
PROGRAMA DE ACTUALIZACION CONTINUA Y A DISTANCIA EN UROLOGIA

Comité de Educación Médica Continua
Sociedad Argentina de Urología

Módulo 1 - 2002

Andrología

Coordinador: *Dr. Gastón Rey Valzacchi*

- Evaluación del hombre infértil. Preguntas frecuentes.
- Rol del urólogo en la reproducción asistida
- Posibilidades terapéuticas en el varón azoospermico
- Alternativas futuras
- Alternativas reproductivas terapéuticas y preventivas en pacientes oncológicos

Director

Dr. Jorge H. Schiappapietra

Secretario

Dr. Carlos A. Acosta Güemes

Asesor

Dr. Elías J. Fayad

ANDROLOGIA

Dr. Gastón Rey Valzacchi

Jefe de la Sección Andrología del Servicio de Urología del Hospital Italiano de Buenos Aires <gastonrey@sinectis.com.ar>

EVALUACIÓN DEL HOMBRE INFÉRIL. PREGUNTAS FRECUENTES.

1- ¿Cuándo debe estudiarse al hombre en una pareja con problemas de fertilidad?

Se calcula que aproximadamente un 15% de las parejas en edad reproductiva tienen dificultades en el logro de un embarazo. Si uno evalúa a ambos miembros de la pareja encontrará que en un tercio se detectan causas claramente femeninas, en otro tercio causas claramente masculinas y en el tercio restante causas asociadas. De manera tal que en las dos terceras partes de las parejas con trastornos de fertilidad se puede detectar alguna alteración espermática. Asimismo se sabe que la posibilidad de lograr un embarazo depende de la suma de potenciales de ambos miembros de la pareja y por lo tanto el estudio y tratamiento de ambos miembros incrementará las chances de fertilidad.

2- ¿Qué elementos son importantes en el interrogatorio?

Primeramente es importante conocer los antecedentes de fertilidad de la pareja, ya que si existió y en el transcurso del tiempo no hubo factores que pudieran afectarla se considera que el pronóstico de fertilidad en esta pareja es muy bueno. Luego es bueno considerar en los antecedentes personales:

- factores tóxicos sobre el testículo como la exposición a altas temperaturas, químicos ambientales, alcohol, cigarrillo, drogas y medicamentos.
- cirugías genitales o inguinales como las hernioplastias en la infancia.

Dentro de los antecedentes genitales considerar el mal descenso testicular, traumatismos o infecciones testiculares, uretritis u otra sintomatología urológica.

Los antecedentes familiares de esterilidad o de pérdidas de embarazo podrán hacer sospechar una causa genética del cuadro.

Evaluar la actividad sexual de la pareja para determinar si la misma está relacionada con los períodos fértiles de la mujer, o si se usan lubricantes tóxicos para los espermatozoides.

Es muy importante conocer algunos datos sobre la mujer especialmente la edad, ya que como se sabe por encima de los 35 años hay una merma progresiva en la fertilidad y esto obliga a efectuar un tratamiento en el corto plazo.

3- ¿Cómo solicitar un estudio espermático?

El estudio de semen debe ser efectuado por un observador entrenado en el tema, ya que la evaluación es muy subjetiva y depende del entrenamiento del profesional que determinará mayor o menor confiabilidad al estudio. Asimismo se deben efectuar por lo menos 2 estudios con separación de más de 2 semanas, ya que el semen tiene una gran variabilidad. La muestra debe ser obtenida por masturbación o con recolectores seminales especiales (no preservativo) con 2 a 5 días de abstinencia sexual y entregada en el laboratorio dentro de la hora. Preguntar si el paciente tuvo temperatura elevada o algún otro factor tóxico en los tres meses previos que puedan alterar el resultado.

4- ¿Cuáles son los valores normales del espermograma?

Los valores de referencia dados por la OMS orientan a que un hombre tenga mayor o menor posibilidad de lograr un embarazo sin ser estos valores categóricos, ya que se conoce que en el 10 - 20% de

las parejas con hijos el hombre tiene valores espermáticos por debajo de la referencia.

Valores de referencia:

Volumen eyaculatorio: 2 - 5 ml

Concentración espermática: >20 millones de espermatozoides por ml

Movilidad: >50%, debiendo ser el 25% ó mas con movilidad rápida (espermatozoides grado III o grado a)

Morfología: >30% de normales. Existe un criterio estricto descripto por Kruger que tiene buena correlación con la capacidad fecundante espermática y en el cual la normalidad es mayor al 14%

Células redondas peroxidadas positivas (células inflamatorias): < de 1 millón

5- ¿Cuál es la nomenclatura utilizada para referirse a las alteraciones del semen?

Hipospermia: bajo volumen

Aspermia: ausencia de eyaculado

Azoospermia: ausencia de espermatozoides

Criptozoospermia: cuando sólo se observan algunos pocos espermatozoides luego de centrifugada la muestra

Oligozoospermia: menos de 20 millones de espermatozoides/ml

Astenozoospermia: menos del 50% de espermatozoides móviles o menos del 25% de espermatozoides rápidos

Teratozoospermia: alteraciones en la morfología espermática

6- ¿Los valores del semen son predictivos de la fertilidad?

Existe una correlación entre mejores parámetros espermáticos y posibilidad de fertilidad, sin embargo los resultados del semen no permiten predecir en forma categórica si una persona podrá tener o no un hijo, salvo que el espermograma no muestre espermatozoides. Esto se debe a que la fertilidad depende de la suma de potenciales de fertilidad y un hombre con bajo recuento espermático puede lograr el embarazo si el potencial fértil de la esposa compensa el cuadro masculino.

7- ¿Qué son los estudios de capacidad fecundante?

Dada la baja correlación entre espermograma y fertilidad, se han desarrollado distintos test para predecir la capacidad fecundante, como son el test de hamster, el test de hemizona, estudios de reacción acrosomal, etc. En realidad ninguno de estos estudios es lo suficientemente preciso para considerarlo una prueba de oro, ya que cada uno evalúa alguna función específica del espermatozoide y no todo su proceso de fecundación. Por esta razón son estudios limitados a determinadas situaciones específicas manejadas por un especialista en fertilidad.

8- ¿Qué es la morfología de Kruger?

Es un criterio muy estricto para observar la morfología espermática. Con este criterio sólo se consideran espermatozoides normales aquellos que cumplen ciertos parámetros de tamaño, características del acrosoma, tamaño de pieza intermedia, etc. Es un estudio que tiene buena correlación con la capacidad fecundante tanto in vivo como in vitro. Por lo tanto y dado que es un test relativamente fácil de efectuar es la evaluación que habitualmente se utiliza para medir capacidad

fecundante. Se considera un valor normal cuando hay igual o más de 14% de espermatozoides normales.

9- ¿Cuándo y cómo se solicitan cultivos de semen?

La Organización Mundial de la Salud sugiere solicitarlo si la historia clínica o el semen lo sugieren o frente al aborto recurrente. Sin embargo, dado que un número importante de infecciones son asintomáticas suelen solicitarse a todos los pacientes. Se debe estudiar la uretra por primer chorro miccional y la próstata y vía espermática por espermocultivo. Se investigarán gérmenes comunes y mycoplasma debiendo ser cuantificado el contenido microbiano de cada una de las fracciones propuestas, para detectar a los microorganismos que se excretan en exceso en las secreciones prostática y/o en el eyaculado. Esta es la única manera de poder diferenciar flora normal, contaminante y colonizantes, de los verdaderos agentes etiológicos. Se considera el semen positivo cuando el conteo de colonias es $1 \log_{10}$ con respecto al conteo de la orina de la primera porción. Respecto a la investigación de Chlamidia no existe consenso pero actualmente se acepta que el hisopado uretral es la mejor técnica.

10- ¿Cuándo y qué estudio inmunológico solicitar?

El estudio de anticuerpos antiespermáticos se debe solicitar en los siguientes casos:

- Cuando hay alteraciones en el semen y antecedentes de riesgo (traumatismo, cirugía o torsión testicular o antecedentes de infección genital)
- El semen muestra aglutinación
- Hay movimiento de los espermatozoides tipo "shaking" (es cuando los espermatozoides se mueven sin poder trasladarse como si estuviesen agarrados por la cola)
- Pobre penetración del moco cervical
- Infertilidad de causa desconocida

Los estudios inmunológicos útiles son aquellos que detectan los anticuerpos que están adheridos al espermatozoide. Las pruebas que determinan esto son las de Martest o el test de inmunobead. Los anticuerpos que influyen en la fertilidad son aquellos que están unidos a la cabeza o la pieza intermedia.

11- ¿Cómo se evalúa hormonalmente a un hombre infértil?

Las hormonas hipofisarias relacionadas con la fertilidad son la FSH, LH y prolactina, y la testosterona como hormona sintetizada por el intersticio testicular. La FSH es indicativa de la función hipofisaria y de los tubos seminíferos. Si la FSH está baja corresponderá posiblemente a un hipogonadismo hipogonadotrófico, mientras que si la FSH está elevada será evidencia de una hipofunción de los tubos seminíferos. La LH funciona de la misma manera con respecto al intersticio testicular. La prolactina elevada produce un cuadro de hipogonadismo hipogonadotrófico. La indicación del estudio suelen ser los casos de azoospermia u oligozoospermia severa en que uno desea evaluar la etiología del déficit (hipofisario, testicular o canalicular).

12- ¿Cuáles son las indicaciones de estudio genético?

Se calcula que el 10 al 15% de los cuadros de azoospermia no obstructiva u oligozoospermia se deben a alteraciones cromosómicas, siendo la causa más común el síndrome de Klinefelter (47 XXY). Los cromosomas se evalúan en sangre periférica utilizando el cariotipo con bandeado. Existen actualmente otros estudios más específicos por técnicas de Biología molecular (PCR) para estudiar genes (ej. en el cromosoma Y o en la agenesia de conductos deferentes).

