Revista Mexicana de UROLOGIA
Vol.57, Núm. 5
Septiembre - Octubre 1997
pp 183 - 200

Infertilidad masculina

Héctor A Cardona Doble,* Jon L Pryor*

A pesar de que la mayoría de las parejas conciben al plazo de un año, aproximadamente un 15% no lo logran y de esta forma entran en la definición clínica de infertilidad. En el pasado, al evaluar la pareja infértil el enfoque principal era sólo el estudio y manejo de la mujer. Sin embargo, la alta incidencia de infertilidad masculina justifica la evaluación de la pareja infértil: en la tercera parte de las parejas con infertilidad la mujer es el factor principal, el hombre es la causa en la tercera parte, y ambos son la causa en el otro tercio. Por lo tanto, el factor masculino está comprendido en 50% de las parejas con problemas para concebir. Preferentemente, la pareja debería ser manejada con un enfoque multidisciplinario, con el urólogo encargado de la parte masculina, el endocrinólogo especializado en reproducción o el ginecólogo manejando los problemas femeninos, y el andrólogo trabajando con el semen.

ANATOMÍA Y FISIOLOGÍA

Eje hipotalámico-pituitárico-testicular:
La espermatogénesis ocurre bajo un estrecho control endocrinológico por el eje hipotalámico-pituitárico-testicular. La secreción pituitaria de las hormonas luteinizantes (LH) y foliculoestimulantes (FSH) es regulada por la liberación pulsátil del decapéptido hormonal liberador de gonadotropinas (GnRH) secretado por el hipotálamo. Esta GnRH en cambio, es controlada por una amplia variedad de estímulos sensoriales, que incluye catecolaminas, dopamina, y serotonina, como estimuladores; y endorfina, estrógeno, andrógeno y prolactina, como inhibidores. En el hombre adulto la GnRH es secretada periódicamente cada 70 a 90 minutos (Belchetz y col., 1978). La estimulación continua o una mayor frecuencia con GnRH resulta en una inhibición paradójica en la secreción de LH y FSH.

En el ser humano, el comienzo de la espermatogénesis requiere tanto de LH como de FSH. Estas hormonas son glicoproteínas producidas por la porción anterior de la pituitaria que contienen subunidades alfa y beta. las subunidades alfa son idénticas en las hormonas glicoproteicas tales como LH, FSH, hormona estimuladora de tiroides (TSH), y gonadotropina coriónica humana (hCG), mientras que las subunidades beta son específicas para cada hormona y determinan su acción biológica.

La LH estimula las células de Leydig en el intersticio testicular para producir testosterona (T), la que ejerce retroalimentación negativa en el hipotálamo y en la pituitaria, inhibiendo la liberación de LH por la pituitaria. Para iniciar y mantener la espermatogénesis se requieren altos niveles intratesticulares de testosterona, 25-30 veces mayores que los niveles séricos. En el testículo también se producen otros andrógenos como dihidrotestosterona (DHT) y pequeñas cantidades de estrógenos. Sin embargo, los estrógenos y DHT son producidos en otros tejidos por conversión de la testosterona. El sesenta por ciento de la testosterona se encuentra adherida a la globulina fijadora de hormonas sexuales (SHBG), 38% a albúmina, y un 2% se encuentra libre. La porción libre y la fijada a la albúmina (no a SHBG) son biodisponibles y representan las formas activas de la testosterona. Diversas condiciones pueden afectar los niveles de SHBG y así, la concentración de testosterona biodisponible. Por ejemplo, la cirrosis alcohólica aumenta los niveles de SHBG lo cual resulta en disminución de los niveles de

* Departamento de Cirugía Urológica, Universidad de Minnesota Minneapolis, Minnesota.

Correspondencia:
Jon L Pryor, MD
Department of Urologic Surgery, University of Minnesota
420 Delaware Street SE. PO Box 394
Minneapolis, MN 55455

Rev Mex Urol 1997;57(5):183-200

T biodisponibles. Bajo estas circunstancias podría ser necesario determinar los niveles de T libre. La T se rige por un ciclo circadiano y su secreción máxima es temprano en la mañana.

La FSH ejerce amplios efectos en las células de Sertoli, estimula la duplicación de las células inmaduras y la producción y secreción de sustancias producidas por éstas, incluyendo el factor inhibidor Mulleriano (MIF), la inhibina, la aromatasa, y la proteína fijadora de andrógenos. Se ha demostrado que la inhibina impide la producción de FSH por la glándula pituitaria. La función de las células de Sertoli puede estar afectada en pacientes con daño severo del tejido germinal, que causa disminución de la secreción de inhibina y por consiguiente elevación aislada de los niveles séricos de FSH.

Testículos, epidídimos, y eyaculación:
La espermatogénesis es el proceso de maduración de las células germinales masculinas desde las espermatogonias hasta los espermatozoides maduros, incluye los procesos de división mitósica de las espermatogonias, primera y segunda división meiótica de los espermatocitos, y espermiogénesis, que es el proceso de diferenciación de las espermátidas y consiste en la formación del flagelo y el acrosoma, eliminación del exceso de citoplasma, y condensación de la cromatina nuclear. En el ser humano se requieren aproximadamente 72 días para el desarrollo de los espermatozoides maduros a partir de las espermatogonias inmaduras.

El testículo contiene túbulos seminíferos y células intersticiales, los túbulos seminíferos tienen forma de U, cuyos extremos terminan en la rete testes, la cual es una red de tubos colectores de espermatozoides en la masa testicular.

Después de la espermatogénesis, los espermatozoides son liberados dentro del lumen de los túbulos seminíferos en un proceso llamado espermiación y pasan a través de los conductos eferentes al epidídimo y finalmente al conducto deferente. El epidídimo se divide en tres regiones anatómicas: la cabeza, el cuerpo y la cola. La cabeza, también conocida como globus mayor, se encuentra sobre la porción superior del testículo, la cola del epidídimo, también conocida como globus menor, se encuentra en la porción inferior del testículo y se continúa con el conducto deferente.

La región intermedia o cuerpo del epidídimo está levemente unida al testículo. Los espermatozoides adquieren madurez, motilidad y capacidad reproductora durante su tránsito por el epidídimo.

Durante la eyaculación, el fluido es transportado rápidamente a los conductos eyaculadores a través de los deferentes. Los nervios simpáticos desde T-10 hasta L-3, descienden en la región periaórtica a los plexos nerviosos del ganglio superior hipogástrico en la bifurcación de la aorta. Las fibras postganglionares adrenérgicas que inervan al conducto deferente, la ámpula, las vesículas seminales, la próstata y el cuello de la vejiga son responsables de la eyaculación, durante ésta el cuello vesical y el esfínter uretral externo se cierra y el fluido seminal es depositado en la uretra posterior.

La distensión de la uretra posterior producida por la emisión seminal causa un estímulo sensorial aferente por los nervios pelvianos esplácnicos. La musculatura estriada del piso pélvico y de los músculos periuretrales es inervada por fibras somáticas eferentes, a través del nervio pudendo (S-2 a S-4). La eyaculación consiste en la actividad coordinada de los sistemas nerviosos autonómicos y somáticos, resultando en contracciones rítmicas de los músculos del piso pélvico, de los músculos bulbocavernosos y espongiocavernosos y relajación intermitente del esfínter uretral externo.

El eyaculado está constituido por las secreciones de diferentes órganos accesorios, éstos y las características de sus secreciones se enumeran en el *cuadro 1*.

Aproximadamente 95% del volumen del eyaculado está constituido por fluidos de las glándulas accesorias sexuales y menos de 5% por los espermatozoides. A pesar que la primera parte del eyaculado consiste de espermatozoides y secreciones de la próstata, y una parte secundaria proviene de las vesículas seminales, hay una mezcla considerable en los fluidos del eyaculado, de tal forma que también podemos encontrar espermatozoides en la última parte de éste.

CAUSAS DE INFERTILIDAD MASCULINA

1. *Anomalías endocrinas y genéticas:*

Deficiencia de gonadotropinas: Síndrome de Kallmann

Los pacientes con esta condición tienen hipogonadismo secundario a deficiencia de GnRH lo cual causa disminución de los niveles de LH y de esta forma baja producción de testosterona. Aunque se han documenta-

Rev Mex Urol 1997;57(5):183-200

Cuadro 1. Características físico químicas del eyaculado.

Órganos	Volumen	Características
Testículos, epidídimo, conducto deferente	0.1-1.2 mL	Espermatozoides, carnitina (del epidídimo),glicerilfosforilcolina
Glándulas de Littre y bulbouretrales	0.1-0.2 mL	Líquido viscoso y claro
Próstata	0.5-1.0 mL.	Agentes licuificadores del semen como: semenina y PSA. citrato, pH ácido. citrato en acidificación del pH
Vesículas seminales	1.0-3.0 mL	Agentes reductores, prostaglandinas, fructosa. Responsables de la coagulación del semen
Eyaculado total	2.0-5.0 mL	Licuefacción en 20 a 25 min.

do diferentes patrones de herencia, el más común es el recesivo ligado al cromosoma X; tiene una incidencia de 1/10,000 a 1/60,000 personas. Las características clínicas incluyen anosmia, asimetría craneofacial, paladar y labio hendido, ceguera a los colores, sordera congénita, criptorquidismo y anomalías renales.

La característica principal de este síndrome es el retraso y desarrollo puberal incompleto.

Los testículos son usualmente menores de 2 cm de diámetro.

