



## Detención de la espermatogénesis

Yanet R Málaga Correa,\* Damaris A Ortiz Núñez,\* Imelda Hernández Marín,\* José María Tovar,\* Aquiles Ayala Ruíz\*

### RESUMEN

La detención de la espermatogénesis es la interrupción del proceso de diferenciación celular germinal, principalmente en la formación de espermatozoides (de tipo celular específico), a diferencia de la hipoespermatogénesis, que es la disminución de células germinales en número y en proporciones similares. Existen factores genéticos, hormonales, de crecimiento, de interacción de las células de Sertoli con las células germinales, así como la integridad de la especialización ectoplásmica del espermatozoide, que participan en la detención de espermatogénesis. Se ha relacionado y demostrado que los efectos tóxicos del ambiente son capaces de producir muerte celular, daño celular subletal o cambios genéticos. El tema de detención de la espermatogénesis es de gran interés para los investigadores, quienes tratan de perfeccionar las técnicas de reproducción asistida (micromanipulación de gametos y fertilización *in vitro*), para ofrecer una mejor expectativa reproductiva a los pacientes. En este trabajo se revisaron la fisiología de la espermatogénesis, los factores etiológicos asociados, el estudio diagnóstico y el tratamiento de detención de la espermatogénesis.

**Palabras clave:** detención, espermatogénesis.

### ABSTRACT

Spermatogenesis arrest is a complex process of interruption in the differentiation of germinal cells of specific cellular type, which elicits an altered spermatozoa formation. In contrast, hypospermatogenesis is defined as a decrease in number of germ cells and its proportion. Factors identified intervening upon spermatogenesis arrest are: genetic, hormonal, growth factors, interaction between Sertoli and germ cells and ectoplasmic specialization integrity of spermatozoa. In addition, environmental toxic effects have shown to exert sublethal and lethal cellular damage with gene disruption. Hence in this work we review sperm physiology along with etiologic elements associated to spermatogenesis arrest delineating the most appropriate conduct for diagnosis and treatment.

**Key words:** spermatogenesis, arrest.

### RÉSUMÉ

L'arrêt de la spermatogenèse est l'interruption du procès de différenciation cellulaire germinale principalement dans la formation de spermatozoïdes (au niveau de type cellulaire spécifique), à la différence de l'hypospermatogenèse, qui est la diminution des cellules germinales en nombre et en proportions similaires. Il existent des facteurs génétiques, hormonaux, de croissance, d'interaction des cellules de Sertoli avec les cellules germinales, ainsi que l'intégrité de la spécialisation ectoplasmique du spermatozoïde, qui participent à l'arrêt de la spermatogenèse. On a relié et démontré que les effets toxiques de l'environnement sont capables de produire mort cellulaire, lésion cellulaire non létale ou des changements génétiques. Le thème d'arrêt de la spermatogenèse est de grand intérêt pour les chercheurs, qui essaient de perfectionner les techniques de reproduction assistée (micro manipulation de gamètes et fertilisation *in vitro*), pour offrir une meilleure expectativa reproductive aux patients. Dans ce travail, on a fait la révision de la physiologie de la spermatogenèse, les facteurs étiologiques associés, l'étude diagnostique et le traitement d'arrêt de la spermatogenèse.

**Mots-clé :** arrêt, spermatogenèse.

### RESUMO

A detenção da espermatogênese é a interrupção do processo de diferenciação celular germinal principalmente na formação de espermatozoides (a nível de tipo celular específico) em contraste com a hipo-espermatogênese que é a diminuição de células germinais em número e em proporções semelhantes. Existem fatores genéticos, hormonais, de crescimento, de interação das células de Sertoli com as células germinais, assim como também a integridade da especialização ectoplásmica do espermatozoide, que participam na detenção de espermatogênese. Tem se relacionado e demonstrado que os efeitos tóxicos do ambiente podem produzir morte celular, estrago celular sub-letal ou mudanças genéticas. O tópico da detenção da espermatogênese é de grande interesse para os pesquisadores que tentam aperfeiçoar as técnicas de reprodução assistida (micro-manipulação de gametos e fertilização *in vitro*), para oferecer uma melhor expectativa reprodutiva aos pacientes. Neste trabalho revisaram-se a fisiologia da espermatogênese, os fatores etiológicos associados, o estudo diagnóstico e o tratamento de detenção da espermatogênese.

**Palavras chave:** detenção, espermatogênese.

La detención de la espermatogénesis es la interrupción del proceso de diferenciación celular germinal, principalmente en la formación de espermatozoides (tipo celular específico), con la consecuente oligozoospermia (detención parcial) o azoospermia (detención total). Esta detención se reportó en 4 al 30% de las biopsias testiculares en pacientes con oligozoospermia y azoospermia. La hipoespermatogénesis es la disminución de células germinales en número y en proporciones similares.<sup>1</sup>

La infertilidad masculina es uno de los temas que genera el interés de investigadores en el área de reproducción asistida y clínica. En este trabajo se revisaron los diferentes factores asociados con la detención de la espermatogénesis y se identificaron las medidas de tratamiento que actualmente ofrecen mejor expectativa reproductiva.

