



X. Evaluación, diagnóstico y tratamiento del varón infértil

1.0 CONCEPTO

Deberemos entender por evaluación, diagnóstico y tratamiento del varón infértil, en el contexto del presente trabajo, como el grupo de recomendaciones que permiten desarrollar una valoración del factor masculino como casuante de infertilidad, partiendo desde sus indicaciones, propósitos y formas básicas hasta llegar a estudios complementarios y tratamiento.

2.0 SINOPSIS

2.1 Objetivos

Proporcionar una guía lógica sobre la evaluación, diagnóstico y tratamiento del varón infértil.

2.2 Resultados

Con la aplicación oportuna y efectiva de los lineamientos propuestos, se logrará una disminución en el tiempo de evaluación, diagnóstico y tratamiento del varón con problemas de fertilidad.

2.3 Evidencia

En las bases de datos de Medline y Cochrane se buscaron todos los artículos publicados hasta el mes de febrero de 2010 relacionados con la evaluación, diagnóstico y tratamiento del varón infértil.

2.4 Criterios de evidencia

La evidencia obtenida fue revisada y evaluada por comités *ad hoc* de sociedades de medicina reproductiva como AMMR, ASRM, ESHRE y ALMER, quienes a su vez emiten recomendaciones generales y específicas al respecto.

2.5 Beneficios, daños y costos

La aplicación de las recomendaciones en esta guía debe generar como resultado la disminución en el tiempo de evaluación, diagnóstico y tratamiento del varón infértil, contribuyendo esto a la mejor atención de la pareja infértil y a la disminución del riesgo de complicaciones o iatrogenias.

3.0 RECOMENDACIONES CONCRETAS

Las indicaciones para iniciar la evaluación del varón son:

- * No haber logrado el embarazo después de un año de relaciones sexuales normales y sin protección anti-conceptiva.
- * Antes de un año si existiera algún factor de riesgo en el varón.
- * Si la pareja cuestiona el potencial fértil del varón.
- * Si el varón mismo, aun sin pareja, se cuestiona el potencial reproductivo que tiene.
- * Si persiste la infertilidad cuando se diagnosticó como causa de un factor femenino y éste o éstos ya se corrigieron adecuadamente.

La evaluación inicial del varón infértil debe incluir: una historia clínica completa y dos espermotobioscopias directas con al menos un mes de diferencia entre la toma de una y otra.

En caso de alguna anomalía en esta evaluación inicial el paciente debe ser tratado por un andrólogo que haga una evaluación completa del varón infértil.

El diagnóstico de azoospermia requiere, cuando menos, dos espermotobioscopias directas, con cuando menos un mes de diferencia en la toma de muestra entre una y otra, con ausencia de espermatozoides.

La evaluación inicial del varón con azoospermia debe incluir, además, una determinación sérica de FSH y de testosterona.

4.0 INTRODUCCIÓN

En una pareja joven, sana, la probabilidad de reproducirse en un ciclo ovulatorio es de 16 a 18% y en un año es de aproximadamente 90%. De 62 millones de mujeres en edad reproductiva en el año 2002 en los Estados Unidos, alrededor de 1.2 millones o 2% acudieron a una clínica por algún problema para embarazarse y 10% tuvieron una cita en las clínicas de reproducción en el pasado. Además, en 7% de las parejas en edad reproductiva (2.1 millones de parejas) que no se cuidaron con ningún método no lograron el embarazo.

5.0 CONSIDERACIONES GENERALES Y PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En parejas con infertilidad, el factor masculino contribuye de manera aislada hasta en 30% de los casos y en combinación con otro factor femenino hasta en 20%; de tal manera que las alteraciones en la capacidad reproductiva del varón pueden estar involucradas incluso en 50% de los casos.¹ Una de las primeras y más sencillas formas de evaluar la capacidad reproductiva del varón es la práctica de una espermotobioscopia directa, conocida también como espermograma, espermiograma o espermatoograma.² El factor masculino juega un papel muy importante en la infertilidad de la pareja; a pesar de esto, por mucho tiempo se ha obviado su estudio de manera adecuada, limitándose sólo a la evaluación superficial de la espermotobioscopia directa.