13- ¿En qué pacientes se solicita ecografía transrectal?

Se utiliza para evaluar las vesículas seminales y los conductos eyaculadores. Como este segmento aporta el 80% del volumen eyaculatorio,

cuando este es bajo uno puede suponer una alteración en esta porción (agenesia, obstrucciones, quistes, etc). Vesículas seminales con luz en su interior o con un diámetro transversal mayor a 15 mm hacen suponer dilatación de las mismas y posibles obstrucciones.

14- ¿Cuándo y cómo se debe efectuar una biopsia testicular?

La biopsia actualmente suele indicarse en pacientes azoospermicos con el objeto de determinar si existen espermatozoides. Habitualmente se asocia con un proceso de recuperación de espermatozoides por lo que parte del material es analizado en el momento para determinar la presencia de espermatozoides y luego criopreservarlos. El material testicular para histopatología debe ser tomado con mucha delicadeza (sin prisionar con pinzas, ni gases), debe ser de 3 mm y ser enviado en licor de Bouin (nunca en formol). Si uno sospecha que es un proceso de obstrucción de la vía espermática lo aconsejable es efectuar la biopsia en el mismo momento de la probable microcirugía para no tener que efectuar dos cirugías empeorando el terreno para la última.

ROL DEL URÓLOGO EN LA REPRODUCCIÓN ASISTIDA

Actualmente se considera que en más del 60% de las parejas que consultan por esterilidad se detecta alguna alteración espermática. Los tratamientos del factor masculino pueden ser medicamentosos, quirúrgicos o de reproducción asistida. Esta última ha representado el mayor avance en el tratamiento de la esterilidad masculina, especialmente a partir del desarrollo de las técnicas de micromanipulación, ya que con estas es posible el logro de fertilización con espermatozoides de muy pobre calidad, como son los espermatozoides testiculares o epididimarios. Por todas estas razones el urólogo encargado del estudio del varón estéril debe conocer las técnicas de reproducción asistida, sus posibles aplicaciones y los procedimientos de recuperación de espermatozoides epididimarios y testiculares.

1- ¿Qué son las técnicas de reproducción asistida?

Son todos aquellos procedimientos por los cuales el médico trata de favorecer el encuentro entre las gametas masculinas y femeninas, trabajando sobre ellas.

2- ¿Qué técnicas se utilizan actualmente?

- Inseminación intrauterina (IIU): consiste en la colocación de espermatozoides en la cavidad uterina, en el momento ovulatorio. Los espermatozoides previamente se procesan para eliminar el plasma seminal e iniciar su capacitación por la técnica de swim up o gradientes de Percoll. La IIU parece un enfoque lógico para el tratamiento del factor masculino, ya que se está colocando un alto número de espermatozoides próximo al sitio de fertilización; sin embargo los resultados no son tan satisfactorios, teniendo una tasa de embarazo promedio del 10%. Se considera que para tener buenas chances con IIU es necesario recuperar más de 5 millones de espermatozoides traslativos rápidos en el swim up.
- Fertilización in vitro (FIV): la FIV consiste en incubar espermatozoides y ovocitos juntos a fin de favorecer el proceso de fertilización. Para esto habitualmente se estimula la ovulación de la mujer, lo que se va monitoreando por ecografía y al estar maduros los folículos ováricos se realiza la recuperación de los ovocitos por vía ecográfica transvaginal. Esos ovocitos (que están en metafase II) se incuban con 100.000 – 150.000 espermatozoides, observándose a las 18-24 horas si se produjo la fertilización al encontrar la formación de los pronúcleos masculinos y femeninos. Luego se dejan otras 48-72 horas y los embriones en estado de 4-8 células se transfieren a la cavidad uterina.

La FIV en el factor masculino muestra una tasa de fertilización menor que en otras indicaciones, lo que se acompaña de una menor tasa de embarazo (15-20%). Para ingresar a un programa de FIV en general se requiere más de 1,5 millones de espermatozoides recuperados en el swim up.

- c) Inyección espermática intracitoplasmática (ICSI): debido a las menores tasas de fertilización logradas en la FIV por factor masculino, se desarrollaron las técnicas de micromanipulación que facilitan la fertilización. La técnica más actual es la ICSI que consiste en la inyección de un espermatozoide directamente en el citoplasma ovocitario. Con esta técnica se logra fertilización en más del 90% de los casos y una tasa de embarazo de más de 30% permitiendo el tratamiento de factores masculinos muy severos. Se puede decir que la ICSI fue el gran cambio que hubo en los últimos tiempos en el tratamiento del varón estéril, siendo pocos los hombres a los cuales uno no pueda ofrecerle tratamiento.

3- ¿Cuándo se indica una técnica de reproducción asistida?

- En fracasos a los tratamientos previos (varicocelectomía, estimulación hormonal, etc.)
- En patologías no posibles de ser resueltas (agenesias de vías espermáticas, patología hereditaria, etc)

4- ¿Qué técnica se debe utilizar?

La elección depende de varios factores como son:

- el número de espermatozoides recuperados en el swim up
- la morfología espermática (criterio estricto) y otros estudios funcionales
- el factor de esterilidad
- la permeabilidad de las trompas
- los tratamientos efectuados previamente
- la edad de la mujer.

No es fácil esquematizar las indicaciones de las distintas técnicas, ya que cada caso se debe considerar en particular. Así si estamos frente a una pareja con una mujer menor de 35 años, con trompas permeables, que se logra recuperar en el swim up mas de 5 millones de espermatozoides de buena morfología, quizás corresponda comenzar con IIU. Ahora si estamos frente a una pareja similar pero con intentos previos de IIU sin éxito, pasaríamos directamente a una técnica de FIV.

La tendencia actual es acortar los tiempos de tratamiento y quizás en un futuro no muy lejano la ICSI se convierta en la técnica a utilizar en los factores masculinos.

5- ¿Cuándo participa activamente el urólogo en la reproducción asistida?

Como dijimos previamente, en todos aquellos casos en que se deben recuperar espermatozoides directamente del aparato genital masculino. Las indicaciones son:

- las azoospermias obstructivas que no puedan resolverse por microcirugía.
- las azoospermias secretoras
- en aneyaculaciones
- en necroespermias o astenospermias (en que no exista ningún espermatozoide vivo o móvil)

En todos estos casos se procede a la recuperación espermática una vez que se realizó la recuperación de los ovocitos en la esposa y observamos que estos eran de buena calidad.

Técnicas de recuperación espermática

En azoospermias obstructivas (que no puedan resolverse por microcirugía, ej: agenesia de vías espermáticas o que fracasó la microcirugía):

MESA: Aspiración espermática del epidídimo por microcirugía. Bajo microscopio quirúrgico se abre y aspira, o se punza una porción del tubo epididimario.

PESA: Aspiración espermática del epidídimo percutánea. Con anestesia local se punza el epidídimo en forma percutánea con aguja tipo Butterfly 23 o 25.

TESA: Aspiración espermática testicular. Esta se realiza en casos en que no se obtuvieron espermatozoides del epidídimo. Se efectúa con aguja fina de 23 ó 25

En azoospermias secretoras: se considera actualmente que el 50% de las azoospermias de origen testicular, presentan espermatozoides en alguna porción del testículo. Para estos casos se efectúan múltiples tomas de biopsia (3) o una toma grande (mayor a 3 mm), técnica denominada TESE de extracción de espermatozoides testiculares.

En aneyaculaciones: en casos de falta de eyaculación, ya sea neurológica o idiopática se pueden obtener espermatozoides por:

- Estimulación vibratoria: al aplicar un estímulo vibratorio a nivel del frenillo puede producirse la eyaculación si el centro eyaculatorio está conservado, por lo que se aplica en idiopáticas o con lesiones neurológicas altas.

- Electroeyaculación: se aplica un estímulo eléctrico por vía transrectal que estimula la contracción de las vías seminales.

En necroespermias o astenospermias del 100% cuando no es posible identificar espermatozoides móviles no se sabe si el espermatozoide que se está inyectando está vivo, por lo cual una de las posibilidades es recuperarlo directamente del testículo, por vía percutánea o a cielo abierto, donde se supone que los espermatozoides están vivos.

Conclusión

Pocos años atrás las posibilidades terapéuticas del hombre estéril eran muy limitadas.

Actualmente las opciones son muchas, pudiendo tratarse la gran mayoría de los casos. Sin embargo debemos ser conscientes que el uso de estas técnicas no debe hacer que se deje de estudiar al hombre, ya que estos son tratamientos sintomáticos, y es nuestra obligación progresar en el conocimiento etiopatogénico de la esterilidad masculina, para poder efectuar cada vez tratamientos más específicos y poder asesorar mejor a las parejas.

POSIBILIDADES TERAPEUTICAS EN EL VARON AZOOSPERMICO

La azoospermia se define como la ausencia de espermatozoides en una muestra de semen centrifugada en un hombre con función eyaculatoria normal. Este cuadro tiene una prevalencia en la población que se estima en 2%¹. La incidencia de azoospermia entre los pacientes que consultan por trastornos de fertilidad oscila entre 7 y 20%^{2 3}. Un tercio de los hombres azoospermicos serán del tipo obstructivo y los restantes no obstructivos⁴.

La azoospermia obstructiva puede ser el resultado de la oclusión de la vía espermática en distintos niveles, como el epidídimo (congénita o secundaria a epididimitis o traumatismo), el conducto deferente (por ausencia congénita, iatrogenia post hernioplastia, o vasectomía), o a nivel de los conductos eyaculadores (por prostatitis o compresión por quistes prostáticos).

