTCG. La determinación de las concentraciones de testosterona, SHBG, LH y estradiol antes del tratamiento podría ayudar a anticipar un hipogonadismo postratamiento. Los varones que han tenido un TTCG y presentan concentraciones de andrógenos en el límite bajo de la normalidad deben ser objeto de seguimiento a largo plazo porque corren riesgo de padecer hipogonadismo como consecuencia del descenso relacionado con la edad de la producción de testosterona (9).

El riesgo de hipogonadismo es más pronunciado en los pacientes con TTCG que han sido tratados con más de tres ciclos de quimioterapia y en los que se han sometido a irradiación de los ganglios linfáticos retroperitoneales. Sin embargo, este riesgo es más pronunciado 6-12 meses después del tratamiento. Esto indica que puede producirse una cierta mejora de la función de las células de Leydig, así como por qué resulta razonable esperar a iniciar la restitución androgénica hasta que el paciente presente signos continuos de carencia de testosterona, incluso después de dos años de seguimiento (10). Incluso el riesgo de libido baja y disfunción eréctil se incrementa en los pacientes con TTCG (11).

12.3 Microlitiasis testicular

En el 0,6 %-9 % de los varones que se someten a una ecografía testicular se identifican microcalcificaciones en el parénquima testicular (12-14). Aunque se desconoce la incidencia real de microcalcificaciones en la población general, lo probable es que sea infrecuente. Sin embargo, los hallazgos ecográficos de microlitiasis testicular (MT) son comunes en los varones con TTCG, criptorquidia, disgenesia testicular, infertilidad, torsión y atrofia testicular, síndrome de Klinefelter, hipogonadismo, seudohermafroditismo masculino, varicocele, quistes epididimarios, microlitiasis pulmonar y linfoma no hodgkiniano. La incidencia comunicada parece mayor con los equipos ecográficos de alta frecuencia (16).

La relación entre MT e infertilidad no está clara, si bien es probable que tenga que ver con una disgenesia de los testículos, de modo que se desprenden células degeneradas al interior de un túbulo seminífero obstruido y las células de Sertoli son incapaces de fagocitar los desechos. Posteriormente, se produce calcificación.

En los testículos con riesgo de presentar un proceso maligno se detectan MT. La incidencia descrita de MT en los varones con TTCG es del 6 %-46 % (17-19); por consiguiente, las MT deben considerarse premalignas. En las biopsias testiculares de varones con MT se ha constatado una mayor prevalencia de CIS, sobre todo en los pacientes con microlitiasis bilateral (20). Sin embargo, las MT son más frecuentes en los varones con una afección testicular benigna y las propias microcalcificaciones no son malignas.

Una investigación más detallada de la asociación entre MT y CIS precisará biopsias testiculares en una serie extensa de varones sin signos de TTCG. Sin embargo, los datos disponibles indican que a los varones en los que se observan MT mediante ecografía, y que corren un mayor riesgo de TTCG, se les debe ofrecer una biopsia testicular para detectar un CIS. La lista de pacientes de alto riesgo engloba a los varones con infertilidad y MT bilaterales, testículos atróficos, criptorquidia o con antecedentes de TTCG y MT contralaterales (21).

12.4 Recomendaciones

Es importante animar y educar a los pacientes con MT en relación con la autoexploración, ya que esto podría conllevar la detección precoz de un TTCG.	**GR**
Ha de ofrecerse una biopsia testicular a los varones con MT que pertenecen a uno de los siguientes grupos de alto riesgo: infertilidad y MT bilaterales, testículos atróficos, criptorquidia y varones con antecedentes de TTCG y MT contralaterales (21).	B
Cuando en la exploración física o la ecografía de pacientes con MT y lesiones asociadas aparecen hallazgos sospechosos debe contemplarse la exploración quirúrgica con biopsia testicular u orquiectomía.	B
La biopsia testicular, la ecografía escrotal de seguimiento, el uso sistemático de marcadores tumorales bioquímicos o la tomografía computarizada abdominal o pélvica no están justificados en los varones con MT aisladas sin factores de riesgo asociados (por ejemplo, infertilidad, criptorquidia, cáncer de testículo o atrofia testicular) (15).	B
Los varones con TTCG corren un mayor riesgo de presentar hipogonadismo y disfunción sexual, por lo que deben ser objeto de seguimiento (10, 11).	B

12.5 Bibliografía

1. Skakkebaek NE. Carcinoma in situ of the testis: frequency and relationship to invasive germ cell tumours in infertile men. Histopathology 1978 May;2(3):157-70.
   http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27442
2. von der Maase H, Rorth M, Walbom-Jorgensen S, Sorensen BL, Christophersen IS, Hald T, Jacobsen GK, Berthelsen JG, Skakkebaek NE. Carcinoma in situ of contralateral testis in patients with testicular germ cell cancer: study of 27 cases in 500 patients. Br Med J 1986 Nov;293(6559):1398-401.
   http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3026550
3. Jacobsen R, Bostofte E, Engholm G, Hansen J, Olsen JH, Skakkebaek NE, Moller H. Risk of testicular cancer in men with abnormal semen characteristics: cohort study. BMJ 2000 Sep 30;321(7264): 789-92.
   http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11009515
4. Huyghe E, Matsuda T, Thonneau P. Increasing incidence of testicular cancer worldwide: a review. J Urol 2003 Jul;170(1):5-11.
   http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12796635
5. Giwercman A, Muller J, Skakkebaek NE. Carcinoma in situ of the undescended testis. Semin Urol 1988 May;6(2):110-9.
   http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2903524
6. Petersen PM, Skakkebaek NE, Vistisen K, Rorth M, Giwercman A. Semen quality and reproductive hormones before orchiectomy in men with testicular cancer. J Clin Oncol 1999 Mar;17(3):941-7.
   http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10071288
7. Eberhard J, Stahl O, Giwercman Y, Cwikiel M, Cavallin-Stahl E, Lundin KB, Flodgren P, Giwercman A. Impact of therapy and androgen receptor polymorphism on sperm concentration in men treated for testicular germ cell cancer: a longitudinal study. Hum Reprod 2004 Jun;19(6):1418-25.
   http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15105386
8. Willemse PH, Sleijfer DT, Sluiter WJ, Schraffordt Koops H, Doorenbos H. Altered Leydig cell function in patients with testicular cancer: evidence for bilateral testicular defect. Acta Endocrinol (Copenh) 1983 Apr;102(4):616-24.
   http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6133401
9. Nord C, Bjoro T, Ellingsen D, Mykletun A, Dahl O, Klepp O, Bremnes RM, Wist E, Fossa SD. Gonadal hormones in long-term survivors 10 years after treatment for unilateral testicular cancer. Eur Urol 2003 Sep;44(3):322-8.
   http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12932930
10. Eberhard J, Ståhl O, Cwikiel M, Cavallin-Ståhl E, Giwercman Y, Salmonson EC, Giwercman A. Risk factors for post-treatment hypogonadism in testicular cancer patients. Eur J Endocrinol 2008 Apr;158(4):561-70.
    http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18362304