El propósito de una evaluación adecuada del varón infértil es identificar en cada caso:

- Condiciones patológicas potencialmente tratables.
- Condiciones patológicas irreversibles, pero que puedan manejarse mediante técnicas de reproducción asistida de alta complejidad.
- Condiciones irreversibles que, sin ser susceptibles de tratamiento con técnicas de reproducción asistida de alta complejidad, sí lo sean mediante la donación espermática. En estas situaciones también es de suma importancia la explicación detallada al paciente y, en su caso a su pareja, para evitar tratamientos innecesarios.
- Condiciones patológicas que puedan poner en riesgo la salud o la vida del paciente.
- Anormalidades genéticas que puedan afectar la descendencia en caso de recurrir a técnicas de reproduc-

ción asistida. En estos casos deberá tener el paciente y, en su caso con su pareja, una consejería genética adecuada sobre su condición.

Si bien se sugiere que una evaluación de la pareja con problemas de infertilidad sea realizada al término de un año de relaciones sexuales normales y sin protección anti-conceptiva, esta evaluación se puede anticipar si existiera algún factor de riesgo en el varón como traumatismos testiculares, cirugía inguinal, criptorquidia, exposición a agentes tóxicos o calor;³ también estará indicado iniciar el estudio si la pareja cuestiona el potencial fértil del varón o si el varón mismo, aún sin pareja, se cuestiona el potencial reproductivo que tiene. Finalmente, si persiste la infertilidad cuando fue diagnosticada como causa de un factor femenino y éste, o estos, ya fueron corregidos en forma adecuada.

6.0 COMPONENTES DE LA EVALUACIÓN DEL VARÓN ESTÉRIL

6.1 Evaluación básica inicial

La evaluación inicial del varón debe incluir, como mínimo, una historia clínica completa y dos espermotobioscopias directas practicadas con un mes de diferencia entre una y otra.

6.1.1 Interrogatorio clínico

El interrogatorio clínico debe ser lo más completo y detallado posible, de tal manera que permita identificar factores de riesgo que pudieran influir en la infertilidad masculina. Algunos de los aspectos más importantes, pero no los únicos, son la frecuencia coital, duración de la infertilidad, así como fertilidad pasada y episodios de infecciones de transmisión sexual. Enfermedades de la infancia y su evolución. Enfermedades sistémicas, su evolución y tratamiento. Cirugías, enfermedades de transmisión sexual, sus tratamientos, evolución y complicaciones. Exposición a gonadotóxicos o calor. Exposición a fármacos con potencial efecto sobre las gónadas: Antidepresivos tricíclicos, antihipertensivos, terapia antirreumática (sulfazalazina), enfermedad ácido péptica (cimetidina), nitrofurantoína; cirugía pélvica; enfermedades crónicas degenerativas (diabetes mellitus, esclerosis múltiple); enfermedades respiratorias crónicas.

6.1.2 Examen físico

Un examen físico general es parte fundamental del estudio del varón infértil, incluyendo el habitus exterior para

la valoración de los caracteres sexuales secundarios. El examen físico deberá realizarse en posición de bipedestación para lograr la correcta valoración del pene tanto en tamaño, situación del meato urinario externo; así como hipo y epispadias. Los testículos deberán ser valorados con el orquidómetro de Pader, considerándose valores normales de 4.5 cm de longitud y 2.5 cm de anchura y con un volumen de 15 mL. Es importante también la palpación y consistencia de los conductos deferentes y el epidídimo; también la visualización y palpación de dilataciones venosas en el plexo pampiniforme (varicocele) al reposo y durante la maniobra de Valsalva.

6.1.3 Espermatobioscopia directa

La piedra angular en la evaluación del varón infértil sigue siendo la práctica de la espermatobioscopia directa. Por esto, la Organización Mundial de la Salud (OMS) desde 1999 publica un manual con los mínimos requerimientos de metodología para lograr la estandarización mundial en la valoración de este estudio.

Recolección de semen

El periodo de abstinencia deberá ser no menor de tres días y no mayor de siete días.

Se puede colectar la muestra por masturbación o por medio de relaciones sexuales utilizando un preservativo libre de sustancias lubricantes o espermicidas.

La muestra puede obtenerse en el hogar o en el laboratorio.

La muestra debe estar en el laboratorio a más tardar una hora después de haberse obtenido, manteniéndola lo más posible a la temperatura corporal.

El contenedor ideal es un frasco de plástico de polipropileno de 60 a 100 mL, de boca ancha y con tapa enroscable.

Los criterios de evaluación de la espermatobioscopia se encuentran descritos en los Cuadros 1-a y 1b.

6.2 Evaluación completa

6.2.1 Evaluación endocrinológica del varón infértil

Desde el punto de vista clínico, las hormonas más importantes relacionadas con la infertilidad masculina son la hormona foliculo estimulante (FSH), hormona luteinizante (LH), Testosterona (T) y prolactina (PRL). (Cuadro 2).