Tabla 1 Diferenciación entre azoospermia obstructiva y no obstructiva

	Obstructiva	No Obstructiva
Volumen testicular	Normal	Disminuido
FSH sérica	Normal	Normal alta o alta
Epidídimos	Dilatados	Normal

La azoospermia no obstructiva se debe a alteraciones en la espermatogénesis por causas genéticas (ej: Síndrome de Klinefelter), congénitas (criptorquidia), o adquirida (orquitis, tóxicos, etc).

La azoospermia obstructiva de la no obstructiva se diferencian con algunos pocos elementos clínicos y de laboratorio. (Tabla 1) En muy pocos casos este diagnóstico es dificultoso y se requiere una exploración escrotal y biopsia testicular para precisar la presencia o ausencia de espermatogénesis.

Asimismo la azoospermia obstructiva puede diferenciarse clínicamente en 2 tipos: proximal (obstrucción a nivel de epidídimo o de deferente) y distal (a nivel de eyaculadores). La diferencia principal se dará en el semen, ya que en la obstrucción distal las vesículas seminales no pueden evacuar su contenido (que representa el 70 a 80% del volumen seminal, siendo de características alcalina y con un contenido principal en fructosa). (Tabla 2)

Las posibilidades de lograr una desobstrucción por técnicas quirúrgicas varía entre un 50 a un 80% dependiendo del punto de obstrucción y del tiempo de la misma, con tasas de embarazo que oscilan entre 30 a 50%. Sin embargo existen casos como la agenesia de vías espermáticas sin posibilidades de resolución quirúrgica.

Hasta hace pocos años las posibilidades para los pacientes azoospermicos obstructivos que fracasaban a las técnicas quirúrgicas y para los azoospermicos no obstructivos eran 3: vivir sin hijos, la adopción o la inseminación con semen de donante.

La aparición de las técnicas de reproducción asistida, especialmente de la inyección espermática intracitoplasmática (ICSI) ha permitido para muchos de estos pacientes una posibilidad terapéutica y un enfoque distinto desde el punto de vista diagnóstico. En este artículo revisaremos algunos conceptos que muestran el cambio en el enfoque de estos pacientes, centrándonos en su los aspectos moleculares y terapéuticos.

En los pacientes azoospermicos debe efectuarse un minucioso análisis del semen buscando espermatozoides

Antes de catalogar a un hombre como azoospermico debe buscarse intensivamente en el semen la presencia de algun espermatozoide, ya que de ser esta positiva se podrá utilizar para efectuar una ICSI. Para ello se debe centrifugar la muestra durante 15 a 20 minutos a 1500rpm y luego el pellet (sedimento) se resuspende y se analiza bajo microscopio minuciosamente en pequeñas gotitas. Al realizar esto se encuentra en el 35% de los pacientes inicialmente catalogados como azoospermicos algun espermatozoide útil para una ICSI⁵. Este cuadro se denomina criptoazoospermia.

En los pacientes azoospermicos no obstructivos (NOA) es posible recuperar espermatozoides del testículo

La azoospermia no obstructiva afecta al 1% de la población y al 10% de los hombres que consultan por esterilidad. Fue hasta hace poco tiempo una situación intratable, donde las únicas alternativas posibles fueron la inseminación con semen de banco o la adopción. La demostración por medio de biopsias que en los pacientes azoospermicos no obstructivos podía encontrarse en el testículo areas de producción espermática a pesar de tener severos defectos en la espermatogénesis, abrieron la posibilidad de utilizar estos pocos espermatozoides en un procedimiento de ICSI.

¿Qué porcentaje de NOA presentan espermatozoides en el testículo?

La posibilidad de recuperar espermatozoides viables del testículo de pacientes con NOA varía entre 30 y 70% (tabla 3). Posiblemente este variación se deba a la inclusión de pacientes con distintos cuadros (aplasias germinales, Klinefelter, hipoespermatogénesis, etc.), distintas técnicas de recuperación (a cielo abierto o percutánea), distinto número de tomas efectuadas, procesamiento del material, entrenamiento en la búsqueda de espermatozoides, etc.

¿Por qué se pueden encontrar espermatozoides en los pacientes con NOA?

En estudios realizados hace muchos años se ha demostrado que en pacientes con obstrucción de la vía espermática o con espermatogénesis normal, el número medio de espermátidas maduras/tubo seminífero se encuentra en un rango entre 17,4 – 31,4¹¹. En 1997 Silber presentó la correlación entre los resultados histopatológicos de biopsias testiculares y la posibilidad de recuperar espermatozoides en pacientes con NOA¹². En la gran mayoría de los 45 casos analizados el estudio histológico mostró menos de 4 espermátidas maduras/tubo seminífero, y ningun caso tubo más de 6,5 espermátidas/tubo. Esto representa una reducción entre 6 a 30 veces el número de espermátidas maduras/tubo en relación a los hombres con espermatogénesis normal. Por lo tanto, aparentemente una muy baja cantidad de espermatozoides pueden encontrarse en el testículo de los hombres con NOA, y un umbral de 4 a 6 espermátidas maduras/tubo debe ser superado para que algun espermatozoide alcance el eyaculado.

¿Qué técnica utilizar para recuperar espermatozoides testiculares? ¿Cómo procesar el material?

Inicialmente se describió la técnica de extracción de espermatozoides testiculares (TESE, del inglés testicular sperm extraction), que consiste en un procedimiento similar al efectuado para la toma de una biopsia testicular¹³. Los trabajos originales describían la toma de múltiples tomas biopsicas (a veces más de 10) hasta encontrar espermatozoides¹⁴. Este procedimiento no está exento de riesgos de atrofia testicular, y por otro lado se ha demostrado que en los hombres con NOA la distribución de la espermatogénesis es homogénea en todo el testículo y no en parches como se sospechaba y por lo que se efectuaban multiples biopsias buscando los espermatozoides¹².

Nosotros rutinariamente utilizamos una técnica a cielo abierto, que realizamos en quirófano usando anestesia local con una sedación intravenosa. Luego de extraer un fragmento de parénquima testicular (4 mm x 3 mm), efectuamos una impronta del material sobre un portaobjeto, lo cubrimos con portaobjeto y se lo mira bajo el microscopio (40X – 100X). Si se observan espermatozoides el procedimiento es finalizado. Si no se observan, se toma una segunda toma en otro sitio del mismo testículo. Si no se encuentran espermatozoides procedemos al mismo trabajo en el otro testículo. En caso de no ver espermatozoides en ninguna de las muestras enviamos el material al laboratorio de FIV. Allí el material es disgregado primero mecánicamente, con tijeras y con 2 portaobjetos, y luego incubado con colagenasa que facilita la búsqueda

Tabla 3 Resultados en la recuperación de espermatozoides de testículo

Autor y año	Número de pacientes	% de recuperación
Chen y col (1996) ⁶	28	51
Kahraman y col (1996) ⁷	29	50
Kim y col (1997) ⁸	102	30
Mulhall y col (1997) ⁹	30	70
Schlegel y col (1997) ¹⁰	16	62
Rey Valzacchi (1999)	52	61,5

Tabla 2 Diferenciación entre azoospermia obstructiva distal y proximal

	Obst. distal	Obst. proximal
Volumen seminal	Bajo	Normal
PH	Acido	Ligeramente alcalino
Fructosa	Baja o ausente	Normal

de espermatozoides¹⁵, procedimiento que puede llevar más de 1 hora teniendo una chance de un 30% de ser exitosa la búsqueda.

Recientemente se ha descrito una técnica microquirúrgica, por la que se incide la albuginea testicular bajo microscopio para evitar la lesión de los vasos sanguíneos, y bajo una magnificación de 16X – 25X se observan los tubos seminíferos. Aquellos tubos con espermatogénesis generalmente se suelen ver de mayor diámetro. Esta aproximación permite extraer una menor cantidad de parénquima testicular y tener una mayor tasa de éxito en la recuperación¹⁶.

Algunos autores aconsejan efectuar una recuperación percutánea (TESA, del inglés testicular sperm aspiration), por ser simple, efectiva y segura¹⁷. Para esto se introduce al testículo una aguja Butterfly Nro 19 o 21, conectada a una jeringa de 20 cc, estando todo el sistema con medio de cultivo. Luego de realiza varios pasajes por el parénquima testicular, se efectúa presión negativa, para aspirar el contenido testicular. Si bien es una técnica muy simple, y que permite obtener material (hasta tubos seminíferos), no todos los autores (inclusive nosotros) están de acuerdo en su efectividad. Un trabajo que compara la recuperación con las técnicas a cielo abierto y por punción en los mismos pacientes muestra una tasa de éxito de la primera (TESE) de 43% y de la percutánea (TESA) de 11%¹⁸. Esto sumado al posible riesgo de hematomas nos orientan a efectuar la técnica a cielo abierta.

Asimismo, el material obtenido por TESE suele ser más abundante que por punción, y esto permite la criopreservación del material excedente¹⁹. Para ello se han utilizado distintas técnicas como la criopreservación de tejido entero en glicerol: TYB, o la criopreservación de espermatozoides en zonas pelúcidas aisladas²⁰. Si bien los resultados con material criopreservado suele ser similares a cuando se utilizan espermatozoides frescos, en lo personal los mejores resultados se ven cuando uno criopreserva espermatozoides móviles. Los espermatozoides inmóviles, suelen tener una menor tasa de fertilización, posiblemente pues al descongelarlo no sabemos si está vivo o muerto.

¿Existen factores predictivos para el resultado del TESE?