#### FISIOLOGÍA DE LA ESPERMATOGÉNESIS

Ocurre en los túbulos seminíferos durante la vida sexual activa, como consecuencia del estímulo producido por las hormonas gonadotrópicas de la hipófisis anterior. Estos túbulos tienen gran número de células pequeñas y medianas denominadas espermatogonias, las cuales están situadas en dos o tres capas a lo largo del borde externo del epitelio tubular. Una parte de ellas proliferan y se diferencian siguiendo las etapas del desarrollo para formar espermatozoides. Durante la primera etapa de la espermatogénesis las espermatogonias primitivas, localizadas junto a la membrana basal del epitelio llamadas espermatogonias tipo A, se dividen y originan células un poco más diferenciadas (espermatogonias tipo B). Después de varias divisiones adicionales estas células se convierten en espermatoцитos primarios de gran tamaño, los que se

a su vez se dividen para formar dos espermatoцитos secundarios, los cuales generan cuatro espermátides. Cada una de ellas cambia gradualmente hasta convertirse en un espermatozoide por medio de la pérdida de citoplasma, de la reorganización del material cromatínico del núcleo, de la formación de una cabeza compacta, de la acumulación del citoplasma residual y de la membrana celular en un extremo de la célula para formar la cola. El proceso completo de espermatogénesis dura aproximadamente 75 días.

La diferenciación de las células germinales masculinas, de espermatogonia a espermatozoide en el epitelio seminífero, es controlada por: hormonas, factores de crecimiento, temperatura e interacción con las células de Sertoli. El defecto de la especialización ectoplásmica (estructura del área cortical de las células de Sertoli y de la superficie de la región acrosomal de las espermátides) lleva a la detención de la espermatogénesis en la meiosis.<sup>2</sup>

Las células de Sertoli tienen un importante papel nutricional: sintetizan transferrina, inhibina, proteína fijadora de andrógenos (ABP) y factores de crecimiento; están en contacto con las células germinales y participan en la división celular. La actividad secretora de las células de Sertoli es modulada por las células germinales (en particular por los espermatoцитos en fase de paquiteno y espermátides tempranas). Las células peritubulares producen un factor paracrino dependiente de la testosterona que modula la función de las células de Sertoli, estimulando *in vitro* la producción de transferrina y de ABP. La síntesis de ABP, inhibina y transferrina es también activada por la hormona folículo estimulante. Los estrógenos, conformados por las células de Sertoli cuando las estimula la hormona folículo estimulante, es probable que sean indispensables para el proceso de espermación. La hormona luteinizante secretada por la hipófisis anterior estimula a las células de Leydig para que secreten la testosterona necesaria para la actividad espermatogénica en sus últimos pasos; además, se excita la división meiótica de los espermatoцитos primarios para que formen espermatoцитos secundarios. La hormona folículo estimulante incita a las células de Sertoli, sin este estímulo no ocurre la conversión de espermátide en espermatozoide (proceso de la espermación) y se incrementa en presencia de daño

\* Departamento de Biología de la Reproducción Humana, Dirección de Investigación y Enseñanza, Hospital Juárez de México, SS México, DF.

Correspondencia: Dr. Aquiles Ayala Ruiz, Director de Investigación y Enseñanza, Hospital Juárez de México, SS, Av. Instituto Politécnico Nacional núm. 5169, Edificio E, Col. Magdalena de las Salinas, CP 07760, México, DF, México.  
Recibido: enero, 2005. Aceptado: mayo, 2005.

La versión completa de este artículo también está disponible en internet: [www.revistasmedicasmexicanas.com.mx](http://www.revistasmedicasmexicanas.com.mx)

severo de los túbulos seminíferos debido a la disminución de la secreción de inhibina, la cual juega un papel importante en la regulación de la secreción de hormona folículo estimulante.<sup>2</sup> Además de las concentraciones normales de inhibina detectadas en pacientes azoospermicos con trastornos en los valores elevados de hormona folículo estimulante, también se observaron concentraciones normales de hormona folículo estimulante en la detención de la espermatogénesis, con ausencia de espermátides tempranas o tardías. En algunos hombres con detención en el nivel de espermátocito primario se registraron concentraciones elevadas de hormona folículo estimulante, lo cual puede deberse a la disminución de la población germinal basal, lo que ocurre en conjunto con el decremento en el número de espermátides. Los receptores de hormona folículo estimulantes se localizaron en las células de Sertoli y en la espermatogonia. La actividad mitótica de la espermatogonia es estimulada por la hormona folículo estimulante (en particular durante la pubertad) la cual se utiliza para la insuficiencia gonadotrópica.<sup>1</sup> La hormona del crecimiento propicia, de manera específica, la división temprana de las espermatogonias; en su ausencia hay deficiencia grave o falta absoluta de espermatogénesis.<sup>2</sup> La apoptosis acelerada, más que la disfunción proliferativa en la fase meiótica, puede inducir disminución en el número de espermatogonias. Esto sugiere que las alteraciones del control y la regulación de apoptosis pueden participar en la patogénesis de la hipoespermatogénesis idiopática.<sup>3,4</sup>