Síndrome de Klinefelter:
Este desorden es una causa genética frecuente de infertilidad masculina con una incidencia de 1/500 varones nacidos. Los cariotipos muestran la forma clásica 47 XXY en 90% de los casos y formas mosaico en el resto. Los pacientes con el síndrome de Klinefelter tienen testículos pequeños y firmes y azoospermia. Otras manifestaciones de este desorden incluyen estatura alta, obesidad, venas varicosas, retardo mental leve, anormalidades de tiroides, diabetes mellitus, bronquitis crónica, tumores extragonadales de células germinales y cáncer de mama. Los niveles séricos de testosterona están característicamente disminuidos o en el límite menor de los niveles normales, y los niveles de estradiol usualmente están elevados. La pérdida de la retroalimentación inhibitoria de las hormonas testiculares se refleja en niveles séricos de LH y FSH normalmente altos o elevados. Los pacientes con daño selectivo de los elementos germinales tienen FSH elevada pero niveles normales de testosterona y de LH.

La variante mosaico (46,XY/47,XXY) usualmente no es tan severa como la forma clásica. Los testículos pueden tener tamaño normal, mientras que la azoospermia y la ginecomastia son menos comunes. De hecho, se ha documentado fertilidad en algunos pacientes con mosaicismo. El diagnóstico no es tan evidente debido a lo leve de las anormalidades físicas. Por lo tanto, las anormalidades endocrinológicas son menos severas en este patrón mosaico.

Síndrome XYY:
Ocurre en 1 a 4/1,000 varones nacidos y en 0.84/1,000 de los hombres infértiles.

Estos pacientes son altos y de 1 a 2% tienen un comportamiento agresivo y criminal.

El análisis de esperma demuestra oligospermia severa o azoospermia. No obstante, se han documentado algunos pacientes con este síndrome fértiles (Stenchever 1969). Los niveles de testosterona y de LH son usualmente normales, pero la FSH puede estar normal o elevada, dependiendo de la severidad del daño en las células germinales.

Anormalidades del cromosoma Y:
Algunos pacientes con azoospermia u oligospermia severa tienen lesiones pequeñas en el cromosoma Y, una región importante del cromosoma Y denominada «borrado en azoospermia» (deleted in azoospermia, DAZ). Las lesiones de esta porción están presentes en 10 a 13% de los pacientes 46 XY con azoospermia no obstructiva. Pryor y sus asociados encontraron microlesiones en 7% de los pacientes infértiles (Pryor y col., 1997). Estas lesiones están presentes en 16% de los pacientes con azoospermia u oligospermia severa. Si consideramos solamente pacientes con azoospermia la frecuencia aumenta a un 23%.

Rev Mex Urol 1997;57(5):183-200

Fibrosis quística y anormalidades del conducto mesonéfrico:

La fibrosis quística es el desorden autosómico recesivo más común, con incidencia aproximada 1/2,500 nacimientos, y frecuencia de portadores de 1/25 personas entre la población de descendientes de Europa del norte. El gen de fibrosis quística codifica un canal de cloruro regulado por monofosfato de adenosina cíclico. Este canal se encuentra en las células secretoras epiteliales y es el regulador de la conductancia a través de la membrana, en la fibrosis quística (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator, CFTR). Se han comunicado más de 550 mutaciones genéticas en este CFTR.

La forma clásica de fibrosis quística consiste en anormalidades de los electrólitos, así como de la secreción de fluidos y macromoléculas de las glándulas exocrinas. Otros hallazgos clínicos incluye infección y obstrucción pulmonar crónica, insuficiencia pancreática exocrina, ileo neonatal por meconio, sudoración con electrólitos altos, e infertilidad masculina. Más de 95% de los hombres con fibrosis quística tienen anormalidades en las estructuras derivadas del ducto de Wolff. El cuerpo y cola del epidídimo, conductos deferentes, vesículas seminales y conductos eyaculadores, pueden estar atróficos, fibróticos o faltan. Sin embargo, las biopsias testiculares demuestran espermatogénesis normal.

La ausencia congénita de los conductos deferentes (congenital bilateral absence of the vas deferens, CBAVD) ocurre en 1 a 2% de los pacientes infértiles. Estudios genéticos han demostrado que de 50 a 82% de los pacientes con esta malformación tienen al menos una mutación detectable del CFTR y aproximadamente el 10% tienen dos mutaciones del mismo gen. Un 43% de los pacientes con ausencia unilateral de conducto deferente tienen mutaciones del CFTR. En pacientes de otro modo saludables pero que presentan obstrucción idiopática del epidídimo, al menos 47% tienen mutaciones del CFTR (Jarvi y col., 1995).

Sin embargo, no todos los casos de anormalidades congénitas del conducto wolffiano se deben a mutaciones del CFTR. Existe evidencia de que la ausencia concomitante unilateral o bilateral del conducto deferente con aplasia o ectopia renal (un hallazgo infrecuente en fibrosis quística), no resulta de mutaciones del CFTR y probablemente representa una condición diferente.

Síndrome de Young:

Este síndrome se caracteriza por infecciones pulmonares crónicas y azoospermia obstructiva. Se ha comunicado que la incidencia de esta condición en hombres infértiles es tan alta como 3/100 nacimientos. Estudios histológicos revelan la acumulación de secreciones espesas en el epidídimo. No es claro si existe una disfunción verdadera de los cilios en los pacientes con este síndrome. Estudios genealógicos apuntan hacia la herencia autosómica recesiva. A pesar de que con algunos estudios se han demostrado mutaciones del CFTR, con otros no se ha logrado corroborar esta asociación.

Síndrome de cilios inmóviles:

Este síndrome (incidencia 1/20,000 a 1/60,000 personas) se caracteriza por el daño en la motilidad o por la ausencia de los cilios de las vías aéreas y de otros órganos ciliados. Un subtipo de esta condición es el síndrome de Kartagener (incidencia 1/40,000 a 1/120,000), que tiene la triada clásica de situs inversus, broncoectasia y sinusitis crónica. Las manifestaciones típicas del síndrome de cilios inmóviles usualmente comienzan desde la niñez, e incluyen tos crónica con expectoraciones, rinitis crónica, sinusitis crónica o recurrente, pólipos nasales, broncoectasia y frecuentemente agenesia de los senos frontales. Típicamente el análisis del semen muestra volumen, cuenta y morfología normales, pero la motilidad está marcadamente disminuida o ausente.

Casi todos estos pacientes son infértiles pero puede haber algunos con espermatozoides móviles y fertilidad. Este es un síndrome heterogéneo genéticamente hablando. Estudios genealógicos sugieren un patrón de herencia autosómico recesivo.

Deficiencias de la 5-alfa reductasa:

Ésta es una forma de seudohermafroditismo en el hombre con un patrón de herencia autosómico recesivo. La dihidrotestosterona es responsable de la virilización del seno urogenital y de los genitales externos. Estos pacientes tienen hipospadias perineoescrotales severos con prepucio en forma de surco ventral en la uretra; apertura de la misma en la base del falo; saco vaginal ciego con abertura en la vagina llegando ésta a la uretra, detrás del orificio uretral o en el seno urogenital; habitus femenino sin desarrollo de los senos; y ausencia de genitales internos femeninos. Los niveles de LH son normales o levemente altos, mientras que los niveles de testosterona y estrógeno son normales.

Los problemas de fertilidad de estos pacientes se deben a las anormalidades estructurales asociadas con

los genitales externos y a disminución de la espermatogénesis.

Trastorno de los receptores de andrógenos:
Tienen una frecuencia de 1/60,000 varones nacidos. El gen que codifica al receptor de andrógenos se encuentra en el brazo largo del cromosoma X, y de esta forma estos trastornos tienen un patrón hereditario recesivo ligado al cromosoma X. Se han descrito 4 fenotipos asociados con infertilidad: 1) feminización testicular completa, 2) feminización testicular incompleta, 3) síndrome de Reifenstein y 4) síndrome del hombre infértil. Estos pacientes tienen un cariotipo 46 XY con fenotipos que varían desde pseudohermafroditismo a fenotipos normales con infertilidad.

Exceso de prolactina:
La hiperprolactinemia se ha asociado tanto con impotencia como con infertilidad. Los pacientes con adenomas pituitarios tienen supresión de los niveles de testosterona y de los de gonadotrofinas, mientras que los niveles de prolactina están marcadamente elevados. El exceso de prolactina interfiere con la secreción de GnRH hipotalámica, y el tumor por si mismo puede destruir directamente tejido normal de la pituitaria, produciendo así un cuadro hipogonadotrófico. Sin embargo, la mayoría de los pacientes con hiperprolactinemia presentan elevaciones leves y al ser sometidos a estudios no presentan evidencia de tumores pituitarios. Estos pacientes se consideran con hiperprolactinemia idiopática, algunos investigadores piensan que tienen microadenomas demasiado pequeños para ser detectados con la tecnología actual.

A su vez tienen niveles normales de testosterona y de gonadotrofinas.

Estímulos fisiológicos de la secreción de prolactina incluyen ejercicio, sueño, estrés y estimulación de los pezones. La secreción de prolactina es estimulada por la hipoglucemia, la hiperaminoacidemia y por los antagonistas dopaminérgicos, así como por otros neurotransmisores.

Algunos medicamentos como meticlopramida. fenotiazinas y algunos antidepresivos, pueden producir niveles elevados de prolactina. Hay también procesos patológicos con exceso de prolactina, como falla renal crónica, cirrosis hepática y estimulación de nervios intercostales, así como tumores pituitarios e hipotalámicos. En raras ocasiones vemos ginecomastia y galactorrea en hombres con hiperprolactinemia.

Aunque la mayoría de las mujeres presentan microadenomas, los hombres en su mayoría tienen macroadenomas (mayores de 1.0 cm de diámetro).