Sin lugar a dudas el fracaso en la recuperación espermática es una situación muy lamentable, no sólo por lo que este diagnóstico implica psicológicamente para el hombre, sino también porque la esposa se encuentra estimulada hormonalmente. Si bien el tener preparada una eventual muestra de semen de banco puede disminuir parte de esta situación conflictiva, lo ideal sería poder predecir en que pacientes se podrá recuperar espermatozoides. Sin embargo los trabajos actuales, y nuestra experiencia, demuestra que ni la edad, ni el volumen testicular, ni el nivel de FSH, ni la histopatología testicular son elementos

categoricos, por lo que ningún hombre con NOA puede ser excluido de un procedimiento de TESE²¹. (Tablas 4 y 5)

De todos los parámetros estudiados aquellos con mejor valor predictivo positivo para la recuperación de espermatozoides son la presencia de espermátidas maduras en una biopsia previa, y la presencia de espermatozoides en algún espermograma previo. (Tabla 6)

Por estas razones nuestra conducta es en aquellos pacientes que optan por utilizar semen de banco en caso de no recuperar espermatozoides, efectuar el TESE estando la esposa estimulada para efectuar conjuntamente la punción ovocitaria. En caso de ser una pareja que no desee el uso de semen de banco, les planteamos la posibilidad de efectuar una biopsia diagnóstica previa, y en el mismo momento si existen espermatozoides efectuar una criopreservación de los mismos, para ser utilizados en un ciclo futuro con la esposa estimulada. Asimismo si los espermatozoides criopreservados son inmóviles planteamos la posibilidad de efectuar una nueva recuperación el día de la aspiración ovocitaria.

¿Cuáles son los resultados del ICSI en los pacientes con NOA?

No cabe duda de que la posibilidad de recuperación de espermatozoides en testículos de hombres azoospermicos, junto con el desarrollo de la técnica de ICSI ha permitido la posibilidad de la paternidad en estos hombres. Los resultados en el uso de estos espermatozoides muestra una tasa de fertilización ligeramente menor que con espermatozoides eyaculados; sin embargo la tasa de embarazo por ciclo es similar. (tabla 7)

Algunos autores han propuesto la posibilidad de criopreservación de espermatozoides. Si bien algunos autores muestran resultados similares también con el uso de estos espermatozoides, no todos están de acuerdo con esto. Asimismo aunque la tasa de embarazo sea similar, la tasa de abortos parece ser mayor.

Tal como dijimos previamente, posiblemente los peores resultados se vean al utilizar espermatozoides que fueron criopreservados sin movilidad. Asimismo, al existir escasos espermatozoides es necesario utilizar técnicas de criopreservación que permitan almacenar los pocos espermatozoides en un espacio reducido (como puede ser la zona pelúcida) para luego poder identificarlos con facilidad.

Tabla 4 Valores predictivos de la recuperación de espermatozoides²¹

Parámetro	% recuper.	Parámetro	% recuper.
FSH		Volumen testicular	
Normal	45	15 ml ó más	68,7
Incrementada x 2	52	6 – 14 ml	48,1
Incremento mayor x 2	38	5 ml ó menos	51,7
Análisis de semen*		Histología**	
Antecedente zoides	62	Espermátidas +	82,3
No antecedente zoides	44	Espermátidas -	31,3

* p < 0.02 ** p < 0.0001

Tabla 5 Valores predictivos de distintos parámetros para la recuperación de espermatozoides

Parámetro	Cut-off	Exactitud	Sensibilidad	Especificidad	V.P. +	V.P. -
Espermograma	1 zoide	0,58	38,2	77,9	62,9	56,3
Volumen testicular	6,3 ml	0,51	56,1	54,1	57,5	52,6
FSH	21,9 UI/l	0,50	71,7	41,7	50,6	63,8
Histopatología	1 zoide	0,74	58,8	88,5	83,3	68,7

Tabla 6 Porcentaje de recuperación según la histología testicular

Patrón Histológico	% de recuperación
Sertoli solo	
Total	19,3
Parcial	86
Detención de la espermatogénesis	
Total	48,3
Parcial	62,5
Hipoespermatogénesis	100

ALTERNATIVAS FUTURAS

Utilización de células germinales inmaduras

La aparición de la ICSI ha demostrado que los espermatozoides testiculares son útiles para la fecundación y el logro de nacimientos normales luego de ser inyectado en el citoplasma ovocitario, lo que implica que estos espermatozoides tienen una constitución adecuada para permitir el desarrollo embrionario y que el único evento que ocurre en el espermatozoide luego de su salida del testículo es la adquisición de la capacidad de penetración ovocitaria. Esto ha hecho pensar que sería posible utilizar células germinales inmaduras que tengan un complemento haploide, como son las espermátidas. Pero además de este contenido haploide, la célula capaz de ser utilizada en un proceso de fertilización debe ser capaz de activar al ovocito para que este progrese en su meiosis, y debe aportar el centriolo que dirige las divisiones embrionarias tempranas.

Los trabajos iniciales del grupo de Yanagimachi en roedores permitió demostrar que al inyectar núcleos desnudos de espermátidas redondas en ovocitos que previamente fueron electroactivados se obtiene un 84% de fertilización. Sin embargo la tasa de implantación fue marcadamente menor que al utilizar espermatozoides testiculares (28% contra 54%)²⁶.

Mucho más interesante es el trabajo del mismo grupo que demuestra el logro de animales nacidos luego de la inyección de espermatozoides secundarios los cuales tienen un contenido haploide pero con su ADN duplicado²⁷. Ellos demuestran que los espermatozoides secundarios se encuentran en el mismo estado meiótico que los ovocitos, y que estos son capaces de inducir la continuación de la meiosis en las células espermáticas.

Si bien todas estas experiencias son muy atractivas para traspasar esto al humano, se debe tener en cuenta la existencia de algunas dificultades. Primeramente, la identificación de estas células inmaduras no es tan fácil de diferenciar *in vitro* de otras células redondas. En experiencias controladas la exactitud diagnóstica ronda el 80%²⁸. Segundo, la actividad mitótica normal y el desarrollo de los embriones humanos depende en sus primeras etapas de la actividad del material centriolar paterno, que es responsable de la migración de los pronucleos masculinos y femeninos en el momento de la fertilización normal²⁹. Los espermatozoides secundarios todavía no han formado este importante material. A diferencia, en los roedores este proceso es guiado por el material centriolar materno. Por último, en todas estas experiencias se ha utilizado células germinales precursoras de animales con espermatogénesis conservada y que no tienen desordenes de la espermatogénesis que ocasionen esterilidad masculina.

En humanos, Tesarik comunicó el uso de espermátidas obtenida del eyaculado de hombres azoospermicos, logrando el nacimiento en 2 de 7 parejas que efectuaron esta técnica³⁰. Vanderzwalmen comunicó su experiencia en la recuperación y utilización de espermátidas maduras, elongadas, en elongación y redondas de material testicular, logrando el embarazo a término después de la transferencia de embriones obtenidos de la inyección de espermátidas redondas³¹. Sin embargo en esta transferencia había embriones con espermatozoides de otros orígenes, por lo que no es totalmente claro las posibilidades de desarrollo de los embriones de espermátidas redondas. (Tablas 8 y 9)

Tabla 7 Resultados de ICSI en azoospermias no obstructivas

Autor	Ciclos	Origen material	T. fertilización	T. embarazo
Palermo ²²	53	Fresco	57%	49,1%
Su ²³	47	Fresco	61%	55%
Gil Salomon ²⁴	76	Fresco	55%	28%
Friedler ²⁵	25	Fresco	47%	26%
	14	Criopreservado	44%	27%
Rey Valzacchi	30	Fresco	54,7%	33,3%
	6	Criopreservado	62,8%	16,6%

Tabla 8 Resultados con la inyección de espermátidas redondas (ROSI)

Autor	Origen	No de ciclos	T. de fertilizac.	No. embarazos
Tesarik ³⁰	Eyac/fresco	---	36%	2
Vanderzwalmen ³¹	Testis/fresco	32	22%	1
Antinori ³²	Testis/fresco	19	56%	2
Antinori ³³	Testis/crio	2	47%	1
Amer ³⁴	Testis/fresco	31	25%	4
Kaharaman ³⁵	Testis/fresco	20	26%	1
Barak ³⁶	Testis-eyac/fresco	8	27%	1

Tabla 9 Resultados con la inyección de espermátidas elongadas

Autor	Origen	No. de ciclos	T. de fertiliza.	No. embaraz.
Antinori ³²	Testis/fresco	17	58%	3
Vanderzwalmen ³¹	Testis/fresco	5	71%	4
Araki ³⁷	Testis/fresco	9	--	3
Bernabeu ³⁸	Testis/fresco	1	43%	1
Kaharaman ³⁵	Testis/fresco	3	71%	2
Sofikitis ³⁹	Testis/fresco	13	66%	2

Estas comunicaciones, y otras efectuadas a posterioridad ponen de manifiesto algunas dudas y dificultades por lo que el uso de estas células inmaduras todavía deba ser considerada experimental. Primero, la nomenclatura para identificar que es una espermátida inmadura, o un espermatozoide anómalo todavía no es claro. Segundo, como dijimos previamente la identificación de estas células es muy dificultosa. Tercero, la inyección de estas células es muy ineficiente para el logro de embriones. Cuarto, la tasa de implantación de estos embriones es muy baja. Quinto, existen algunas dudas sobre los riesgos genéticos en el uso de estas células, especialmente relacionado con el imprinting genómico⁴⁰. Y por último, no es claro que exista una real indicación para el uso de estas células, ya que se supone que es sumamente raro la detención de la espermatogénesis en estado de espermátidas.

Maduración in vitro de células germinales

Se han descrito en mamíferos sistemas de cocultivo de células germinales aisladas y células de Sertoli purificadas, lográndose completar la meiosis y la iniciación de la espermiogénesis⁴¹. La experiencia con espermatogénesis humana es muy limitada⁴². La maduración in vitro parecería una posibilidad potencial para el tratamiento de la esterilidad masculina debido a detención espermatogénica.

Tesarik comunicó un estudio piloto utilizando células germinales testiculares de pacientes azoospermicos obstructivos, cultivadas in vitro en la presencia o ausencia de FSH recombinante⁴³. En la presencia de FSH r se observó la progresión meiótica, y la maduración citoplasmática de las espermátidas. Una experiencia similar fue comunicada por el mismo autor en casos de células germinales de pacientes con déficit en la espermatogénesis.