#### **DIVISIÓN DE LOS CROMOSOMAS DURANTE LA FORMACIÓN DE ESPERMATOZOIDES: MEIOSIS**

Cuando cada espermátocito primario se divide para formar dos espermátocitos secundarios, la división celular no es del tipo ordinario en la cual se reproducen los 23 pares de cromosomas, sino que sólo se dividen entre sí y permiten que pasen 23 cromosomas impares hacia cada espermátocito secundario. A continuación se divide cada espermátocito secundario para formar dos espermátides, en este momento se reproduce cada cromosoma impar, y cada uno de los cromosomas nuevos pasa hacia una espermátide secundaria. Cada espermátide retiene un juego completo

de 23 cromosomas impares y cada espermátocito maduro contiene también sólo cromosomas impares. Todo este proceso de división de los pares de cromosomas y de formación de nuevas células con sólo cromosomas impares, se denomina meiosis.

#### **Cromosomas sexuales**

En cada espermatogonia uno de los 23 pares de cromosomas lleva la información genética que establece el sexo del futuro descendiente. Este par está constituido por un cromosoma X, el cromosoma femenino, y un cromosoma Y, cromosoma masculino. Durante la división meiótica los cromosomas que establecen el sexo se distribuyen entre los espermátocitos secundarios, de manera que la mitad de los espermátocitos son masculinos y la otra mitad femeninos. Cuando se han formado las espermátides todavía conservan las características comunes de las células epitelioides, pero pronto cada una empieza a alargarse para constituir el espermátocito. Cuando existe alteración de uno de los factores mencionados puede presentarse la detención de espermatogénesis. Las causas se dividen en primarias y secundarias (cuadro 1).

#### **CAUSAS PRIMARIAS O CONGÉNITAS DE DETENCIÓN DE LA ESPERMATOGÉNESIS**

Entre éstas destacan: las anomalías cromosómicas en las células somáticas: síndrome de Klinefelter, disminución del brazo largo del cromosoma Y, traslocación de un segmento autónomico del cromosoma X o Y, interrupción de la inactivación del cromosoma X en la trisomía 21; y las anomalías cromosómicas en las células germinales: anomalías que impiden parcial o completamente el proceso meiótico y la progresión de la espermatogénesis, anomalías en la fase de cigoteno o paquiteno, y anomalías en la profase de la primera división meiótica.<sup>5</sup>

Las aberraciones cromosómicas en los espermátocitos pueden ser inducidas por factores exógenos o endógenos y varían de 3.5 a 13.4%, con promedio de 7.7%.

Algunos estudios sobre mutagénesis química en hombres indican que ocurre daño en las fases tardías

**Cuadro 1.** Causas de detención de la espermatogénesis en sus diferentes niveles

Nivel de detención	Causa
Espermatogonia	Radiación, drogas alquilantes, uso de agonistas de GnRH.
Espermatocito primario	Deficiencia de vitamina A, enfermedad renal o hepática, hipertermia.
Espermátide	Deficiencia de gonadotropinas, diabetes, edad avanzada, alteración genética.

\*Otras causas de detención de la espermatogénesis: Exposición térmica (enfermedades sensibles, baño sauna); factores nutricionales (deficiencia de vitamina A y cinc); infecciones (epidídimo orquitis bacterianas, virales, *Chlamydia*, virus de inmunodeficiencia adquirida);<sup>8</sup> endocrinopatías (síndrome adrenogenital, síndrome de resistencia a los andrógenos, pseudo-hermafroditismo masculino, anomalía de la cadena de hormona luteinizante, deficiencia de gonadotropinas, diabetes, hiperprolactinemia, hiperplasia adrenal); metabólicas (enfermedad renal o hepática, enfermedad de células falciformes); causas testiculares (torsión testicular, hidrocele, criptorquidia, varicocele).