Todos los pacientes con azoospermia debida a hipogonadismo primario deben tener una evaluación genética

completa. Los pacientes con hipogonadismo hipogonadotrópico adquirido deberán ser investigados en busca de tumores hipofisarios, funcionales o no, con determinaciones hormonales de prolactina y evaluación imagenológica de esta glándula.

Para distinguir entre causas obstructivas y no obstructivas de azoospermia, la biopsia testicular con fines diagnósticos está indicada en pacientes con tamaño testicular normal, al menos un vaso deferente palpable y niveles normales de FSH. La vasografía o deferentografía no debe practicarse al momento de la biopsia testicular a menos que se planee realizar, al mismo tiempo, una microcirugía reconstructiva.

En los casos de azoospermia obstructiva por vasectomía, si ésta tuvo lugar menos de 15 años antes y los factores femeninos están normales, se deberá preferir la reanastomosis microquirúrgica para obtener espermatozoides para técnicas de reproducción asistida en lugar de la biopsia testicular o la aspiración percutánea de espermatozoides del epidídimo (PESA). Esta cirugía deberá realizarla un andrólogo con experiencia en estos procedimientos.

La biopsia testicular o la aspiración percutánea de espermatozoides del epidídimo se preferirán si la edad de la mujer es mayor de 35 años, hay otras causas de infertilidad atribuibles a factores femeninos, si las posibilidades de obtener espermatozoides son mayores con estas técnicas que con la reanastomosis microquirúrgica o si es preferida alguna de estas técnicas por la pareja después de haber sido correctamente informados sobre ventajas, desventajas y posibilidades de éxito con cada una de ellas.

6.2.2 Estudios de imagenología

6.2.2.1 Ultrasonografía transrectal

La ultrasonografía transrectal está indicada cuando se presenta oligozoospermia o volúmenes bajos de eyaculado. Básicamente, se buscan vesículas seminales, estructuras de 1.5 cm de diámetro anteroposterior. Cuando se encuentran dilataciones de estas estructuras o de los conductos, así como dilataciones quísticas en la línea media de la próstata, es sugerente de patología obstructiva parcial o total.

6.2.2.2 Ultrasonografía escrotal

Aunque la mayor parte de la patología testicular es detectada por la palpación bimanual, la ecografía escrotal puede evidenciar, mediante tecnología Doppler, varicoceles no

palpables; además, de clarificar dudas sobre una exploración física no concluyente como ocurre en pacientes con testículos en el canal inguinal.

En caso de confirmarse un varicocele, éste deberá ser tratado sólo si reúne las siguientes condiciones:

- Es palpable.
- La pareja tiene infertilidad no atribuible a factores femeninos (o si los tiene, estos han sido corregidos ya en forma adecuada y completa).
- El varón tiene alteraciones en los parámetros de la espermatobioscopia en al menos dos ocasiones diferentes.
- La persistencia o recurrencia de un varicocele puede ser tratada ya sea por la ligadura quirúrgica o mediante la embolización percutánea de las venas lesionadas.
- Después de una varicocelectomía o embolización percutánea, se deberá realizar una espermatobioscopia a intervalos de tres meses por al menos un año o hasta que el embarazo ocurra.

Addenda

El varón adulto que no está promoviendo su fertilidad, pero que tiene varicocele palpable y cuando menos dos espermatobioscopias anormales, deber considerar la varicocelectomía.

Si el varón tiene varicocele palpable, pero espermatobioscopias normales, deberá sólo llevar un seguimiento con espermatobioscopias anuales.

Adolescentes con varicocele y evidencia objetiva de disminución en el volumen del testículo ipsilateral, deben ser aconsejados para someterse a varicocelectomía. Si el tamaño testicular es normal, deberán sólo ser sometidos a seguimiento anual de mediciones testiculares y, en su momento, de espermatobioscopias. Quirúrgico del varicocele, varicocelectomía, debe ser realizada por un andrólogo con experiencia en esta técnica microquirúrgica.

6.2.2.3 Deferentografía

En la actualidad es un estudio que no se realiza debido a que no brinda mayores ventajas que los estudios previamente descritos.