Transplante de células germinales

Estudios recientes en modelos animales demuestran que células germinales testiculares pueden ser cultivadas o criopreservadas y luego transplantadas en roedores esteriles donde se regenera la espermatogénesis⁴⁴. El transplante de células germinales también a sido efectivo entre diferentes especies de roedores⁴⁵.

Técnicamente las células germinales son aisladas usando tratamientos enzimáticos y luego inyectadas directamente en los tubos seminíferos del receptor, en la rete testis o en los tubos eferentes⁴⁶. Luego de 2 a 4 ciclos de espermatogénesis (70 a 140 días), los animales son sacrificados, observándose la presencia de células del donante.

Esta es una técnica que podrá ser utilizada en un futuro en humanos para transplante autólogo en pacientes que vayan a efectuar quimioterapia o radioterapia. Otra posible aplicación es combinado con terapia génica para el tratamiento de posibles alteraciones de la espermatogénesis. Recientemente, Sofikitis comunicó la posibilidad de obtener espermatozoides humanos maduros del testículo y epidídimo de ratas transplantadas con espermatogonias de hombres con azoospermia no obstructiva con detención de la espermatogénesis en estado de espermatogonia o espermatozocito primario⁴⁷.

BIBLIOGRAFIA

- 1 Willott GM. Frequency of azoospermia. *Forensic Sci Int* 20:9-10, 1982
- 2 Stanwell, Smith RE, Hendry WF: The prognosis of male subfertility: a survey of 1025 men referred to a fertility clinic. *Br J Urol* 56:422-428, 1984
- 3 Comhaire FH, de Kretser D, Farley TM, et al: Towards more objectivity in diagnosis and management of male infertility. *Int J Androl suppl* 7: 1 – 53, 1987
- 4 Jarow JP, Espeland MA, Lipshultz LI: Evaluation of the azoospermic patient. *J Urol* 142: 62 – 65 , 1989
- 5 Ron-El R, Strassburger D, Friedler S, et al: Extended sperm preparation: an alternative to testicular sperm extraction in non obstructive azoospermia. *Hum Reprod* 12:1226, 1997
- 6 Chen CS, Chu SH, Lai YM et al: Reconsideration of testicular biopsy and follicle-stimulating hormone measurement in the era of intracytoplasmic sperm injection for non-obstructive azoospermia? *Hum Reprod* 11:2176 –2179, 1996
- 7 Kahraman S, Oguzur S, Alatas C, et al: Fertility with testicular sperm extraction and intracytoplasmic sperm injection in non-obstructive azoospermic men. *Hum Reprod* 11:756 – 760, 1996
- 8 Kim ED, Gilbaugh JH 3rd, Patel VR, et al: Testis biopsies frequently demonstrate sperm in men with azoospermia and significantly elevated follicle-stimulating hormone levels. *J Urol* 157: 144-146, 1997
- 9 Mulhall JP, Burgess CM, Cunningham D, et al: Presence of mature sperm in testicular parenchyma of men with nonobstructive azoospermia: prevalence and predictive factors. *Urology* 49: 91 .96, 1997
- 10 Schlegel PN, Palermo GD, Goldstein M, et al: Testicular sperm extraction with intracytoplasmic sperm injection for nonobstructive azoospermia. *Urology* 49: 435 – 440, 1997
- 11 Silber SJ, Rodriguez-Rigau LJ: Quantitative analysis of testicle biopsy: determination of partial obstruction and prediction of sperm count after surgery for obstruction. *Fertil Steril* 36:480-485, 1981
- 12 Silber SJ, Nagy Z, Devroey P, et al: 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* 12: 2422 – 2428, 1997
- 13 Devroey P, Liu J, Nagy Z et al: Pregnancy after testicular sperm extraction and intracytoplasmic sperm injection in non obstructive azoospermia. *Hum Reprod* 10: 1457 – 1460, 1995
- 14 Silber SJ, Liu J, Van Stertieghe AC, et al: Normal pregnancies resulting from testicular sperm extraction and intracytoplasmic sperm injection for azoospermia due to maturation arrest. *Fertil Steril* 66:110 – 117, 1996
- 15 Crabbé E, Verheyen G, Tournaye H, et al: The use of enzymatic procedures to recover testicular germ cells. *Hum Reprod* 12: 1682 – 1687, 1997
- 16 Schlegel P: Personal communication
- 17 Craft I, Tsigotis M: Simplified recovery, preparation and cryopreservation of testicular spermatozoa. *Hum Reprod* 10: 1623 – 1626, 1995
- 18 Friedler S, Raziel A, Strassburger D, et al: Testicular sperm retrieval by percutaneous fine needle sperm aspiration compared with testicular sperm extraction by open biopsy in men with non obstructive azoospermia. *Hum Reprod* 12: 1488 – 1493, 1997

- 19 Oates R, Mulhall J, Burgess C, et al: Fertilization and pregnancy using intentionally cryopreserved testicular tissue as the sperm source for intracytoplasmic sperm injection in 10 men with non obstructive azoospermia. *Hum Reprod* 12: 734 – 739, 1997
- 20 Cohen J, Garrisi GJ, Congedo-Ferrara TA, et al: Cryopreservation of single human spermatozoa. *Hum Reprod* 12: 994 – 1001, 1997
- 21 Tournaye H, Verheyen G, Nagy P: Are there any predictive factors for successful testicular sperm recovery in azoospermic patients? *Hum Reprod* 12: 80 – 86, 1997
- 22 Palermo GD, Schlegel PN, Hariprasad JJ, et al: Fertilization and pregnancy outcome with intracytoplasmic sperm injection for azoospermic men. *Hum Reprod* 14: 741 – 748, 1999
- 23 Su LM, Palermo GD, Goldstein M, et al: Testicular sperm extraction with intracytoplasmic sperm injection for nonobstructive azoospermia: testicular histology can predict success of sperm retrieval. *J Urol* 161, 112 – 116, 1999
- 24 Gil-Salomon M, Romero J, Minguez Y, et al: Testicular sperm extraction and intracytoplasmic sperm injection: a chance of fertility in nonobstructive azoospermia. *Hum Reprod* 13: 2791 – 2796, 1998
- 25 Friedler S, Raziel A, Soffer Y, et al: Intracytoplasmic injection of fresh and cryopreserved testicular spermatozoa in patients with nonobstructive azoospermia, a comparative study. *Fertil Steril* 68: 892 – 897, 1997
- 26 Kimura Y, Yanagimachi R: Mouse oocytes injected with testicular spermatozoa or round spermatids can develop into normal offspring. *Development* 121: 2397, 1995
- 27 Kimura Y, Yanagimachi R: Development of normal mice from oocytes injected with secondary spermatocyte nuclei. *Biol Reprod* 53:855, 1995
- 28 Angelopoulos T, Krey L, McCullough A, et al: A simple and objective approach to identifying human round spermatids. *Hum Reprod* 12: 2208 – 2216, 1997
- 29 Borners M, Bailly E, Gosti F, et al: The centrosome; recent advances on structure and functions. *Progress in Molecular and Subcellular Biology* 11: 86 – 114, 1990
- 30 Tesarik J, Mendoza C, Testart J: Viable embryos from injection of round spermatids into oocytes. *N Engl J Med* 333:525, 1995
- 31 Vanderzwalmen P, Zech H, Birkenfeld A, et al: Intracytoplasmic injection of spermatids retrieved from testicular tissue: influence of testicular pathology, type of selected spermatids and oocyte activation. *Hum Reprod* 12: 1203 – 1213, 1997
- 32 Antinori S, Versaci C, Dani G, et al: Fertilization with human testicular spermatids: four successful pregnancies. *Hum Reprod* 12: 2208 – 2216, 1997
- 33 Antinori S, Versaci C, Dani G, et al: Successful fertilization and pregnancy after injection of frozen-thawed round spermatids into human oocytes. *Hum Reprod* 12: 554 – 556, 1997
- 34 Amer M, Soliman E, El-Sadek M, et al: Is complete spermiogenesis failure a good indication for spermatid conception? *Lancet* 350: 116, 1997
- 35 Kaharaman S, Polat G, Samli M, et al: Multiple pregnancies obtained by testicular spermatid injection in combination with intracytoplasmic sperm injection. *Hum Reprod* 13: 104 – 110, 1998
- 36 Barak Y, Kigosowski A, Goldman S, et al: Pregnancy and birth after transfer of embryos that developed from single nucleated zygotes obtained by injection of round spermatids into oocytes. *Fertil Steril* 70: 67 – 70, 1998
- 37 Araki Y, Motoyama M, Yoshida A, et al: Intracytoplasmic injection with late spermatids: a successful procedure in achieving childbirth for couples in which the male partner suffers from azoospermia due to deficient spermatogenesis. *Fertil Steril* 67: 559 – 561, 1997
- 38 Bernabeu R, Cremades N, Takahashi K, et al: Successful pregnancy after spermatid injection. *Hum Reprod* 13: 1898 – 1900, 1998
- 39 Sofikitis N, Yamamoto Y, Miyagawa I, et al: Ooplasmic injection of elongating spermatids for the treatment of non-obstructive azoospermia. *Hum Reprod* 13: 709 – 714, 1998
- 40 Tycko B, Trasler J, Bestor T: Genomic imprinting: genetic mechanism and somatic consequences. *J Androl* 18: 480, 1997
- 41 Kierszenbaum AL: Mammalian spermatogenesis in vivo and in vitro: a partnership of spermatogenic and somatic cell lineages. *Endocr Rev* 15: 116 – 134, 1994
- 42 Tres LL, Mesrobian HG, Abdullah M, et al: Human Sertoli-spermatogenic cell cocultures prepared from biopsies of cryptorchid testes performed during orchidopexy. *J Urol* 141: 1003 – 1009, 1989
- 43 Tesarik J, Greco E, Rienzi L, et al: Differentiation of spermatogenic cells during in vitro culture of testicular biopsy samples from patients with obstructive azoospermia. Effect of recombinant follicle stimulating hormone. *Hum Reprod* 13: 2722 – 2781, 1998
- 44 Brinster RL, Zimmermann JW: Spermatogenesis following male germ-cell transplantation. *Proc Natl Acad Sci USA* 91: 11298 – 11302, 1994
- 45 Clouthier DE, Avarbock MR, Maika SD, et al: Rat spermatogenesis in mouse testis. *Nature* 381: 418 – 421, 1996
- 46 Ogawa T, Arechaga JM, Avarbock MR, et al: Transplantation of testis germinal cells into mouse seminiferous tubules. *Int J Dev Biol* 41: 111 – 122, 1997
- 47 Sofikitis N, Mio Y, Yamamoto Y, et al: Transplantation of human spermatogonia into the seminiferous tubules (STs) of animal testicles results in the completion of the human meiosis and the generation of human motile spermatozoa. *Am Soc Reprod Med* 1999 O -219