de la espermatogénesis y daño no permanente en la espermatogonia. Los efectos pueden ser transitorios. La ausencia de los mecanismos para reparar el ADN en los espermatozoides y en sus precursores incrementa la probabilidad de daño. La acumulación de mutaciones aumenta con la edad, y todos los cromosomas de gametos masculinos son vulnerables a la no disyunción. Algunas aberraciones pueden suceder en la segunda división meiótica. Estudios citogenéticos de pacientes infértiles demostraron que las deleciones de la porción distal del cromosoma Y (Yq11) están asociadas con alteraciones espermatogénicas severas, indicando que esta región tiene uno o más genes esenciales para la espermatogénesis (factor azoospermico, AZF). Las deleciones intersticiales de novo se observan en hombres con espermatogénesis normal. En el cromosoma Y se encontró un gen de expresión testicular específica (SPGY) que actúa durante el proceso de diferenciación posmeiótica de las espermátides contribuyendo a la formación de espermatozoides maduros.<sup>6</sup> Aunque algunas microdeleciones del cromosoma Y representan la causa genética molecular más frecuente en hombres infértiles, más del 85% de los hombres azoospermicos y 90% de oligozoospermia severa no tienen deleciones, pero pueden existir mutaciones o polimorfismos en genes específicos del cromosoma Y, como duplicaciones. Las microdeleciones del varón infértil varían desde 1 hasta 55%. Las mutaciones y polimorfismos en el receptor de andrógenos también son causa de infertilidad masculina.

### CAUSAS SECUNDARIAS

Destacan la exposición a la quimioterapia (clorambucilo, ciclofosfamida, doxorubicina, procarbacin,

vincristina, vinblastina); exposición a radioterapia: dependiendo de la dosis se induce azoospermia temporal o permanente. Cuando se utilizan menos de 100 rads la recuperación testicular se da entre 9 a 18 meses, 30 meses para dosis de 200-300 rads y mayor o igual a 5 años para dosis de 400-600 rads. La esterilidad permanente se observa en dosis única con 600 a 800 rads.<sup>1</sup> Las espermatogonias tipo B son las células más radiosensibles. Los espermatocitos en fase de preleptoteno son 10 veces más resistentes al daño por radiación, y las espermátides 40 veces más que la espermatogonia.

La detención en espermatocito primario se observa con frecuencia al final de la profase de la primera división meiótica. El 70% de los casos tiene anomalías de sinopsis en el cigoteno o disinapsis (separación temprana en los pares homólogos, en el paquiteno tardío o anomalías del complejo sinaptonemal); se debe también a la exposición a tintes, pesticidas y solventes.<sup>1</sup> Los gonadotóxicos pueden afectar el desarrollo de las células germinales en sus diferentes etapas del desarrollo. Son posibles tres efectos tóxicos: muerte celular, daño celular subletal o cambios genéticos. Las células dañadas pueden morir lentamente dentro del mismo epitelio o ser transportadas hacia el lumen del túbulo seminífero. Las que están en vías de desaparición *in situ* pueden hacerlo por necrosis, por lisis no controlada o por apoptosis (muerte celular programada), en donde las células disminuyen de tamaño y son fagocitadas por las células de Sertoli. La apoptosis es el mecanismo ordinario mediante el cual las células espermáticas mueren dentro del epitelio germinal sin afectar colateralmente a las células de Sertoli adyacentes o células germinales.<sup>3</sup> La función testicular, incluidas la secreción de andrógenos y la producción

de espermatozoides, puede afectarse por mecanismos pretesticulares, testiculares o posttesticulares. La magnitud de la hipoespermatogénesis en pacientes con microlitiasis testicular<sup>7</sup> es variable y puede relacionarse con diversos grados de disgenesia testicular y la existencia o no de afectación escrotal concomitante.

### ESTUDIO DE BIOPSIA

La biopsia testicular se realiza para el diagnóstico definitivo de la detención en la espermatogénesis y consiste en la toma de un pequeño fragmento para realizar el estudio histológico o la citogenética. El estudio histológico del testículo permite conocer el origen de la ausencia o la disminución de los espermatozoides, así como determinar el tipo de alteración espermatogénica. El estudio citogenético es fundamental cuando se requieren conocer las posibles alteraciones en las células espermatogénicas del paciente o, bien, cuando no ha sido posible estudiar una cantidad suficiente de ellas. Después de evaluar las paredes de los túbulos seminíferos hay que evaluar la morfología de las diferentes células germinales, y excluir la presencia de células germinales neoplásicas. Las alteraciones de la espermatogonia detectadas con más frecuencia son: el tamaño celular (células gigantes), el número de núcleos (multinucleadas) y su localización. Existen 0.65 de estas células por cada 50 túbulos seccionados, las células gigantes posiblemente se deban a una forma alterada de la espermatogonia en la fase S o G2 del ciclo celular. Las espermatogonias multinucleadas se encuentran comúnmente en adultos mayores o en personas con criptorquidia asociada a infertilidad, y se incrementan en pacientes tratados con testosterona. Las espermatogonias en el compartimento adluminal de testículos normales se observan en la transición de túbulos seminíferos a túbulos rectos; sin embargo, en algunos casos las espermatogonias de localización adluminal se encuentran a través del parénquima, lo que se conoce como espermatogonia dislocada; ocurre principalmente en hombres jóvenes que han recibido terapia estrogénica así como en los individuos que han padecido diferentes lesiones del epitelio seminífero. Los túbulos seminíferos muestran alteraciones en las células de Sertoli e incremento de las concentraciones de hormona folículo estimulante.