11. Eberhard J, Ståhl O, Cohn-Cedermark G, Cavallin-Ståhl E, Giwercman Y, Rylander L, Eberhard- Gran M, Kvist U, Fugl-Meyer KS, Giwercman A. Sexual function in men treated for testicular cancer. J Sex Med 2009 Jul;6(7):1979-89.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19453896
12. Parra BL, Venable DD, Gonzalez E, Eastham JA. Testicular microlithiasis as a predictor of intratubular germ cell neoplasia. Urology 1996 Nov;48(5):797-9.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8911532
13. Peterson AC, Bauman JM, Light DE, McMann LP, Costabile RA. The prevalence of testicular microlithiasis in an asymptomatic population of men 18 to 35 years old. J Urol 2001 Dec;166(6): 2061-4.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11696707
14. von Eckardstein S, Tsakmakidis G, Kamischke A, Rolf C, Nieschlag E. Sonographic testicular microlithiasis as an indicator of premalignant conditions in normal and infertile men. J Androl 2001 Sep-Oct;22(5):818-24.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11545295
15. Thomas K, Wood SJ, Thompson AJ, Pilling D, Lewis-Jones DI. The incidence and significance of testicular microlithiasis in a subfertile population. Br J Radiol 2000 May;73(869):494-7.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10884745
16. Pierik FH, Dohle GR, van Muiswinkel JM, Vreeburg JT, Weber RF. Is routine scrotal ultrasound advantageous in infertile men? J Urol 1999 Nov;162(5):1618-20.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10524881
17. Derogee M, Bevers RF, Prins HJ, Jonges TG, Elbers FH, Boon TA. Testicular microlithiasis, a premalignant condition: prevalence, histopathologic findings, and relation to testicular tumor. Urology 2001 Jun;57(6):1133-7.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11377326
18. Miller FN, Sidhu PS. Does testicular microlithiasis matter? A review. Clin Radiol 2002 Oct;57(10):883- 90.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12413911
19. Giwercman A, Muller J, Skakkebaek NE. Prevalence of carcinoma in situ and other histopathological abnormalities in testes from 399 men who died suddenly and unexpectedly. J Urol 1991 Jan;145(1):77-80.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1984105
20. de Gouveia Brazao CA, Pierik FH, Oosterhuis JW, Dohle GR, Looijenga LH, Weber RF. Bilateral testicular microlithiasis predicts the presence of the precursor of testicular germ cell tumors in subfertile men. J Urol 2004 Jan;171(1):158-60.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14665866
21. van Casteren NJ, Looijenga LH, Dohle GR. Testicular microlithiasis and carcinoma in situ overview and proposed clinical guideline. Int J Androl 2009 Aug;32:279-87.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19207616

13. TRASTORNOS DE LA EYACULACIÓN

13.1 Definición

Los trastornos de la eyaculación son causas infrecuentes, pero importantes, de infertilidad masculina. Este grupo incluye varias disfunciones heterogéneas, que pueden ser orgánicas o funcionales.

13.2 Clasificación y etiología

13.2.1 Aneyaculación

La aneyaculación es una ausencia completa de eyaculación anterógrada o retrógrada y se debe a una falta de emisión de semen desde las vesículas seminales, la próstata y los conductos eyaculadores hacia la uretra (1). La aneyaculación verdadera se asocia habitualmente a una sensación orgásmica normal. En ocasiones (por ejemplo, en lesiones medulares incompletas), esta sensación se ve alterada o disminuida. La aneyaculación verdadera siempre se asocia a una disfunción central o periférica del sistema nervioso o a medicamentos (2) (tabla 15).

Tabla 15: Etiología de la aneyaculación.

Neurógena	Farmacológica
Lesión medular	Antihipertensivos
Lesiones de la cola de caballo	Antipsicóticos
Linfadenectomía retroperitoneal	Antidepresivos
Cirugía aortoilíaca o de riñón en herradura	Alcohol
Cirugía colorrectal	
Esclerosis múltiple	
Enfermedad de Parkinson	
Neuropatía autónoma (diabetes mellitus)	

13.2.2 Anorgasmia

La anorgasmia es la incapacidad de alcanzar el orgasmo y puede dar lugar a aneyaculación. La anorgasmia suele ser un trastorno primario y su causa suele ser psicológica. Algunos pacientes refieren episodios esporádicos de polución nocturna o de eyaculación durante una excitación emocional intensa no relacionada con la actividad sexual (3).

13.2.3 Eyaculación diferida

En la eyaculación diferida se necesita una estimulación anormal del pene en erección para alcanzar el orgasmo con la eyaculación (1). La eyaculación diferida puede considerarse una forma leve de anorgasmia y ambas afecciones pueden aparecer de forma alterna en un mismo paciente. Las causas de eyaculación diferida pueden ser psicológicas u orgánicas [por ejemplo, lesión incompleta de la médula espinal (3), lesión yatrógena de nervios penianos (4)] o farmacológicas (por ejemplo, antidepresivos, antihipertensivos o antipsicóticos) (5).