Anormalidades de tiroides:
En casos de hipertiroidismo se han identificado anormalidades testiculares y pituitarias así como niveles elevados de estradiol. Tanto el hipertiroidismo como el hipotiroidismo pueden asociarse con infertilidad masculina; si hay una sospecha clínica de alguna de estas condiciones, deberá evaluarse inicialmente TSH en suero.

Exceso de glucocorticoides:
El exceso de glucocorticoides puede suprimir la secreción de LH, resultando en una deficiencia de testosterona y disfunción testicular. Esto puede ser secundario a un exceso de producción endógena como en el síndrome de Cushing o a consumo exógeno por tratamiento médico o abuso de esteroides anabólicos.

2. Problemas anatómicos y del desarrollo:

La criptorquidia está presente en 3% de los niños nacidos a término y aproximadamente en 1% de los niños al año de nacidos y en 0.8% de los varones adultos. En dos terceras partes es unilateral, y en una tercera parte bilateral. A los dos años de edad, 38% de los testículos criptorquídicos uni o bilaterales han perdido sus células germinales. Aproximadamente 30% de los hombres con criptorquidia unilateral y 50% de los pacientes con criptorquidia bilateral tienen cuentas de espermatozoides menores de 12 a 20 mi/mL (Lee, 1993). Mientras más alto esté el testículo en su trayectoria hacia el escroto, más severa es la disfunción testicular. Estos efectos no se observan en pacientes con testículos retráctiles o con testículos ectópicos.

Problemas anatómicos como hipospadias severo o epispadias pueden impedir el depósito del eyaculado en la vagina.

3. Varicocele:

Ésta es la causa más común de infertilidad corregible quirúrgicamente. El varicocele, una dilatación anormal de las venas que drenan el testículo, tiene una incidencia de 15% en la población general masculina

mientras que es encontrado en aproximadamente una tercera parte de los varones evaluados por infertilidad. Los varicoceles pueden afectar cualquiera de las variables seminales (cuenta, motilidad, morfología), la función espermática es determinada con pruebas de penetración de espermatozoides (ej. prueba del hámster), el tamaño testicular y su histología. Varias teorías en cuanto a la etiología, (ej. vena testicular izquierda como una columna hidrostática, válvulas venosas incompetentes), y patogénesis, (ej. hipertermia, disfunción hormonal, aumento en el flujo testicular, reflujo de metabolitos renales y adrenales, e hipoxia) han sido propuestas, pero no son concluyentes.

4. Agentes gonadotóxicos:

Quimioterapia: La espermatogénesis es afectada adversamente por la mayoría de los agentes quimioterapéuticos. Las células más susceptibles son aquellas que se están dividiendo más activamente y son las espermatogonias y los espermatocitos antes del estadio de preleptoteno. Los espermatozoides maduros y las espermátidas son menos susceptibles a estos agentes. Factores que determinan los efectos en las gónadas incluyen las combinaciones específicas de drogas utilizadas para el tratamiento, dosis administradas y la edad del paciente al comienzo del tratamiento. Las drogas asociadas con mayor daño testicular son los agentes alquilantes y la procarbazina que parece son las drogas en tratamientos únicos que causan el mayor daño testicular.

Radiación: Debido al alto grado de división celular el tejido germinal es extremadamente radiosensible. Las células de Leydig son razonablemente radiorresistentes, de esta forma los niveles de testosterona usualmente se mantienen normales luego de la radiación, el nivel de FSH puede aumentar pero se revertirá si la espermatogénesis comienza nuevamente. La recuperación tarda aproximadamente 12 meses después de dosis menores de 18 rads, se puede producir azoospermia con dosis mayores de 50 rads. Luego de una dosis de 200 a 300 rads la recuperación tardará hasta 30 meses; con una dosis de 400 a 600 la recuperación tardará probablemente más de 5 años.

Medicamentos: Tagamet (cimetidina) antagonista de receptores H-2 de histamina, tiene efectos antiandrogénicos. Más de 50% de los hombres tratados con cimetidina pueden tener disminución en la calidad y concentración de los espermatozoides la cual puede persistir hasta 3 meses después de la terapia. Se ha demostrado que bloqueadores de canales cálcicos (ej. nifedipina), inhiben la capacidad fertilizadora de los espermatozoides, afectando presumiblemente la reacción acrosomal (Benoff y col, 1994). De ser posible, los pacientes jóvenes con hipertensión deben descontinuar estos medicamentos o cambiarlos a otro agente antihipertensivo como inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina. El tratamiento con ácido valproico, el cual es utilizado para convulsiones y desórdenes maniaco depresivos puede producir oligoastenospermia severa. La sulfazalazina, es comúnmente utilizada para enfermedades inflamatorias intestinales y también puede provocar oligoastenospermia.

Esto usualmente es reversible si descontinuamos la droga. La mesalamina es una droga alterna en el tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal la cual es igualmente efectiva y no afecta la función de los espermatozoides. Otros medicamentos como antihipercolesterolémicos, ciclosporina, espironolactona, colchicina, nitrofurantoína y alopurinol, afectan la espermatogénesis y la función de los espermatozoides, ya sea directa o indirectamente, interfiriendo en el eje hipotalámico-pituitárico-gonadal (HPG).

Actividades ocupacionales y toxicomanías: El uso de marihuana conlleva a la disminución reversible de la espermatogénesis. La etiología de esta disfunción no es muy clara pero parece tener relación con alteraciones del eje HPG. El uso crónico de bebidas alcohólicas puede también causar oligospermia, probablemente debido a efecto directo en el testículo, aunque algunos estudios han demostrado que el consumo moderado de alcohol no produce efectos adversos. El uso de cocaína puede provocar oligoasteno teratospermia, efecto tal vez no completamente reversible. El consumo de cigarillos también ha sido implicado en la disminución de la cuenta y de la motilidad, así como en alteraciones de la morfología. Se conocen algunas gonadotoxinas ocupacionales como dibromocloropropano, cadmio, plomo y manganeso. Probablemente los trabajadores están expuestos a cientos de compuestos que afectan la densidad y calidad de los espermatozoides, pero hay muy pocos estudios al respecto. Se recomienda por lo tanto, minimizar la exposición laboral a compuestos químicos.

5. Infección:

Infecciones en el tracto genitourinario se identifican usualmente por la presencia de glóbulos blancos en el semen. Estos glóbulos blancos pueden liberar radicales de oxígeno que afectan la función de los espermatozoides. La parotiditis después de la adolescencia puede causar orquitis unilateral en aproximadamente 30% de los pacientes y bilateralmente en 10% (Werner 1950). Los agentes infecciosos que más comúnmente afectan el tracto genital masculino son *Neisseria gonorrhae, Chlamydia trachomatis, Ureaplasma urealyticum, Escherichia coli* y citomegalovirus, herpes simple, papiloma virus y el virus de inmunodeficiencia.

Ureaplasma y clamidia han sido implicados como causas potenciales de infertilidad; se considera al ureaplasma endémico y es un organismo muy común, sin embargo, numerosos estudios han reflejado mejorías en la función de los espermatozoides si se establece tratamiento con antibióticos. Aunque el tratamiento contra el ureaplasma es controversial, la mayoría de los especialistas lo tratarán si es cultivado de un hombre infértil. Finalmente se piensa que la clamidia es la causa principal de uretritis no gonocóccica y también se ha asociado con infertilidad. Ésta debe ser tratada con una tetraciclina.

6. Anticuerpos antiespermatozoides:

Aunque la maduración de los espermatozoides se completa después de la pubertad, hay muchas otras proteínas y glicoproteínas en el enfermo que el sistema inmunológico podría reconocer como extrañas. Sin embargo, debido a la barrera hematotesticular, es posible prevenir una reacción autoinmune: los testículos actúan como un sitio de secuestro donde el sistema inmune no puede «ver» a los espermatozoides. Por el contrario, en algunos pacientes los espermatozoides son presentados al sistema inmunológico y se desarrollan anticuerpos antiespermatozoide. Estos anticuerpos pueden forman conglomerados de espermatozoides, o afectar la función y motilidad de éstos e impedir la concepción.

7. Obstrucción:

La obstrucción del tracto genital es una causa de infertilidad la cual es potencialmente curable quirúrgicamente, se encuentra en aproximadamente 7% de los pacientes con infertilidad; la obstrucción parcial puede causar disminución de la cuenta y al forzar los espermatozoides a través de una barrera parcial dañarse la cola, afectando así la motilidad de estos. Las obstrucciones ocurren típicamente al nivel del epidídimo después de una infección, o a nivel de los ductos eyaculadores debido a un quiste prostático o a infección previa. Otras causas de obstrucción son vasectomías previas, agenesia del conducto deferente o daño iatrogénico del mismo luego de reparaciones de hernias o de hidroceles.

8. Problemas de eyaculación:

Cualquier proceso que interfiera con la inervación del conducto deferente y del cuello de la vejiga, puede resultar en eyaculación retrógrada. Esta será sospechada en pacientes que comunican disminución en el volumen o ausencia de semen después de la eyaculación. Esta condición puede ser vista luego de una resección transuretral de la próstata, cirugía del cuello de la vejiga, remoción de nódulos linfáticos retroperitoneales, y cirugía pélvica extensa del colon y recto. Hombres con daño al cordón espinal tienen una incidencia de 95% de problemas de eyaculación, particularmente si la vía simpática eferente es afectada. Condiciones médicas como diabetes con neuropatías periféricas, esclerosis múltiple y terapias farmacológicas que interfieran con el tono simpático (ej. alfa antagonistas), pueden también afectar la eyaculación.