La alteración del espermatocito primario más frecuente es el megaloespermatocito, una afección en la cual las células son voluminosas (más de 20  $\mu\text{m}$  de diámetro) y la detención es durante el leptoteno, donde existe un defecto en la sinapsis y en la correcta alineación de los cromosomas homólogos; coexiste en 64% de los hombres jóvenes. Se relaciona con degeneración asincrónica de las células germinales. En este caso se unen las membranas plasmáticas, los puentes intercelulares desaparecen y en el lumen tubular se desintegran las células. Las alteraciones más frecuentes de las espermátides se asocian con malformaciones y multinucleaciones, las que se crean de la fusión de las espermátides dando origen a células gigantes con núcleo esférico y orientado hacia la periferia; éstas se han vinculado con anoxia experimental o agentes nocivos. Se encuentran en hombres jóvenes con antecedente de criptorquidia e hiperprolactinemia. En todos los casos, los túbulos testiculares contienen células binucleadas o tetranucleadas.<sup>9</sup> Un estudio con 164 biopsias testiculares de hombres infértiles en un periodo de 10 años permitió observar que 27% tuvieron espermatogénesis normal, 25.5% hipoespermatogénesis, 7% detención de la maduración espermática y sólo una biopsia cariotipo anormal.

### TERAPIA DE LA OLIGOZOOSPERMIA

Los casos en que la fisiopatología de la infertilidad se desconoce suelen presentarse como oligozoospermia, astenozoospermia o teratozoospermia idiopáticas. Estos pacientes pertenecen a un grupo heterogéneo con causas diferentes y tienen distintos grados de daño en el epitelio germinal o alteraciones de la maduración espermática.<sup>10,11</sup>

#### *Hormona hipotalámica liberadora de gonadotropinas*

A los pacientes con oligozoospermia severa concomitante con incremento de hormona folículo estimulante sérica se les diagnostica daño severo de los túbulos seminíferos, y se sugiere como causa la disminución de la frecuencia de los pulsos de hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH), por lo que se recomienda su administración como reemplazo a dosis fisiológicas (5-20  $\mu\text{g}$  cada 90 a 120 minutos) para incrementar la densidad espermática y las concentraciones séricas

de hormona luteinizante, y disminuir las de hormona foliculo estimulante. Sin embargo, no hay estudios concluyentes sobre la mejoría en la calidad espermática. La terapia con GnRH es bien tolerada y efectiva para la inducción de espermatogénesis en algunos hombres con hipogonadismo hipogonadotrópico idiopático.<sup>12</sup>

#### *Menotropinas*

Las gonadotropinas exógenas (hMG) se emplean de acuerdo con la hipótesis de que la elevación de sus concentraciones puede estimular la espermatogénesis.<sup>13</sup> Mediante una investigación doble ciego realizada en 1987, Knuth estudió un grupo control para analizar el tratamiento con hMG/hCG para hombres normogonadotrópicos, oligoastenoteratozoospermicos. No logró demostrar alguna ventaja en los índices espermáticos y tasas de embarazo. Tampoco se encontró mejoría en la espermatogénesis de hombres normogonadotrópicos tratados con gonadotropinas menopáusicas humanas y hormona de crecimiento. El uso de hormona foliculo estimulante recombinante (150 UI, tres veces por semana durante tres meses) incrementa la tasa de fertilización *in vitro* a pesar de no haberse demostrado mejoría significativa en los parámetros seminales. El tratamiento de pacientes oligozoospermicos con hormona foliculo estimulante urinaria altamente purificada, durante tres meses, mostró un incremento significativo de todos los parámetros seminales.<sup>14</sup>

#### *Andrógenos*

Ninguno de los preparados con andrógenos hasta ahora disponibles ha demostrado mejorar la motilidad, vitalidad y morfología espermáticas; sin embargo, hay estudios que demuestran que el undecanoato de testosterona (Andriol) tiene efectos positivos en la maduración de espermatozoides y estimulación de las glándulas sexuales accesorias, en pacientes con oligozoospermia idiopática.<sup>15,16</sup>

#### *Antiestrógenos*

Actúan mediante bloqueo competitivo de los estrógenos en el receptor e inhiben la retroalimentación negativa sobre la hipófisis, con lo que se incrementan las concentraciones de hormona foliculo

estimulante y hormona luteinizante, y con ello mejoran la producción espermática; sin embargo, los estudios realizados no son concluyentes pues sólo reportan mejoría del seminograma e incremento en la tasa de embarazos debido a deficiencias en sus diseños. El citrato de clomifeno se prescribe a dosis bajas (25 a 50 mg/día) reportándose incremento en la concentración espermática. Tamoxifeno (20 mg/día) reporta un incremento en la concentración espermática en pacientes con oligozoospermia leve a moderada.