6.2.3 Otras pruebas especializadas

6.2.3.1 Cuantificación de leucocitos en semen

Debe realizarse con técnicas de inmunohistoquímica o tinciones especiales para leucocitos, ya que comúnmente al microscopio las células germinales inmaduras y los leucocitos son parecidas (células redondas) y muchos laboratorios erróneamente las reportan como células inflamatorias. Cuando el número de leucocitos es mayor a 1×10^6 leucocitos por mililitro se deberá orientar el diagnóstico hacia una infección del tracto genital inferior o a un estado de inflamación crónico.

6.2.3.2 Prueba de anticuerpos

Cuando existe disrupción de la barrera hemato-testicular hay exposición de los espermatozoides al aparato inmune del huésped. En pacientes con obstrucción ductal, episodios de infecciones genitales, trauma testicular y cualquier cirugía de recanalización esta prueba deberá solicitarse ya que los anticuerpos antiespermatozoide impiden la correcta movilización y penetración de los espermatozoides. Se preferirá la búsqueda de anticuerpos unidos a la superficie del espermatozoide, más que anticuerpos en sangre.

6.2.3.3 Prueba de vitalidad espermática

Se utilizan colorantes, tales como la eosina, que determinan la permeabilidad de la membrana citoplasmática del espermatozoide. El espermatozoide íntegro en estructura y función es impermeable a este tipo de colorantes, mientras que los espermatozoides desvitalizados son permeables (se tiñen de color). También se puede realizar una prueba de choque hiposmótico con lo que se evalúa la integridad de la membrana celular. Si ésta se encuentra conservada el espermatozoide absorbe líquido del medio extracelular, hinchándose, y enrollando la cola.

6.2.3.4 Pruebas de penetración espermática

Estas pruebas están basadas en la capacidad de fertilización del espermatozoide. Evalúan la capacidad de presentar la reacción acrosómica, fusión con la membrana celular y su incorporación dentro del citoplasma. Hay muchas variantes creadas para estas pruebas, pero las más comunes utilizan óvulos de hámsteres.

6.2.3.5 Análisis computado de espermatozoides

Es la utilización de medios computados para determinar la capacidad fecundante de los espermatozoides. Valoran primordialmente la movilidad y parámetros de progresión de una muestra.

6.2.3.6 Otras pruebas más especializadas

Muchas de ellas se encuentran aún en investigación. Dentro de estas pruebas se encuentran análisis de la reacción acrosómica por medio de tinciones especiales, o por la inducción de ésta por medio de la agregación de ionóforo de calcio y progesterona. Existen también pruebas de unión (fijación) a la membrana celular que evalúan la capacidad de un espermatozoide maduro para lograr el paso inicial de la fecundación, una de estas pruebas utiliza ácido hialurónico. La detección de otras sustancias puede deteriorar la capacidad fecundante de los espermatozoides. Las más estudiadas han sido creatinincinasa y los radicales libres de oxígeno.

6.2.3.7 Evaluación genética

Las alteraciones genéticas pueden modificar la producción de espermatozoides o los conductos de transporte. Las causas genéticas más frecuentes en el varón infértil son las mutaciones asociadas a la fibrosis quística con ausencia de conductos deferentes, alteraciones cromosómicas que resultan en deterioro de la espermatogénesis y las microdeleciones del cromosoma Y asociadas con alteración en la espermatogénesis de manera aislada.

Los varones con azoospermia no obstructiva u oligospermia severa, deben ser informados del potencial de anomalías genéticas asociadas a su condición. En estos casos, antes de programar un tratamiento con técnicas de reproducción asistida como la inyección intracitoplásmica de espermatozoide (ICSI), deberán contar con un cariotipo, análisis del cromosoma Y, así como consejo genético.

6.2.3.8 Mutaciones del gen de la fibrosis quística

Existe una fuerte asociación entre la ausencia bilateral de los conductos deferentes (en inglés, CBAVD) y la mutación del gen regulador de conductancia transmembrana de la fibrosis quística (en inglés, CFTR) localizado en el cromosoma 7. De hecho, casi todos los varones con fibrosis quística clínica presentan CBAVD y aproximadamente 60-70% de los varones con CBAVD (sin fibrosis quística clínica) tienen alteraciones en el gen regulador de conductancia transmembrana de la fibrosis quística.

En caso que se planea utilizar una muestra espermática de un varón con CBAVD, se debe practicar una prueba genética para mutaciones de CFTR en la pareja (mujer). Si la mujer resulta positiva para una mutación en esta prueba, el varón deberá practicarse la prueba también. Si la mujer resulta negativa para mutación en esta prueba, la aplicación de esta prueba en el varón es opcional.