9. Infertilidad idiopática:

Aproximadamente 66% de los pacientes pueden tener un análisis anormal del semen sin que se pueda identificar su etiología. A esto nos referimos cuando hablamos de infertilidad idiopática, la cual puede ser secundaria a múltiples causas. El análisis de semen puede ser normal (pero con problemas funcionales) o mostrar una variedad de anomalías, desde anormalidades en la cuenta o morfológicas aisladas, hasta defectos o anormalidades en todos los parámetros. Es necesario entender con mayor detalle los factores responsables de la espermatogénesis normal, para en un futuro lograr explicar la etiología de este grupo de desordenes.

Rev Mex Urol 1997;57(5):183-200

EVALUACIÓN

Historia clínica:

Existen literalmente cientos de preguntas cuyas respuestas pueden influir en el tratamiento de la infertilidad masculina. Por lo que es altamente recomendable usar un cuestionario que deberá ser completado por el paciente antes de ser visto en el consultorio.

Deben ser recopilados datos generales con nombres y edades de la pareja, así como el nombre del médico que refiere y del médico a cargo del integrante femenino (si es diferente al médico que refiere). Es de particular importancia la edad de la mujer ya que las posibilidades de éxito de cualquier tratamiento disminuyen según aumenta su edad. Se recalca el trabajo en equipo y en estrecha comunicación con el médico a cargo de la mujer, en el tratamiento de la pareja. El número de años tratando de concebir, es de valor pronóstico. Se debe indagar sobre embarazos previos, abortos y nacimientos de ambos o con otras parejas. Cualquier evaluación y tratamiento previos de el hombre o de la mujer deberá ser investigada.

En el historial pediátrico y de desarrollo se investigarán antecedentes de paperas y de criptorquidia. La parotiditis antes de la adolescencia raramente se asocia con daño testicular, mientras que si la afección es después de la adolescencia puede causar orquitis y problemas de fertilidad. En caso de historia de criptorquidia, se determinará si fue uni o bilateral y a que edad se corrigió. La incidencia de azoospermia y de infertilidad es mayor en la criptorquidia bilateral.

Se debe obtener también el historial de cirugías previas, especialmente de reparación de hernias, hidroceles y orquidopexias. Hay aproximadamente 1 a 2% de probabilidad de daño al conducto deferente en la cirugía inguinal, aunque algunos autores piensan que este daño iatrogénico puede ser considerablemente mayor. Historia de plastias Y-V del cuello vesical, comunes durante la década de los sesenta, pueden ser una causa de eyaculación retrógrada.

En cuanto al historial médico, condiciones como la diabetes, pueden afectar el proceso de eyaculación o de la erección; condiciones neurológicas, como la esclerosis múltiple pueden también afectar la eyaculación. Los medicamentos antihipertensivos pueden alterar la función de los espermatozoides (ej. bloqueadores de canales cálcicos) o del cuello de la vejiga (ej. alfa bloqueadores). Enfermedades trasmitidas sexualmente pueden causar obstrucción del tracto genital. Infecciones como prostatitis pueden tener efectos adversos en la función de los espermatozoides. Si el paciente ha padecido cáncer, se deberá preguntar por el tratamiento específico con radioterapia o quimioterapia, ya que estas pueden causar tanto falla testicular como problemas de eyaculación.

Como ya hemos dicho, medicamentos como la sulfazalazina, cimetidina y nitrofurantoína son gonadotóxicos. A pesar de que se deben usar antibióticos en caso de infección, muchos de estos son gonadotóxicos. Los esteroides anabólicos, los cuales en ocasiones son utilizados por atletas, pueden suprimir la secreción de LH y de esta forma disminuir la secreción de testosterona testicular resultando en baja producción de espermatozoides. Debe obtenerse la historia del consumo de cigarrillos, de alcohol y abuso de drogas (especialmente marihuana). La exposición a temperaturas extremas (ej. saunas, tinas calientes), así como a químicos tales como solventes puede afectar los testículos.

Se estima que aproximadamente 5% de las parejas son infértiles por problemas de disfunción eréctil. Hay que determinar el número de eyaculaciones del varón por mes, (tanto por masturbación como por relaciones sexuales). El exceso de eyaculaciones (más de 15 por mes), puede disminuir las reservas de espermatozoides en el epidídimo, de manera que las cuentas sean muy bajas durante la ovulación. Por otro lado, relaciones sexuales en muy baja frecuencia ponen en riesgo la oportunidad de apertura durante la ovulación y potencialmente afectan la motilidad espermática. El uso de todo tipo de lubricantes debe ser descontinuado, ya que estos son tóxicos para los espermatozoides. La disminución de la libido puede ser signo de un problema en el eje hipotalámico-pituitárico-testicular.

Historia familiar de infertilidad puede ser un indicio de una causa genética. Por ejemplo, pacientes con fibrosis quística pueden tener agenesia del conducto deferente.

Debe hacerse la revisión de sistemas. Un episodio febril reciente puede afectar la producción de espermatozoides los siguientes tres o cuatro meses.

Problemas tales como dolor o secreciones en los senos, pueden ser secundarios a elevaciones de estrógenos o de prolactina, alteración de los campos visuales periféricos, puede ser indicio de un problema a nivel de hipotálamo o pituitario. Infecciones frecuentes en los senos nasales pueden ser parte del síndrome de cilios inmóviles (ej. síndrome de Kartagener). La anosmia nos haría sospechar el síndrome de Kallman (hipogonadismo hipogonadotrófico congénito). Dolor

u otros síntomas testiculares, pueden deberse a varicoceles, tumores, o infecciones.

En cuanto a la pareja femenina, es importante tener un conocimiento general de su historial médico y ginecológico, incluyendo el historial menstrual y las evaluaciones diagnósticas previas. Es importante saber si hay algún problema en la mujer y tratarlo simultáneamente, para de esta forma maximizar las posibilidades de embarazo.

Examen físico:
Éste debe ser completo y minucioso, ya que cualquier condición médica significativa puede afectar la función testicular. La apariencia general del paciente puede sugerir problemas genéticos como el síndrome de Klinefelter. Si tiene apariencia eunucoide, se deben obtener medidas de proporciones corporales. Se consideran proporciones eunucoides si la longitud total de ambos brazos extendidos es 2 pulgadas mayor que la altura del paciente, o si la medida del segmento superior del cuerpo (corona al pubis) con la del segmento inferior (pubis al piso) es menor de uno. La obesidad marcada y/o ginecomastia, puede estar asociado con niveles elevados de estradiol. La ausencia de vello facial o púbico puede indicar una endocrinopatía. El pene deber ser examinado para descartar problemas anatómicos que impidan el depósito del semen en la vagina. Si el paciente no está circuncidado, hay que asegurarse de que el prepucio pueda retraerse completamente y sin dolor. Si esto último es el caso, el paciente puede estar evitando el contacto sexual. Se debe verificar que el meato urinario esté en posición adecuada. Los testículos deben ser examinados cuidadosamente. Una evaluación sistemática del escroto incluye lo siguiente: tamaño y consistencia de los testículos, preferentemente, el volumen se debe obtener con un orquidómetro. El volumen testicular es mayor de 19 cm. Si no hay un orquidómetro disponible, se puede medir la altura testicular la cual normalmente es mayor de 4 cm. La disminución en la consistencia puede ser debida a disminución en la espermatogénesis. Al examinar el epidídimo, debemos verificar que no haya induraciones ni dolor. También debemos verificar la presencia bilateral del conducto deferente.

La evaluación para descartar varicoceles debe ser muy cautelosa. En ocasiones puede ser muy difícil el detectar estos, y ciertamente se requiere mucha experiencia palpando escrotos normales sin varicocele. Se ha descrito que los varicoceles se sienten como «bolsa de lombrices». Estando el paciente de pie, ponemos el dedo pulgar en la superficie anterior del escroto, y los dedos índice y medio, detrás, superiormente al testículo. Gentilmente, palpamos la parte superior del escroto para determinar si hay dilatación venosa. Mientras hacemos esto, le pedimos al paciente que haga una maniobra de Valsalva, para ver si las venas se distienden. Si después de esto tenemos duda, reexaminamos al paciente en posición supina; regularmente los varicoceles se colapsan en esta posición. Luego podemos poner al paciente de pie y ver si hay alguna diferencia venosa.

Finalmente, hacemos un examen rectal. La próstata es palpada para ver si es dolorosa, lo cual es un signo de prostatitis y puede contribuir al problema de infertilidad. Quistes y cálculos hacia la línea media de la próstata pueden ser causa de obstrucción y afectar la cuenta y la motilidad.

PRUEBAS DE LABORATORIO EN LA EVALUACIÓN DE INFERTILIDAD MASCULINA

Los requisitos para la evaluación del hombre infértil son: historia clínica orientada al problema, examen físico y un mínimo de dos análisis de semen. Aunque ésta es una evaluación sencilla, provee las bases para subsiguientes evaluaciones y tratamientos y muchas veces no es seguida. Deben hacerse otras pruebas solamente si hay indicaciones específicas.

Análisis de semen:
Como ya hemos mencionado, al menos dos análisis de semen deben ser solicitados en todo paciente evaluado por infertilidad. Si hay una discrepancia considerable entre los dos análisis de semen (diferencia en los parámetros de más de un 20%) debe hacerse un tercer análisis.