#### *Inhibidores de la aromatasa (testolactona)*

Su indicación se basa en el posible incremento de la producción estrogénica o la alteración de la relación testosterona-estrógenos que pudiera tener efectos adversos en la espermatogénesis. La testolactona se administra a la dosis de 1 g al día y al parecer mejora la cuenta espermática, aunque en estudios comparados con placebo no se reportaron diferencias significativas.

#### *Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina*

Se sugiere que en el testículo esta enzima se relaciona con el espermatozoide funcional normal y su capacidad para fertilizar. En un estudio reciente se demostró que esta angiotensina está disminuida en pacientes normozoospermicos comparados con oligoastenozoospermicos. Otro estudio sugiere que el uso del captopril se ve limitado en varones infértiles con oligoastenozoospermia, ya que sólo demostraron mejoría en la densidad espermática, sin modificación en otros parámetros y sin mejoría en la tasa de embarazo. Se han utilizado bromocriptina e inhibidores de la síntesis de prostaglandinas y beta bloqueadores con resultados controversiales.

#### *Hormona de crecimiento (GH)*

Tiene efecto local en la gónada masculina donde promueve la producción del factor de crecimiento similar a la insulina tipo I (IGF-I), la proteína 3 fijadora de IGF (IGF BP-3), IGF-I seminal, estradiol sérico, testosterona, prolactina, hormona foliculo estimulante y hormona luteinizante. Incrementa la motilidad del espermatozoide pero no la cuenta espermática. La IGF-I actúa en el proceso de diferenciación del espermatozoides secundario a espermátide.

Fujisawa y colaboradores<sup>17</sup> realizaron un estudio con pacientes azoospermicos e interrupción de la espermatogénesis por deficiencia aislada de hormona del crecimiento, mismos que se evaluaron con pruebas del factor liberador de hormona del crecimiento, y mostraron una respuesta similar de liberación de hormona del crecimiento a los 30 minutos de administrado el factor liberador de dicha hormona; sin embargo, el declive de las concentraciones de la hormona fue temprano en los pacientes con azoospermia e interrupción de la espermatogénesis, comparado con el grupo de control normal, lo cual se consideró como baja respuesta por una probable resistencia a este factor en las células pituitarias, por lo que su empleo es cuestionable.<sup>18</sup>

#### *Esteroides*

Está demostrado que la administración de hidrocortisona y prednisolona para suprimir ACTH, y los esteroides adrenales en pacientes con deficiencia de 21 hidroxilasa normalizó las concentraciones séricas de gonadotropinas y mejoró la espermatogénesis.<sup>19</sup> Cozzolino y colaboradores aseguran que hasta el momento no hay tratamientos eficaces disponibles para pacientes con infertilidad masculina por defectos en la espermatogénesis.<sup>20</sup>

### **TÉCNICAS DE REPRODUCCIÓN ASISTIDA EN EL MANEJO DE LA INFERTILIDAD MASCULINA**

#### **Criopreservación**

En pacientes oncológicos la criopreservación del semen ofrece la posibilidad de preservar la fertilidad. Con técnicas de fertilidad asistida el semen puede utilizarse para inducir embarazos.<sup>21</sup>

#### **Recuperación espermática**

Se analizó el papel de la biopsia de testículo en el manejo de la infertilidad masculina en cuanto a la recuperación espermática, de acuerdo con el diagnóstico de azoospermia obstructiva y no obstructiva. Esta recuperación en pacientes con azoospermia obstructiva fue del 100% en comparación con 24% en la azoospermia no obstructiva. En la azoospermia no obstructiva por detención tardía de la espermatogénesis, la recuperación espermática se consiguió en

