

DIRECTRICES PARA LA INVESTIGACIÓN Y EL TRATAMIENTO DE LA INFERTILIDAD MASCULINA

(Texto actualizado en abril de 2010)

G.R. Dohle, K. Zsolt, A. Jungwirth, T. Diemer, A. Giwercman,
C. Krausz

Eur Urol 2002 Oct;42(4):313-22

Eur Urol 2004 Nov;46(5):555-8

Definición

“La infertilidad es la incapacidad de una pareja sexualmente activa que no utiliza métodos anticonceptivos para conseguir un embarazo en un año” (OMS, 1995). Alrededor del 15% de las parejas no consiguen el embarazo en el plazo de un año y buscan tratamiento médico para la infertilidad. Menos del 5% no tienen hijos por propia voluntad.

Factores pronósticos

En la infertilidad, los factores principales que influyen en el pronóstico son:

- la duración de la infertilidad
- si la infertilidad es primaria o secundaria
- los resultados del análisis del semen
- la edad y la fertilidad de la mujer.

Como experto en el aparato genitourinario, el urólogo debe

explorar a todo varón con problemas de fertilidad en busca de anomalías genitourinarias, para que pueda administrarse tratamiento apropiado.

Diagnóstico

El diagnóstico de la infertilidad masculina deberá centrarse en varios trastornos predominantes (Tabla 1). Aunque se encuentren anomalías en el varón, es preferible la valoración simultánea de su pareja femenina, ya que los datos de la OMS muestran que en una de cada cuatro parejas que consultan por problemas de fertilidad existen anomalías en los dos miembros.

Tabla 1: Causas de la reducción de la fertilidad masculina

- Factores congénitos (criptorquidia y disgenesia testicular, ausencia congénita del conducto deferente)
- Anomalías genitourinarias adquiridas (obstrucciones, torsión testicular, tumor testicular)
- Infecciones del aparato genitourinario
- Aumento de la temperatura escrotal (p. ej., a consecuencia de un varicocele)
- Trastornos endocrinos
- Anomalías genéticas
- Factores inmunológicos
- Enfermedades sistémicas
- Factores exógenos (medicaciones, toxinas, irradiación, factores de la forma de vida)
- Idiopáticas (40-50% de los casos)

Análisis del semen

El análisis del semen sirve de base para tomar decisiones importantes relativas al tratamiento adecuado. Debe realizarse en un laboratorio que cumpla las normas nacionales de control de calidad (Tabla 2).

Tabla 2: Límites de referencia inferiores (percentil 5º y sus intervalos de confianza del 95%) para las características del semen

(OMS, *Manual for Semen Analysis*, 5ª ed., 2010)

Parámetro	Límite de referencia inferior
• Volumen de semen (ml)	1,5 (1,4-1,7)
• Número total de espermatozoides (10 ⁶ por eyaculación)	39 (33-46)
• Concentración de espermatozoides (10 ⁶ por ml)	15 (12-16)
• Movilidad total (PR+NP, %)	40 (38-42)
• Movilidad progresiva (TE, %)	32 (31-34)
• Vitalidad (espermatozoides vivos, %)	58 (55-63)
• Morfología de los espermatozoides (formas normales, %)	4 (3,0-4,0)
Otros valores umbral de consenso	
• pH	≥ 7,2
• Leucocitos positivos para peroxidasa (10 ⁶ por ml)	< 1,0

• Prueba MAR (espermatozoides móviles con partículas adheridas, %)	< 50
• Prueba <i>immunobead</i> (espermatozoides móviles con microesferas adheridas, %)	< 50
• Cinc en el semen ($\mu\text{mol/eyaculación}$)	$\geq 2,4$
• Fructosa en el semen ($\mu\text{mol/eyaculación}$)	≥ 13
• Glucosidasa neutra en el semen (mU/eyaculación)	≥ 20

