

43. Recomendaciones para el estudio básico de la infertilidad masculina

OBJETIVOS DE LA EVALUACIÓN

- Identificar patologías y factores de riesgo que causan infertilidad masculina o que contribuyen a ella⁽¹⁾.
- Orientar la estrategia terapéutica, tratando o corrigiendo las causas cuando sea posible, o bien proponiendo las mejores alternativas en reproducción asistida⁽²⁾.
- Identificar anomalías genéticas transmisibles a la descendencia⁽³⁾.
- Identificar patologías relevantes para la salud del varón⁽⁴⁾.

¿CUÁNDO HAY QUE HACER UNA EVALUACIÓN?

- Al iniciar el estudio de la infertilidad conyugal, después de >1 año de coito no protegido sin conseguirse embarazo.
- Cuando se sospechan antecedentes que puedan comprometer la fertilidad masculina y el paciente esté interesado en conocer su estado de fertilidad⁽⁵⁾.

¿EN QUÉ CONSISTE EL ESTUDIO INICIAL?

Evaluación mínima

Dos seminogramas⁽⁶⁾ realizados según las directrices de la OMS⁽⁷⁾.

Evaluación óptima

El estudio completo andrológico es aconsejable en todos los casos de infertilidad conyugal, pero debe realizarse especialmente cuando se observan alteraciones en el estudio seminal inicial, cuando hay una historia reproductiva anormal, en caso de esterilidad de causa desconocida, o en parejas en las que se han tratado sin éxito anomalías femeninas⁽⁸⁾.

Historia clínica^(9,10)

Analizar:

- Antecedentes de interés andrológico (gestación y parto propio, desarrollo y pubertad, historia genitourinaria, existencia de patologías de riesgo).
- Historia reproductiva (duración infertilidad, gestaciones producidas, función sexual).
- Enfermedades generales relevantes.

- Exposición a factores con efecto negativo sobre la fertilidad (medicamentos, laborales, estilo de vida).
- Historia familiar, incluyendo número de hermanos, antecedentes de infertilidad, fibrosis quística, hipogonadismo, criptorquidia y azoospermia en hermanos varones.

Exploración física^(9,10)

- Hábito somático, datos antropométricos y caracteres sexuales secundarios.
- Genitales externos: pene, región inguinal, escroto, testes, epidídimos, deferentes o cordones espermáticos, incluyendo plexo venoso con maniobra de Valsalva en bipedestación.
- Tacto rectal para exploración prostática.

Seminograma

Aunque los resultados del análisis de semen no permiten determinar con certeza si un individuo es fértil o no, puede darnos información acerca de problemas en los órganos genitales del varón. Por tanto, el análisis de semen se considera un estudio básico para orientar la investigación escalonada de la infertilidad masculina.

El estudio inicial consiste en dos seminogramas para establecer el perfil basal del paciente, realizados según los métodos propuestos por la OMS⁽⁶⁾ y modificados por la ESHRE⁽¹¹⁾.

Aspectos generales⁽⁷⁾

El análisis básico del semen evalúa de forma descriptiva los parámetros de eyaculados obtenidos mediante masturbación después de 3 a 4 días de abstinencia sexual. Las cualidades que se evalúan son el aspecto visual, olor, licuefacción, viscosidad, volumen, pH, concentración espermática y número total de espermatozoides, así como la movilidad y vitalidad espermática. Además, también se realiza el recuento diferencial según la morfología espermática, la estimación de la aglutinación/agregación, y la evaluación de la presencia de detritus y otros tipos celulares en semen. La determinación de anticuerpos antispermáticos se incluye también en el análisis básico de semen.

El análisis de un eyaculado, obtenido mediante masturbación, empieza en el laboratorio 30 minutos después de la eyaculación, y en todo caso no más tarde de una hora. Una hoja de solicitud apropiada conteniendo detalles clínicos relevantes deberá acompañar a la muestra. Antes de producir una muestra de semen, el paciente ha de recibir información verbal y escrita acerca del propósito de la investigación y otros hechos importantes.

Procedimiento⁽¹¹⁾

- a. Registrar y etiquetar el recipiente con el espécimen seminal.
- b. Colocar la muestra en un agitador orbital dentro del incubador (37° C) durante 25-30 minutos.
- c. Evaluación de la licuefacción, apariencia visual, color, viscosidad y volumen del semen.

- d. Examen en fresco. Se realiza preferentemente a 37° C sobre un portaobjetos a una magnificación de 400X con óptica de contraste de fases. Si hay muy pocos o ningún espermatozoide en la preparación en fresco hay que centrifugar la muestra y examinar el sedimento nuevamente al microscopio. A continuación se evaluará la movilidad, según una clasificación en 4 categorías (a: movilidad progresiva rápida, b: movilidad progresiva lenta, c: movilidad no progresiva, d: inmóviles). La agregación o aglutinación espermática se determina en 10 campos escogidos al azar, lejos de los bordes del cubreobjetos. Otras células y detritus que pueden encontrarse en el semen se evalúan en varios campos. Los glóbulos rojos (eritrocitos) no deben encontrarse en el semen. Las células epiteliales (escamosas, cúbicas y transicionales) son habituales en pequeño número en el semen. Si hay $>1 \times 10^6$ células redondas/mL, contadas en la cámara de Neubauer (al mismo tiempo que se analiza la concentración espermática), debe realizarse la detección de leucocitos mediante un método específico para identificar la presencia de “células inflamatorias”.
- e. Extensiones para tinción de eosina-nigrosina. Si la proporción de espermatozoides móviles es $<50\%$, debe determinarse la proporción de espermatozoides vivos.
- f. Determinación de anticuerpos antiespermáticos. La IgG y la IgA unidas a los espermatozoides pueden ser evaluadas mediante pruebas de inmunocitoadherencia directamente en semen (MAR test, SpermMAR™) o en espermatozoides lavados (Immunobead™).
- g. Concentración espermática. Realizada mediante dilución y recuento en cámara de Neubauer. Deben realizarse recuentos duplicados de un número suficiente de espermatozoides para obtener resultados fiables.
- h. Tinción citomorfológica. Se usará la tinción de Papanicolau en extensiones fijadas. Se aplicarán criterios estrictos de evaluación, contando 200 espermatozoides⁽¹²⁾.

EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS

Pruebas de función espermática

Las pruebas y bioensayos para evaluar la capacidad funcional de los gametos masculinos (estudios de la cinética espermática, prueba de penetración de ovocitos de hámster, prueba de unión a la zona pelúcida, reacción acrosómica, enzimas espermáticos, fragmentación del DNA) tienen una utilidad práctica limitada y deben considerarse únicamente como herramientas de investigación⁽¹³⁾.

Determinaciones hormonales⁽¹⁾

Los niveles de FSH han de analizarse si existe oligozoospermia (<10 millones/mL) o azoospermia. Además, se evaluará la LH y la testosterona si hay disfunción sexual asociada, volumen testicular bajo, signos de hipoandrogenización u otras endocrinopatías. El hipogonadismo secundario es una condición infrecuente, pero su identificación es importante porque puede ser tratado médicamente.

Ecografía y ultrasonografía doppler escrotal

Estas exploraciones están indicadas para confirmar la sospecha de varicocele, y para examinar el parénquima testicular y los epidídimos en casos de maldescenso testicular. Las técnicas de imagen pueden aportar información útil cuando la exploración física del escroto es anormal o difícil⁽¹⁴⁾.

Ecografía transrectal

Es aconsejable en pacientes con volumen seminal bajo, con o sin azoospermia, en presencia de hemospermia y ante la presencia de síntomas de infección prostática⁽¹⁵⁾.

Estudio bacteriológico del semen

Para confirmar existencia de infección en pacientes con clínica sugestiva de infección urinaria o prostatitis. Algunos autores sugieren que la prueba de Stamey (sedimento y cultivo de pre y post masaje prostático) es más sensible desde el punto de vista diagnóstico⁽¹⁶⁾.

Análisis de orina postorgasmo

Si se ha descartado la agenesia de conductos deferentes o hipogonadismo, el hallazgo de hipospermia o aspermia puede ser debida a eyaculación retrógrada, especialmente en pacientes con riesgo de presentar neuropatía vegetativa. Esta alteración se puede confirmar mediante un análisis de la orina postorgasmo⁽¹⁷⁾.

ESTUDIOS GENÉTICOS

Cariotipo⁽¹⁸⁾

Debe considerarse obligatorio en todos los casos de azoospermia de origen testicular o idiopática, y recomendable en oligozoospermias < 5 millones/mL. Aporta información de aneuploidías de los cromosomas sexuales, y de otras alteraciones autosómicas que se relacionan con infertilidad.

Microdeleciones Yq

Recomendada en pacientes con azoospermia y oligozoospermia (< 5 millones/mL) de origen secretor⁽¹⁹⁾.

Mutaciones CFTR

Recomendada en todos los casos de agenesia (bilateral o unilateral) de conductos deferentes⁽²⁰⁾. El patrón de mutaciones que se observa en la agenesia de deferentes es distinto del habitual en la fibrosis quística clásica⁽²¹⁾. Este estudio puede completarse con ecografía abdominal (para estudiar posibles malformaciones renales asociadas) y transrectal, para identificar anomalías de las vesículas seminales y los conductos eyaculadores.

Estudio de cromosomas meióticos

Algunos expertos recomiendan el análisis meiótico en biopsia testicular en hombres con oligozoospermia (< 5 millones/mL) y en casos de abortos de repetición⁽²²⁾.

Uno de los objetivos de la evaluación del varón en el estudio de fertilidad es orientar la estrategia terapéutica, proponiendo las mejores alternativas de reproducción asistida.	RSAA
Otro objetivo es identificar anomalías genéticas transmisibles a la descendencia.	C
Por último, la evaluación permite identificar anomalías relevantes para la salud del varón.	C
Cuando se sospechan antecedentes que puedan comprometer la fertilidad masculina está indicado proceder a la evaluación del varón, sólo si éste está interesado.	RSAA
La evaluación mínima del varón deben ser dos espermigramas realizados según las directrices de la OMS.	RSAA
Es aconsejable el estudio andrológico completo, especialmente si se observan anomalías en el semen, en la esterilidad de origen desconocido, o en parejas que se han tratado sin éxito por esterilidad de causa femenina.	RSAA
Es aconsejable el estudio serológico en plasma del varón de sífilis, VIH, hepatitis B y hepatitis C.	RSAA
El estudio del semen se considera básico para orientar la investigación de la esterilidad masculina.	C
Las pruebas y bioensayos para evaluar la capacidad funcional de los gametos masculinos tienen una utilidad práctica limitada.	RSAA
Se indicará la determinación de FSH en el varón en caso de oligozoospermia severa y azoospermia, especialmente en esta última. Algunos autores consideran aconsejable la determinación de los niveles plasmáticos de inhibina B. La LH y la testosterona se solicitarán en caso de disfunción sexual asociada, disminución del volumen testicular o sospecha de endocrinopatías.	B
La ecografía y la ultrasonografía doppler escrotal están indicadas para confirmar la sospecha de varicocele y para examinar el parénquima testicular y los epidídimos. También están indicadas en casos de exploración física difícil o ante la sospecha de una tumoración testicular, dada la más alta incidencia de riesgo de cáncer testicular entre los varones afectados de esterilidad.	C

La ecografía transrectal está indicada en casos de oligospermia con o sin azospermia, en presencia de hemospermia y ante la presencia de síntomas que sugieran infección prostática.	RSAA
Se indicará estudio bacteriológico del semen en pacientes con clínica sugestiva de infección urinaria o prostatitis.	RSAA
Se debe hacer cariotipo de forma obligatoria en todos los casos de azospermia de origen testicular y debe recomendarse en oligozoospermias con menos de 5 mill/mL.	B
En pacientes con azospermia y oligozoospermia de origen secretor se recomienda el estudio de microdeleciones Yq.	C
En pacientes con agenesia uni o bilateral de conductos deferentes está siempre indicado el estudio de mutaciones de CFTR.	B
Algunos expertos recomiendan análisis meiótico en biopsia testicular en varones con oligozoospermia y en casos de abortos de repetición.	RSAA