74% de los pacientes, en el síndrome de células de Sertoli 24%, y en la detención temprana de la espermatogénesis 0%. En otro estudio realizado por Okada, Hiroshi y colaboradores, se comparó la técnica convencional de extracción testicular de espermatozoides con la microdissección testicular para la recuperación espermática en azoospermia de tipo obstructivo y no obstructivo. En todos los pacientes con azoospermia obstructiva se recuperaron espermatozoides por las dos técnicas. En los pacientes con azoospermia no obstructiva se recuperó 44.6% con microdissección y 16.7% con técnica convencional. Se obtuvieron espermatozoides en 100% de los pacientes con oligozoospermia con técnica de microdissección, y en ninguno, con técnica convencional. En los pacientes con detención de la espermatogénesis se recuperó 37.5% de espermatozoides con la técnica convencional, comparado con 75% con microdissección testicular. En el caso del síndrome de células de Sertoli la recuperación fue del 6.3% con técnica convencional y del 33.9% con técnica de microdissección testicular. Los resultados se consideraron estadísticamente significativos con una P menor de 0.05.<sup>21-23</sup> En el caso de la técnica por microdissección, el procedimiento se realizó bajo microscopía, y en lo que respecta a la técnica, se tomó en cuenta la localización de la arteria testicular ya que puede aumentar el daño testicular con la manipulación. Realizar la técnica convencional de extracción testicular de espermatozoides con microdissección y bajo microscopía puede disminuir la lesión tisular y, por lo tanto, puede ser un factor importante para la recuperación espermática. Con la técnica convencional existe la posibilidad de que repercuta la manipulación de los tejidos, ya que ocasiona mayor daño. En los pacientes en quienes se aplicó esta técnica se tomaron múltiples muestras. Éstas se tomaron en un testículo y en los casos de falla se realizó el mismo procedimiento en el testículo contralateral, lo que originó menos probabilidades de éxito.<sup>22-25</sup>

#### **Inyección intracitoplasmática del espermatozoide**

Los progresos en las técnicas de reproducción asistida, como la inyección intracitoplasmática del espermatozoide en cuanto al manejo de la infertilidad por factor masculino severo independientemente de la causa, abren más puertas a la investigación. Con-

forme progresa esta técnica ofrece opciones de manejo para los casos más severos. En los últimos años la inyección intracitoplasmática del espermatozoide se ha utilizado con éxito en la fertilización con espermatozoides y alteraciones morfológicas, incluso en los espermatozoides sin acrosoma, puesto que si se recurre a la inyección intracitoplasmática del espermatozoide no es necesaria la reacción acrosomal para la fertilización.<sup>26</sup>

### Fertilización *in vitro*

El tratamiento con detención de la maduración espermiática meiótica y postmeiótica con 500 UI de hormona foliculo estimulante, permite la progresión de la diferenciación de células germinales *in vitro*, la fertilización y el embarazo con células germinales cultivadas *in vitro*. La fertilización *in vitro* y la transferencia de embriones, así como la inyección intracitoplasmática de espermatozoides, son técnicas de reproducción asistida recomendadas en casos de infertilidad masculina por alteraciones severas en la cuenta espermiática, y en alteraciones mínimas de los parámetros seminales sin una causa reversible identificable, con oligozoospermia severa. Siempre que se obtenga un sólo espermatozoide existe la posibilidad de éxito de esta técnica.

### CONCLUSIÓN

El testículo humano requiere integridad funcional y participación de las células de Sertoli, así como de otros factores (IGF-1, hormona del crecimiento, hormona foliculo estimulante, hormona luteinizante), para realizar el proceso de la espermatogénesis. Cuando se analizaron las causas y las alteraciones que condicionaron la detención de la espermatogénesis, se llegó a la conclusión de que puede haber un daño severo e irreversible en el epitelio germinal, y que será necesario el apoyo con técnicas de reproducción asistida, por lo que se promueve la experimentación y el perfeccionamiento de nuevas técnicas de micromanipulación de gametos y de fertilización *in vitro*. Sin embargo, la reproducción asistida puede tener algunas limitantes.

### REFERENCIAS

1. Martín-du Pan, RC. Campana A. Physiopathology of spermatogenic arrest. *Fertil Steril* 1993;60(6):937-45.

2. Toyama Y, Maekawa M, Yuasa S. Ectoplasmic specializations in the Sertoli cell: new vistas based on genetic defects and testicular toxicology. *Anat Sci Int* 2003;78(1):1-16.

3. Takagi S, Itoh N, Kimura M, Sasao T, Tsukamoto T. Spermatogonial proliferation and apoptosis in hypospermatogenesis associated with nonobstructive azoospermia. *Fertil Steril* 2001;76(5):901-7.

4. Lin WW, Lamb DJ, Wheeler TM, et al. Apoptotic frequency is increased in spermatogenic maturation arrest and hypospermatogenic states. *J Urol* 1997;158(5):1791-3.

5. Csilla Krausz G, Forti Ken McElreavey. The Y chromosome and male fertility and infertility. *Int J Androl* 2003;26:70-75.

6. Szczygiet M, Kurpisz M. Chromosomal anomalies in human gametes and pre-implantation embryos, and their potential effect on reproduction. *Andrologia* 2001;33(5):249-65.