PR = *movilidad progresiva*; NP =

Frecuencia de análisis del semen

Si los valores son normales según los criterios de la OMS, un análisis debe bastar. Si los resultados son anormales, debe repetirse el análisis del semen. Es importante distinguir entre oligospermia (< 15 millones de espermatozoides/ml), astenospermia (< 40% de espermatozoides móviles) y teratospermia (< 4% de formas normales). Muy a menudo, las tres patologías existen simultáneamente en forma del síndrome de oligoastoteratospermia (OAT). En los casos extremos del síndrome OAT (< 1 millón de espermatozoides/ml), al igual que en la azoospermia, existe una mayor incidencia de anomalías genéticas y de obstrucción del aparato genital masculino.

Investigación hormonal

Las disfunciones endocrinas son más prevalentes en los varones infértiles que en la población general, pero siguen siendo

bastante poco frecuentes. El cribado hormonal puede limitarse a la determinación de los niveles de folitropina (FSH), hormona luteinizante (LH) y testosterona en caso de anomalías en los parámetros del semen. En los varones diagnosticados de azoospermia o de OAT extrema extremo, es importante distinguir entre causas obstructivas y no obstructivas. Un criterio con un valor predictivo de obstrucción razonable es una FSH normal con volumen testicular bilateral normal. No obstante, el 29% de los varones con FSH normal parecen tener una espermatogénesis deficiente.

Hipogonadismo hipergonadotrófico (FSH/LH elevada)

La alteración de la espermatogénesis asociada con niveles elevados de gonadotropinas es un problema frecuente y no está causado generalmente por una disfunción del sistema endocrino. Sus causas son:

- congénitas: síndrome de Klinefelter, anorquia, criptorquidia (disgenesia), microdeleciones del cromosoma Ys
- adquiridas: tras orquitis, torsión testicular, tumor testicular, enfermedad sistémica, tratamiento citotóxico.

Hipogonadismo hipergonadotrófico (FSH/LH deficiente)

Los niveles bajos de gonadotropinas debidos a disfunción de la hipófisis o del hipotálamo son raros y pueden deberse a:

- anomalías congénitas: hipogonadismo hipergonadotrófico idiopático, síndrome de Kallman (acompañado de anosmia)
- anomalías adquiridas: enfermedad hipofisaria adquirida (tumor, enfermedad granulomatosa, hiperprolactinemia)
- factores exógenos: fármacos (esteroides anabolizantes, obesidad, irradiación)

Si existe hipogonadismo hipogonadotrófico inexplicado, la exploración médica debe incluir el estudio de la hipófisis por resonancia magnética (RM) o tomografía computarizada (TC).

Estudio microbiológico

La valoración microbiológica está indicada en caso de muestras de orina anormales, infecciones de vías urinarias, “infecciones de las glándulas accesorias masculinas” (IGAM) y enfermedades de transmisión sexual (ETS). Todavía no se han determinado las consecuencias clínicas de la detección de leucocitos en una muestra de semen. No obstante, si coincide con un volumen eyaculado escaso, puede indicar una obstrucción (parcial) de los conductos eyaculadores causada por una infección (crónica) de la próstata o de las vesículas seminales. Las infecciones genitales pueden inducir la producción de radicales libres de oxígeno espermatotóxicos. La gonorrea y *Chlamydia trachomatis* también pueden causar obstrucción del aparato genital. Aunque los tratamientos antibióticos de las IGAM podrían lograr mejorar la calidad del semen, el tratamiento no aumenta necesariamente la probabilidad de concepción.

Estudios genéticos

Un número considerable de los trastornos de la fertilidad andrológica que solían calificarse de infertilidad masculina idiopática serán, de hecho, de origen genético. Algunos de estos trastornos pueden detectarse obteniendo una anamnesis familiar completa y analizando los cariotipos. Esto no sólo facilitará el diagnóstico, sino que permitirá el asesoramiento genético apropiado, que puede ser muy importante

debido al uso actual de la inyección intracitoplasmática de espermatozoides (ICSI), ya que el trastorno de la fertilidad, y posiblemente el defecto genético correspondiente, pueden transmitirse a la descendencia.

Las anomalías cromosómicas son más frecuentes en los varones con OAT y con azoospermia. La anomalía más frecuente de los cromosomas sexuales es el síndrome de Klinefelter (47 XXY), que afecta a alrededor del 10% de los varones diagnosticados de azoospermia. Este síndrome se caracteriza por hipogonadismo hipogonadotrófico. Ocasionalmente se encuentra un fenotipo eunucoide y existe ginecomastia. Los dos testículos son muy pequeños y presentan esclerosis tubular. En alrededor del 60% de los pacientes, los niveles de testosterona descienden con la edad, lo que exige tratamiento sustitutivo con andrógenos. Se recomienda la cariotipificación de todos los varones que sean candidatos a la ICSI debido a OAT.

En los varones con una calidad del semen sumamente deficiente pueden encontrarse traslocaciones y deleciones cromosómicas, que pueden ser hereditarias y causar abortos repetidos y malformaciones congénitas en la descendencia. En los casos con azoospermia u OAT pueden producirse deleciones en la región del factor azoospermico (FAZ) del cromosoma Y, por lo que se aconsejan las pruebas oportunas. La prevalencia de deleciones del cromosoma Y en este grupo de pacientes es considerable (cerca del 5%). La presencia de una deleción del cromosoma Y significa que el defecto se transmitirá a los hijos, por lo que serán también infértiles.

Cuando se practique ICSI con espermatozoides recuperados

quirúrgicamente, basándose en un diagnóstico de ausencia bilateral congénita del conducto deferente (ABCCD), debe analizarse a los dos miembros de la pareja en busca de mutaciones del gen del regulador transmembrana de la fibrosis quística (CFTR). Además de causar fibrosis quística (FQ), este gen se asocia también con ABCCD; en el 85% de los varones a quienes se diagnostica ABCCD también presentan una o dos mutaciones del gen del CFTR. En los casos en que la pareja sea portador de una mutación del CFTR, y dependiendo de la mutación de que se trate, hay un 25% de posibilidades de que la descendencia sufra FQ o ABCCD. En estos casos se recomienda asesoramiento genético.

Ecografía

La ecografía es una herramienta útil para localizar defectos intrascrotales. Una ecografía doppler en color del escroto puede detectar un varicocele en alrededor del 30% de los varones infértiles. Pueden encontrarse tumores testiculares en el 0,5% de los varones infértiles, y se detectan microcalcificaciones (un proceso potencialmente premaligno) en alrededor del 2-5% de los varones infértiles, sobre todo en los pacientes diagnosticados con antecedentes de criptorquidia. La ecografía transrectal (ETR) está indicada en los varones con un volumen eyaculado bajo (< 1,5 ml) para descartar la obstrucción de los conductos eyaculadores causada por un quiste prostático en la línea media o por estenosis de los conductos.

Biopsia testicular

La biopsia testicular diagnóstica puede estar indicada en caso de azoospermia o de OAT extrema en presencia de un volumen testicular normal y de niveles de FSH normales. Su obje-

tivo es diferenciar la insuficiencia testicular de la obstrucción del aparato genital masculino. También puede realizarse una biopsia testicular como parte de un proceso terapéutico en los pacientes con signos clínicos de azoospermia no obstructiva que deciden someterse a ICSI. Se recomienda que el tejido que contenga espermatozoides se crioconserva para intentos futuros de ICSI.

Las clasificaciones anatomopatológicas son:

- ausencia de túbulos seminíferos (esclerosis tubular)
- presencia de células de Sertoli únicamente (síndrome de células sólo de Sertoli)
- fallo de maduración: espermatogénesis incompleta, no se ha superado la fase de espermatocito
- hipospermatogénesis: están presentes todos los tipos celulares hasta los espermatozoides, pero hay un descenso manifiesto del número de espermatogonios reproductores.

Puede encontrarse un carcinoma *in situ* del testículo, sobre todo en varones con factores de riesgo de tumores de células embrionarias testiculares (infertilidad masculina, criptorquidia, antecedentes de un tumor testicular, atrofia testicular) y microcalcificaciones en los testículos.

Tratamiento

Asesoramiento

En ocasiones, ciertos factores relacionados con la forma de vida pueden ser los causantes de la mala calidad del semen; son ejemplos el tabaquismo intenso, el abuso de alcohol, el consumo de esteroides anabolizantes, los deportes extremos (entrenamiento para la maratón, deportes que exijan una fuer-

za excesiva) y el aumento de la temperatura escrotal a causa del uso de ropa interior térmica, saunas o baños calientes o de la exposición laboral a fuentes de calor. Un número considerable de fármacos pueden afectar a la espermatogénesis.

Tratamiento médico (hormonal)

Ningún estudio ha confirmado que el tratamiento con hormonas como la gonadotropina menopáusica humana (HMG)/gonadotropina coriónica humana (HCG), andrógenos, antiestrógenos (clomifeno y tamoxifeno), inhibidores de la prolactina (bromocriptina) y esteroides mejore las tasas de embarazo logradas por los varones con OAT idiopática. Sin embargo, pueden tratarse con fármacos algunas patologías endocrinas primarias, como:

- Los niveles bajos de testosterona, para los que está indicada la sustitución de testosterona. Si con la sustitución se superan los valores fisiológicos normales, habrá un efecto negativo en la espermatogénesis
- El hipogonadismo hipogonadotrófico, con una dosis de HCG y HMG por vía intramuscular dos veces por semana
- La hiperprolactinemia, con agonistas dopaminérgicos

En los pacientes con autoanticuerpos antiespermatozoides no se recomiendan las dosis altas de corticosteroides, aunque sean eficaces, a causa de sus graves efectos secundarios.

Tratamiento quirúrgico

Varicocele

El tratamiento del varicocele es objeto de controversia en la andrología médica. Tal controversia se centra principalmente en la necesidad real de tratar el varicocele en los varones

infértiles. Existen pruebas de la mejoría de los parámetros del semen tras el tratamiento con éxito del varicocele. La información actualmente disponible respalda la hipótesis de que en algunos varones la presencia de varicocele se asocia con lesión testicular progresiva a partir de la adolescencia y con la consiguiente reducción de la fertilidad. Aunque el tratamiento del varicocele en adolescentes puede ser eficaz, existe un riesgo considerable de sobretratamiento. Un metanálisis Cochrane de estudios aleatorizados del tratamiento del varicocele en varones infértiles no demostró un efecto beneficioso de la ligadura del varicocele en las tasas de embarazo. Cuando el análisis del semen es normal y en varones con varicocele subclínico, no parece que el tratamiento tenga ventajas sobre la observación. No obstante, la reparación del varicocele puede ser eficaz en los varones con un análisis del semen anormal, varicocele clínico e infertilidad no explicada por otra causa. Se necesitan estudios aleatorizados ulteriores para confirmar que el tratamiento será beneficioso para este subgrupo de parejas infértiles.

Epididimovasostomía microquirúrgica

Sólo deben practicar este procedimiento los urólogos con experiencia en microcirugía. Dado su efecto limitado en las tasas de embarazo (20-30%), se aconseja combinar la epididimovasostomía con la aspiración microquirúrgica de espermatozoides del epidídimo (MESA) y crioconservar los espermatozoides recogidos para ICSI. La epididimovasostomía está indicada en caso de obstrucción del epidídimo y existencia de una espermatogénesis normal (biopsia testicular).

Vasovasostomía

La vasovasostomía puede realizarse macro o microscópicamente, aunque esta última técnica es más eficaz para mejorar las tasas de embarazo. La probabilidad de iniciar un embarazo es inversamente proporcional al tiempo de obstrucción, y se reduce a menos del 50% al cabo de 8 años. Otros factores pronósticos importantes son la calidad del semen después del procedimiento y la edad de la pareja. En alrededor del 15% de los varones sometidos a una vasovasostomía, la calidad de los espermatozoides se deteriora en un año hasta la azoospermia o la oligospermia extrema. La mala calidad de los espermatozoides y en ocasiones los anticuerpos dirigidos contra ellos impiden el embarazo espontáneo e indican la reproducción asistida.

MESA

La combinación de MESA e ICSI está indicada en los varones con azoospermia obstructiva cuando la reconstrucción (vasovasostomía, epididimovasostomía) sea imposible o infructuosa. Una alternativa sería la aspiración percutánea de espermatozoides de la cabeza del epidídimo (PESA). Si no se obtienen espermatozoides con MESA o PESA, puede practicarse una biopsia testicular con extracción de espermatozoides del testículo (TESE) para su uso en la ICSI.

TESE

En alrededor del 50-60% de los varones con azoospermia no obstructiva (ANO) pueden encontrarse en el testículo espermatozoides útiles para la ICSI. La mayoría de los autores recomiendan que se obtengan varias muestras testiculares. Se observa una buena correlación entre la histología de la biopsia

diagnóstica y la probabilidad de encontrar células espermáticas maduras durante la recogida de espermatozoides testiculares y la ICSI. No se ha encontrado una relación clara entre la recogida satisfactoria de espermatozoides y la FSH, la inhibina B o el volumen testicular. Cuando existen microdeleciones en AZFa y AZFb, no pueden recuperarse espermatozoides. La extracción de espermatozoides del testículo es la técnica de elección, y su reproducibilidad es excelente. La extracción microquirúrgica de espermatozoides del testículo puede aumentar las tasas de recuperación.

Incisión transuretral de los conductos eyaculadores o de un quiste prostático en la línea media

Las obstrucciones distales del aparato genital las causan comúnmente infecciones de la uretra prostática y de las glándulas accesorias, o un quiste en la línea media de la próstata. El tratamiento de la obstrucción mediante incisión transuretral del quiste o de los conductos eyaculadores puede originar un aumento de la calidad del semen y, en ocasiones, un embarazo espontáneo. Sin embargo, los resultados a largo plazo son desalentadores.

Disfunción sexual

Para el tratamiento de la disfunción sexual, véanse las Directrices de la EAU sobre la disfunción sexual masculina.

Trastornos de la eyaculación

Puede haber eyaculación retrógrada y aneyaculación:

- en enfermedades neurológicas como la esclerosis múltiple, diabetes mellitus (neuropatía) y lesiones de la médula espinal.

- tras cirugía de la próstata o del cuello vesical, simpatectomía y cirugía retroperitoneal, como disecciones de ganglios linfáticos por tumores testiculares.
- durante un tratamiento antidepresivo.

A menudo no se encuentra la causa de una eyaculación retrógrada. El diagnóstico se basa en la anamnesis y en el estudio al microscopio de la orina posteyaculatoria. También debe sospecharse eyaculación retrógrada si el volumen eyaculado es muy bajo (eyaculación retrógrada parcial). El objetivo esencial del tratamiento de la eyaculación retrógrada es eliminar la causa del trastorno o recoger espermatozoides de la orina tras el orgasmo.

La aneyaculación puede tratarse por técnicas de vibroestimulación o electroeyaculación. Es posible inducir la eyaculación en alrededor del 90% de los pacientes con lesiones de la médula espinal. Sin embargo, el semen es a menudo de baja calidad y tiene un número escaso de espermatozoides móviles. Ello explica los resultados desalentadores de las técnicas de reproducción asistida, como la inseminación intrauterina, en los pacientes con lesiones medulares. A menudo se necesitan la fertilización *in vitro* y la ICSI.

Este folleto resumido se basa en las directrices más exhaustivas de la EAU (978-90-79754-70-0), disponibles para todos los miembros de la Asociación Europea de Urología en su página de Internet, <http://www.uroweb.org>.