Toma de muestra:
El método de la toma de la muestra es crítico para que sea confiable, recomendándose un periodo de abstinencia de 2-5 días antes de su obtención. La muestra no debe ser recolectada usando técnicas de coito interruptus o condones, ya que éstas frecuentemente son inadecuadas; siempre deben obtenerse por masturbación. El pene debe ser limpiado con alcohol antes de obtener la muestra y la superficie debe secarse al aire libre antes. Se recomienda recoger el semen en un envase estéril para orina, ya que se piensa que éste tiene efectos tóxicos mínimos para

Rev Mex Urol 1997;57(5):183-200

Cuadro 2. Valores normales de los parámetros seminales (OMS 1992).

Volumen	2.0 cc o más
pH	7.2-7.8
Concentración de espermatozoides	20 millones de espermatozoides por mL o más
Cuenta total de espermatozoides	40 millones de espermatozoides o más
Motilidad	50% o más con motilidad progresiva linear o 25%
Morfología	30% o más con morfología normal
Viabilidad	50% o más vivos
Glóbulos blancos	Menos de 1 millón por mL

los espermatozoides. la muestra debe estar en el laboratorio para ser analizada no más tarde de una hora después, de otra manera puede reflejar una motilidad disminuida. Es preferible obtener el semen en un lugar privado en la oficina, para estar seguros de que la muestra llegue prontamente al laboratorio. Sin embargo, entendemos que algunos pacientes prefieren obtenerla en su hogar, esto es aceptable siempre y cuando ésta llegue antes de una hora al laboratorio. Durante el transporte, se debe mantener a temperatura corporal.

El *cuadro 2* resume los valores normales de los análisis de semen según la Organización Mundial de la Salud (OMS).

Volumen:
La mayor parte del volumen del eyaculado proviene de las vesículas seminales y de la próstata. De esta forma, un volumen disminuido (menor de 1.5 mL) puede ser por obstrucción parcial o total de los conductos eyaculadores, o por ausencia o atrofia de las vesículas seminales. Debido a que tanto las vesículas seminales como los conductos deferentes se derivan de los mesonefros, un paciente sin una vesícula seminal puede también tener agenesia del conducto deferente. Puede haber bajos volúmenes seminales en pacientes con eyaculación retrograda parcial. No está claro cual es el significado de volúmenes altos del eyaculado, lo que puede resultar en dilución y disminución de la concentración, pero con una cuenta total normal. Algunos especialistas en infertilidad en estos casos recomiendan inseminaciones artificiales terapéuticas.

pH:
El pH de las secreciones de las vesículas seminales es mayor de 7, mientras que el de las secreciones prostáticas es usualmente menor de 7. Si el pH es menor de 7 en un paciente con azoospermia, debemos sospechar agenesia de los conductos deferentes, un pH mayor puede ser indicio de infección.

Concentración de espermatozoides:
Debemos verificar que tanto en nuestras anotaciones como en los resultados de laboratorio se utilice «concentración» cuando hablamos de las cuentas (es frecuente confundir entre concentración y cuenta total). La cuenta total de espermatozoides es la concentración x volumen. La oligospermia está presente cuando la concentración es menor de 20 millones/mL, y puede ser indicio de un problema pretesticular (ej. endocrinopatías), testicular (ej. varicocele), o postesticular (ej. obstrucción de conductos, eyaculación retrógrada).

Motilidad:
La disminución de la motilidad puede deberse a un problema en el desarrollo de la cola de los espermatozoides (ej. síndrome de cilios inmóviles). Estos casos se caracterizan por tener problemas severos de motilidad (motilidad menor de 10%). El diagnóstico definitivo es con microscopia electrónica de los espermatozoides.

Otros factores que afecten la función testicular como el estrés, varicoceles y gonadotoxinas, pueden también afectar la motilidad. La cola de los espermatozoides también puede afectarse en obstrucciones parciales, al forzarse el paso de espermatozoides a través de una área obstruida afectando así su motilidad.

Morfología:
La morfología es tal vez el parámetro con mayor variación de laboratorio a laboratorio. Es posible que la morfología tenga una relación directa con la función de los espermatozoides, por lo que es muy importante familiarizarnos con el método utilizado por el laboratorio para determinar la morfología y tener así una idea de cuan consistentes son en cuanto a ésta. En un esfuerzo

para estandarizar la morfología en los laboratorios, Kruger se desarrolló «Criterios estrictos» (Kruger y col, 1988). De esta forma se pretende que la morfología de una muestra sea leída igual en laboratorios diferentes. Con este criterio más de 14% de espermatozoides con morfología normal es un resultado adecuado. Anormalidades en la morfología pueden ser secundarias a problemas a nivel testicular o epididimario (ej. infección, calor extremo, varicocele).

Glóbulos blancos:
En todos los análisis de semen puede haber glóbulos blancos, si hay más de un millón por mL debemos sospechar infección. Existe evidencia de que las células del infiltrado inflamatorio secretan citoquinas y radicales de oxígeno que afectan la viabilidad y la motilidad de los espermatozoides. En un análisis de semen rutinario es difícil diferenciar entre células germinales inmaduras y glóbulos blancos, ya que ambas son células redondas. Estas células se pueden diferenciar con pruebas tales como tinción de peroxidasa con orto-toluidina o con pruebas inmunocitoquímicas usando anticuerpos contra antígenos de los leucocitos (CD 45).

Evaluación endocrinológica:
En menos de 3% de los casos de infertilidad masculina la causa principal es un problema endocrinológico. Existe gran debate sobre cual es la evaluación endocrinológica adecuada en el paciente infértil, algunos recomiendan una evaluación extensa, mientras que otros recomiendan un perfil hormonal sólo si hay alguna anormalidad en la historia o en el examen físico. Si con la historia clínica, el examen físico o anormalidades en el análisis del semen se puede sospechá infertilidad masculina, recomendamos obtener testosterona sérica, FSH y prolactina. Si hay alguna anormalidad, repetimos estas pruebas incluyendo testosterona libre y total en la mañana (cuando se espera máxima secreción), ya que un nivel disminuido podría sólo ser una variación normal del ciclo de la secreción hormonal.

Si la evaluación es sugestiva de hipogonadismo hipogonadotrófico (disminución de testosterona con niveles disminuidos o inapropiadamente normales de FSH y LH), se debe considerar consultar al endocrinólogo para que haga una evaluación pituitárica completa. Con niveles altos de prolactina se debe hacer resonancia magnética nuclear de la pituitaria, para descartar la presencia de un adenoma. Se deben pedir determinaciones de estradiol en pacientes en los que se sospeche exceso de estrógenos; estos pacientes pueden presentar obesidad marcada, ginecomastia bilateral, impotencia y testículos atróficos. Las pruebas de función de tiroides no se deben hacer rutinariamente.

Pruebas adicionales:
Hasta 66% de las parejas evaluadas va a tenerse infertilidad idiopática. Recientemente hemos comprendido que la concentración y motilidad determinados con análisis de semen rutinarios, no sirven para definir función o calidad de los espermatozoides. Por consiguiente, se han desarrollado pruebas para identificar otras anormalidades de los espermatozoides, tales como déficit funcional por causas anatómicas de infertilidad (ecografía transrectal).

Prueba postcoito:
Esta prueba se lleva a cabo varias horas después del coito, y examinando el moco cervical para ver si hay espermatozoides; se hace idealmente en la fase periovulatoria de la mujer, preferiblemente justo antes de la ovulación. A pesar de que los parámetros normales varían de laboratorio a laboratorio, un resultado normal es de 10-20 espermatozoides por campo de gran aumento, la mayoría de estos con motilidad progresiva.

Una prueba normal descarta el moco cervical como un factor de infertilidad, sin embargo hay causas múltiples de resultados anormales, lo cual dificulta su interpretación. Ejemplo de esto puede ser la presencia de anticuerpos antiespermatozoides en el semen o en el moco cervical, prueba efectuada en un momento inadecuado, infección del tracto femenino, coito hecho inadecuadamente, anormalidades anatómicas o muestra anormal del semen.

Prueba de anticuerpos antiespermatozoides:
La presencia de anticuerpos antiespermatozoides frecuentemente se correlaciona con bajos índices de embarazos. Esta condición se asocia con varios factores de riesgo, como infecciones genitales previas, cirugías o traumas testiculares u obstrucción en los tractos genitales. Estas pruebas son ordenadas típicamente en pacientes con infertilidad idiopática y/o motilidad anormal. Se pueden utilizar varias pruebas para detectar los anticuerpos, algunas evalúan los anticuerpos séricos, otras los anticuerpos

en el fluido seminal y otras, detectan anticuerpos adheridos a los espermatozoides. Se ha demostrado que los anticuerpos adheridos a los espermatozoides son los que se asocian con la infertilidad. Estos anticuerpos actúan contra los antígenos presentes en los espermatozoides o en su superficie. Asumiendo que la membrana plasmática esté intacta, los únicos anticuerpos de importancia son aquellos dirigidos contra los antígenos en la superficie de los espermatozoides. Por consiguiente, cuando buscamos anticuerpos antiespermatozoides, enfatizamos la búsqueda de los anticuerpos contra la superficie. La prueba más comúnmente usada para esto es llamada «Immunobead Test» o IBT. En esta prueba los anticuerpos IgG e IgA se conjugan con unas microesferas, vistas fácilmente con el microscopio de luz. Estos anticuerpos han sido desarrollados para reconocer la porción Fc de los anticuerpos humanos. Para hacer la prueba, se lava el eyaculado varias veces para eliminar el fluido seminal, luego se mezclan los espermatozoides con las microesferas adheridas a sus anticuerpos. Si hay anticuerpos adheridos a los espermatozoides, las microesferas con sus anticuerpos se unirán a estos. Y se verán en el microscopio de luz como microesferas adheridas a los espermatozoides. En esta prueba sólo se cuentan espermatozoides vivos y móviles, esto es porque en los espermatozoides muertos la membrana plasmática no es impermeable y permite a los anticuerpos reconocer antígenos internos (citoplasmáticos).