ALTERNATIVAS REPRODUCTIVAS TERAPEÚTICAS Y PREVENTIVAS EN PACIENTES ONCOLÓGICOS

El desarrollo de esquemas de quimioterapia y radioterapia ha mejorado significativamente la supervivencia de los pacientes con cáncer. Muchos tumores, como la leucemia y los linfomas en chicos y adolescentes hoy pueden ser satisfactoriamente curados. Sin embargo muchos de los tratamientos tienen efectos perjudiciales sobre la función gonadal. Esto genera una población de gente joven con potencial deseos de fertilidad con defectos en la misma secundaria al tratamiento antitumoral.

En una reciente publicación de la Cleveland Clinic¹ en que se estudiaron 283 pacientes que fueron tratados por un tumor antes de los 35 años y que se encontraban al momento del estudio libre de enfermedad, se observó que casi la mitad de los pacientes presentaban una disminución en su fertilidad, pero sólo el 6% había realizado un tratamiento por fertilidad. Asimismo el 18% de las mujeres pensaban que un embarazo podía ser causa de una recurrencia tumoral. El 57% recibió información del posible efecto del tratamiento sobre la fertilidad y sólo el 24% de los hombres criopreservó semen. Esto denota una importante incidencia de problemas de fertilidad en los pacientes curados de un cáncer y una importante falta de información por parte de los pacientes sobre el posible efecto del tratamiento y posibles medidas de prevención.

El desarrollo de las técnicas de reproducción asistida y el mejoramiento en el proceso de criopreservación de células ha generado nuevas alternativas para estos pacientes.

El objetivo de este trabajo es presentar las alternativas terapéuticas en los pacientes con deterioro de la función gonadal luego del tratamiento de quimio o radioterapia, así como las actuales posibilidades preventivas para evitar el daño.

Consideraciones en el hombre

El testículo es responsable de la formación de los espermatozoides a partir de las células madres denominadas espermatogonias. Esta producción es dependiente de hormonas hipofisarias como la foliculo estimulante (FSH) y la luteinizante (LH). Este proceso es continuo a partir de la pubertad y continua indefinidamente. El proceso de mantenimiento de la población de células madres es dependiente de divisiones mitóticas, mientras que el proceso de formación de los espermatozoides depende de la meiosis.

El testículo, por su alto índice de división celular, es un órgano muy sensible a los efectos de los agentes quimioterápicos, de los cuales los más tóxicos son los agentes alquilantes. El efecto es dependiente de la dosis y el tiempo (duración del tratamiento). Los estudios de biopsia testicular con microscopía óptica en pacientes tratados con ciclofosfamida muestra aplasia de células germinales con ausencia de espermatogonias y espermatozoides, mientras que las células intersticiales de Leydig son normales². El testículo es aun más sensible a la terapia radiante. Con dosis de 200 - 300 cGy, se observa 100 % de azoospermia a los 2 meses sin recuperación a los 40 meses de seguimiento. En contraste, con una dosis de 30 - 50 cGy hay azoospermia temporaria en el 100% de los casos con recuperación en los 48 meses³.

El compromiso de la función espermatogénica se manifestará por azoospermia u oligozoospermia, con hipotrofia testicular y niveles sanguíneos de FSH elevados todo lo cual denota una disminución en la función testicular.

El compromiso de las células de Leydig suele ser mucho menos frecuente ya que son células con un bajo índice de división. Se han descrito casos con el uso de regímenes con alquilantes⁴. Si el deterioro es prepuberal se manifestará con un retraso puberal, mientras que si es postpuberal con una disminución en los caracteres sexuales secundarios, requiriendo terapia de reemplazo hormonal.

Otra posibilidad es el efecto de tratamientos quirúrgicos sobre la función reproductiva. Por ejemplo en algunos tumores testiculares se debe efectuar linfadenectomía retroperitoneal con el fin de evaluar los ganglios de esa región. En esta cirugía es posible comprometer filamentos nerviosos simpáticos intervinientes en el mecanismo eyaculatorio con lo cual el paciente se presenta con una aneyaculación.

Consideraciones sobre la descendencia

La mayoría de los datos sobre el efecto mutagénico de los agentes quimioterápicos ha sido derivado de estudios animales. En humanos, hay menos información sobre el efecto de drogas individuales, ya que la mayoría de los trabajos muestran el efecto sobre la exposición a múltiples dosis que es lo habitual en los tratamientos oncológicos. Los datos indican que la quimioterapia y la radioterapia son mutagénicas en las células germinales tanto masculinas como femeninas en distintos estados de maduración. Sin embargo el monitoreo de niños nacidos de individuos tratados mostró que el incremento observado en mutaciones de las células germinales no se ha trasladado en un incremento en anomalías fetales. La incidencia de anomalías cromosómicas fetales o congénitas se mantiene igual a la de la población general independientemente de si el padre tratado fue el varón o la mujer.^{5 6}

Basados en el análisis de miles de niños nacidos de hombres o mujeres con antecedentes de tumores tratados se puede concluir que no existen datos que muestren un incremento en la tasa de malformaciones⁷, alteraciones genéticas⁸ o en la manifestación de tumores en los niños⁹. Sin embargo el tiempo demostrará si no existe un incremento de tumores en la descendencia alejada pensando en la posibilidad de que los niños transporten genes que puedan manifestarse en generaciones subsiguientes.

Alternativas terapéuticas luego del daño gonadal

Como vimos en el inicio existe una importante relación entre tratamientos efectuados para la cura del cáncer, pero son pocos los pacientes que consultan¹. Posiblemente esto se deba a miedos, factores sociales, económicos o desconocimiento de alternativas. Lo cierto es que actualmente existe un importante desarrollo de las técnicas de reproducción asistida que abren una expectativa real a los pacientes con alteraciones en su función reproductiva. En especial la técnica de inyección espermática intracitoplasmática (ICSI) que consiste en la introducción de un único espermatozoide en el citoplasma de un ovocito. Para efectuar este procedimiento el número de espermatozoides necesarios es mínimo, observándose tasas de fertilización y de embarazo similar a cuando se utilizan espermatozoides de hombres normales¹⁰. Asimismo en los casos de azoospermia secretora (falta de espermatozoides en el eyaculado por no producción testicular) hoy se conoce que en aproximadamente el 50% de los casos es posible encontrar focos de espermatogénesis en el testículo y que si bien no es posible conocer donde se ubican estos focos, es posible recuperar espermatozoides realizando pequeñas múltiples tomas de parénquima testicular y analizando este material en el laboratorio de fertilización in vitro por un profesional entrenado en la búsqueda¹¹. Estos espermatozoides testiculares pueden ser utilizados para una ICSI, teniendo la misma capacidad fecundante y de embarazo que los espermatozoides eyaculados¹². Esta visto que en los pacientes que recibieron quimio o radioterapia y que son azoospermicos es posible encontrar focos de espermatogénesis en sus testículos¹³.

En aquellos hombres en quienes no se encuentren espermatozoides en su eyaculado o en sus testículos es posible optar por la inseminación utilizando semen de banco¹⁴.

Alternativas preventivas

Con el fin de preservar la fertilidad previo al tratamiento oncológico han surgido distintas alternativas que iremos enunciando. La posibilidad de implementación dependerá principalmente de que el médico tratante

conozca estas posibilidades y motive al paciente que esta concentrado en efectuar el tratamiento oncológico a efectuar en forma conjunta una prevención al deterioro de su fertilidad.

Uso de esquemas terapéuticos de baja toxicidad

Es conocido que el daño gonadal dependerá mucho del tipo de tratamiento, las drogas, esquemas y dosis utilizadas. El concepto es tratar de utilizar el esquema que menos daño ocasione sin disminuir la efectividad del tratamiento oncológico. Ha sido publicado el uso de regimenes quimioterapéuticos alternativos con disminución del daño gonadal y excelente eficacia terapéutica¹⁵. Así también es sumamente beneficioso la limitación en el número de ciclos administrados al mínimo necesario para lograr la remisión terapéutica. Las drogas han sido clasificadas según su grado de repercusión sobre las gónadas (ver tabla 1)¹⁶

En modelos animales la administración de antioxidantes como N acetilcisteína y ascobato antes de la administración de procarbazona ha sido efectivo para preservar la fertilidad¹⁷. Sin embargo no se han publicado trabajos similares en humanos.

Protección ante la radioterapia

El campo de radiación puede ser modificado en muchos casos para disminuir el efecto no deseado sobre las gónadas. En el hombre se debe buscar estar por debajo de los 100cGy que produce sobre el testículo un daño irreparable. Para esto es válido en el hombre utilizar placas de protección sobre las gónadas.