6.2.3.9 Anormalidades cromosómicas

La frecuencia de anomalías cromosómicas es inversamente proporcional a la concentración espermática; es decir, mientras que las anomalías cromosómicas se pueden encontrar hasta en 1% en la población general, 5% en varones oligospermicos y aumenta hasta 10-15% en varones azoospermicos. Dos tercios de las alteraciones cromosómicas en varones infértiles corresponden al síndrome de Klinefelter (47 XXY). Sin embargo, alteraciones estructurales, translocaciones e inversiones de los autosomas están presentes con mayor frecuencia en varones infértiles.

6.2.3.10 Microdeleciones del cromosoma Y

Este tipo de alteraciones cromosómicas son tan pequeñas que son indetectables por medio del cariotipo convencional, pero pueden detectarse mediante reacción en cadena de polimerasa (PCR). Coexisten en 10-15% de los varones oligospermicos severos y azoospermicos. La mayoría de estas deleciones (pérdidas) ocurren en una región del brazo largo del cromosoma Y designada como AZF (en inglés, *azoospermic factor*). La localización específica de la alteración parece predecir el pobre pronóstico de recuperación espermática; se pueden encontrar espermatozoides en alteración en el AZFa (proximal) y AZFc (distal), mientras que en el AZFb (central) el pronóstico de recuperación espermática es muy pobre.

7.0 CONCLUSIÓN

Con los avances científicos y las técnicas de reproducción asistida de alta complejidad, como la ICSI, PESA, biopsia testicular, etc., se ha menospreciado la evaluación del factor masculino alterado al grado que, en muchas ocasiones, ni siquiera una espermatobioscopia se le solicita a la pareja infértil.

La adecuada evaluación del varón infértil nos permitirá diagnósticos y tratamientos correctos, en tiempo y forma, para lograr el objetivo final.

Esta evaluación, metódica y científica, también permite identificar situaciones o patologías que puedan afectar la salud del varón a corto, mediano y largo plazos.

El correcto diagnóstico del varón infértil permitirá no sólo ofrecer el mejor tratamiento médico de la reproducción asistida de baja o alta complejidad, sino también, en

su caso, ofrecer el apoyo necesario para alternativas de familia como entrar a un programa de donación de gametos o, incluso, ser una pareja sin hijos.

8.0 CUADROS

Cuadro 8.1 Evaluación de parámetros físicos

<i>Parámetro</i>	<i>Normal</i>	<i>Alterado</i>
Color	Blanco-grisáceo	Cualquier color diferente al normal
Olor	Sui géneris	Ausencia-fetidez
Coagulación	Presente	Ausente
Licuefacción	Ocurre entre 10-20 min	>20 min
Viscosidad	20 mm	>20 mm
Volumen	1.5-5.5 mL	<1.5 o >5.5 mL
pH	7.2 a 7.8	<7.2 o >7.8

Cuadro 8.2 Evaluación de parámetros microscópicos

<i>Parámetro</i>	<i>Normal</i>
Concentración	>20 millones/mL
Cuenta	>30 millones/eyaculado
Movilidad	>50%
Progresión anterógrada	>2 (escala de 0 a 4)
Morfología normal	>50%*
	>30%**
	>14%***