BIBLIOGRAFÍA

- Nieschlag E, Behre HM. *Andrology: Male Reproductive Health and Dysfunction*. Heidelberg: Springer, 1997.
- Weidner W, Colpi GM, Hargreave TB, Papp GK, Pomeroy JM, Ghosh C; EAU Working Group on Male Infertility. EAU guidelines on male infertility. *Eur Urol* 2002;42:313-22.
- Shah K, Sivapalan G, Gibbons N, Tempest H, Griffin DK. The genetic basis of infertility. *Reproduction* 2003;126:13-25.
- Honig SC, Lipshultz LI, Jarow J. Significant medical pathology uncovered by a comprehensive male infertility evaluation. *Fertil Steril* 1994;62:1028-34.
- Rowe PJ, Comhaire FH, Hargreave TB, Mellows HJ. WHO manual for the standardized investigation and diagnosis of the infertile couple. Cambridge University Press, 1993.
- Opsahl MS, Dixon NG, Robins ER, Cunningham DS. Single vs. multiple semen specimens in screening for male infertility factors. A comparison. *J Reprod Med* 1996;41:313-5.
- WHO. WHO Laboratory Manual for the Examination of Human Semen and Sperm-Cervical Mucus interaction. 4th ed. Cambridge University Press, 1999.
- Jarow JP, Sharlip ID, Belker AM, Lipshultz LI, Sigman M, Thomas AJ, Schlegel PN, Howards SS, Nehra A, Damewood MD, Overstreet JW, Sadovsky R; Male Infertility Best Practice Policy Committee of the American Urological Association Inc. Best practice policies for male infertility. *J Urol* 2002;167:2138-44.
- Rowe PJ, Comhaire FH, Hargreave TB, Mahmoud AM. WHO Manual for the standardized investigation, diagnosis and management of the infertile male. Cambridge University Press, 2000.
- Male Infertility Best Practice Policy Committee of the American Urological Association; Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Report on optimal evaluation of the infertile male. *Fertil Steril* 2004; Suppl 1:S123-130.
- Kvist U, Björndahl L. Manual on basic semen analysis. ESHRE Monographs. Oxford University Press, 2002.
- Menkveld R, Stander FS, Kotze TJ, Kruger TF, van Zyl JA. The evaluation of morphological characteristics of human spermatozoa according to stricter criteria. *Hum Reprod* 1990; 5: 586-592.

- 13 Muller CH. Rationale, interpretation, validation, and uses of sperm function tests. *J Androl* 2000;21:10-30.
- 14 Carmignani L, Gadda F, Mancini M, Gazzano G, Nerva F, Rocco F, Colpi GM. Detection of testicular ultrasonographic lesions in severe male infertility. *J Urol* 2004;172:1045-7.
- 15 Carter SS, Shinohara K, Lipshultz LI. Transrectal ultrasonography in disorders of the seminal vesicles and ejaculatory ducts. *Urol Clin North Am* 1989;16:773-90.
- 16 Weidner W, Krause W, Ludwig M. Relevance of male accessory gland infection for subsequent fertility with special focus on prostatitis. *Hum Reprod Update* 2000;5:421-32.
- 17 Kamischke A, Nieschlag E. Treatment of retrograde ejaculation and anejaculation. *Hum Reprod Update* 1999;5:448-74.
- 18 Bourrouillou G, Calvas P, Bujan L, Mieusset R, Mansat A, Pontonnier F. Mitotic chromosomal anomalies among infertile men. *Hum Reprod* 1997; 12: 2337-8.
- 19 Foresta C, Moro E, Ferlin A. Y chromosome microdeletions and alterations of spermatogenesis. *Endocr Rev* 2001;22:226-39.
- 20 Chillón M, Casals T, Mercier B, Bassas L, Lissens W, Silber S, Romey M-C, Ruiz-Romero J, Verlingue C, Claustres M, Nunes V, Férec C, Estivill X. Mutations in the cystic fibrosis gene in patients with congenital absence of the vas deferens. *N Engl J Med* 1995;332:1475-80.
- 21 Mak V, Zielenski J, Tsui LC, Durie P, Zini A, Martin S, Longley TB, Jarvi KA. Proportion of cystic fibrosis gene mutations not detected by routine testing in men with obstructive azoospermia. *JAMA* 1999;281:2217-24.
22. Egozcue S, Vendrell JM, García F, Veiga A, Aran B, Barri PN, Egozcue J. Increased incidence of meiotic anomalies in oligoasthenozoospermic males preselected for intracytoplasmic sperm injection. *J Assist Reprod Genet* 2000;17:307-9.