7. Aizenstein RI, Di Domenico D, Wilbur AC. Testicular microlithiasis: association with male infertility. *J Clin Ultrasound* 1998;26(4):195-8.

8. Diemer T, Ludwig M, Huwe P, Hales DB, Weidner W. Influence of urogenital infection on sperm function. *Curr Opin Urol* 2000; 10(1):39-44.

9. Jamal AA, Mansoor I. Morphological profile of testicular biopsies associated with infertility. *Saudi Med J* 2001;22(11): 992-4.

10. Skakkebaek, Niels E, Giwercman A, De Kretser D. Pathogenesis and management of male infertility. *Fertil Steril* 1994;343(8911):1473-9.

11. Schill WB, Kohn FM. Therapy of male subfertility. *Wien Med Wochenschr* 1997;147(4-5):76-80.

12. Adamopoulos DA. Present and future therapeutic strategies for idiopathic oligozoospermia. *Int J Androl* 2000;23(6):320-31.

13. Zelel Y, Draysen E, Goldschmit R, et al. A prospective pilot study of co-treatment with growth hormone and gonadotropins for improving spermatogenesis in normogonadotropic patients with severe oligoteratoasthenospermia. *Gynecol Endocrinol* 1996;10(1):23-28.

14. Fernández Arjona M, Diaz J, Cortés I, et al. Relationship between gonadotrophin secretion, inhibin B and spermatogenesis in oligozoospermic men treated with highly purified urinary follicle-stimulating hormone (FSH-HP): a preliminary report. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2003;26;107(1):47-51.

15. Tesarik J, Nagy P, Abdelmassih R, Greco E, Mendoza C. Pharmacological concentrations of follicle-stimulating hormone and testosterone improve the efficacy of *in vitro* germ cell differentiation in men with maturation arrest. *Fertil Steril* 2002;77(2):245-51.

16. Ter-Avanesov GV, Ovsiannikova TV, Fanchenko ND, Balika ID. The clinical use of andriol in the hormonal therapy of male sterility. *Urol Nefrol (Mosk)* 1997;4:29-32.

17. Fujisawa M, et al. Growth hormone releasing hormone test for infertile men with spermatogenetic maturation arrest. *J Urol* 2002;168(5):2083-5.

18. Tiitinen A, Valimaki M. Primary infertility in 45-year-old man with untreated 21-hydroxylase deficiency: successful outcome with glucocorticoid therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87(6):2442-5.

19. Cozzolino DJ, Lamb DJ. Germ cell transplantation: a potential treatment of severe testicular failure. *Curr Urol Rep* 2000;1(4):262-5.

20. Kliesch S, Beher HM, Jurgens H, Nieschlag E. Cryopreservation of semen from adolescent patients with malignancies. *Med Pediatr Oncol* 1996;26(1):20-27.
21. Schoor RA, Elhanbly S, Niederberger CS, Ross LS. The role of testicular biopsy in the modern management of male infertility. *J Urol* 2002;167(1):197-200.
22. Gilbaugh JH, Lipshultz IL. Nonsurgical treatment of male infertility. An update. *Urol Clin North Am* 1994;21(3):531-43.
23. Su LM, Palermo GD, Goldstein M, et al. Testicular sperm extraction with intracytoplasmic sperm injection for nonobstructive azoospermia: testicular histology can predict success of sperm retrieval. *J Urol* 1999;161(1):112-6.
24. Okada H, Dobashi M, Yamazaki T, et al. Conventional versus microdissection testicular sperm extraction for nonobstructive azoospermia. *J Urol* 2002;168(3):1063-7.
25. Campbell AJ, Stewart ID. Male infertility and intracytoplasmic sperm injection (ICSI). *Br Med Bull* 2000;56(3):616-9.

El embarazo dura doscientos ochenta días o nueve meses solares y diez días, pero las irregularidades son frecuentes.

Para calcular la fecha probable del parto, tomando como punto de partida el último periodo menstrual, nosotros procedemos, según Fochier, de la siguiente manera:

**Tomar como punto de partida el día que corresponde a la mitad del último periodo menstrual, añadir siete días y contar tres meses atrás.**

Ejemplo: La última menstruación duró del 1° a 5 de agosto de 1913: el día medio de las reglas es el 3 de agosto; se le añaden siete días = 10 de agosto. Se cuenta tres meses atrás (julio, junio, mayo): la fecha probable del parto es el día 10 de mayo de 1914.

Calculando así se tiene un 5 por 100 de probabilidades de acertar el día preciso del parto.

Fijando el parto entre el 8 y el 12 de mayo se tiene el 25 por 100 de probabilidades de acertar y un 48 por 100 si se fija entre el 5 y el 15.

Reproducido de: Fabre. Manual de obstetricia. Barcelona: Salvat Editores, 1941;p:70.