* OMS 1987

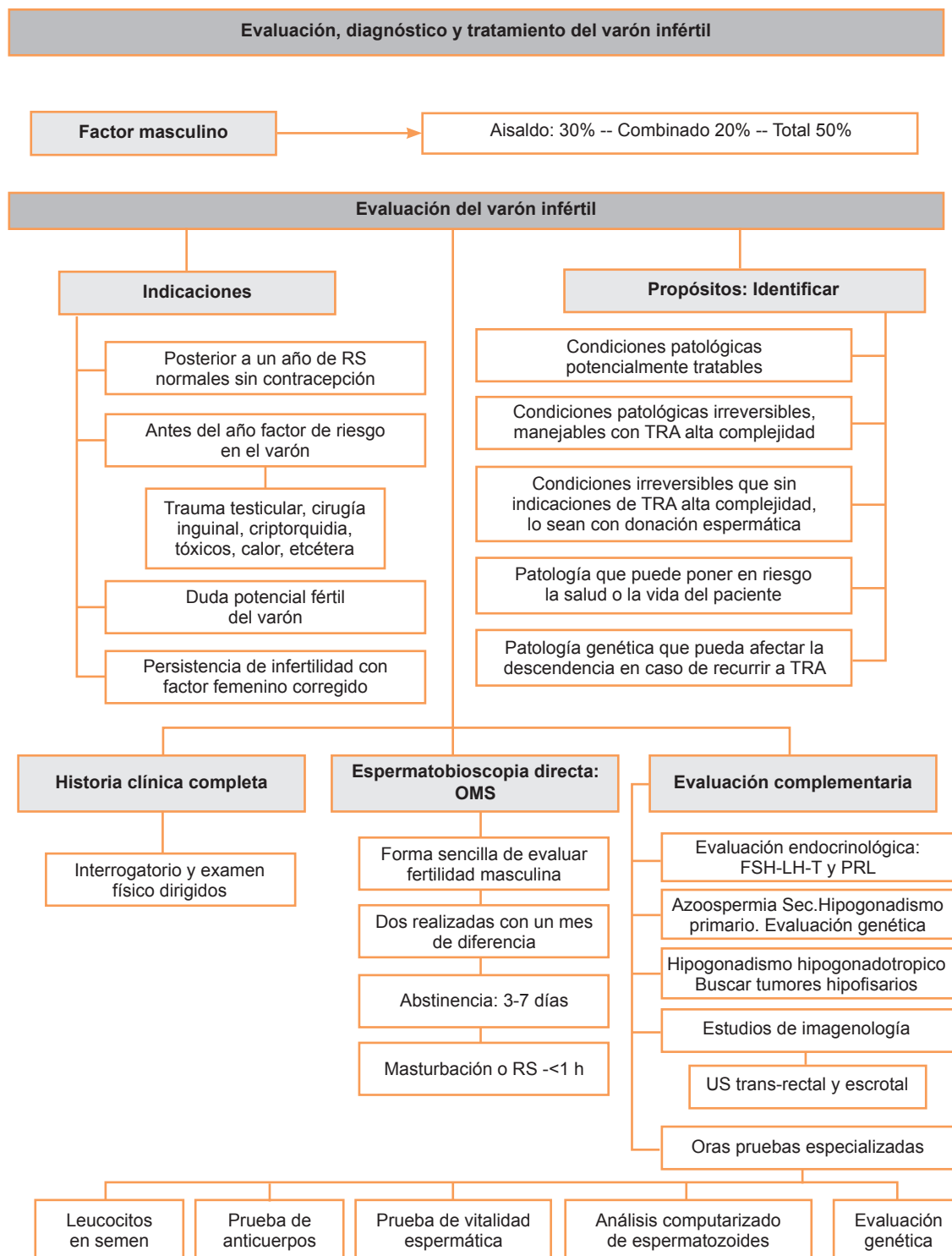
** OMS 1992

*** Criterios estrictos de Kruger (Tygerberg) OMS 1999.

Cuadro 8.3 Evaluación endocrinológica del varón infértil

<i>Condición</i>	<i>FSH</i>	<i>LH</i>	<i>T</i>	<i>PRL</i>
Espermatogénesis normal	Normal	Normal	Normal	Normal
Hipogonadismo hipogonadotrópico	Baja	Baja	Baja	Normal
Espermatogénesis anormal	Alta/ normal	Normal	Normal	Normal
Falla testicular/hipogonadismo hipergonadotrópico	Alta	Alta	Normal /baja	Normal
Tumor secretor de prolactina	Normal/baja	Normal /baja	Baja	Baja

9.0 RESUMEN ESQUEMÁTICO



10.0 BIBLIOGRAFÍA

1. Honig SC, Lipshultz LI, Jarow J. Significant medical pathology uncovered by a comprehensive male infertility evaluation. *Fertil Steril* 1994;62:1028-1034.
2. Sharlip ID, et al. Best practice policies for male infertility. *Fertil Steril* 2002;77:873.
3. Koletis, P. Evaluation of the subfertile male. *Am Fam physician* 2003;67(10):2165-2172.
4. American Urological Association (AUA) and American Society of Reproductive Medicine (ASRM). Report on evaluation of the infertile male. *Fertil Steril* 2006;86 (Supp 4):S202-S209.
5. American Urological Association (AUA) and American Society of Reproductive Medicine (ASRM). Report on evaluation of the azoospermic male. *Fertil Steril* 2006;86(Supp 4):S210-S215.
6. Oehninger S, Kruger T. *Male Infertility, diagnosis and treatment*. 1a Ed. United Kingdom, Informa Healthcare 2007;239.
7. Report on varicocele and infertility. The male infertility best practice committee of the American Urological Association, and the Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. *Fertil Steril* 2004;82(1):S142-S145.