13.2.4 Eyaculación retrógrada

La eyaculación retrógrada es la ausencia total, en ocasiones parcial, de eyaculación anterógrada como consecuencia del paso del semen hacia la vejiga a través del cuello de la vejiga. Los pacientes experimentan una sensación orgásmica normal o reducida, excepto en caso de paraplejía.

Una eyaculación anterógrada parcial no debe confundirse con la secreción de las glándulas bulbouretrales. La etiología de la eyaculación retrógrada puede dividirse en neurógena, farmacológica, uretral o incompetencia del cuello de la vejiga (tabla 16).

Tabla 16: Etiología de la eyaculación retrógrada.

Neurógena	**Farmacológica**
Lesión medular	Antihipertensivos
Lesiones de la cola de caballo	Antagonistas de los receptores adrenérgicos α_1
Esclerosis múltiple	Antipsicóticos
Neuropatía autónoma (diabetes juvenil)	Antidepresivos
Linfadenectomía retroperitoneal	
Simpatectomía	
Cirugía colorrectal y anal	
Uretral	**Incompetencia del cuello de la vejiga**
Ureterocele ectópico	Defectos congénitos/disfunción del hemitrígono
Estenosis uretral	Extrofia vesical
Válvulas uretrales e hiperplasia del *veru montanum*	Resección del cuello de la vejiga
Carencia congénita de dopamina 3-hidroxilasa	Prostatectomía

13.2.5 Eyaculación asténica

La eyaculación asténica, también definida como incompetencia eyaculadora parcial o 'eyaculación babosa' (5), se caracteriza por una fase propulsiva alterada, con una fase de emisión normal. La sensibilidad orgásmica se reduce y faltan las contracciones normalmente rítmicas relacionadas con la eyaculación, mientras que, en la eyaculación asténica originada por obstrucción uretral, estas contracciones están presentes. La eyaculación asténica suele ser debida a las enfermedades neurógenas o uretrales ya enumeradas en la tabla 16. La eyaculación asténica no suele alterar la calidad del semen.

13.2.6 Eyaculación precoz

La eyaculación precoz es la incapacidad de controlar la eyaculación un tiempo suficiente durante la penetración vaginal. Aunque no existe una definición aceptada universalmente del 'tiempo suficiente', algunos pacientes no pueden retrasar la eyaculación más allá de unas pocas arremetidas coitales, o incluso después de la penetración vaginal. La eyaculación precoz puede ser estrictamente orgánica (por ejemplo, relacionada con una prostatitis) o psicógena, primaria o adquirida, relacionada con la pareja o no selectiva y puede asociarse a disfunción eréctil. La eyaculación precoz no altera la fertilidad, siempre que se produzca eyaculación intravaginal. En caso de desear una exposición más extensa sobre este tema, consúltese la guía clínica de la EAU sobre la disfunción sexual masculina.

13.2.7 Eyaculación dolorosa

La eyaculación dolorosa suele ser una afección adquirida que normalmente guarda relación con síntomas de las vías urinarias inferiores (6). A veces causa una disfunción sexual moderada. Las sensaciones dolorosas pueden percibirse en el periné, la uretra o el meato uretral (7). Puede ser causada por una obstrucción de los conductos eyaculadores, todos los tipos de prostatitis crónica/SDPC, uretritis, uretrocele, antidepresivos y problemas psicológicos.

13.3 Diagnóstico

La actitud diagnóstica comprende los siguientes procedimientos recomendados.

13.3.1 Anamnesis

Se debe comprobar minuciosamente la presencia de diabetes, neuropatía, traumatismo, infección genitourinaria, cirugía previa y medicación. Ha de prestarse especial atención a las características de la micción y la eyaculación (presencia de polución nocturna, capacidad eyaculadora en determinadas circunstancias, trastorno primario o adquirido), así como a aspectos psicosexuales (educación, características de la relación afectiva, traumas psicológicos preexistentes, psicoterapia previa).

13.3.2 Exploración física

Ha de realizarse una exploración genital y rectal, en la que se valorará la próstata, el reflejo bulbocavernoso y el tono del esfínter anal. Las pruebas neurológicas mínimas comprenden:

- sensibilidad del escroto, los testículos y el periné
- reflejo cutáneo cremastérico y abdominal
- reflejos osteotendinosos de la pierna y plantares.

13.3.3 Análisis de orina posteyaculación

Puede utilizarse un análisis de orina posteyaculación para determinar si hay una eyaculación retrógrada total o parcial.

13.3.4 Examen microbiológico

Se debe cultivar orina inicial y a mitad de la micción, SPE u orina obtenida tras un masaje prostático en busca de signos de infección de la próstata. En caso de aumento del número de leucocitos en el semen, también se recomienda un cultivo de semen (8).

13.3.5 Pruebas diagnósticas opcionales

Entre ellas pueden figurar:

- pruebas neurofisiológicas (respuesta bulbocavernosa evocada y potenciales somatosensitivos evocados del nervio dorsal)
- pruebas para identificar una neuropatía autónoma
- evaluación psicosexual
- videocistometría
- cistoscopia
- ecografía transrectal
- uroflujometría
- estimulación vibratoria del pene.

13.4 Tratamiento

La infertilidad provocada por trastornos de la eyaculación rara vez se trata en función de la etiología. El tratamiento suele consistir en recoger espermatozoides para emplearlos en técnicas de reproducción asistida (TRA). A la hora de elegir el tratamiento han de tenerse en cuenta los aspectos siguientes:

- Edad del paciente y su pareja.
- Problemas psicológicos del paciente y su pareja.
- Disposición y aceptación de diferentes procedimientos de fertilidad por parte de la pareja.
- Enfermedades asociadas.
- Asesoramiento psicosexual.