La OMS acepta la presencia de anticuerpos antiespermatozoides, cuando más de 20% de los móviles están adheridos a las microesferas.

La reacción de antiglobulinas mixtas (MAR), puede ser usada para anticuerpos antiespermatozoides, ya que es una prueba sencilla que puede hacerse en la oficina, se utiliza semen fresco, sin lavar, mezclando eritrocitos de oveja cubiertos con anticuerpos con los espermatozoides, en presencia de anti-IgG y anti-IgA. Si hay aglutinación, indica presencia de anticuerpos; la aglutinación de 10 a 39% es sospechosa, de más de un 40% es positiva (Sedor y Hirsh, 1994). Si la aglutinación es de más de 10%, se debe hacer IBT para confirmar.

Prueba de penetración de espermatozoides:
En esta prueba, mezclamos espermatozoides con huevos de hámster a los que se les ha removido la zona pelúcida. Si los espermatozoides no tienen fallas funcionales, penetrarán en los huevos de hámster. Esta prueba depende de la técnica utilizada y tiene muchos falsos positivos y negativos. Sin embargo, nos da una idea de la función de los espermatozoides y es de gran utilidad para determinar cuan agresivos son en inseminaciones artificiales y fertilización *in vitro*.

Ecografía transrectal (ETR):
Este estudio está indicado en pacientes con azoospermia sin falla testicular primara y eyaculación retrógrada. Aproximadamente 15% de los pacientes evaluados por infertilidad tienen azoospermia. De estos en cerca de dos terceras partes es secundaria a falla testicular primaria por atrofia testicular bilateral y elevación de la FSH sérica.

Otra causa potencial de azoospermia que debe descartarse antes de ETR es la eyaculación retrógrada. Para esto el paciente tiene que vaciar la vejiga completamente y proporcionar una muestra de semen por masturbación, luego se obtendrá una muestra de orina para ver si hay espermatozoides.

Si el paciente con azoospermia no tiene fallo testicular primario o eyaculación retrógrada, el diagnóstico definitivo entre obstrucción o falla testicular se hace con biopsia de testículo. Si la biopsia revela espermatogénesis normal, el diagnóstico es de obstrucción y tenemos que encontrar su localización (ej. epidídimo, conducto deferente, conducto eyaculador). La ETR ayuda a localizar obstrucciones a nivel del conducto eyaculador. Se puede hacer antes de la biopsia de testículo en pacientes sin evidencia de falla testicular ya que es una prueba no invasiva.

Debido a que las vesículas seminales se forman de proyecciones de los deferentes, su ausencia en la ETR puede ser signo de agenesia de los deferentes. Si vemos dilatación de las vesículas seminales o del conducto eyaculador, puede haber obstrucción de éste. Por ejemplo, los quistes mullerianos o de los conductos eyaculadores se encuentran en la línea media y pueden causar obstrucción, pueden ser tratados con incisión transuretral.

La ETR también está indicada en pacientes con disminución en el volumen del eyaculado; debido a que la mayor parte de su volumen proviene de las vesículas seminales, un volumen menor de 1.5 mL puede ser secundario a obstrucción de los conductos eyaculadores, agenesia o hipoplasia de las vesículas

seminales. En estos pacientes también hay que descartar la eyaculación retrógrada.

La oligospermia severa y la disminución de la motilidad son indicaciones relativas de ETR. La disminución de la motilidad puede ser secundaria a obstrucción parcial de los conductos eyaculadores; este podría ser el caso si hay una motilidad menor de 30% en ausencia de otros factores como varicocele o anticuerpos antiespermatozoides. La obstrucción parcial también puede ser la causa de cuentas bajas y sin otras causas, como falla testicular o eyaculación retrógrada, la ETR puede ayudar en su diagnóstico.

TRATAMIENTO

Los pacientes evaluados por infertilidad pueden catalogarse en cuatro categorías:

evaluación normal, problema identificable (y tratable), infertilidad idiopática (problema no identificable pero es leve o moderado), y problema severo.

Evaluación normal:

Esta subcategoría de pacientes presentan historia clínica, examen físico y dos análisis de semen normales. Bajo estas circunstancias se debe enfocar la evaluación en el estudio de la pareja. Si tras la evaluación meticulosa de la pareja no se encuentran anormalidades, o aún tratando sus problemas adecuadamente no se logra la concepción, se procede a hacer pruebas más sofisticadas de función de los espermatozoides. Estos pacientes al ser revaluados podrían cambiar de categoría.

Problema identificable (y tratable):

Infección

En los pacientes con una cuenta elevada de glóbulos blancos (más de 1 millón) en el eyaculado, se debe hacer cultivo para clamidia, ureaplasma y aeróbicos. De ser detectado algún organismo en particular, debe tratarse con el antibiótico apropiado. Al finalizar el tratamiento deben hacerse nuevos cultivos, para verificar su tratamiento adecuado. En casos de infección, la pareja debe también recibir tratamiento.

Varicocele:

Existe cierta confusión en la literatura sobre si debemos o no tratar los varicoceles, porque es clara su causa y produce infertilidad. A pesar de que los varicoceles se asocian con infertilidad, se sabe que no todos los pacientes con varicocele son infértiles, de hecho, sólo uno de cada seis hombres (16%) es infértil. Antes de decidir la corrección de varicocele, hay que evaluar la pareja, así como descartar otras causas de infertilidad masculina. Las indicaciones para el tratamiento de un varicocele son su presencia en un paciente infértil, con una anormalidad persistente de algún parámetro del análisis del semen, una pobre función de los espermatozoides (en la prueba de penetración) o si tiene dolor testicular.

La varicocelectomía produce mejorías del semen en 67% y embarazos en 43% de los casos, sin embargo, aun existe controversia sobre sus beneficios porque se han hecho pocos estudios prospectivos y controlados (Pryor y Howards, 1987). Madgar y colaboradores (1995) realizaron un estudio prospectivo, controlado, aleatorio con control en unos pacientes y en otros con reparación del varicocele. Los pacientes del control tuvieron al cabo de un año 10% de embarazo, mientras que en los que se reparó el varicocele 71%.

El tratamiento de los varicoceles consiste en ocluir las venas espermáticas, uno de los métodos es la embolización radiográfica de la vena espermática que es canulada y ocluida con anillos con balones, o con líquidos esclerosantes. La incidencia de complicaciones con éste método es de 11%, en su mayoría de carácter menor, tales como flebitis del escroto, dolor, o extravasación. En 27% de los casos no se logra el acceso a las venas siendo imposible el procedimiento (Pryor y Howards, 1987).

Las venas también pueden ser ligadas por vía inguinal o retroperitoneal. Estas técnicas quirúrgicas son preferibles porque se logra más fácil el acceso a las venas. Las únicas desventajas son los riesgos de la anestesia (muy bajos por cierto), y la incisión quirúrgica. La incidencia de complicaciones en general es de 5%, e incluye hematoma, infección e hidrocele.

Otra técnica para reparar varicoceles es por laparoscopia. A pesar de que este procedimiento tiene mucha aceptación en la urología, no hay muchas indicaciones para las varicocelectomías laparoscópicas, la incidencia de complicaciones es baja, sin embargo pueden ser de graves consecuencias. Por lo demás, esta técnica es más costosa y el tiempo quirúrgico es mayor que con las vías inguinal o retroperitoneal.

Preferimos el abordaje inguinal para reparar los varicoceles ya que se tiene acceso a las venas espermáticas externas que pueden contribuir a los varicoceles,

estas venas no pueden ser tratadas con las técnicas laparoscópicas, retroperitoneales o radiológicas.

La técnica radiológica es recomendada si el paciente tiene un varicocele recurrente después de una cirugía, o si tiene algún trabajo que comprenda esfuerzo físico y no pueda faltar. La única indicación para la varicocelectomía laparoscópica es cuando no haya un radiólogo calificado, disponible para hacer la embolización.

Las técnicas subinguinales y microscópicas son variaciones del abordaje inguinal. En la técnica subinguinal la facia del oblicuo externo no es abierta y por tal razón produce menos complicaciones que la técnica inguinal (Marmar y Kim, 1994). Es más tediosa que el abordaje inguinal, porque las venas espermáticas tienen más ramificaciones en este nivel. Los defensores de la técnica microscópica alegan que la recurrencia de los varicoceles es debida a colaterales venosas situadas fuera de la porción inguinal del conducto deferente (Goldstein y col., 1992). En esta técnica, el testículo es liberado a través de una incisión inguinal para tener acceso directo a todo el drenaje testicular.

Anticuerpos antiespermatozoides:
El tratamiento de casos con anticuerpos antiespermatozoides es complicado, las alternativas terapéuticas al presente incluyen tratamiento con esteroides, inseminaciones intrauterinas y fertilización *in vitro*. Existen diferentes protocolos para tratar éste problema con esteroides. La mayoría de los estudios con éstos, ha sido sin grupo control y comunican una incidencia de embarazos de 6 a 50%. Las complicaciones asociadas a este tratamiento incluyen necrosis aséptica de la cadera, ulcera péptica, complicaciones cardiovasculares y problemas en el control de la glucosa en diabéticos, por lo que muchos especialistas de infertilidad no los utilizan. Por lo tanto, no aconsejamos que los urólogos traten a sus pacientes con esteroides, pero si lo consideran, o el paciente así lo prefiere, se recomienda referirlos a un especialista en infertilidad.

Otra opción de tratamiento para estos pacientes es la fertilización *in vitro* (FIV), la incidencia de embarazos es de 10 a 35%. La micromanipulación e inseminación intracitoplásmica de los espermatozoides produce mejores resultados y en un futuro probablemente sea el tratamiento de elección.

Desórdenes endocrinológicos:
Las endocrinopatías como el síndrome de Kallman, los tumores pituitarios o las terapias farmacológica, quirúrgica, o de radiación a la pituitaria, pueden producir un hipogonadismo hipogonadotrófico (disminución de testosterona secundaria a disminución de FSH y LH). Estos pacientes frecuentemente se benefician con terapia con hCG (Profasi), el cual actúa en forma similar a la LH. Se recomienda una dosis de 1,500 UI cada lunes, miércoles y viernes. Si después de seis meses no ha habido un incremento a niveles normales en la cuenta espermática, agregamos gonadotropinas humanas de menopausia (Pergonal), que tiene acción FSH y LH. Esta última en una dosis de 75 UI cada lunes, miércoles y viernes. La respuesta a esta terapia con hCG o hCG/Mg es muy variable y depende del paciente y de su diagnóstico.

Los pacientes con otros desórdenes endocrinológicos frecuentemente pueden ser tratados adecuadamente con terapia hormonal. Por ejemplo, pacientes con hiperprolactinemia pueden recibir bromocriptina (agonista de dopamina) en una dosis de 5 a 10 mg por día. Los pacientes con hipo o hipertiroidismo deben ser tratados conjuntamente con el endocrinólogo.

Obstrucción:
Puede haber obstrucción en cualquier punto desde los conductos deferentes hasta los eyaculadores. Existen obstrucciones congénitas que se presentan como malformaciones o ausencia de estas estructuras, o secundarias a infección, trauma, vasectomía o daño iatrogénico. Podemos sospechar obstrucción si el paciente presenta azoospermia con niveles adecuados de gonadotrofinas y tamaño normal de los testículos, bajo volumen del eyaculado, o disminución en la cuenta o en la motilidad, esto en ausencia de otra etiología como varicoceles.

El paciente azoospérmico deberá ser evaluado como describimos previamente en la sección de evaluación. Se ordena un análisis de orina luego de la eyaculación, para descartar eyaculación retrógrada. Si hay una historia sugestiva de obstrucción de los conductos eyaculadores (disminución en el volumen del eyaculado o dolor con la eyaculación), ordenamos una ETR antes de la biopsia testicular. De otro modo se hace la biopsia primero. La vesiculodeferentografía (VDG) nunca se debe hacer antes de la cirugía correctiva definitiva, ya que por sí misma puede causar obstrucción; puede afectar la circulación del conducto deferente y causar fibrosis, haciendo más difícil la cirugía correctiva definitiva. Si la biopsia muestra espermatogénesis, se establece el diagnóstico de obstrucción. En este caso reco-

mendamos exploración del escroto y VDG para evaluar la permeabilidad del conducto deferente. Si el paciente no ha tenido cirugía inguinal, es probable que necesite una vasoepididimostomía. La obstrucción del epidídimo puede ser debida tanto a condiciones congénitas como adquiridas (ej. inflamación, trauma, secundaria a vasectomías). La vasoepididimostomía debe ser hecha por un urólogo entrenado en microcirugía. La permeabilidad de la vía con este procedimiento es de 70%, con una incidencia de embarazos de aproximadamente 40%.

La obstrucción de las vesículas seminales y de los conductos eyaculadores puede ser congénita o secundaria a infecciones de la próstata y/o de vesículas seminales. La ETR puede demostrar obstrucción del conducto eyaculador (diámetro mayor de 2 mm), la dilatación de las vesículas seminales (mayor de 1.5 cm en el diámetro del corte transverso, Kuligowska y col, 1992), calcificaciones, o quistes en la línea media. En estos casos la incisión transuretral de los conductos eyaculadores usualmente resulta en un aumento del volumen del semen y de la cuenta de espermatozoides.

La obstrucción de los conductos deferentes es más comúnmente secundaria a vasectomías. También existen causas iatrogénicas tales como herniorrafias, hidrocelectomías y orquidopexias. Los resultados de las reversiones de vasectomías han mejorado considerablemente con el advenimiento de las técnicas microquirúrgicas. La permeabilidad e incidencia de embarazos de las vasovasostomías microscópicas es de 75-98% y de 46-82%, respectivamente. Mientras que si el microscopio no es utilizado, la permeabilidad e incidencia de embarazos es de 38-90% y de 19-53%, respectivamente (Lipshultz y Howards, 1997).

Hoy en día, gracias al uso de la FIV y de la inseminación intracitoplásmica de espermatozoides (ICSI), pacientes con obstrucciones irreparables o con ausencia congénita del conducto deferente pueden someterse a aspiraciones microscópicas del epidídimo (MESA), o a biopsia testicular. Es imperativo que el andrólogo esté presente durante la aspiración microscópica para conocer cuándo se ha obtenido una cantidad suficiente y sobre la calidad de los espermatozoides. El hecho que se hayan reportado embarazos con espermatozoides extraídos en biopsias testiculares hace que el procedimiento sea diagnóstico y terapéutico. Finalmente, avances en las técnicas de criopreservación, permiten guardar el semen al momento de la cirugía reconstructiva y mantenerlo congelado para un futuro, si la cirugía no es exitosa.

Problemas de eyaculación (aneyaculación o eyaculación retrógrada):
Esto puede ser secundario a múltiples causas incluyendo cirugías previas por válvulas uretrales posteriores, problemas neurológicos (trauma al cordón espinal, disección retroperitoneal de nódulos linfáticos y otras condiciones neurológicas), diabetes, efectos secundarios de medicamentos, o idiopáticas. Si la eyaculación retrógrada es secundaria a un problema anatómico como resección transuretral de la próstata, el tratamiento es obtener la muestra retrógradamente y procesarla para inseminación artificial o fertilización *in vitro*.

Si el paciente tiene eyaculación retrógrada o aneyaculación secundaria a un problema neurológico, puede ser tratado con medicamentos alfa agonistas, que pueden convertir la eyaculación retrógrada en anterógrada, o aneyaculación a eyaculación retrógrada o anterógrada. El *cuadro 3* enumera los medicamentos comúnmente utilizados en estos desórdenes.

Estos medicamentos no deben ser utilizados por más de dos semanas, porque pueden causar una acción opuesta a la deseada. Por consiguiente, su uso debe comenzar desde varios días hasta dos semanas antes de la ovulación. Si estamos convirtiendo la aneyaculación a eyaculación retrógrada

Cuadro 3. Terapia farmacológica de la eyaculación retrógrada.

Medicamento	Dosis	Intervalo
Fenilpropanolamina	75 mg	b.i.d.
Imipramina	25 mg	b.i.d. o 1-2 horas antes del coito
Clorfeniramina	4 mg	q.i.d.
Efedrina	25 a 50 mg	q.i.d. o 1 a 2 horas antes del coito
Pseudoefedrina	60 mg	q.i.d

para inseminaciones, el paciente deberá ingerir bicarbonato de sodio 650 mg po q.i.d. 48 horas antes, para alcalinizar la orina. Durante la mañana del procedimiento deberá tomar agua en abundancia, luego de vaciar la vejiga, se obtiene una muestra anterógrada por medio de masturbación. Para la muestra retrógrada, el paciente puede orinar (es por esto importante que esté bien hidratado y con orina alcalina) o ser cateterizado. En este momento, las muestras son centrifugadas y procesadas para la inseminación o la FIV.

En aquellos pacientes en que no pueda obtenerse ningún eyaculado, aún con medicamentos (principalmente aquellos con trauma al cordón espinal o luego de disección retroperitoneal de ganglios), hacemos estimulación vibratoria en cuadripléjicos sobre el nivel T-10 o electroeyaculación.

Infertilidad idiopática (problema leve o moderado): Hay ocasiones en que no se encuentra la causa del problema, por ejemplo, pobre motilidad, o que el paciente tiene semen normal pero el cuadro clínico apunta a que el problema reside en el hombre. En estas circunstancias, podemos recomendar terapia empírica, siempre y cuando se sigan ciertas directrices:

1. Historia clínica completa, examen físico y pruebas de laboratorio apropiadas (análisis de semen, evaluación hormonal, etc.).
2. Diagnóstico de infertilidad masculina, pero no hay un tratamiento específico.
3. La pareja ha sido claramente orientada de que se va a «intentar» una terapia que puede o no ayudar. Se les explican tanto los potenciales beneficios como los efectos secundarios.
4. Se han discutido extensamente con la pareja, otros tratamientos y en muchos casos se les estimula a que lo intenten mientras reciben la terapia empírica.
5. Se establece la duración de la terapia empírica, así como de las pruebas de seguimiento para ver si es efectiva. Si no se detecta ningún beneficio, se debe suspender el tratamiento.

La clave para el manejo adecuado de la terapia empírica es que el paciente debe ser vigilado bien de cerca.