Tratamientos quirúrgicos conservadores

Existen cirugías oncológicas sobre el retroperitoneo que pueden comprometer las cadenas simpáticas que intervienen en la eyaculación con la consecuente aneyaculación o retroeyaculación. Este tipo de cirugías (linfadenectomía retroperitoneal) es utilizada principalmente en la estadificación y tratamiento de los tumores testiculares no seminomatosos. La técnica de linfadenectomía utilizada varios años

atrás producía aneyaculación en el 100% de los pacientes¹⁸. El conocimiento detallado del drenaje linfático y de las cadenas simpáticas condujo al desarrollo de técnicas quirúrgicas más conservadoras con igual efectividad oncológica. Al utilizar estas técnicas modificadas de linfadenectomía se respetan las cadenas simpáticas y la eyaculación es mantenida en más del 75% de los hombres¹⁹.

Protección farmacológica de la gónadas

La creencia que los niños prepuberales tienen una tasa menor de daño inducido por la quimioterapia²⁰ condujo a pensar que la supresión de la función gonadal en el adulto podría proveer un grado de protección frente a la toxicidad de la terapia. Ward y col demostraron un aumento en la recuperación de la espermatogénesis en ratas tratadas con procarbazona a las cuales se le administró dos semanas antes y durante la quimioterapia el análogo (GnRHa) Zoladex²¹. Se ha demostrado similar efecto protector del tratamiento hormonal siguiendo el uso de testosterona²², testosterona y estradiol²³, GnRH y testosterona²⁴ y GnRH y el antiandrógeno flutamida²⁵.

En humanos no han sido exitosos los intentos por reproducir el efecto protector visto en animales. Varios grupos utilizaron análogos de GnRH con y sin testosterona para suprimir la función testicular durante la quimioterapia^{26 27}. Ninguno de los estudios demostró algún efecto protector en términos de mantenimiento de la espermatogénesis o incremento de la tasa de recuperación. Sin embargo, ninguno de los estudios incluye la supresión de la terapia gonadal supresiva durante un período de tiempo significativo posterior a la finalización de la quimio o radioterapia. Asimismo tampoco es claro cual es el tiempo necesario de supresión previo al inicio del tratamiento para poder tener un efecto beneficioso.

Tabla 1

Agente	Efecto sobre el testículo	Recuperabilidad	Recuperación
Metoclopramida	Severo	Pobre	Más de 2 años
Ciclofosfamida	Severo	Pobre	1-5 años
Clorambucil	Severo	Pobre	3-5 años
Metotrexate	Mínimo	Buena	6-12 meses
6-Mercaptopurina	Moderado	Buena	6-12 meses
Tioguanina	Moderado	Buena	6-12 meses
Vincristina	Moderado	Buena	6-12 meses
Prednisona	Moderado	Buena	6 meses
Andrógenos	Moderado	Buena	6-12 meses
Estrógenos	Moderado	Buena	6-12 meses
Doxorrubicina	Moderado	Buena	1 año
Procarbazona	Severo	Pobre	Más de 2-5 años
Cisplatino	Moderado	Buena	1-2 años
Mostaza nitrogenada, vincristina, procarbazona, prednisolona	Severo	Muy pobre	Más 2-5 años
Ciclofosfamida, vincristina, procarbazona, prednisolona	Moderado	Moderada	3 años
Doxorrubicina, bleomicina, vinblastina, dacarbazona	Moderado	Moderada	1-4 años
Cisplatino, etoposido, bleomicina	Moderado	Buena	1-2 años
Vinblastina, bleomicina, cisplatino	Moderado	Buena	1-2 años

Criopreservación de gametas

La criopreservación de semen es una técnica desarrollada hace muchos años utilizada tanto en el campo de la veterinaria como de la medicina. La posibilidad de almacenar semen en termos de nitrógeno líquido a -196° debe ser ofrecida a todos los hombres que hagan un tratamiento con posible efecto sobre las gónadas²⁸. La mejoría en las técnicas de almacenamiento de semen y el avance en las técnicas de reproducción asistida como es la ICSI (inyección espermática intracitoplasmática) ha incrementado las chances de éxito de embarazo con el uso de semen criopreservado^{29 30}.

Teniendo en cuenta estos elementos es necesario modificar algunos conceptos sobre el tipo de muestras a guardar. Anteriormente se requería tener buenas muestras de semen para poder criopreservar ya que con el congelado y descongelado hay una pérdida de material y las técnicas de reproducción asistida que existían requerían un alto número de espermatozoides. Actualmente con la ICSI el concepto es criopreservar todas las muestras independientemente de que la calidad sea muy pobre, ya que con las técnicas actuales el requisito de espermatozoides es ínfimo. Asimismo se trata de subdividir la muestra en varias fracciones como para tener una mayor cantidad de muestras almacenadas.

Criopreservación de tejido testicular

La criopreservación de tejido testicular puede ser de suma importancia en niños prepuberales en quienes aun no producen espermatozoides, pero también puede ser útil en adolescentes y adultos que quieran lograr una producción espermática y de esta manera evitar la necesidad de una reproducción asistida en el futuro. De esta manera será importante lograr buenos protocolos de criopreservación de células germinales madres (espermatogonias).

Existe mucha experiencia en la criopreservación de espermatozoides y moderada en criopreservación de tejido testicular de hombres infértiles en quienes se efectuará una ICSI con espermatozoides testiculares. Es común el uso de glicerol como crioprotector obteniendo buena sobrevivencia espermática, pero cuando uno quiere criopreservar células más grandes (espermatogonias, espermatoцитos, células de Sertoli y Leydig) posiblemente el uso de otro crioprotector de mejores resultados. Posiblemente el uso de propanediol-sucrosa como crioprotector en un medio conteniendo suero humano sea una mejor opción³¹.

Una de las alternativas posterior a la criopreservación es el reimplante de esas células en el testículo donante. Los trabajos pioneros de trasplante de células germinales fueron exitosos en lograr el inicio de la espermatogénesis en ratones infértiles al transplantarle células testiculares donadas^{32 33}. La iniciación de la espermatogénesis fue exitosa también al transplantar células testiculares de rata en el tubo seminífero de un ratón³⁴.

También se logró la reinyección de células testiculares no criopreservadas en rata, bovinos, monos y humanos, usando la inyección de la rete testis bajo control ecográfico³⁵.

En Manchester, se criopreservó tejido testicular de niños con linfomas y en cinco de ellos se reinyectó la suspensión de células en sus testículos, esperándose los resultados de estos trabajos³⁶.

El riesgo posible de reimplantar células malignas junto a la suspensión de células criopreservadas es una eventualidad a ser considerada.

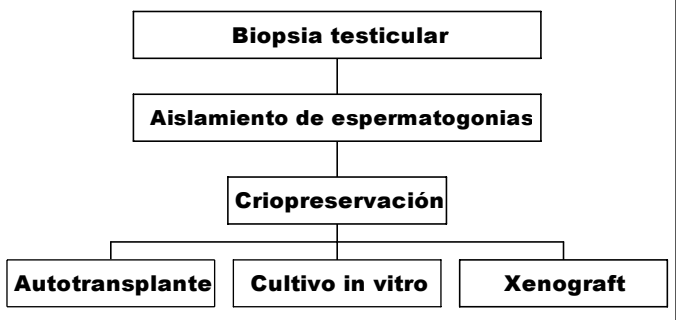
Una alternativa es el trasplante en un animal. El trasplante xenogénico de células testiculares criopreservadas de rata y hamster al testículo de ratón resultó en la restauración de la espermatogénesis³⁷. En teoría la suspensión de células humanas testiculares pueden ser inyectadas en ratones inmunodeficientes y los espermatozoides resultantes utilizarlos en un procedimiento de ICSI.

Otra alternativa es el uso de las células germinales madres para realizar la espermatogénesis in vitro. Sin embargo, en el presente solo es posible la maduración de los últimos estados de la espermatogénesis³⁸. Por lo tanto queda como un área de investigación a futuro.

Antes de considerar al trasplante de espermatogonias como una técnica de preservación de la fertilidad se deberá optimizar algunos aspectos técnicos como puede ser la dificultad en aislar las células germinales, el bajo número de espermatogonias en los niños, la técnica de criopreservación, el riesgo de contaminación con células tumorales y la posibilidad de exposición de los humanos a enfermedades animales en el caso de los xenotransplantes³⁹.

Asimismo será necesario aclarar aspectos éticos y legales antes de la planificación del uso de estas técnicas.⁴⁰

Trasplante de células germinales masculinas



¿Qué hacer hoy?

Si bien existen muchas alternativas, no todas son viables con la eficacia que lo deseáramos y muchas están en el campo experimental, por lo que deberían estar restringidos a centros especializados con un programa de investigación y antes de su implementación en el área clínica debería ser aprobado por el Comité de Ética institucional y los pacientes tendrían que conocer el carácter experimental de los mismos.

A modo de conclusión se podría proponer:

Hombres adultos o púberes:

- Criopreservación espermática
- Medidas de preservación gonadal (esquemas de quimio, protección gonadal en la radioterapia, cirugías conservadoras)

Niños:

- Medidas de preservación gonadal
- ¿Criopreservación de tejido testicular?