13.5 Tratamiento etiológico

Siempre que sea posible, debe interrumpirse todo tratamiento farmacológico que pueda estar interfiriendo en la eyaculación. Durante el tratamiento antidepresivo puede administrarse tamsulosina (9). Han de tratarse las infecciones genitourinarias (es decir, en caso de eyaculación dolorosa) (8). Deben administrarse inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) para la eyaculación precoz que parece estar relacionada con los niveles de serotonina (10). Si es posible, debe corregirse toda afección uretral o trastorno metabólico subyacente (por ejemplo, diabetes). La psicoterapia no suele ser demasiado eficaz.

13.6 Tratamiento sintomático

13.6.1 Eyaculación precoz

La eyaculación precoz puede tratarse con anestésicos tópicos para aumentar el tiempo de latencia eyaculadora intravaginal, con ISRS en indicación no autorizada (por ejemplo, paroxetina o fluoxetina) o con terapia conductista o psicoterapia.

13.6.2 Eyaculación retrógrada

En ausencia de lesiones de la médula espinal, anomalías anatómicas de la uretra o medicamentos, debe utilizarse farmacoterapia para inducir una eyaculación anterógrada (tabla 17). Como alternativa, se puede animar al paciente a eyacular cuando tenga la vejiga llena para aumentar el cierre del cuello de la vejiga (11).

Tabla 17: Tratamiento farmacológico de la eyaculación retrógrada.

Sulfato de efedrina, 10-15 mg cuatro veces al día (12)
Midodrina, 5 mg tres veces al día (13)
Maleato de bromfeniramina, 8 mg dos veces al día (14)
Imipramina, 25-75 mg tres veces al día (15)
Desipramina, 50 mg cada dos días (16)

La recogida de espermatozoides a partir de orina postorgásmica para uso en TRA se recomienda cuando:

- el tratamiento farmacológico es ineficaz o intolerable por efectos secundarios
- el paciente presenta una lesión medular
- no puede interrumpirse el tratamiento farmacológico que induce la eyaculación retrógrada.

La recogida de espermatozoides se programa para que coincida con la ovulación de la pareja. La orina debe ser alcalina (pH, 7,2-7,8) y la osmolaridad, de 200-300 mOsm/kg. Se pide al paciente que mantenga relaciones sexuales o se masturbe. En los 10 minutos siguientes a la eyaculación se evacua orina, se centrifuga, se resuspende el sedimento en 0,5 ml de medio F-10 de Tyrode o Ham y se insemina inmediatamente (17). Como alternativa, puede aplicarse una sonda en la vejiga e instilarse en ella 10-50 ml de medio F-10 de Tyrode o Ham. El paciente debe eyacular y se realiza un segundo sondaje inmediatamente para recoger espermatozoides. Este último tratamiento reduce al mínimo el contacto entre los espermatozoides y la orina (18). Si la preparación biológica de los espermatozoides no es de calidad suficiente para la inseminación intrauterina, la pareja tendrá que someterse a procedimientos de reproducción *in vitro* (es decir, IICE) con espermatozoides recientes o crioconservados.

13.6.3 Aneyaculación

El tratamiento farmacológico de la aneyaculación causada por linfadenectomía o neuropatía y la terapia psicosexual en los varones anorgásmicos no son muy eficaces. En todos estos casos, y en los varones con lesiones medulares, la vibroestimulación (es decir, la aplicación en el pene de un vibrador) constituye el tratamiento de primera línea.

En la aneyaculación, la vibroestimulación desencadena el reflejo de la eyaculación (19), que requiere un segmento intacto de médula espinal lumbosacra. Las lesiones medulares completas y las lesiones por encima de T10 muestran una mejor respuesta a la vibroestimulación.

Una vez evaluada la seguridad y la eficacia de este procedimiento, los pacientes pueden aplicárselo en su propio domicilio. Puede realizarse una inseminación intravaginal con una jeringa de 10 ml durante la ovulación. Si la calidad del semen es deficiente, o la eyaculación es retrógrada, la pareja puede entrar en un programa de FIV. Cuando la vibroestimulación ha fracasado, la electroeyaculación es el tratamiento de elección (20). La electroeyaculación consiste en la estimulación eléctrica de los nervios periprostáticos mediante una sonda insertada en el recto, lo que aparentemente no se ve afectado por la integridad del arco reflejo. Se requiere anestesia salvo en caso de lesión completa de la médula espinal. En el 90 % de los pacientes, la electroestimulación induce la eyaculación, que es retrógrada en un tercio de los casos. La calidad del semen suele ser baja y la mayoría de las parejas deben entrar en un programa de FIV (21).

Cuando la electroeyaculación fracasa o no puede realizarse, pueden recogerse espermatozoides de los conductos seminales mediante aspiración de los conductos deferentes (22) (véase el capítulo 5, Azoospermia obstructiva) o lavado de las vías seminales (23).

Cuando no pueden recogerse espermatozoides debe sospecharse una obstrucción epididimaria o insuficiencia testicular. A continuación, puede utilizarse ETE (8, 24). La aneyaculación tras una intervención quirúrgica por cáncer de testículo o escisión mesorrectal total puede evitarse mediante una linfadenectomía monolateral o conservación de nervios autónomos (24), respectivamente.

13.7 Conclusiones

Los trastornos de la eyaculación pueden tratarse con una amplia variedad de medicamentos y estimulación física, con un alto grado de eficacia.

13.8 Recomendaciones

	GR
Han de ofrecerse tratamientos etiológico para los trastornos de la eyaculación antes de realizar una recogida de espermatozoides y TRA.	B
La eyaculación precoz puede tratarse de manera satisfactoria con cremas anestésicas tópicas o ISRS (22).	A
En los varones con lesiones de la médula espinal, la vibroestimulación y la electroeyaculación son métodos eficaces de recogida de espermatozoides.	B

13.9 Bibliografía

1. Buvat J. Glossaire. [Disruptions in ejaculation] In: Buvat J, Jouannet P (eds). [Ejaculation and its Disruptions.] Lyon-Villeurbanne: SIMEP, 1984, p. 9. [Book in French]
2. Wang R, Monga M, Hellstrom WJG. Ejaculatory dysfunction. In: Comhaire FH (ed). Male Infertility: Clinical Investigation. Cause, Evaluation and Treatment. London: Chapman Hall, 1996, pp. 205-221.
3. Pryor JP. Erectile and ejaculatory problems in infertility. In: Hargreave TB (ed). Male Infertility. Berlin: Springer-Verlag, 1997, pp. 319-36.
4. Yachia D. Our experience with penile deformations: incidence, operative techniques, and results. J Androl 1994 Nov-Dec;15(Suppl):63S-68S.

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7721682
5. Rudkin L, Taylor MJ, Hawton K. Strategies for managing sexual dysfunction induced by antidepressant medication. Cochrane Database Syst Rev. 2004 18;(4):CD003382.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15495050
6. Vallancien G, Emberton M, Harving N, van Moorselaar RJ; Alf-One Study Group. Sexual dysfunction in 1,274 European men suffering from lower urinary tract symptoms. J Urol 2003 Jun;169(6):2257-61.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12771764
7. Hermabessiere J, Bouquet de la Joliniere J, Buvat J. [Painful ejaculation. Researching organic causes.] In: Buvat J, Jouannet P (eds). [Ejaculation and its Disruptions.] Lyon-Villeurbanne: SIMEP, 1984, pp. 129-134. [Book in French]
8. Abdel-Hamid IA, El Naggar EA, El Gilany AH. Assessment of as needed use of pharmacotherapy and the pause-squeeze technique in premature ejaculation. Int J Impot Res 2001 Feb;13(1):41-5.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11313839
9. Perimenis P, Gyftopoulos K, Ravazoula P, Athanassopoulos A, Barbalias G. Excessive verumontanum hyperplasia causing infertility. Urol Int 2001;67(2):184-5.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11490221
10. Demyttenaere K, Huygens R. Painful ejaculation and urinary hesitancy in association with antidepressant therapy: relief with tamsulosin. Eur Neuropsychopharmacol 2002 Aug;12(4):337-41.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12126873
11. Crich JP, Jequier AM. Infertility in men with retrograde ejaculation: the action of urine on sperm motility, and a simple method for achieving antegrade ejaculation. Fertil Steril 1978 Nov;30(5):572-6.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/720646
12. Gilja I, Parazajder J, Radej M, Cvitkovic P, Kovacic M. Retrograde ejaculation and loss of emission: possibilities of conservative treatment. Eur Urol 1994;25(3):226-8.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8200405
13. Jonas D, Linzbach P, Weber W. The use of midodrin in the treatment of ejaculation disorders following retroperitoneal lymphadenectomy. Eur Urol 1979;5(3):184-7.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/87324
14. Schill WB. Pregnancy after brompheniramine treatment of a diabetic with incomplete emission failure. Arch Androl 1990;25(1):101-4.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2389987
15. Brooks ME, Berezin M, Braf Z. Treatment of retrograde ejaculation with imipramine. Urology 1980 Apr;15(4):353-5.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7190335
16. Hendry WF. Disorders of ejaculation: congenital, acquired and functional. Br J Urol 1998 Sep;82(3):331-41.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9772867
17. Schill WB. Diagnosis and treatment of ejaculatory sterility. In: Paulson JD, Nigro-Vilar A, Lucena E, Martini L (eds). Andrology. Male Fertility and Sterility. Orlando: Academic Press, 1986, pp. 599-617.
18. Hotchkiss RS, Pinto AB, Kleegman S. Artificial insemination with semen recovered from the bladder. Fertil Steril 1954 Jan-Feb;6(1):37-42.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/13220644
19. Brindley GS. Reflex ejaculation under vibratory stimulation in paraplegic men. Paraplegia 1981;19(5):299-302.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7279433
20. Elliott S, Rainsbury PA. Treatment of anejaculation. In: Colpi GM, Balerna M (eds). Treating Male Infertility: New Possibilities. Basel: Karger AG, 1994, pp. 240-54.
21. Denil J, Kuczyk MA, Schultheiss D, Jibril S, Kupker W, Fischer R, Jonas U, Schlosser HW, Diedrich K. Use of assisted reproductive techniques for treatment of ejaculatory disorders. Andrologia 1996;28(Suppl 1):43-51.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9082877
22. Waldinger MD. The neurobiological approach to premature ejaculation. J Urol 2002 Dec;168(6): 2359-67.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12441918
23. Jankowicz E, Drozdowski W, Pogumirski J. [Idiopathic autonomic neuropathy (pandysautonomia)]. Neurol Neurochir Pol 2001 Mar-Apr;35(3):439-52. [Article in Polish].
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11732267

24. Maurer CA, Z'Graggen K, Renzulli P, Schilling MK, Netzer P, Buchler MW. Total mesorectal excision preserves male genital function compared with conventional rectal cancer surgery. Br J Surg 2001 Nov;88(11):1501-5. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11683749

14. CRIOCONSERVACIÓN DEL SEMEN

14.1 Definición

La crioconservación es la conservación de material biológico a temperaturas bajo cero [por ejemplo, -80° o -196° C (el punto de ebullición del nitrógeno líquido)], a las que se ralentizan o interrumpen los procesos bioquímicos del metabolismo celular. A -196° C se detienen las reacciones bioquímicas que provocan la muerte celular.

14.2 Introducción

La crioconservación fue desarrollada por primera vez por veterinarios en los años cuarenta y se adaptó al semen humano en los cincuenta. El primer embarazo con utilización de técnicas de crioconservación se produjo en 1954 (1). En la práctica relacionada con la fertilidad, las indicaciones clínicas de la crioconservación comprenden la conservación de espermatozoides, tejido ovárico y testicular y embriones iniciales.

14.3 Indicaciones de conservación

La conservación de semen se encuentra disponible en muchos centros en las indicaciones siguientes:

- Antes de un tratamiento potencialmente esterilizante con quimio o radioterapia por un cáncer (2) o por enfermedades no malignas.
- Antes de cirugía que podría interferir en la fertilidad (por ejemplo, cirugía del cuello de la vejiga en un varón joven o extirpación de un testículo en un varón con cáncer de testículo).
- En varones con deterioro progresivo de la calidad del semen como consecuencia de enfermedades que entrañan un riesgo de azoospermia posterior (por ejemplo, macroadenoma hipofisario, craneofaringioma, síndrome de la silla turca vacía, nefropatía crónica, diabetes mellitus no controlada o esclerosis múltiple).
- En varones con paraplejía cuando se ha obtenido semen mediante electroeyaculación.
- En varones con aneyaculación psicógena, tras haber obtenido semen mediante electroeyaculación o un procedimiento de recogida de espermatozoides.
- Después de que un tratamiento con gonadotropinas ha inducido la espermatogenia en varones con hipogonadismo hipogonadotrópico.
- En los varones con ANO, la probabilidad aproximada de encontrar espermatozoides con micro-ETE es del 60 %-70 %; la crioconservación puede utilizarse para separar la obtención de espermatozoides de la IICE, con lo que se evita una hiperestimulación innecesaria de la pareja. También se puede emplear para evitar repetir los procedimientos de recogida de espermatozoides.
- En cualquier situación en la que se ha obtenido semen mediante un procedimiento de recogida de espermatozoides (por ejemplo, tras el fracaso de la corrección de una vasectomía o en algunos casos de obstrucción epididimaria no susceptible de cirugía).
- Para la conservación de espermatozoides de donante; la crioconservación y un período de cuarentena de 3-6 meses reducen el riesgo de transmisión de infecciones a partir de los donantes de semen; en la mayoría de los países ya no se utiliza semen fresco.

14.4 Precauciones y técnicas

14.4.1 Proceso de congelación y descongelación

Las técnicas de crioconservación de uso actual aún no son óptimas, ya que durante la crioconservación y la conservación prolongada se producen lesiones de las células. La mayor parte de estas lesiones tienen lugar durante la congelación y descongelación. Las principales causas de lesión durante la congelación son la formación de cristales de hielo y la deshidratación celular que altera la pared celular y los orgánulos intracelulares. La morfología, motilidad y vitalidad de los espermatozoides se reducen significativamente después de la descongelación y la crioconservación aumenta el daño en el ADN de los espermatozoides (3-6). También puede causarse daño por contaminación de las muestras por microorganismos y grados elevados de radicales superóxido (7, 8). A fin de reducir la formación de cristales de hielo, se añade una solución de crioconservación antes de la congelación. Hay varias soluciones para crioconservación comercializadas, la mayoría de las cuales contienen proporciones variables de glicerol y albúmina. Después de la congelación, los tejidos se sumergen en nitrógeno líquido.

Se han desarrollado varias técnicas para intentar reducir el daño causado por la congelación y descongelación:

- Método rápido (9, 10): la muestra se mantiene en la fase de vapor durante 10 minutos antes de sumergirse en nitrógeno líquido.
- Método lento (11): la muestra se enfría gradualmente en la fase de vapor durante unos 40 minutos.
- Se utiliza un equipo de congelación automática programable, que está preprogramado para enfriar a un ritmo de 1-10° C/min.

El método disponible depende de los recursos del laboratorio. Sea cual sea la técnica de congelación empleada, ha de evaluarse con semen de donante y un examen posdescongelación y debe someterse a un programa de control de calidad de forma periódica.

La probabilidad de supervivencia de los espermatozoides disminuye con el tiempo de conservación y la repetición de los procesos de congelación y descongelación. Se desconoce el tiempo máximo de conservación viable para el semen humano. Muchos laboratorios o autoridades reguladoras aplican un límite de conservación de 10 años (12); sin embargo, a veces se necesitan mayores tiempos de conservación (por ejemplo, un varón de 17 años en el que se ha conservado semen antes de someterse a quimioterapia por un cáncer de testículo).

14.4.2 Crioconservación de cantidades muy pequeñas de espermatozoides

La crioconservación habitual en tubos es una forma eficaz de conservar un gran número de espermatozoides (por ejemplo, para un programa de inseminación con donante). Sin embargo, en la micro-ETE es posible que se obtengan muy pocos espermatozoides y la elección consiste en congelar tejido testicular y encontrar espermatozoides tras la descongelación del tejido o bien en congelar cantidades muy pequeñas de espermatozoides. Cuando los espermatozoides se congelan en tubos, puede ser muy difícil encontrar alguno después de la descongelación. En su lugar, el semen debe congelarse en forma de gránulo (13) o en un recipiente (14).

14.4.3 Análisis para detectar infecciones y evitación de la contaminación cruzada

La conservación de semen en tubos se utiliza de forma generalizada. Un número elevado de tubos se conservan en recipientes y los tubos se bañan en una piscina de nitrógeno líquido. La contaminación microbiana de la piscina de nitrógeno líquido contamina la parte exterior de todos los tubos. La medida de precaución más utilizada consiste en aceptar muestras para conservación exclusivamente de pacientes cuyas muestras de semen se han analizado para detectar la presencia de infecciones y se han confirmado como seguras. Las muestras de donantes deben analizarse en busca de virus (hepatitis B y C, VIH) e infecciones de transmisión sexual (*C. trachomatis,* gonococia, sífilis).

Hasta que se conozcan los resultados de las pruebas, las muestras deben conservarse en un recipiente de cuarentena individual (15) fhttp:/www.hfea.gov.uk/CPS/rde/xchg/SID-3F57D79B-1F88B22E/hfea/hs.xsl/576.html). En algunos laboratorios se emplea la medida de precaución adicional de envolver doblemente los tubos antes de su congelación, aunque es más caro y puede afectar al proceso de congelación, reduciendo así la calidad de las muestras con la descongelación. En algunos centros se realizan análisis de citomegalovirus (CMV) y se conservan por separado las muestras CMV-negativas y positivas.

Numerosas cuestiones éticas rodean la conservación de muestras antes de administrar quimioterapia antineoplásica a un varón infectado por virus de hepatitis o por el VIH. Muy pocos centros disponen de instalaciones de conservación separadas para muestras infectadas por el VIH. Sin embargo, el éxito del tratamiento antirretroviral está aumentando el número de varones infectados por el VIH que desean conservar semen. También existe preocupación en relación con la transmisión del VIH a niños concebidos con semen infectado por el VIH, ya que las técnicas de lavado de semen fallan en el 5 % de los casos.

14.4.4 Precauciones de seguridad para evitar pérdidas de material conservado

Todos los laboratorios que efectúan conservación a largo plazo de materiales biológicos humanos deben disponer de procedimientos que eviten pérdidas accidentales del material provocadas por fallos del recipiente de conservación. Esto es especialmente importante en el caso del semen conservado antes de administrar quimioterapia antineoplásica potencialmente esterilizante porque es posible que no pueda obtenerse más semen de estos pacientes. El grado de precaución depende del coste y los recursos a disposición del laboratorio, si bien, en caso de ser posible, han de aplicarse las siguientes medidas de seguridad:

Todos los recipientes de conservación en uso deben estar equipados con un sistema de alarma que se active por elevaciones de la temperatura o fugas de nitrógeno líquido.

El sistema de alarma debe alertar a un miembro del personal de laboratorio, con arreglo a una lista de turnos de 24 horas, 365 días.

Lo ideal es que exista un recipiente de conservación de repuesto al que puedan transferirse las muestras en caso de fallo del recipiente.

14.4.5 Muestras huérfanas

En caso de neoplasias malignas y algunas otras situaciones, pueden transcurrir varios años antes de que se necesiten las muestras conservadas. Inevitablemente, durante este tiempo, los propietarios de algunas muestras pueden desaparecer o fallecer, dejando muestras huérfanas con cuyo propietario ya no es posible contactar. La responsabilidad del laboratorio y la propiedad legal de estas muestras pueden crear problemas importantes.

Se recomienda obtener instrucciones del propietario de la muestra en el momento de conservación, o muy poco después, acerca de lo que hacer con ella en caso de fallecimiento o imposibilidad de localizarle. En algunos países, los propietarios están obligados legalmente a facilitar instrucciones o un consentimiento. Las opciones disponibles para el propietario de la muestra dependen de la legislación nacional correspondiente, podrían no ser apropiadas en todas las situaciones y comprenden:

- solicitud de destrucción de la muestra
- uso de la muestra por su esposa o pareja
- uso de la muestra con fines de investigación
- donación de la muestra para ayudar a otra pareja infértil.

14.5 Aspectos biológicos

La crioconservación produce un deterioro de la calidad del semen. Una vez descongelada la muestra, empeora la motilidad (16) y la morfología (17, 18), lo que incluye daños mitocondriales, acrosómicos y de la cola de los espermatozoides (19). La congelación de los espermatozoides reduce su motilidad en un 31 % y la actividad mitocondrial en un 36 % y causa una alteración morfológica en el 37 % de ellos (9). La motilidad es lo que mejor se correlaciona con la capacidad de FIV de la muestra descongelada. Pueden lograrse mayores mejoras seleccionando la subpoblación de espermatozoides con la mejor motilidad e integridad del ADN y congelando estos espermatozoides en plasma seminal (13).

14.6 Conclusiones

- La finalidad de la crioconservación de semen consiste en permitir futuros procedimientos de TRA.
- Las técnicas de crioconservación no son óptimas y se requieren nuevos esfuerzos para mejorar los resultados de los bancos de semen.
- La crioconservación debe ofrecerse y explicarse a los pacientes con determinadas enfermedades o antes de que un paciente se someta a cirugía, quimioterapia o radioterapia que podría afectar a su integridad reproductora.
- Cuando está indicada una biopsia testicular, se recomienda encarecidamente la crioconservación de semen.

14.7 Recomendaciones

	GR
La crioconservación de semen debe ofrecerse a todos los varones que sean candidatos a recibir quimioterapia, radioterapia o intervenciones quirúrgicas que podrían interferir en la espermatogenia o causar trastornos de la eyaculación.	B
Cuando la crioconservación no se encuentra disponible a nivel local, ha de informarse a los pacientes de la posibilidad de visitar, o trasladarse, a la unidad de crioconservación más próxima antes de que comience el tratamiento.	C
El consentimiento para la crioconservación debe incluir un registro de los deseos del varón en relación con sus muestras en caso de fallecer o no poder localizarle.	C
Ha de extremarse la precaución para evitar la transmisión de infecciones virales, de transmisión sexual o de cualquier otro tipo por materiales crioconservados del donante al receptor y para evitar la contaminación de las muestras conservadas. Estas precauciones incluyen la realización de pruebas al paciente y la aplicación de análisis rápidos y cuarentena a las muestras hasta conocer los resultados de las pruebas. Las muestras procedentes de varones infectados por virus de la hepatitis o el VIH no deben conservarse en el mismo recipiente que las procedentes de varones que han sido analizados y están exentos de infecciones.	

14.8 Bibliografía

1. Bunge RG, Keettel WC, Sherman JK. Clinical use of frozen semen; report of four cases. Fertil Steril 1954 Nov-Dec;5(6):520-9.
   http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/13210484
2. Saito K, Suzuki K, Iwasaki A, Yumura Y, Kubota Y. Sperm cryopreservation before cancer chemotherapy helps in the emotional battle against cancer. Cancer 2005 Aug;104(3):521-4.
   http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15968690

3. Desrosiers P, Legare C, Leclerc P, Sullivan R. Membranous and structural damage that occur during cryopreservation of human sperm may be time-related events. Fertil Steril 2006 Jun;85(6):1744-52.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16643911
4. Donnelly ET, McClure N, Lewis SE. Cryopreservation of human semen and prepared sperm: effects on motility parameters and DNA integrity. Fertil Steril 2001 Nov;76(5):892-900.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11704107
5. Chohan KR, Griffin JT, Carrell DT. Evaluation of chromatin integrity in human sperm using acridine orange staining with different fixatives and after cryopreservation. Andrologia 2004 Oct;36(5):321-6.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15458552
6. Askari HA, Check JH, Peymer N, Bollendorf A. Effect of natural antioxidants tocopherol and ascorbic acids in maintenance of sperm activity during freeze-thaw process. Arch Androl 1994 Jul- Aug;33(1):11-5.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7979804
7. Smith KD, Steinberger E. Survival of spermatozoa in a human sperm bank. Effects of long-term storage in liquid nitrogen. J Am Med Assoc 1973 Feb 12;223(7):774-7.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4739258
8. Agarwal A, Said TM. Oxidative stress, DNA damage and apoptosis in male infertility: a clinical approach. BJU Int 2005 Mar;95(4):503-7.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15705068
9. Grischenko VI, Dunaevskaya AV, Babenko VI. Cryopreservation of human sperm using rapid cooling rates. Cryo Letters 2003 Mar-Apr;24(2):67-76.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12819827
10. Sherman JK, Bunge RG. Observations on preservation of human spermatozoa at low temperatures. Proc Soc Exp Biol Med 1953 Apr;82(4):686-8.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/13055973
11. Sawada Y, Ackerman D, Behrman SJ. Motility and respiration of human spermatozoa after cooling to various low temperatures. Fertil Steril 1967 Apr;18(6):775-81.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/13055973
12. Henry MA, Noiles EE, Gao D, Mazur P, Critser JK. Cryopreservation of human spermatozoa. IV. The effects of cooling rate and warming rate on the maintenance of motility, plasma membrane integrity, and mitochondrial function. Fertil Steril 1993 Nov;60(5):911-8.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8224279
13. Bahadur G, Ling KL, Hart R, Ralph D, Wafa R, Ashraf A, Jaman N, Mahmud S, Oyede AW. Semen quality and cryopreservation in adolescent cancer patients. Hum Reprod 2002 Dec;17(12):3157-61.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12456617
14. Hallak J, Hendin BN, Thomas AJ Jr, Agarwal A. Investigation of fertilizing capacity of cryopreserved spermatozoa from patients with cancer. J Urol 1998 Apr;159(4):1217-20.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9507838?dopt=AbstractPlus
15. Clarke GN. Sperm cryopreservation: is there a significant risk of cross-contamination? Hum Reprod 1999 Dec;14(12):2941-3.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10601075
16. O'Connell M, McClure N, Lewis SE. The effects of cryopreservation on sperm morphology, motility and mitochondrial function. Hum Reprod 2002 Mar;17(3):704-9.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11870124
17. Woolley DM, Richardson DW. Ultrastructural injury to human spermatozoa after freezing and thawing. J Reprod Fertil 1978 Jul;53(2):389-94.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/567693
18. Watson PF. Recent developments and concepts in the cryopreservation of spermatozoa and the assessment of their post-thawing function. Reprod Fertil Dev 1995;7(4):871-91.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8711221
19. Donnelly ET, McClure N, Lewis SE. Cryopreservation of human semen and prepared sperm: effects on motility parameters and DNA integrity. Fertil Steril 2001 Nov;76(5):892-900.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11704107

15. ABREVIATURAS UTILIZADAS EN EL TEXTO

En esta lista no se incluyen todas las abreviaturas más frecuentes.

ABCCD	ausencia bilateral congénita de los conductos deferentes
AMEE	aspiración microquirúrgica de espermatozoides epididimarios
ANO	azoospermia no obstructiva
AO	azoospermia obstructiva
ATAF	aspiración testicular con aguja fina
CFTR	gen del regulador de la conductancia transmembranosa de la fibrosis quística
CFTR	regulador de la conductancia transmembranosa de la fibrosis quística
CIS	carcinoma *in situ*
CMV	citomegalovirus
DGAI	diagnóstico genético antes de la implantación
ETE	extracción testicular de espermatozoides
ETU	ecografía transuretral
FISH	hibridación *in situ* con fluorescencia (multicolor)
FIV	fecundación *in vitro*
FQ	fibrosis quística
FSH	folitropina
GnRH	gonadoliberina
GREAT	receptor acoplado a proteína G que influye en el descenso de los testículos
hCG	gonadotropina coriónica humana
HH	hipogonadismo hipogonadotrópico
IBT	análisis de inmunocuentas
IGAM	infección de las glándulas accesorias masculinas
IICE	inyección intracitoplásmica de espermatozoides
IL-6	interleucina-6
ISRS	inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina
IU	infección urinaria
Leu	leucocitos
LH	lutropina
MAR	reacción mixta de antiglobulinas
MT	microlitiasis testicular
NIDDK	*National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases*
NIH	*National Institutes of Health*
OAT	[síndrome de] oligoastenoteratospermia
PBA	prostatitis bacteriana aguda
PBC	prostatitis bacteriana crónica

PNB	prostatitis no bacteriana o abacteriana
RTUCE	resección transuretral de los conductos eyaculadores
SDPC	síndrome de dolor pélvico crónico
SDT	síndrome de disgenesia testicular
SHBG	globulina transportadora de hormonas sexuales
SIA	síndrome de insensibilidad a los andrógenos
SICA	síndrome de insensibilidad completa a los andrógenos
SPE	secreción prostática exprimida
STS	focos marcados en secuencia
TRA	técnicas de reproducción asistida
TTCG	tumor testicular de células germinativas
VB1	orina de la primera micción
VIH	virus de la inmunodeficiencia humana

Conflictos de intereses

Todos los miembros del grupo responsable de la redacción de la guía clínica sobre la infertilidad masculina han declarado todas las relaciones que tienen y que podrían percibirse como posible fuente de conflictos de intereses. Esta información está archivada en la base de datos de la oficina central de la Asociación Europea de Urología. Este documento de guía clínica se elaboró con el apoyo económico de la Asociación Europea de Urología. No participaron fuentes externas de financiación y apoyo. La EAU es una organización sin ánimo de lucro y la financiación se limita a asistencia administrativa y gastos de desplazamiento y reunión. No se han facilitado honorarios ni otros tipos de reembolso.