El citrato de clomifeno es un antiestrógeno que puede aumentar la testosterona intratesticular y aumentar la producción de espermatozoides. Esto se basa en el hecho de que los andrógenos se convierten en estrógenos por aromatización. Estos tienen efectos inhibitorios en el hipotálamo y producen una disminución en la producción de GnRH, FSH y LH. Por consiguiente, al bloquearse esta retroalimentación negativa por los antiestrógenos en el hipotálamo, se aumenta la secreción de GnRH, FSH y LH y de esta forma aumenta la producción de testosterona por el testículo. Existen diferentes regímenes para el uso de clomifeno, pero todos se basan en usar dosis bajas por un periodo prolongado, o el uso intermitente de dosis mayores. En todo caso la concentración de testosterona debe ser vigilada escrupulosamente porque niveles muy elevados paradójicamente pueden aumentar la aromatización periférica de andrógenos a estrógenos. La efectividad del citrato de clomifeno en cuanto a mejorar los parámetros del análisis de semen y aumentar las posibilidades de concepción son debatibles. Estudios en donde se incluyen pacientes con oligospermia y niveles normales o bajos de FSH han demostrado mejorías en la densidad, mientras que un estudio multicéntrico, randomizado, con grupos control (placebo), no reflejó efecto positivo alguno (OMS, 1992). Los pacientes deben ser orientados sobre los efectos secundarios que incluyen ginecomastia, náusea, leve aumento de peso, vértigos, disturbios visuales y dermatitis alérgica, los cuales en general se ven en menos de 5% de los pacientes. La incidencia de embarazos en los pocos estudios controlados realizados va desde 9 hasta 58%. El citrato de tamoxifeno es otro antiestrógeno, pero con menos actividad estrogénica que el clomifeno. La mayoría de los estudios controlados no reflejan diferencia entre el tamoxifeno y el placebo en el manejo de pacientes con infertilidad.

Otras formas de terapia hormonal incluyen inhibidores de aromatasa, gonadotrofinas, liberadores de gonadotrofinas y terapia de rebote de testosterona. A pesar de los numerosos estudios (controlados y no controlados), hay poca evidencia definitiva de que estos medicamentos sean de beneficio en el manejo de la infertilidad idiopática.

Se ha demostrado que el uso de agentes antiinflamatorios no esteroides disminuye los niveles de prostaglandinas en el semen. Se ha visto que las prostaglandinas inhiben la espermatogénesis, la esteroidogénesis y la motilidad, tanto en seres humanos como en animales. De este modo, el uso de agentes antiinflamatorios no esteroides puede disminuir la concentración de prostaglandinas en el semen y aumentar la motilidad de los espermatozoides. Varios estudios con indometacina, ketoprofeno o

diclofenaco sódico muestran una incidencia de embarazos entre 20 a 35%.

Otros medicamentos utilizados para mejorar la motilidad son la calicreína y los inhibidores de fosfodiesterasas. La calicreína es la enzima que media la transformación de quininógenos a quininas. Las quininas son polipéptidos comprendidos en la respuesta inflamatoria la cual podría tener una función en la motilidad de los espermatozoides, ya que causan aumento de la permeabilidad vascular, de la contracción del músculo liso y en el transporte de la glucosa a través de las membranas plasmáticas. La incidencia de embarazos con este tratamiento es de aproximadamente 38% y los efectos secundarios son muy raros. La pentoxifilina es un inhibidor de fosfodiesterasa que incrementa el monofosfato de adenosina cíclico intracelular y como consecuencia se aumenta la producción de trifosfato de adenosina y de glucólisis intracelular. Se ha visto en ciertos estudios, que este aumento de trifosfato de adenosina aumenta la motilidad de los espermatozoides. Sin embargo, los resultados de estos estudios son inconsistentes y por lo tanto se necesita más información al respecto.

El uso de antioxidantes es un nuevo campo de interés en el área de la infertilidad idiopática. Los radicales de oxígeno, tales como hidróxilo, superóxido y peróxido de hidrógeno, son probablemente formados tanto por los glóbulos blancos como por los espermatozoides. Estos compuestos pueden potencialmente dañar la membrana plasmática y afectar la motilidad y la función espermática (Aitken y Clark, 1988). Tanto la vitamina E como el glutatión han sido investigados debido a sus características como antioxidantes. Los resultados hasta el presente han sido positivos, pero es necesario efectuar más estudios clínicos.

Problemas severos:

El uso de técnicas de reproducción asistida está indicado en aquellos casos en que se han tratado las causas de infertilidad corregibles y a pesar de esto el embarazo no se logra, o si los parámetros del espermograma sugieren que las posibilidades de embarazo con el coito son muy bajas. La inseminación intrauterina (IIU) se puede intentar cuando hay al menos 10 millones de espermatozoides en el eyaculado. Esto se basa en el hecho de que aproximadamente se pierde 90% de los espermatozoides durante el procesamiento por gradientes de Percoll o de «swim-up» y que al menos 1 millón de espermatozoides deben aplicarse en la inseminación para tener una oportunidad razonable de concepción. La IIU debería ser programada al momento de la ovulación y consiste en depositar el semen preparado en la cavidad uterina, más allá del cérvix. Cuando el problema es debido a factor masculino, la estimulación ovárica con clomifeno o Pergonal en conjunto con la IIU puede ser mejor que solamente la relación sexual. Las posibilidades de embarazo con la IIU y estimulación ovárica varía desde 0% (Evans, 1991) hasta 40% (Ho y col, 1992) por ciclo. Debido a que se obtienen significativamente pocos embarazos después del cuarto o quinto ciclo de IIU, no se recomiendan más de seis ciclos. Si la IIU con el semen del esposo no resultara en embarazo, las alternativas de fertilización *in vitro* (FIV) con o sin ICSI, IIU con semen de donador o adopción, deberán ser discutidas con la pareja.

La FIV consiste en la interacción de espermatozoides y óvulos fuera del cuerpo *(in vitro).* El proceso de FIV involucra el uso de agonistas GnRH, seguido por estimulación ovárica, extracción de óvulos, fertilización y traslado de los embriones al útero. La FIV típicamente utiliza de 50,000 a 100,000 espermatozoides móviles por mililitro por óvulo. Los pacientes que tienen menos probabilidades de concepción por FIV son aquellos con oligospermia severa, motilidad de menos de un 10% y morfología normal menor de 3%. En estos casos se recomienda la manipulación con ICSI. Esta técnica consiste en la microinyección de tan sólo un espermatozoide dentro del citoplasma del óvulo. Por consiguiente, con esta técnica se necesitan sólo unos pocos espermatozoides. La extracción testicular de los espermatozoides (TESE) con ICSI ha sido utilizada en pacientes azoospérmicos con obstrucción irreparable o en hombres con oligospermia severa. No importa la concentración inicial de los espermatozoides o la severidad de los demás factores, la incidencia de concepción es de 60 a 70% y de 32 a 37% de embarazos por ciclo.

REFERENCIAS

1. Aitken RJ, Clarkson S. Cellular basis of defective sperm function and its association with the genesis of reactive oxygen species by human spermatozoa. *J Androl* 1988, 9: 367.
2. Belchetz PE, Plant TM, Nakai Y. Hypophysial responses to continuous and intermitent delivery of hypothalamic gonadotropic releasing hormone. *Science* 1978; 202: 631.
3. Benoff S, Cooper GW, Hurley I, Mandel FS, Rosenfeld DL, Scoll GM, Gilbert BR. The effect of calcium channel blockers on sperm fertililizing potential. *Fertil Steril* 1994, 62: 606.
4. Evans J. A comparison of intrauterine insemination, intraperitoneal insemination and natural intercourse in super ovulated women. *Fertil Steril* 1991; 56: 1183.

5. Goldstein M, Gilbert BR, Dwogh J. Microsurgical inguinal varicocelectomy with delivery of the testis: an artery and lymphatic sparing technique. *J Urol* 1992; 148: 1808.
6. Ho PC, So WK, Chan YF: Intrauterine insemination after ovarian stimulation as a treatment for subfertility because subnormal semen: a prospective randomized controlled trial. *Fertil Steril* 1992; 58: 995.
7. Jarvi K, Zielenski J, Wilschanski M., Tsiu LC. Cystic fibrosis transmebrane conductance regulator and obstructive azoospermia. *Lancet* 1995; 345: 1578.
8. Kruger TF, Acosta AA, Simmons KF, Swanson RJ, Matta JF, Oehninger S. Predictive value of abnormal sperm morphology in in-vitro fertilization. *Fertil Steril* 1988; 49: 112.
9. Kuligowska E, Baker CE, Oates RD. Male infertility: role of transrectal ultrasound in diagnosis and management. *Radiol* 1992; 185(2): 353.
10. Lee PA. Fertility in cryptorchidism: does treatment make a difference? *Endocr Metab Clin North Am* 1993; 22: 479.
11. Lipschultz L, Howards SS. Infertility in the male. Mosby, 1997.
12. Madgar I, Weissemberg R, Lunenfeld B, Karasik A, Goldwaser B. Controlled trial of high spermatic vein ligation for varicocele infertile men. *Fertil Steril* 1995; 63: 120.
13. Marmar JL, Kim Y. Subinguinal microsurgical varicocelectomy: a technical critique and statistical analysis of semen and pregnancy data. *J Urol* 1942; 152: 1227.
14. Pryor JL, Howards SS. Varicocele. *Urol Clin North Am* 1987; 14. 499.
15. Pryor JL, Kent-First M, Muallem A. Microdeletions in the Y chromosome of infertile males. *N Eng J Med* 1997; 336: 534.
16. Sedor J, Hirsch I. Office based screening of sperm autoimmunity. *J Urol* 1994; 152: 2017.
17. Stenchever MC, MacIntyre MN. A normal XYY man. *Lancet* 1969; 1: 680.
18. Werner CA. Mups orchitis and testicular atrophy. *Ann Intern Med* 1950; 32: 1066.
19. World Health Organization: A double-blind trial for clomiphene citrate for the treatment of idiopathic male infertility. *Int J Androl* 1922; 15: 299.
20. World Health Organization. *Laboratory manual for the examination of human semen and cervical mucus interaction*. New York, Cambridge University Press, 1992.