BIBLIOGRAFIA

- 1 Schover LR, Rybicki LA, Martin BA, Bringelsen KA: Having children after cancer. A pilot survey of survivors' attitudes and experiences. *Cancer* 86: 697, 1999
- 2 Fairley KF, Barrie JU, Johnson W: Sterility and testicular atrophy related to cyclophosphamide therapy. *Lancet* 1: 568, 1972
- 3 Damewood MD, Groshow LB: Prospects for fertility after chemotherapy or radiation for neoplastic disease. *Fertil Steril* 45:443, 1986
- 4 Papadakis V, Vlachopapadopoulou E, Van Syckle et al: Gonadal function following therapy for childhood Hodgkin's disease. *Med Pediatr Oncol* 32: 366, 1999
- 5 Holmes GF, Holmes FF: Pregnancy outcome of patients treated for Hodgkin's disease. *Cancer* 41: 1317, 1978
- 6 Sanders JE, Hawley J, Levy W et al: Pregnancy following high dose cyclophosphamide with or without high, dose busulfan or total body irradiation and bone marrow transplant. *Blood* 87: 3045, 1996
- 7 Green DM, Zevon MA, Lowrie G, et al: Congenital anomalies in children of patients who received chemotherapy for cancer in childhood and adolescence. *N Engl J Med* 325:141, 1991
- 8 Byrne J, Ramussen SA, Steinhorn SA, et al: Genetic disease in offspring of long term survivors of childhood and adolescent cancer. *Am J Hum Genet* 62:45, 1998
- 9 Sankila R, Olsen JH, Anderson H et al: Risk of cancer among offspring of childhood cancer survivors. *N Engl J Med* 338:1339, 1998
- 10 Van Steirteghem AC, Nagy Z, Joris H et al: High fertilization and implantation rates after ICSI. *Hum Reprod* 8: 1061, 1993
- 11 Silber S: Microsurgical TESE and the distribution of spermatogenesis in non-obstructive azoospermia. *Hum Reprod* 15:2278, 2000
- 12 Silber S, Van Steirteghem AC, Liu J et al: High fertilization and pregnancy rates after ICSI with spermatozoa obtained from testicle biopsy. *Hum Reprod* 10:148, 1995
- 13 Anniballo R, Ubaldi F, Cobellis L et al: Criteria predicting the absence of spermatozoa in the Sertoli cell-only syndrome can be used to improve success rates of sperm retrieval. *Hum Reprod* 15: 2269, 2000
- 14 LeLannou D, Lansac J: Artificial procreation with frozen donor semen: Experience of the French Federation CECOS. *Hum Reprod* 4:757, 1989
- 15 da Cunha MF, Meistrich ML, Fuller LM et al: Recovery of spermatogenesis after treatment for Hodgkin's disease: limiting dose of MOPP chemotherapy. *J Clin Oncol* 2:571, 1984
- 16 Costabile RA: The effects of cancer and cancer therapy on male reproductive function. *J Urol* 149:1327, 1993
- 17 Horstman MG, Meadows GG, Yost GS: Separate mechanisms for procarbazine spermatotoxicity and anticancer activity. *Cancer Res* 47:1547, 1987
- 18 Leiter E, Brendler H: Loss of ejaculation following bilateral retroperitoneal lymphadenectomy. *J Urol* 98:375, 1967
- 19 Lange P, Narayan P, Vogelzang N et al: Return of fertility after treatment for nonseminomatous testicular cancer: changing concepts. *J Urol* 129:1131, 1983
- 20 Rivkees SA, Crawford JD: The relation of gonadal activity and chemotherapy-induced gonadal damage. *JAMA* 259:2123, 1988
- 21 Ward JA, Robinson J, Furr BJ et al: Protection of spermatogenesis in rats from the cytotoxic procarbazine by the depot formulation of Zoladex, a gonadotropin-releasing hormone agonist. *Cancer Res* 50:568, 1990
- 22 Delic JI, Bush C, Peckham MJ: Protection from procarbazine-induced damage of spermatogenesis in the rat by androgen. *Cancer Res* 46:1909, 1986
- 23 Kurdoglu B, Wilson G, Parchuri N et al: Protection from radiation-induced damage to spermatogenesis by hormone treatment. *Radiat Res* 139:97, 1994
- 24 Pogach LM, Lee Y, Gould S et al: Partial prevention of procarbazine induced germinal cell aplasia in rats by sequential GnRH antagonist and testosterone administration. *Cancer Res* 48:4354, 1988
- 25 Meistrich ML, Parchuri N, Wilson G et al: Hormonal protection from cyclophosphamide-induced inactivation of rat stem spermatogonia. *J Androl* 16:334, 1995
- 26 Johnson DH, Linde R, Hainsworth JD et al: Effect of a luteinizing hormone releasing hormone agonist given during combination chemotherapy on posttherapy fertility in male patients with lymphoma: Preliminary observations. *Blood* 65:832, 1985
- 27 Kreuser ED, Hetzel WD, Hautmann R, Pfeiffer EF: Reproductive toxicity with and without LHRHA administration during adjuvant chemotherapy in patients with germ cell tumors. *Horm Metab Res* 22:494, 1990
- 28 Lass A, Akagbosu F, Brinsden P: Sperm banking and assisted reproduction treatment for couples following cancer treatment of the male partner. *Hum Reprod Upd* 7: 370, 2001
- 29 Sanger WG, Olshon JH, Sherman JK: Semen cryobanking for men with cancer-criteria change. *Fertil Steril* 58:1024, 1992
- 30 Chen S, Ho H, Chen H et al: Pregnancy achieved by intracytoplasmic sperm injection using cryopreserved semen from a man with testicular cancer. *Hum Reprod* 11:2645, 1996
- 31 Howatta O: Cryopreservation of testicular tissue in young cancer patients. *Hum Reprod Upd* 7:378, 2001
- 32 Brinster RL, Avarbock MR: Germline transmission of donor haplotype following spermatogonial transplantation. *Proc Natl Acad Sci USA* 91:11304, 1994
- 33 Brinster RL, Zimmermann JW: Spermatogonial stem cell transplantation, cryopreservation and culture. *Semin Cell Dev Biol* 9: 401, 1994
- 34 Clouthier DE, Avarbock MR, Maika SD: Rat spermatogenesis in mouse testis. *Nature* 381:418, 1996
- 35 Schlatt S, Rosiepen G, Wienbauer GF et al: Germ cell transfer into rat, bovine, monkey and human testes. *Hum Reprod* 14:144, 1999
- 36 Radford JA, Shalet SM, Lieberman BA: Fertility after treatment for cancer. *Br Med J* 319:935, 1999
- 37 Ogawa T, Kobriniski L, Avarbock MR, Brinster RL: Transplantation of male germ cell line stem cells restores fertility in infertile mice. *Nature Med* 6:29, 2000
- 38 Tesarik J, Mendoza C, Greco E: In vitro maturation of immature human male germ cells. *Mol Cell Endocrinol* 166:45, 2000
- 39 Aslam I, Fishel S, Moore H et al: Fertility preservation of boys undergoing anti-cancer therapy: a review of the existing situation and prospects for the future. *Hum Reprod* 15:2154, 2000
- 40 Bahadur G, Ralph D: Gonadal tissue cryopreservation in boys with paediatric cancers. *Hum Reprod* 14:11, 1999

Preguntas de Evaluación

El siguiente cuestionario de preguntas corresponde al Módulo 1: ANDROLOGIA.

Deberá registrar en él las respuestas elegidas y remitir la hoja por correo o fax al Comité de Educación Médica Continua, Sociedad Argentina de Urología, Pasaje de la Cárcova 3526, (1172) Buenos Aires. Tel./fax: 4963-8521/4336/4337.

El requisito para aprobar el módulo consistirá en contestar correctamente por lo menos el 75% del total de las preguntas del módulo, para ello tendrá un máximo de 90 días a partir del momento en que recibió el fascículo. Antes de finalizar el corriente año lectivo se publicarán las respuestas correctas, de esta manera el médico podrá realizar su autoevaluación y comprobará los resultados de su aprendizaje.

Cualquier consulta y/o aclaración en relación con las preguntas, dirigirse a la dirección indicada previamente.

Se ruega solicitar en Secretaría el N° de inscripción e incorporarlo con sus datos personales en este cuestionario.

Importante: A fin de controlar la recepción de los cuestionarios se ha incorporado a la página web correspondiente al Comité de Educación Médica Continua, el listado de las respuestas recibidas de cada uno de los inscriptos. Por favor **verifique que se hayan recibido todos los envíos que realizó**. La dirección es la siguiente: <http://www.sau-net.org/comites/educacion>

- 1.- ¿Cuál de los siguientes valores de un espermograma son normales según la OMS (concentración, movilidad grado a, morfología)?
 - a) 10 millones/ml, 25%, 30%
 - b) 20 millones/ml, 50%, 14%
 - c) 20 millones/ml, 25%, 30%
 - d) 10 millones/ml, 25%, 14%
- 2.- Marque la frase **incorrecta**
 - a) Los gérmenes más frecuentemente encontrados en el semen en hombres infértiles son el micoplasma y la clamidia
 - b) Los anticuerpos antiespermáticos importantes para la fertilidad son aquellos adheridos a la superficie espermática
 - c) En los hombres con azoospermia u oligozoospermia severa se debe solicitar estudio genético
 - d) Todo paciente con azoospermia debe realizarse una biopsia testicular
- 3.- Respecto a la inseminación intrauterina (marque la respuesta **incorrecta**)
 - a) Los espermatozoides deben ser separados del plasma seminal y preparados en el laboratorio
 - b) La mujer debe tener por lo menos una trompa permeable
 - c) La tasa de embarazo es de aproximadamente 10% por intento
 - d) Se puede indicar en factores masculinos muy severos
- 4.- En un paciente con azoospermia, volumen eyaculatorio de 0,5 cc, fructosa baja y conductos deferentes palpables, en que piensa
 - a) Agenesia parcial de la vía espermática
 - b) Azoospermia obstructiva epidimaria distal
 - c) Obstrucción de conductos eyaculadores
 - d) Obstrucción de los deferentes
- 5.- ¿Cuál de estas **no** es una característica de la azoospermia no obstructiva?
 - a) Volumen testicular disminuído
 - b) FSH sérica elevada
 - c) Fructosa baja
 - d) Volumen eyaculatorio normal

Apellido y Nombre:..... N° inscripto:

Dirección: Código:

Ciudad: Provincia:.....

Tel. ó fax:..... E-mail: