

Infertilidad masculina

A. Jalón Monzón^a, J.L. Martín Benito^a, M. Álvarez Múgica^a, J. García Rodríguez^a, J. M. Fernández Gómez^a, L. Viña Alonso^b y M. Jalón Monzón^b

^aServicio de Urología I. Hospital Universitario Central de Asturias. Oviedo. Asturias.

^bMedicina Familiar y Comunitaria. Oviedo. Asturias.

La infertilidad, entendiéndola como la que padece una pareja que, tras un año de relaciones sin tomar medidas de protección, no consigue un embarazo, afecta aproximadamente al 15% de parejas. La importancia del factor masculino como causa de infertilidad puede llegar a suponer el 50% del total de consultas. Entre las múltiples causas de infertilidad masculina se encuentran los problemas obstructivos de la vía seminal, el fallo testicular primario, el varicocele, las infecciones urogenitales o los trastornos endocrinos entre otros. Pero existe también un porcentaje de varones en los que no se encuentra una causa específica de infertilidad, estando en muchos de estos casos implicados un problema genético o inmunológico. En este trabajo revisamos las causas más frecuentes exponiendo de manera esquemática su etiología, anamnesis, exploraciones y tratamiento recomendados.

Palabras claves: infertilidad, técnicas de reproducción, fallo espermatogénico, azoospermia obstructiva.

Infertility, understanding this as that suffered by a couple who, after one year of relationships without using any protection measures, does not achieve pregnancy, affects approximately 15% of couples. The importance of the masculine factor as cause of infertility can reach 50% of all the consultations. Among the multiple causes of masculine infertility are the obstructive problems of the seminal duct, primary testicular failure, varicocele, urogenital infections or endocrine disorders, among others. However, there is also a percentage of men in whom no specific cause of infertility is found, a genetic or immunological problem being involved in many of these cases. In this paper, we review the most frequent causes, presenting its etiology, anamnesis, recommended examinations and treatment schematically.

Key words: infertility, reproduction techniques, spermatogenic failure, obstructive azoospermia.

INTRODUCCIÓN

Definición

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define la infertilidad como aquella situación referida a la pareja en la cual no sobreviene un embarazo tras un año sin la utilización de sistemas anticonceptivos¹.

A nivel general existe confusión entre el término infertilidad y esterilidad. Desde el punto de vista médico, se define la esterilidad cuando la pareja, tras un año de relaciones sin tomar medidas de protección, no consigue un embarazo. Se entiende como infertilidad a la que padece una pareja que consigue una gestación que no llega a término con un recién nacido normal.

En los últimos años el manejo diagnóstico y terapéutico de la pareja infértil ha adquirido especial trascendencia. Por un lado, el aumento de la esperanza de vida junto al cambio social de la vida en pareja. Por otra parte, la mayor implicación del urólogo al no considerarse la infertilidad como un problema meramente femenino.

Todo ello hace que pueda considerarse una necesidad social el invertir todo el esfuerzo necesario en lograr que aquellas parejas que deseen descendencia la puedan conseguir.

Recuerdo anatómico

El aparato reproductor del varón está diseñado para la producción, maduración, almacenamiento e introducción en el tracto genital femenino de espermatozoides con vistas a la fertilización. Éste se compone de^{2,3}:

1. Órgano glandular o testículo, con una doble función: exocrina, la espermatogénesis, y otra endocrina, la producción de andrógenos.

2. La vía seminal, destinada al transporte y maduración de los espermatozoides. Está constituida por el epidídimo, el conducto deferente, el conducto eyaculador y la uretra.

Correspondencia: A. Jalón Monzón.

C/ Electra, 1, 4.º L. Escalera posterior.

33208 Gijón. Asturias.

Correo electrónico: ajalonm@hotmail.com

Recibido el 17-03-05; aceptado para su publicación el 29-07-05.

3. El pene, mediante el cual el espermatozoide se deposita en la vagina.

4. Glándulas accesorias, encargadas de segregar un medio líquido que se mezcla con los espermatozoides constituyendo el plasma seminal:

- Vesículas seminales: no almacenan espermatozoides sino que segregan un líquido viscoso, de pH alcalino, rico en fructosa (que es la fuente de energía para la motilidad de los espermatozoides después de la eyaculación). Su secreción constituye la mayor parte del volumen del semen.

- Próstata: mantiene una secreción continua de pH ácido, constituida por ácido cítrico, fosfatasa, zinc. El contenido enzimático prostático contribuye a la licuación del coágulo de semen. Aporta un 20% del volumen del semen.

- Glándulas bulbouretrales de Cowper: estos dos órganos glandulares segregan un líquido viscoso de aspecto mucinoide el cual se vacía en la uretra en el acto de la eyaculación. Aporta el 2-5% del volumen del semen.

- Glándulas uretrales de Littre: de número variable, segregar un líquido viscoso que actúa como lubricante previamente a la eyaculación.

Epidemiología y etiología

Cerca del 25% de parejas no consiguen embarazo en el primer año, de quienes el 15% buscan tratamiento médico y menos del 5% permanecen sin buscar hijos. La infertilidad afecta tanto a hombres como mujeres. Éstas contribuyen en un 50%, los hombres en un 30% y ambos en el 20% restante.

La infertilidad masculina puede ser el resultado de anomalías urogenitales congénitas o adquiridas, infecciones del tracto genital, elevada temperatura escrotal (varicocele), factores endocrinos, causas genéticas o factores inmunológicos. No se encuentra factor causal en el 60-75% de los casos (infertilidad masculina idiopática). En este último caso los varones tienen exploración física y pruebas de laboratorio normales. El análisis del semen revela un descenso del número de espermatozoides (oligozoospermia), descenso de la motilidad (astenozoospermia) y pueden encontrarse formas anormales (teratozoospermia). Estas anomalías se conocen como síndrome oligo-asteno-teratozoospermia (OAT). En la tabla 1 se resumen las principales causas de infertilidad masculina.

Tabla 1. Etiología y distribución de la infertilidad masculina

Causa no demostrable o síndrome OAT	75%
Varicocele	10%
Infección urogenital	5,2%
Factores inmunológicos	2,3%
Factores adquiridos	2,2%
Anomalías congénitas	2%
Factores sexuales	1,2%
Disturbios endocrinos	0,6%
Otras anomalías	1,5%

OAT: síndrome oligo-asteno-teratozoospermia.

Factores pronósticos

Los principales factores que influyen en el pronóstico son:

- Duración de la infertilidad.
- Infertilidad primaria o secundaria.
- Resultados del análisis del semen.
- Edad y capacidad fértil de la pareja femenina.

Cuando la duración de la infertilidad excede de 4 años, el índice de concepción por mes es sólo del 1,5%. El índice de concepción por mes o tasa de embarazo por mes es el número de embarazos conseguidos por mes por cada 100 embarazos. Se considera una tasa de embarazo por mes como normal, para una pareja cuya edad materna esté comprendida entre 20 y 30 años, del 20%.

La fertilidad de una mujer de 35 años es sólo del 50% del potencial fértil de una mujer de 25 años. A los 38 años se reduce al 25% y a los 40 años es menor del 5%. La edad de la mujer es el factor individual más importante en la obtención de resultados en la reproducción asistida⁴.

Recomendaciones

Se recomienda que la pareja sea investigada simultáneamente.

Es importante obtener información acerca de la duración de la infertilidad, el antecedente de embarazos previos y la edad de la mujer.

INVESTIGACIONES

Análisis del semen

El examen andrológico estaría indicado si el análisis del semen muestra anomalías (tabla 2).

Si los valores son normales, de acuerdo a los criterios de la OMS de 1999⁵, un único análisis debería ser suficiente. Continuar con más investigaciones andrológicas estaría sólo indicado si los resultados son anormales en al menos dos pruebas sucesivas realizadas con 2-3 meses de diferencia¹.

Es importante distinguir entre oligozoospermia (menos de 20 millones de espermatozoides/ml), astenozoospermia (menos de 50% de espermatozoides móviles) y teratozoospermia (menos del 14% de formas normales). A menudo las tres patologías ocurren simultáneamente, constituyendo el síndrome OAT. En casos extremos de síndrome OAT (menos de 1 millón/ml), como en azoospermia, hay

Tabla 2. Valores normales del semen de acuerdo a los criterios de la OMS de 1999

Volumen	2,0-6,0 ml
pH	7,0-8,0
Concentración de espermatozoides	> 20 mill/ml
Número total de espermatozoides	> 40 mill/eyaculado
Motilidad	> 50% con motilidad progresiva o 25% con motilidad rápida
Morfología	> 14% de formas normales
Viabilidad	> 50% de espermatozoides
Leucocitos	< 1 millón/ml
Espermatozoides unidos (IBT test)	< 50% de espermatozoides
Espermatozoides aglutinados (MAR test)	< 50% de espermatozoides
Ácido cítrico	> 52 micromol/eyaculado
Fructosa	> 13 micromol/eyaculado

un aumento en la incidencia de obstrucción del tracto genital masculino y anomalías genéticas.

FALLO ESPERMATOGÉNICO PRIMARIO

Definición

El fallo espermático primario (FEP) es definido por aquella alteración en la espermatogénesis causada por una condición diferente del nivel hipotálamo-hipofisario. Las formas graves de FEP tienen diferentes etiologías pero se presentan clínicamente como azoospermia no obstructiva.

La prevalencia de azoospermia en la población general se estima en el 2%⁶. La histología testicular mostrará diferentes grados de alteraciones espermatogénicas, desde daño tubular a hipoespermatogénesis. Hasta en casos de síndrome de sólo células de Sertoli (SCOS) es posible encontrar túbulos seminíferos con algún grado de espermatogénesis. El SCOS fue descrito por primera vez por del Castillo (dando su nombre a este síndrome), como un fallo testicular primario demostrando ausencia completa de células germinales y sin anomalías de las células de Sertoli ni de Leydig⁷.

Dependiendo de la gravedad del proceso, los niveles de hormona foliculoestimulante (FSH) pueden estar elevados y los testículos pueden estar disminuidos de tamaño y/o consistencia. Antes de la era del ICSI (inyección intracitoplasmática de espermatozoides), los niveles aumentados de FSH eran considerados un signo de fallo espermático grave y no se indicaban otros procesos diagnósticos. Se ha demostrado que el ICSI⁸ podría también ser usado para tratar algunos casos de azoospermia no obstructiva o testicular. Sin embargo, cerca del 20% de estos casos están asociados con anomalías cromosómicas o translocaciones genéticas del cromosoma Yq.

Etiología

Las causas de FEP se muestran en la tabla 3.

Morfología testicular

La alteración de la espermatogénesis más grave se caracteriza por esclerosis completa, donde no hay células presentes en los túbulos seminíferos.

Tabla 3. Causas de fallo espermático

Factores congénitos
Factores adquiridos (cirugía, trauma, torsión)
Anorquia
Criptorquidia
Síndrome de Klinefelter
Otras alteraciones cromosómicas
Aplasia de células germinales
Síndrome de sólo células de Sertoli
Detención de la espermatogénesis
Postinflamatoria (orquitis)
Factores exógenos (irradiación, tóxicos, medicamentos)
Enfermedades sistémicas (cirrosis hepática, fallo renal)
Tumor testicular
Varicocele
Idiopática

En términos de gravedad esta alteración es seguida por aplasia completa de células germinales, SCOS o síndrome Del Castillo, donde los túbulos seminíferos están generalmente disminuidos de tamaño.

Otra alteración grave es la detención completa de la maduración espermática, caracterizada por población normal de células de Leydig y Sertoli, espermatogonias y espermatozoides, pero ausencia de espermátides y espermatozoides. Formas menos graves de alteración en la espermatogénesis incluyen hipoespermatogénesis, detención parcial de la maduración, SCOS focal y patrones mixtos.

La prevalencia estimada de azoospermia no obstructiva, determinada por biopsia testicular, está en rangos del 40% al 60%⁹. Para su estandarización se sugiere la utilización de sistemas de puntuación¹⁰.

Historia y examen físico

Los hallazgos típicos de la historia y el examen físico en un paciente con fallo espermático son: criptorquidia, torsión, infección genitourinaria, trauma testicular, exposición a contaminantes, medicación gonadotóxica, radioterapia y/o quimioterapia, cáncer testicular, ausencia de testículos, caracteres sexuales secundarios anormales, ginecomastia, varicocele, anomalías en el tamaño y volumen testicular.

Investigaciones

Las investigaciones rutinarias incluyen:

– Análisis del semen: en azoospermias no obstructivas el análisis del semen mostrará volumen de eyaculado normal y azoospermia¹¹.

– Determinación hormonal: generalmente los niveles de FSH se correlacionan principalmente con el número de espermatogonias. Cuando estas células están ausentes o marcadamente disminuidas, los valores de FSH están generalmente elevados. Cuando el número de espermatogonias es normal pero hay obstrucción completa de espermatozoides o espermátides, los valores de FSH están dentro del rango normal. Sin embargo, en un paciente concreto, los niveles de FSH no proporcionan una predicción exacta del grado de espermatogénesis^{12,13}. Datos preliminares indican una fuerte correlación entre niveles bajos de inhibina B y daño espermático¹⁴, aunque actualmente no se considera necesaria la determinación rutinaria de inhibina B.

– Combinación de azoospermia obstructiva y no obstructiva: algunos pacientes azoospermicos pueden presentar una combinación de patología obstructiva y no obstructiva e incremento de niveles de FSH¹⁵. Se recomienda por tanto realizar biopsia testicular en pacientes azoospermicos con niveles altos de FSH, que se conoce o sospecha tienen obstrucción del tracto seminal, o cuando el tamaño y consistencia de un testículo ha disminuido.

– Biopsia testicular: está indicada en pacientes sin factores evidentes (FSH y volumen testicular normal), para diferenciar entre azoospermia obstructiva y no obstructiva. Es decir, con fines diagnósticos.

Puede también realizarse como parte de un proceso terapéutico en pacientes con evidencia clínica de azoosper-

mia no obstructiva que deciden someterse a ICSI. Cerca del 50-60% de varones con azoospermia no obstructiva tienen algún túbulo seminífero con espermatozoides que pueden ser usados para ICSI¹⁶⁻¹⁸.

Tratamiento

La extracción de esperma testicular e ICSI fueron introducidos por Palermo en 1992⁸ para el tratamiento de azoospermias obstructivas¹⁹⁻²¹. Esta técnica podría también ser usada en varones azoospermicos que parecen tener ausencia de espermatogénesis²². Si se detectaban espermatozoides en la biopsia testicular, el ICSI con espermatozoides frescos o criopreservados se podría proponer a la pareja.

El cariotipo y el cribaje de deleciones del cromosoma Yq están indicados para analizar algunas consecuencias terapéuticas en la descendencia. Si se detectan anomalías genéticas, la pareja debe ser correctamente informada y asesorada.

Técnicas de recuperación de espermatozoides de testículo y epidídimo para ICSI

En la actualidad, los espermatozoides del epidídimo y testículo pueden ser utilizados en técnicas de reproducción asistida con perspectivas de embarazo aceptables (tabla 4).

Métodos de recuperación de espermatozoides del epidídimo

El primer embarazo conseguido tras fecundación *in vitro* (FIV) con espermatozoides aspirados microquirúrgicamente del epidídimo fue publicado en 1995²³. En 1997 se obtuvieron los primeros embarazos recurriendo a esta estrategia para el tratamiento de la agenesia bilateral de conductos deferentes²⁴.

Las indicaciones actuales para la recuperación de espermatozoides del epidídimo para técnicas de reproducción asistida son:

- Agenesia bilateral de conductos deferentes.
- Obstrucciones de la vía seminal imposibles de reparar mediante cirugía de la vía seminal.
- Fallo de la reconstrucción microquirúrgica de la vía seminal o de la resección transuretral de conductos eyaculadores.

- Azoospermia obstructiva asociada a una indicación femenina para FIV o a una edad avanzada de la mujer.

Aspiración microquirúrgica de espermatozoides de epidídimo. Esta técnica se realiza actualmente con bloqueo anestésico del cordón espermático, abriendo el escroto y exteriorizando su contenido. Con ayuda de un microscopio se incide la túnica epididimaria exponiendo sus túbulos y aspirando el fluido epididimario con una micropipeta conectada a una jeringuilla de cristal.

En tractos genitales obstruidos, los espermatozoides con mayor movilidad se encuentran en las regiones más proximales del epidídimo, contrariamente al patrón normal de maduración espermática en ausencia de obstrucción²⁵.

La combinación de aspiración microquirúrgica de espermatozoides de epidídimo (MESA) y FIV mostraba una tasa de gestación de sólo el 11%. Con la introducción del ICSI se mejoraron significativamente estos resultados, consiguiendo una tasa de gestación del 47%²⁶.

Los mínimos requerimientos en cuanto al número y calidad de espermatozoides para realizar ICSI permiten la congelación de aquéllos recuperados del epidídimo sobrantes tras un primer ciclo de ICSI. No se han detectado diferencias en los resultados del ICSI con espermatozoides de epidídimo frescos o congelados²⁷.

Aspiración percutánea de espermatozoides de epidídimo. Se suele realizar bajo bloqueo anestésico del cordón espermático. Con los dedos pulgar e índice se fija la cabeza del epidídimo dirigiendo a continuación una aguja tipo *butterfly* calibre 21 conectada a una jeringuilla hacia la cabeza del epidídimo.

Entre las ventajas de la aspiración percutánea de espermatozoides de epidídimo (PESA) frente a la MESA destacan:

- Es menos invasiva.
- La relación coste-efectividad es mejor.
- Es fácil de realizar.
- No compromete futuras repeticiones del procedimiento.

Sin embargo, no carece de críticas²⁸:
 - Al ser un procedimiento ciego puede lesionarse la vascularización.

Tabla 4. Técnicas de recuperación de espermatozoides de testículo y epidídimo

Recuperación de	Indicaciones	Técnica
Epidídimo	Agenesia bilateral conductos deferentes	MESA
	Obstrucciones vía seminal	PESA
	Fallo reconstrucción microquirúrgica	Aspiración macroscópica
Testículo	Azoospermia obstructiva más indicación femenina para FIV	
	Obstrucciones <i>rete testis</i>	
	Fibrosis escrotal grave	TESE
	Ausencia de epidídimo	TESA
	Azoospermia obstructiva	

MESA: aspiración microquirúrgica de espermatozoides de epidídimo; FIV: fecundación *in vitro*; PESA: aspiración percutánea de espermatozoides de epidídimo; TESE: extracción de espermatozoides del testículo; TESA: aspiración percutánea de espermatozoides de testículo a través de la introducción de una aguja *butterfly* calibre 21.

– La calidad de las muestras es mejor tras MESA y por tanto mayor probabilidad de criopreservar.

Aspiración macroscópica de espermatozoides de epidídimo. Esta técnica también se realiza con bloqueo anestésico del cordón espermático. Tras una pequeña incisión escrotal en polo superior de testículo localizamos la cabeza del epidídimo. Se puncionan los túbulos epididimarios bajo visión directa con una aguja tipo *butterfly* del calibre 21 conectada a una jeringuilla con medio de cultivo, de manera similar a la PESA²⁹. El procedimiento se puede repetir hasta comprobar que la calidad de la muestra es adecuada.

Métodos de recuperación de espermatozoides de testículo

Azoospermia obstructiva. En algunos pacientes con azoospermia obstructiva no se pueden recuperar espermatozoides del epidídimo por diversas razones: fibrosis escrotal grave posquirúrgica o inflamatoria que imposibilite exponer adecuadamente el epidídimo, obstrucciones proximales al epidídimo o ausencia de epidídimo. En estos pacientes la única fuente de espermatozoides es el testículo.

Tradicionalmente se consideraba que los espermatozoides testiculares carecían de capacidad de fecundación debido a su inmovilidad e inmadurez, hasta que en 1993 se publicó el primer embarazo tras ICSI con espermatozoides de testículo³⁰.

La extracción de espermatozoides del testículo (TESE) por biopsia testicular abierta se realiza con la misma técnica que la utilizada para las biopsias testiculares diagnósticas.

Los espermatozoides testiculares habitualmente muestran sólo una movilidad débil; sin embargo, a veces se observan espermatozoides con movilidad progresiva. La movilidad espermática mejora notablemente tras añadir al medio unas gotas de solución de pentoxifilina o, simplemente, tras 1 ó 2 horas de incubación.

Las tasas de fecundación, división embrionaria y embarazos tras ICSI con espermatozoides testiculares son similares a las obtenidas tras ICSI con espermatozoides de epidídimo y eyaculado^{31,32}.

Azoospermia secretora. En series de biopsias testiculares de pacientes con azoospermia secretora y niveles de FSH marcadamente elevados (mayores de 30 mUI/ml), se comprobó que en casi la mitad de las biopsias había pequeños focos de parénquima testicular con espermatogénesis preservada³³. La recuperación de este escaso número de espermatozoides del testículo para ICSI es posible, habiéndose comunicado embarazos y nacidos vivos³⁴, incluso en pacientes con niveles elevados de FSH sérica³⁵.

No se conoce con exactitud por qué estos pacientes permanecen azoospermicos a pesar de la existencia de focos de espermatogénesis conservada en sus testículos. Probablemente existe un umbral cuantitativo mínimo para la es-

permatogénesis que se debe superar para que los espermatozoides lleguen a alcanzar el eyaculado, estimándose en 4-6 espermátides maduras por túbulo³⁶.

En estos pacientes con azoospermia secretora es necesario realizar biopsias testiculares múltiples para aumentar la probabilidad de éxito.

Como posibles complicaciones tras TESE en casos de azoospermia secretora podemos encontrar: inflamación o hematoma en el lugar de la biopsia hasta 3-6 meses tras su realización, devascularización testicular permanente y atrofia testicular³⁷ o niveles descendidos de testosterona sérica sólo parcialmente reversibles tras un año de seguimiento.

En series grandes y recientes, las tasas de recuperación de espermatozoides alcanzan aproximadamente el 50%^{38,39}. La ICSI tiene resultados similares utilizando espermatozoides de testículo frescos o criopreservados^{40,41}.

Técnicas percutáneas. El TESA es la aspiración percutánea de espermatozoides de testículo a través de la introducción de una aguja *butterfly* calibre 21 directamente a través de la piel escrotal en el testículo⁴². Con una sola vía de entrada es suficiente y la aguja se dirige hacia la *rete testis*. En pacientes con azoospermia secretora pueden utilizarse múltiples vías de entrada.

En varones con espermatogénesis normal (azoospermia obstructiva), la aspiración testicular percutánea se asocia a altas tasas de recuperación de espermatozoides^{43,44}; en pacientes con azoospermia secretora los resultados, por el contrario, son contradictorios^{45,46}.

Otras indicaciones para la recuperación de espermatozoides testiculares. Los espermatozoides testiculares también se han utilizado con éxito para ICSI en pacientes que sufren de aneyaculación psicógena u orgánica^{47,48} y en la asteno-azoospermia total⁴⁹.

Sin embargo, cuando todos los espermatozoides del eyaculado están muertos (necrozoospermia total), la alternativa es obtener espermatozoides del testículo. Ocasionalmente, los espermatozoides testiculares son móviles y pierden su vitalidad a lo largo del tránsito por la vía seminal, como sucede en pacientes con infección persistente del eyaculado⁵⁰.

DESÓRDENES GENÉTICOS EN INFERTILIDAD

Anormalidades cromosómicas

La incidencia de anomalías cromosómicas es aproximadamente del 5,8%⁵¹. De éstas, las anomalías en cromosomas sexuales acontecen en un 4,2%, correspondiendo el 1,5% restante a anomalías autosómicas.

Por medio de técnicas de FIV e ICSI, es posible actualmente que con muy bajos recuentos de espermatozoides se produzcan cambios de paternidad.

Debería ofrecerse el cariotipo a todo hombre con daño en la espermatogénesis que solicita tratamiento de fertilidad por técnicas de FIV/ICSI.

Anormalidades en cromosomas sexuales

El síndrome de Klinefelter es la anomalía cromosómica sexual más frecuente y una de las formas más comunes de hipogonadismo primario y esterilidad en el varón. Se caracteriza por un fenotipo masculino, testículos hialinizados pequeños y atroficos, azoospermia, ginecomastia y signos de déficit androgénico (poco pelo corporal y facial, poco desarrollo muscular y cuerpo eunucoide).

La función de las células de Leydig está frecuentemente dañada en hombres con síndrome de Klinefelter⁵². Los niveles de testosterona pueden estar normales o disminuidos, el estradiol normal o aumentado y la FSH aumentada. Sorprendentemente, la libido es a menudo normal a pesar de los niveles bajos de testosterona.

La presencia de células germinales y la producción de espermia son variables. La producción de espermatozoides 24,XY se ha recogido en el 0,9-2,1% de hombres con mosaicismos Klinefelter^{53,54} y en el 1,36-25% de varones con cariotipo 47,XXY⁵⁵. Esto podría indicar que algunas células 47,XXY son capaces de conseguir meiosis y producir espermatozoides maduros. Contrariamente, no se conoce si el espermia haploide en pacientes con síndrome de Klinefelter es siempre el resultado de un clon de células normales en una población de mosaico o si, en ciertas circunstancias, algunas células germinales 47,XXY son viables y capaces de producir espermia haploide.

Pacientes con síndrome de Klinefelter tienen incrementada la posibilidad de producir espermatozoides 47,XXY. Cuando se realiza ICSI/FIV se debería realizar un diagnóstico pre-implantación o, si no se dispone, amniocentesis y cariotipo. Aquellos embriones que presenten cariotipo Klinefelter no se deberían implantar.

Anormalidades autosómicas

Es necesario el consejo genético en hombres en los que se conoce un defecto autosómico y preguntar por tratamientos de fertilidad incluyendo FIV/ICSI.

El consejo genético se debería ofrecer a todas las parejas donde se conoce que el hombre padece una anomalía autosómica en el cariotipo. Cuando surge conflicto entre el deseo de la pareja y el interés del futuro hijo, puede ser éticamente correcto negar el tratamiento. En general, la mejor dirección es estar de acuerdo en el tratamiento con la pareja, exponiendo toda la información acerca del riesgo genético.

Defectos genéticos

Vinculados al cromosoma X

El varón tiene un solo cromosoma X. El defecto puede ser transmitido a sus hijas pero no a sus hijos.

– El síndrome de Kallman es una enfermedad autosómica recesiva que asocia: hipogonadismo-hipogonadotrófico idiopático⁵⁶, anosmia, asimetría facial, criptorquidia, anomalías renales, etc. Los déficits gonadotróficos aislados pueden ser tratados con sustitución hormonal.

– El síndrome de Reifstein o insensibilidad a los andrógenos es también una enfermedad autosómica recesiva. El defecto en el gen del receptor androgénico está localiza-

do en Xq11-12⁵⁷. Son varones con niveles de testosterona altos y descensos en los recuentos espermáticos. Se suele asociar a hipospadiaz u otra anomalía genital.

Vinculados al cromosoma Y

En el cromosoma Y se han descrito al menos 15 familias de genes involucrados en la espermatogénesis⁵⁸. Estos genes se localizan en la región eucromática y en la denominada región o factor asociado a azoospermia (AZF).

Se han publicado largas series de microdeleciones del cromosoma Y. Éstas pueden ocurrir en población fértil⁵⁹, aunque hay más prevalencia en población infértil. La frecuencia de estas deleciones del cromosoma Y entre varones infértiles es del 12% en azoospermicos y del 3% en oligozoospermicos⁶⁰.

Existen cuatro regiones AZF (AZFa, AZFb, AZFc, AZFd) en las que se producen las microdeleciones, aunque ocurren con más frecuencia en la región AZFa-b-c⁶¹. En estas regiones se identifican varias familias de genes involucradas en la espermatogénesis, destacando fundamentalmente el gen DAZ, RBM, DFFRY, DBY y XXX. La anomalía más frecuentemente recogida es la microdelección en la región AZFc afectando al gen DAZ. El gen DAZ o gen responsable de la espermatogénesis se expresa exclusivamente en el testículo, y se cree que tiene una misión importante en el metabolismo de ARN. Los varones portadores de una microdelección de este tipo suelen presentar una incapacidad para producir espermatozoides maduros. Sin embargo, no hay una correlación exacta entre deleción DAZ y presencia o ausencia de espermatogénesis.

Los varones con microdeleciones no tienen anomalías fenotípicas excepto alteraciones en la espermatogénesis^{61,62}. Como sólo existe un cromosoma Y, se puede predecir qué microdelección podría transmitirse a los descendientes. Esto es raro en población normal, ya que sin ICSI sería poco probable que los hombres con muy bajos recuentos espermáticos fuesen padres.

La realización de la prueba de microdeleciones es actualmente necesaria, salvo en varones con azoospermia obstructiva donde la espermatogénesis debería ser normal. En varones con daño grave en la espermatogénesis se recomienda la prueba de microdeleciones antes del ICSI. La importancia de este hallazgo radica en la necesidad de consejo genético a los pacientes frente a la posibilidad de la transmisión a su descendencia de las microdeleciones: traerá como resultado que todos los fetos varones sean portadores de la misma deleción con el resultado de varones infértiles, siendo por el contrario todas las mujeres normales.

Mutaciones del gen de la fibrosis quística e infertilidad

La fibrosis quística (FQ) es una enfermedad autosómica recesiva ligada al cromosoma 7q. Es la enfermedad genética más frecuente en la raza caucásica.

El gen de la FQ codifica la proteína reguladora de la conductancia transmembranosa de la FQ (CFTR). El producto de este gen, la proteína CFTR, funciona como un canal de cloro. Si esta proteína está defectuosa, se limita el

transporte de cloro a través de la membrana celular; el atrapamiento de iones cloro en el interior de la célula provoca una excesiva reabsorción de iones sodio y deseca las secreciones. La mutación más frecuente se produce en la región delta-508.

La ausencia bilateral del conducto deferente se asocia con mutaciones del gen de la FQ, encontrándose en el 2% de varones con azoospermia obstructiva⁶³.

Recomendaciones

Se recomienda la realización de cariotipo a todo varón con daño en la espermatogénesis que va a someterse a tratamiento de fertilidad (FIV/ICSI).

Si existe un daño grave en la espermatogénesis, debería realizarse la prueba de microdeleciones del cromosoma Y.

Si existen anomalías estructurales de los vasos deferentes, es importante detectar, a él y a su pareja, mutaciones del gen de la FQ. Si ambos son portadores, la pareja debería considerar muy cuidadosamente el ICSI. La probabilidad de un hijo con FQ es del 25% si él es heterocigoto o del 50% si es homocigoto.

AZOOSPERMIA OBSTRUCTIVA

Definición

Es la ausencia de espermatozoides y de células espermatogénicas en semen y orina posteyaculado debido a obstrucción bilateral de los conductos seminales.

Clasificación

– Obstrucción intratesticular: afecta al 15%⁶⁴. Pueden ser congénitas (disyunción entre la *rete testis* y el conducto eferente) o adquiridas (postinflamatorias o postraumáticas).

– Obstrucción epididimal: comprende el 30-67%^{64,65}, constituyendo la causa más frecuente de azoospermia obstructiva. La obstrucción epididimal congénita se manifiesta como ausencia bilateral congénita de vasos deferentes, la cual se asocia a mutaciones del gen de la FQ en el 82% de los casos⁶⁶. Esta forma se acompaña a menudo de ausencia de la parte distal del epidídimo y agenesia de vesículas seminales.

Otras formas congénitas de obstrucción son más raras: disyunción entre ductos eferentes y cuerpo del epidídimo o agenesia/atresia de una parte del epidídimo.

La azoospermia causada por cirugía puede ocurrir después de la operación de un quiste epididimal.

– Obstrucción de vasos deferentes: es la causa más frecuente de obstrucción adquirida (vasectomía).

– Obstrucción de los conductos eyaculadores: afecta al 1-3% de varones con azoospermia obstructiva⁶⁴. La obstrucción quística es generalmente congénita (quistes de los conductos müllerianos o del seno urogenital, de localización media en la próstata). Los quistes intraprostáticos laterales o paramedianos tienen su origen en el conducto de Wolf y raramente se encuentran en la práctica clínica. Las obstrucciones postinflamatorias del conducto eyaculador son generalmente secundarias a uretroprostatitis agudas o crónicas.

– Obstrucción funcional distal de los conductos seminales: se atribuye a neuropatía local⁶⁷. Se observa en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 o en la enfermedad renal poliquística.

Manejo diagnóstico

Análisis de semen

Al menos 2 exámenes con un intervalo de 2-3 meses, de acuerdo a los parámetros de la OMS¹. Encontraremos un volumen seminal disminuido (menor de 1,5 ml), pH ácido y descenso en los niveles de fructosa.

Historia clínica

Hay que insistir en la presencia de hematospermia, dolor posteyaculatorio, antecedentes de uretritis o prostatitis, síntomas urinarios obstructivos o irritativos, cirugía previa inguinal o traumática e infección sino-pulmonar crónica.

Exploración

Los siguientes hallazgos son indicativos de azoospermia obstructiva:

- Al menos un teste mayor de 15 ml de volumen (aunque un volumen testicular pequeño puede ser encontrado en algún paciente con azoospermia obstructiva y fallo testicular parcial concomitante).
- Epidídimo alargado y duro.
- Nódulos en el epidídimo o vasos deferentes.
- Ausencia o atresia parcial de los vasos.
- Signos de uretritis.
- Anormalidades prostáticas.

Niveles hormonales

La FSH puede ser normal pero no excluye una causa testicular de azoospermia. De hecho, la FSH es normal en el 40% de varones con FEP.

La inhibina B parece tener un alto valor predictivo para la presencia de espermatogénesis normal¹⁴.

Ecografía

Son indicativos de obstrucción los siguientes signos: dilatación de la *rete testis*, engrosamiento del epidídimo con lesiones quísticas o la ausencia de los deferentes.

Nos ayuda también a excluir signos de disgenesia testicular (arquitectura testicular no homogénea y microcalcificaciones).

Biopsia testicular

Indicada para excluir fallo espermatogénico en algunos casos. El simple proceso quirúrgico puede también ser usado para TESE para criopreservación y posterior ICSI, cuando la recanalización quirúrgica no puede ser realizada.

Evaluación del tracto seminal distal

Consiste en canalizar cada vaso deferente e inyectar solución salina con 0,5 ml al 10% de azul de metileno. Si la solución salina pasa fácilmente, la evaluación radiológica con contraste y rayos X podría ser evitada.

Tratamiento**Obstrucción intratesticular**

La recanalización de los conductos seminales a este nivel es imposible, por lo que se recomienda TESE o aspiración con aguja fina. Estos espermatozoides pueden ser usados para ICSI o criopreservados.

Obstrucción epididimal

La MESA es recomendada en varones con ausencia bilateral congénita de los deferentes⁶⁸. En pacientes con obstrucción adquirida, la epididimovasostomía microquirúrgica es lo recomendado.

Obstrucción proximal del deferente

Estaría indicada la realización de vasovasostomía. Cuando los espermatozoides están ausentes en el fluido intraoperatorio, puede estar presente una segunda obstrucción epididimaria, especialmente si el fluido seminal del vaso proximal tiene una apariencia gruesa en "pasta de dientes". La vasoepididimostomía microquirúrgica estaría indicada.

Obstrucción distal del deferente

En el caso de bilateralidad: TESE/MESA.

Obstrucción de los ductos eyaculadores

En obstrucciones postinflamatorias y cuando están englobados en quistes intraprostáticos de línea media: resección transuretral de ductos eyaculatorios⁶⁹. Como alternativas: MESA, TESE, aspiración del deferente proximal, aspiración de vesículas seminales o la aspiración del quiste guiada por ecografía.

Conclusión

Sospechar lesión obstructiva del tracto seminal en casos de azoospermia u oligozoospermia grave en pacientes con testes de tamaño normal y parámetros endocrinos normales.

Recomendaciones

En obstrucción epididimal: MESA.

En obstrucción del ducto eyaculatorio por quiste prostático de línea media: resección transuretral.

Ante la sospecha de obstrucción adquirida: biopsia testicular y evaluación del ducto seminal distal.

VARICOCELE**Introducción**

Desde el punto de vista andrológico, el varicocele tiene una serie de implicaciones:

- Fallo en el desarrollo y crecimiento testicular ipsilateral.
- Provoca malestar y dolor.
- Posible causa de infertilidad.

Clasificación

Desde el punto de vista clínico¹ se puede clasificar el varicocele como:

- Subclínico: no palpable ni visible con la maniobra de Valsalva pero demostrable mediante exploración con Doppler.

- Grado 1: palpable durante el Valsalva.
- Grado 2: palpable sin maniobras pero no visible.
- Grado 3: palpable y visible sin maniobras.

Diagnóstico

El diagnóstico se realiza mediante examen clínico y confirmado por Doppler color¹.

Consideraciones

– El varicocele está presente en el 2-22% de adultos⁷⁰. Es más frecuente en varones infértiles, afectando al 25% de éstos con anomalías del semen⁷¹.

– La incidencia de dolor y malestar asociado con el varicocele es del 2-10%⁷².

– La asociación exacta entre infertilidad masculina y varicocele es desconocida. Según datos de la OMS, el varicocele se relaciona con anomalías del semen, descenso del volumen testicular y descenso en la función de las células de Leydig.

– Varios estudios sugieren que las alteraciones en el perfil endocrino de hombres con varicocele (exagerada respuesta al factor estimulante) pueden predecir quiénes se beneficiarán del tratamiento⁷³.

– Los adolescentes que reciben tratamiento del varicocele muestran aumento del crecimiento ipsi y contralateral⁷⁴.

Tratamiento

Existen diversas modalidades (escleroterapia, embolización, cirugía abierta, laparoscopia), aunque el tipo de intervención depende principalmente de la experiencia del cirujano.

Recomendaciones

– El tratamiento está recomendado para adolescentes que tienen fallo progresivo en el desarrollo testicular documentado por exámenes clínicos seriados.

– No hay evidencia de beneficio en el tratamiento del varicocele en adolescentes que no tienen atrofia testicular ipsilateral ni alteraciones endocrinas.

– Estudios controlados y randomizados y metaanálisis de estudios randomizados no encuentran beneficio en la fertilidad después de la ligadura del varicocele en adultos⁷⁵. El tratamiento del varicocele para la fertilidad no debe realizarse al menos hasta no exponer al paciente a la incertidumbre sobre los beneficios del tratamiento.

INFERTILIDAD MASCULINA IDIOPÁTICA

En el estudio de muchos varones con infertilidad se encuentra que tienen una OAT idiopática o también conocida como síndrome OAT. La causa no demostrable de infertilidad masculina se encuentra en un 40-75% de varones infértiles. Se discute el tratamiento médico en estos casos.

Tratamiento empírico

Aunque se ha utilizado una amplia variedad de tratamientos médicos, existe una baja evidencia científica para un planteamiento empírico⁷⁶ (tabla 5). Existe consenso en

Tabla 5. Tratamiento empírico del síndrome oligo-asteno-teratozoospermia

GnRH	Resultados contradictorios
HCG/HMG	Falta de eficacia
FSH	Falta de eficacia
Andrógenos	Falta de eficacia
Antiestrógenos (clomifeno, tamoxifeno)	Potencialmente eficaces
Bromocriptina	Falta de eficacia
Antioxidantes	Potencialmente beneficiosos
Bloqueadores alfa	Falta de eficacia
Corticoides sistémicos	Falta de eficacia
Suplementos de magnesio	Eficacia poco probada
Inhibidores de la aromataza	Potencialmente beneficiosos

GnRH: hormona liberadora de gonadotropinas; HCG: gonadotropina coriónica humana; HMG: hidroximetilglutaril; FSH: hormona foliculoestimulante.

que únicamente los estudios controlados y randomizados, con embarazo como parámetro objetivo, pueden ser aceptados para un análisis eficaz. El uso de FSH recombinante humana en pacientes con oligozoospermia idiopática con FSH e inhibina B normal puede ser la elección debatida en el futuro para mejorar la espermatogénesis. Aun así, son necesarios más estudios.

Recomendaciones

- El tratamiento médico de varones infértiles sólo puede ser aconsejado en casos de hipogonadismo hipogonadotrófico.
 - Los fármacos son generalmente ineficaces en el tratamiento de hombres con infertilidad idiopática.
 - El efecto de algunos tratamientos de infertilidad debería ser valorado frente a la concepción espontánea.
 - El tamoxifeno y la testosterona pueden incrementar el índice de concepción en una selección de hombres con oligozoospermia idiopática.

BIBLIOGRAFÍA

1. World Health Organization. WHO Manual for the Standardized Investigation and Diagnosis of the Infertile Couple. Cambridge: Cambridge University Press; 2000.
2. Arrondo JL, Pomerol JM. Recuerdo anatomofisiológico del testículo y vía seminal. Práctica andrológica. Barcelona: Ed. Masson-Salvat Medicina; 1993.
3. Anthony CP, Thibodeau GA. Anatomía y fisiología. Madrid: Interamericana Mac Graw Hill; 1989.
4. Rosenwaks Z, Davis OK, Damario MA. The role of maternal age in assisted reproduction. Hum Reprod. 1995;10 Suppl 1:165-73.
5. World Health Organization. WHO laboratory manual for the examination of human semen and sperm-cervical mucus interaction. 4th ed. Cambridge: Cambridge University Press; 1999.
6. Willott GM. Frequency of azoospermia. Forensic Sci Int. 1982;20:9-10.
7. Del Castillo EB, Trabuco A, de la Baize FA. Syndrome produced by absence of the germinal epithelium without impairment of the Sertoli or Leydig cells. Endocrinol Metab. 1947;7:493.
8. Palermo G, Joris H, Devroey P, Van Steirteghem AC. Pregnancies after intracytoplasmic injection of single spermatozoon into an oocyte. Lancet. 1992;340:17-8.
9. Jarow JP, Espeland MA, Lipshultz LI. Evaluation of the azoospermic patient. J Urol. 1989;142:62-5.
10. Johnsen SG. Testicular biopsy score count – a method for registration of spermatogenesis in human testes: normal values and results in 335 hypogonadal males. Hormones. 1970;1:2-25.

11. Hendin BN, Patel B, Levin HS, Thomas AJ Jr, Agarwal A. Identification of spermatozoa and round spermatids in the ejaculates of men with spermatogenic failure. Urology. 1998;51:816-9.
12. Martin-du Pan RC, Bischof P. Increased follicle stimulating hormone in infertile men. Is increased plasma FSH always due to damaged germinal epithelium? Hum Reprod. 1995;10:1940-5.
13. De Kretser DM, Burger HG, Hudson B. The relationship between germinal cells and serum FSH in males with infertility. J Clin Endocrinol Metab. 1974;38:787-93.
14. Pierik FH, Vreeburg JT, Stijnen T, De Jong FH, Weber RF. Serum inhibin B as a marker of spermatogenesis. J Clin Endocrinol Metab. 1998;83:3110-4.
15. Hauser R, Temple-Smith PD, Southwick GJ, de Kretser D. Fertility in cases of hypergonadotropic azoospermia. Fertil Steril. 1995;63:631-6.
16. Silber SJ, Nagy Z, Devroey P, Tournaye H, Van Steirteghem AC. Distribution of spermatogenesis in the testicles of azoospermic men: the presence or absence of spermatids in the testes of men with germinal failure. Hum Reprod. 1997;12:2422-8. Erratum in Hum Reprod. 1998;13:780.
17. Skakkebaek NE, Hammen R, Philip J, Rebbe H. Quantification of human seminiferous epithelium. Histological studies in 44 infertile men with normal chromosomal complements. Acta Path Microbiol Scand. 1973;81:97-111.
18. Gottschalk-Sabag S, Weiss DB, Folb-Zacharow N, Zukerman Z. Is one testicular specimen sufficient for quantitative evaluation of spermatogenesis? Fertil Steril. 1995;64:399-402.
19. Schoysman R, Vanderzwalmen P, Nijs M, Segal L, Segal-Bertin G, Geerts L. Pregnancy after fertilization with human testicular sperm. Lancet. 1993;342:1237.
20. Devroey P, Liu J, Nagy Z, Tournaye H, Silber SJ, Van Steirteghem AC. Normal fertilization of human oocytes after testicular sperm extraction and intracytoplasmic sperm injection. Fertil Steril. 1994;62:639-41.
21. Silber SJ, Van Steirteghem AC, Liu J, Nagy Z, Tournaye H, Devroey P. High fertilization and pregnancy rate after intracytoplasmic sperm injection with spermatozoa obtained from testicle biopsy. Hum Reprod. 1995;10:148-52.
22. Devroey P, Nagy P, Tournaye H, Liu J, Silber S, Van Steirteghem A. Outcome of intracytoplasmic sperm injection with testicular spermatozoa in obstructive and non-obstructive azoospermia. Hum Reprod. 1996;11:1015-8.
23. Temple-Smith PD, Southwick GJ, Yates CA, Trounson AO, de Kretser DM. Human pregnancy by in vitro fertilization (IVF) using sperm aspirated from the epididymis. J In Vitro fert Embryo Transf. 1985;2:119-22.
24. Silber SJ, Ord T, Borrero C, Balmaceda J, Asch R. New treatment for infertility due to congenital absence of vas deferens. Lancet. 1987;10:850-1.
25. Silber SJ, Ord T, Balmaceda J, Patrizio P, Asch RM. Congenital absence of vas deferens: The fertilizing capacity of human epididymal sperm. N Engl J Med. 1990;323:1788-92.
26. Tournaye H, Devroey P, Liu J, Nagy Z, Lissens W, Van Steirteghem A. Microsurgical epididymal sperm aspiration and intracytoplasmic sperm injection: A new effective approach to infertility as a result of congenital bilateral absence of vas deferens. Fertil Steril. 1994;61:1045-51.
27. Tournaye H, Merdad T, Silber S, Joris H, Verheyen G, Devroey P, et al. No differences in outcome after intracytoplasmic sperm injection with fresh or with frozen-thawed epididymal spermatozoa. Hum Reprod. 1999;14:90-5.
28. Schlegel PN, Berkeley AS, Goldstein M, Cohen J, Alikani M, Adler A, et al. Re: Value of percutaneous epididymal sperm aspiration? Fertil Steril. 1995;63:209-10.
29. Cha KY, Oum KB, Kim HJ. Approaches for obtaining sperm in patients with male factor infertility. Fertil Steril. 1997;67:985-95.
30. Schoysman R, Vanderzwalmen P, Nijs M, Segal-Bertin G, Geerts L, van Roosendaal E et al. Pregnancy after fertilization with human testicular spermatozoa. Lancet. 1993;342:1237.
31. Gil-Salom M, Minguez Y, Rubio C, De los Santos MJ, Remohí J, Pellicer A. Efficacy of intracytoplasmic sperm injection using testicular spermatozoa. Hum Reprod. 1995;10:3166-70.
32. Nagy Z, Liu J, Cecile J, Devroey P, Van Steirteghem AC. Using ejaculated, fresh, and frozen-thawed epididymal and testicular sper-

- matozoa give rise to comparable results alter intracytoplasmic sperm injection. *Fertil Steril.* 1995;63:808-15.
33. Kim ED, Gilbaugh JH III, Patel VR, Turek PJ, Lipschultz LI. Testis biopsies frequently demonstrate sperm in men with azoospermias and significantly elevated serum follicle-stimulating hormone levels. *J Urol.* 1997;157: 144-6.
 34. Schlegel PN, Palermo GD, Goldstein M, Menendez S, Zaninovic N, Veeck LL, et al. Testicular sperm extraction with intracytoplasmic sperm injection for non-obstructive azoospermias. *Urology.* 1997;49:435-40.
 35. Gil-Salom M, Remohí J, Mínguez Y, Rubio C., Pellicer A. Pregnancy in an azoospermic patients with markedly elevated serum follicle-stimulating hormona levels. *Fertil Steril.* 1995;64:1218-20.
 36. Silber SJ, Nagy Z, Devroey P, Tournaye H, Van Steirteghem AC. Distribution of spermatogenesis in the testicles of azoospermic men: The presence or absence of Spermatids in the testes of men with germinal failure. *Hum Reprod.* 1997;12:2422-8.
 37. Schlegel PN, Su LM, Ubaldi E, Goosens A, Silber S, et al. Physiological consequences of testicular sperm extraction. *Hum Reprod.* 1997;12:1688-92.
 38. Tournaye H, Verheyen G, Nagy P, Ubaldi E, Goosens A, Silber S, et al. Are there any predictive factors for successful testicular sperm recovery in azoospermic patients? *Hum Reprod.* 1997;12:80-6.
 39. Gil-Salom M, Romero J, Rubio C, Mínguez Y, Remohí J, Pellicer A. Testicular sperm extraction and intracytoplasmic sperm injection: A chanceo f fertility in non-obstructive azoospermia. *J Urol.* 1998;160:2063-7.
 40. Gil-Salom M, Romero J, Mínguez Y, Rubio C, Rubio A, Molero MD. Punción-aspiración macroscópica de espermatozoides de epidídimo para ICSI. IX Congreso Nacional de Andrología (C-26). Oviedo, España; 1999.
 41. Gil-Salom M, Taranissi M, Khalifa Y, Hogewind G. Intracytoplasmic sperm injection with cryopreserved testicular spermatozoa. International Symposium on Storing Reproduction. Bologna, Italy; 1999.
 42. Craft I, Tsirigotis M, Bennett V, Taranissi M, Khalifa Y, Hogewind G, et al. Percutaneous epididymal sperm aspiration and intracytoplasmic sperm injection in the management of infertility due to obstructive azoospermia. *Fertil Steril.* 1995;63:1038-42.
 43. Tournaye H, Clasen L, Aytöz A, Nagy Z, Van Steirteghem AC, Devroey P. Fine needle aspiration versus recovery: a controlled study in azoospermic patients with normal spermatogenesis. *Hum Reprod.* 1998;13:901-4.
 44. Belker AM, Sherins RJ, Dennison-Lagos L, Thorsell LP, Schulman JD. Percutaneous testicular sperm aspiration: A convenient and effective office procedure to retrieve sperm for in vitro fertilization with intracytoplasmic sperm injection. *J Urol.* 1998;160:2058-62.
 45. Ezeh UIO, Moore HDM, Cooke ID. A prospective study of multiple needle biopsies versus a single open biopsy for testicular sperm extraction in men with non-obstructive azoospermia. *Hum Reprod.* 1998;13:3075-80.
 46. Lewin A, Reubinoff B, Porat-Katz A, Weiss D, Eisenberg V, Arbel R, et al. Testicular fine needle aspiration: The alternative method for sperm retrieval in non-obstructive azoospermias. *Hum Reprod.* 1999;14:1785-90.
 47. Watkins W, Bourne H, Nieto F, Gronow M, Baker G. Testicular aspiration of sperm for intracytoplasmic sperm injection: A novel treatment for ejaculatory failure on the day of oocyte retrieval. *Fertil Steril.* 1996; 66:660-1.
 48. Rosenlund B, Sjoblom P, Tornblom M, Hultling C, Hillensjo T. In-vitro fertilization and intracytoplasmic sperm injection in the treatment of infertility after testicular cancer. *Hum Reprod.* 1998;13:414-8.
 49. Kahraman S, Tasdemir M, Tasdemir I, Vicdan K, Ozgur S, Polat G, et al. Pregnancies achieved with testicular and ejaculated spermatozoa in combination with intracytoplasmic sperm injection in men with totally or initially immotile spermatozoa in the ejaculate. *Hum Reprod.* 1996;11:1343-6.
 50. Seidman DS, Madjar I, Levron J, Levran D, Mashiach, Dor J. Testicular sperm aspiration and intracytoplasmic sperm injection for persistent infection in the ejaculate. *Fertil Steril.* 1999;71:564-6.
 51. Johnson MD. Genetic risks of intracytoplasmic sperm injection in the treatment of male infertility: recommendations for genetic counselling and screening. *Fertil Steril.* 1998;70:397-411.
 52. Wang C, Baker HW, Burger HG, De Kretser DM, Hudson B. Hormonal studies in men with Klinefelter's syndrome. *Clin Endocrinol.* 1975;4:399-411.
 53. Chevret E, Rousseaux S, Monteil M, Usson Y, Cozzi J, Pelletier R, et al. Increased incidence of hyperhaploid 24,XY spermatozoa detected by three-colour FISH in a 46,XY/47,XXY male. *Hum Genet.* 1996;97:171-5.
 54. Martini E, Geraedts JP, Liebaers I, Land JA, Capitanio GL, Ramaekers FC, et al. Constitution of semen samples from XYY and XXY males as analysed by in-situ hybridization. *Hum Reprod.* 1996;11:1638-43.
 55. Estop AM, Munne S, Ciepły KM, Vandermark KK, Lamb AN, Fisch H. Meiotic products of a Klinefelter 47,XXY male as determined by sperm fluorescence in-situ hybridization analysis. *Hum Reprod.* 1998;13:124-7.
 56. Santen RJ, Paulsen CA. Hypogonadotropic eunuchoidism. I. Clinical study of the mode of inheritance. *J Clin Endocrinol. Metab.* 1973;36:47-54.
 57. Tincello DG, Saunders PT, Hargreave TB. Preliminary investigations on androgen receptor gene mutations in infertile men. *Mol Hum Reprod.* 1997;3:941-3.
 58. Kleiman S, Maymon B, Yogev L, Paz G, Yavetz H. Prognostic value of Y deletion analysis. *Hum. Reprod.* 2001;16:399-409.
 59. Pryor JL, Kent-First M, Muallem A, Van Bergen AH, Nolten WE, Meisner L, et al. Microdeletions in the Y chromosome of infertile men. *N Engl J Med.* 1997;336:534-49.
 60. Bar-Shira Maymon B, Paz G, Elliott DJ, Hammel I, Kleiman SE, Yogev L, et al. Maturation phenotype of Sertoli cells in testicular biopsies of azoospermic men. *Hum Reprod.* 2000;15:1537.
 61. Vogt P, Edelmann A, Kirsch S, Henegariu O, Hirschmann P, Kiese-wetter F, et al. Human Y chromosome azoospermias factors (AZF) mapped to different subregions in Yq11. *Hum Mol Genet.* 1996; 5:933-43.
 62. Qureshi SJ, Ross AR, Ma K, Cooke HJ, Intyre MA, Chandley AC, et al. Polymerase chain reaction screening for Y chromosome microdeletions: a first step towards the diagnosis of genetically determined spermatogenic failure in men. *Mol Hum Reprod.* 1996;2:775-9.
 63. Donat R, McNeill AS, Fitzpatrick DR, Hargreave TB. The incidence of cystic fibrosis gene mutations in patients with congenital bilateral absence of the vas deferens in Scotland. *Br J Urol.* 1997;79: 74-7.
 64. Pryor JP. Indications for vasovesiculography and testicular biopsy. An update. En: Colpi G, Pozza D, editors. *Diagnosing Male Infertility: New Possibilities and Limits.* Basel: Karger; 1992. p. 130-5.
 65. Jequier AM. Obstructive azoospermias: a study of 102 patients. *Clin Reprod Fertil.* 1985;3:21-36.
 66. Oates RD, Amos JA. The genetic basis of congenital bilateral absence of the vas deferens and cystic fibrosis. *J Androl.* 1994;15:1-8.
 67. Colpi GM, Casella F, Zanollo A, Ballerini G, Balerna M, Campana A, et al. Funcional voiding disturbances of the ampullo-vesicular seminal tract: a cause of male infertility. *Acta Eur Fertil.* 1987;18: 165-79.
 68. Silber SJ, Balmaceda J, Borrero C, Ord T, Asch R. Pregnancy with sperm aspiration from the proximal head of the epididymis: a new treatment for congenital absence of the vas deferens. *Fertil Steril.* 1988;50: 525-8.
 69. Schroeder-Printzen I, Ludwig M, Kohn F, Weidner W. Surgical therapy in infertile men with ejaculatory duct obstruction: technique and outcome of a standardized surgical approach. *Hum Reprod.* 2000; 15:1364-8.
 70. Kursh ED. What is the incidence of varicocele in a fertile population? *Fertil Steril.* 1987;48:510-1.
 71. Nieschlag E, Hertle L, Fishedick A, Behre HM. Treatment of varicocele: counselling as effective as occlusion of the vena spermatica. *Hum Reprod.* 1995;10:347-53.
 72. Peterson AC, Lance RS, Ruiz HE. Outcomes of varicocele ligation done for pain. *J Urol.* 1998;159:1565-7.
 73. Hudson RW. Free sex steroid and sex hormone-binding globulin levels in oligozoospermic men with varicoceles. *Fertil Steril.* 1996; 66:299-304.
 74. Paduch DA, Niedzielski J. Repair versus observation in adolescent varicocele: a prospective study. *J Urol.* 1997;158:1128-32.
 75. Evers JL, Collins JA. Assessment of efficacy of varicocele repair for male subfertility: a systematic review. *Lancet.* 2003;361:1849-52.
 76. Liu PY, Handelsman DJ. The present and future state hormonal treatment for male infertility. *Hum Reprod Update.* 2003;9: 9-23.