

DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LA INFERTILIDAD MASCULINA: GUIA DE AUA/ASRM

Translation courtesy of Sociedad Colombiana de Urología (SCU)

Propósito

La imposibilidad de concebir después de un período de 12 meses de intentar la concepción se debe en parte o en su totalidad al hombre en cerca de la mitad de todas las parejas infértiles. Aunque muchas parejas pueden lograr un embarazo mediante tecnologías de reproducción asistida (TRA), valorar al hombre es importante a fin de orientar la terapia de la manera más apropiada. Algunas condiciones relacionadas con el factor masculino son susceptibles de manejo con tratamiento médico o quirúrgico, mientras que otras se pueden manejar solamente con donación de espermatozoides o adopción. Algunas condiciones pueden amenazar la vida, mientras que otras tienen implicaciones genéticas y de salud para el paciente y la posible progenie. Sin una valoración masculina es imposible diseñar adecuadamente el manejo del paciente y la pareja.

El propósito de esta guía es describir la valoración y el manejo apropiados del hombre en la pareja infértil. Las recomendaciones se basan en una anamnesis y un examen físico apropiados (Apéndice I), y también en los exámenes de diagnóstico, cuando están indicados. Se abarcan las terapias médicas y quirúrgicas, y el uso de inseminación intrauterina (IIU)/fertilización in vitro (FIV)/inyección intracitoplasmática de espermatozoides (ICSI) a fin de permitir el manejo óptimo de los pacientes. Las recomendaciones se basan en un proceso estricto de evaluación de la literatura publicada, tal como se describe en la sección de Metodología. Este proceso se basa en el método de la pregunta PICO (Problema/Paciente/Población, Intervención/Indicador, Comparación y Desenlace), tal como se describe en la sección de Metodología. En esta guía, el término “masculino” u “hombre” se utiliza para hacer referencia a hombres biológicos o genéticos.

Metodología

El grupo del Centro de Práctica Basada en la Evidencia del Instituto de Investigación para la Atención Emergente (ECRI) realizó una búsqueda en PubMed®, Embase®, y Medline desde enero de 2000 hasta mayo de 2019. Un bibliotecólogo médico experimentado desarrolló una estrategia de búsqueda individual para cada pregunta clave mediante términos de títulos de temas médicos y palabras clave apropiadas para el marco PICO de cada pregunta. En los casos en que había suficiente evidencia, al cuerpo de evidencia se le asignó una calificación para solidez de A (alta), B (moderada), o C (baja) para sustentar las recomendaciones Fuertes, Moderadas o Condicionales. En los casos de falta de evidencia suficiente se suministra información adicional en forma de Principios Clínicos y Opiniones de Expertos.

Enunciados de las guías

Valoración

1. Para la valoración inicial de infertilidad, tanto el hombre como la mujer se deben someter a una valoración concurrente. (Opinión de expertos). (Opinión de expertos)
2. La valoración inicial para fertilidad masculina debe incluir una historia reproductiva. (Principio clínico) La valoración masculina inicial también debe incluir uno o más análisis de semen (AS). (Recomendación fuerte; Nivel de evidencia: Grado B)
3. Los hombres con uno o más parámetros seminales anormales o presunta infertilidad masculina deberían ser evaluados por alguien experto en reproducción masculina que realice una historia clínica completa y examen físico además de otras pruebas específicas cuando estén indicadas. (Opinión de expertos)
4. En los casos de parejas con ciclos fallidos de TRA o pérdidas recurrentes del embarazo (PRE) (dos o más pérdidas) se debe considerar la valoración del hombre. (Opinión de expertos)

Factores de estilo de vida y relaciones entre la infertilidad y la salud general

5. Los clínicos deberían asesorar a los hombres infértiles o con parámetros seminales anormales respecto de los riesgos de salud asociados con la producción anormal de espermatozoides. (Recomendación moderada; Nivel de evidencia: Grado B)
6. Los hombres infértiles con causas específicas e identificables de infertilidad masculina deberían ser informados sobre las condiciones de salud asociadas que sean pertinentes. (Recomendación moderada; Nivel de evidencia: Grado B)
7. Los clínicos deberían aconsejar a parejas con edad paterna avanzada (≥ 40) sobre el mayor riesgo de desenlaces adversos de salud para su progenie. (Opinión de expertos)
8. Los clínicos podrán hablar de factores de riesgo (p.ej., estilo de vida, uso de medicamentos, exposiciones ambientales) asociados con la fertilidad masculina, y los pacientes deberían recibir información acerca del hecho de que los datos actuales sobre la mayoría de los factores de riesgo son limitados. (Recomendación condicional; Nivel de evidencia: Grado C)

Diagnóstico/Estudios/Evaluación

9. Los resultados del AS se deberían utilizar para orientar el manejo del paciente. En general, los resultados tienen el mayor peso clínico cuando existe una multiplicidad de alteraciones. (Opinión de Expertos)

10. Los clínicos deberían solicitar estudios hormonales, entre ellos hormona folículo estimulante (FSH) y testosterona para los hombres infértiles con alteración de la libido, disfunción eréctil, oligozoospermia o azoospermia, atrofia testicular o evidencia de alteraciones hormonales al examen físico. (Opinión de expertos)
11. En los casos de azoospermia se debería hacer inicialmente un estudio de volumen seminal, examen físico y niveles de FSH a fin de diferenciar una obstrucción del tracto seminal de una alteración de la producción de espermatozoides. (Opinión de expertos)
12. Se debería recomendar un cariotipo y un análisis de microdeleción en el cromosoma Y para los hombres con infertilidad primaria y azoospermia u oligozoospermia severa (<5 millones de espermatozoides/mL) con FSH elevada o atrofia testicular o presunto diagnóstico de alteración de la producción espermática como causa de la azoospermia. (Opinión de expertos)
13. Los clínicos deberían recomendar pruebas de portador de mutación del gen Regulador de Conductancia Transmembrana en Fibrosis Quística (*CFTR*) (incluido el estudio del alelo 5T) en hombres con agenesia de los conductos deferentes o azoospermia obstructiva idiopática. (Opinión de expertos)
14. En los casos de hombres con mutación del gen *CFTR* se debería recomendar el estudio genético de la pareja femenina. (Opinión de expertos)
15. No se recomienda el análisis de fragmentación del ADN espermático como parte de la evaluación inicial de la pareja infértil. (Recomendación moderada; Nivel de evidencia: Grado C)
16. En los casos de aumento de las células redondas en el AS (>1 millón/mL) se deberían hacer estudios adicionales para diferenciar los leucocitos (piospermia) de las células germinales. (Opinión de expertos)
17. Los pacientes con piospermia se deberían evaluar para la presencia de infección. (Principio clínico)
18. No se deberían realizar pruebas de anticuerpos antiespermáticos (ASA) como parte de la evaluación inicial de la infertilidad masculina. (Opinión de expertos)
19. Para las parejas con pérdida recurrente del embarazo, se deberían realizar pruebas de cariotipo (Opinión de expertos) y de fragmentación del ADN espermático en el hombre. (Recomendación moderada; Nivel de evidencia: Grado C)
20. No se debería realizar biopsia testicular diagnóstica de rutina para diferenciar entre azoospermia obstructiva y azoospermia no obstructiva. (Opinión de expertos)

Imágenes

21. No se debería realizar ultrasonido escrotal de rutina durante la evaluación inicial del hombre infértil. (Opinión de expertos)
22. No se debería realizar ecografía transrectal (USTR) como parte de la evaluación inicial. Los clínicos deberían recomendar USTR en los casos de AS sugestivo de obstrucción de los conductos eyaculadores (es decir, acidez, azoospermia, volumen seminal <1.5mL, con T sérica normal, conductos deferentes palpables). (Opinión de expertos)
23. Los clínicos no deberían solicitar imágenes rutinariamente por la sola presencia de un varicocele derecho aislado de tamaño pequeño o moderado. (Opinión de expertos)
24. Los clínicos deberían recomendar ecografía renal para los pacientes con agenesia de los conductos deferentes a fin de evaluar la existencia de anomalías renales. (Opinión de expertos)

Tratamiento

Reparación de varicocele/Varicocelectomía

25. Se debería considerar la varicocelectomía quirúrgica en casos de varicoceles palpables, infertilidad y parámetros espermáticos anormales en hombres que tratan de concebir, salvo en los casos de hombres azoospermicos. (Recomendación moderada; Nivel de evidencia: Grado B)
26. Los clínicos no deberían recomendar varicocelectomía en los casos de varicoceles no palpables identificados solamente en imágenes. (Recomendación fuerte; Nivel de evidencia: Grado C)
27. En los casos de hombres con varicocele y azoospermia no obstructiva se le debe informar a la pareja sobre la falta de evidencia definitiva que sustente la necesidad de reparar el varicocele antes de TRA. (Opinión de expertos)

Obtención de espermatozoides

28. En los casos de azoospermia no obstructiva que se someten a obtención de espermatozoides se debería realizar microdissección quirúrgica testicular para la extracción (m-TESE). (Recomendación moderada; Nivel de evidencia: Grado C)
29. En los casos de extracción quirúrgica de los espermatozoides se podrán utilizar espermatozoides frescos o criopreservados para ICSI. (Recomendación moderada; Nivel de evidencia: Grado C)

30. En los casos de azoospermia debida a obstrucción en los que se realiza extracción quirúrgica, los espermatozoides podrán extraerse de los testículos o del epidídimo. (Recomendación moderada; Nivel de evidencia: Grado C)
31. En los casos de aspermia se podrá realizar extracción quirúrgica de espermatozoides o eyaculación inducida (simpaticomiméticos, estimulación vibratoria o electroeyaculación) dependiendo de la condición del paciente y la experiencia del clínico. (Opinión de expertos)
32. La infertilidad asociada con eyaculación retrógrada (ER) se puede tratar con simpaticomiméticos y alcalinización de la orina con o sin sondeo uretral, eyaculación inducida o extracción quirúrgica de espermatozoides. (Opinión de expertos)

Azoospermia obstructiva, incluida la infertilidad post-vasectomía

33. A las parejas que desean concebir después de una vasectomía se les debe informar de la posibilidad viable de reconstrucción quirúrgica, extracción quirúrgica de los espermatozoides o la reconstrucción con extracción simultánea de los espermatozoides para criopreservación. (Recomendación moderada; Nivel de evidencia: Grado C)
34. Los clínicos deberían asesorar a los hombres con azoospermia por obstrucción de los conductos deferentes o del epidídimo en el sentido de que la reconstrucción microquirúrgica puede lograr con éxito que vuelva a haber presencia de espermatozoides en el eyaculado. (Opinión de expertos)
35. Para los hombres infértiles con azoospermia y obstrucción de los conductos eyaculadores, los clínicos podrían considerar resección transuretral de los conductos eyaculadores (TURED por su sigla en inglés) o extracción quirúrgica de los espermatozoides. (Opinión de expertos)

Intervenciones médicas y nutracéuticas para la fertilidad

36. La infertilidad masculina se puede manejar mediante TRA. (Opinión de expertos)
37. El clínico podrá aconsejar a una pareja infértil con bajo recuento total de espermatozoides en AS repetidos sobre el hecho de que las tasas de éxito de la IIU podrán ser reducidas, y sobre la posibilidad de considerar el tratamiento con TRA (FIV/ICSI). (Opinión de expertos)
38. El paciente que presenta hipogonadismo hipogonadotrópico (HH) se debería evaluar para determinar la etiología de la alteración y ofrecer tratamiento de acuerdo con el diagnóstico. (Principio clínico)

39. Los clínicos podrán usar inhibidores de aromatasa, hCG, moduladores selectivos del receptor androgénico (SERM) o una combinación de los mismos para hombres infértiles con niveles bajos de testosterona sérica. (Recomendación condicional; Nivel de evidencia: Grado C)
40. En los casos de hombres interesados en fertilidad en el presente o en el futuro no se debería formular testosterona en monoterapia. (Principio clínico)
41. El hombre infértil con hiperprolactinemia se debería valorar para determinar la etiología y realizar el tratamiento de conformidad. (Opinión de expertos)
42. Los clínicos deberían informar al hombre con infertilidad idiopática que el uso de moduladores selectivos del receptor androgénico (SERM) tiene beneficios limitados en comparación con los resultados de las TRA. (Opinión de expertos)
43. Los clínicos deberían informar a los pacientes que los beneficios de los suplementos (p.ej., antioxidantes, vitaminas) son de utilidad clínica cuestionable en lo que se refiere a tratar la infertilidad masculina. Los datos existentes son inadecuados para generar recomendaciones sobre agentes específicos para este propósito. (Recomendación condicional; Nivel de evidencia: Grado B)
44. En los casos de infertilidad idiopática, el clínico puede considerar tratamiento con un análogo de FSH a fin de mejorar la concentración de espermatozoides, la tasa de embarazos y la tasa de nacimientos vivos. (Recomendación condicional; Nivel de evidencia: Grado B)
45. A los pacientes con Azoospermia no obstructiva se les debe informar sobre la limitación de los datos que sustentan la manipulación farmacológica con SERM, inseminación artificial (IA) y gonadotropinas antes de la intervención quirúrgica. (Recomendación condicional; Nivel de evidencia: Grado C)

Terapias gonadotóxicas y preservación de la fertilidad

46. Los clínicos deberían hablar con los pacientes de los efectos que las terapias gonadotóxicas y otros tratamientos para el cáncer tienen sobre la producción de espermatozoides, antes de iniciar la terapia. (Recomendación moderada; Nivel de evidencia: Grado C)
47. Los clínicos deberían informar a los pacientes sometidos a quimioterapia o radioterapia que deben evitar el embarazo por lo menos durante 12 meses después de terminar el tratamiento. (Opinión de expertos)

48. Los clínicos deberían instar a los hombres a almacenar espermatozoides en banco, preferiblemente varias muestras siempre que sea posible, antes de iniciar terapia gonadotóxica u otro tratamiento para el cáncer que pudiera afectar la fertilidad masculina. (Opinión de expertos)
49. Los clínicos deberían pensar en informar a los pacientes que el AS después de las terapias gonadotóxicas se debe realizar al menos 12 meses (y preferiblemente 24) después de terminado el tratamiento. (Recomendación condicional; Nivel de evidencia: Grado C)
50. Los clínicos deberían informar a los pacientes sometidos a vaciamiento ganglionar retroperitoneal (VGRP) sobre el riesgo de aspermia. (Principio clínico)
51. Los clínicos deberían obtener un parcial de orina post orgásmico de los hombres con aspermia que se hayan sometido a VGRP y estén interesados en su fertilidad. (Principio clínico)
52. Los clínicos deberían informar a los hombres que buscan la paternidad y continúan azoospermicos después de recibir terapias gonadotóxicas acerca de TESE como opción de tratamiento. (Recomendación fuerte; Nivel de evidencia: Grado B)

Introducción

Diagnóstico y tratamiento de la pareja con factor masculino

Hay cerca de un 15% de parejas que no pueden concebir tras un año de relaciones sexuales sin protección. La presencia de un factor masculino explica solamente un 20% de la infertilidad de las parejas y es informativo en otro 30-40%.¹ A pesar de estos estimativos, la verdadera prevalencia de la infertilidad masculina no está claramente definida a causa de muchos factores como son las diversas definiciones de infertilidad, las diferencias en cuanto a las fuentes de los datos, y las poblaciones estudiadas.² La infertilidad por factor masculino se puede explicar con base en un AS u otros defectos de la función espermática, en la situación de un AS normal acompañado de defectos funcionales. Este documento tiene por objeto orientar la mejor evaluación diagnóstica y el manejo del compañero masculino en una pareja infértil.

La infertilidad masculina puede atribuirse a diversas condiciones, algunas de las cuales son identificables y reversibles, como la obstrucción ductal y el HH. Hay otras patologías identificables y tratables pero no reversibles, como la atrofia testicular secundaria a orquitis viral. En aproximadamente el 30% de los hombres no es posible identificar la etiología de un AS anormal, en cuyo caso esta condición recibe el nombre de infertilidad masculina idiopática.³ Cuando la razón de la infertilidad no es clara con un AS normal y una valoración normal de la pareja se habla de infertilidad inexplicada, la cual se encuentra en cerca del 25% de las parejas.³ En algunos casos, los pacientes con AS normal tienen espermatozoides que no funcionan como se requiere para la fertilidad.

El objetivo de la evaluación masculina es identificar condiciones que puedan afectar el manejo o la salud del paciente o su progenie. Con la identificación y el tratamiento de las condiciones reversibles es posible mejorar la fertilidad masculina y permitir la concepción, bien sea por medio de relaciones sexuales o por medio de técnicas como la IUI o la FIV, cuando esos métodos no serían posibles de otra manera. Hasta los pacientes azoospermicos pueden producir un cierto grado de espermatozoides activos en los testículos y podrían tener producción inducida mediante tratamiento. Identificar las condiciones para las cuales no hay tratamiento les ahorra a las parejas la ansiedad de ensayar terapias ineficaces y les permite considerar otras alternativas como la donación de espermatozoides o la adopción, si es lo apropiado. La infertilidad masculina se asocia con otras comorbilidades, entre ellas aumento de la mortalidad, mientras que la edad paterna avanzada se asocia con algunos desenlaces adversos en la progenie. Además, la infertilidad masculina puede ser, en ocasiones, la manifestación inicial de una patología de base que amenaza la vida.⁴ No identificar patologías como el cáncer testicular o tumores hipofisarios puede tener consecuencias graves, entre ellas la muerte en algunos casos. La detección de ciertas causas genéticas de infertilidad masculina permite informar a las parejas sobre la posibilidad de transmitir anomalías genéticas que pueden afectar la salud de los hijos a fin de que puedan buscar asesoría genética cuando sea lo apropiado. Por tanto, una evaluación masculina apropiada puede ayudar a la pareja a comprender mejor la base y las implicaciones de su infertilidad.

En resumen, los objetivos específicos de la evaluación del hombre infértil son identificar lo siguiente:

- Condiciones que se puedan corregir;
- Condiciones irreversibles que se presten a TRA utilizando los espermatozoides del integrante masculino de la pareja;
- Condiciones irreversibles que no se presten a lo anterior y para las cuales son posibles las opciones de inseminación de donante o la adopción;
- Condiciones de base que sean una amenaza para la salud o la vida o comorbilidades médicas asociadas que requieran atención médica; y
- Anomalías genéticas o factores de la edad o el estilo de vida que puedan afectar la salud del paciente masculino o de la progenie, en particular si se ha de emplear TRA.

Definiciones de infertilidad y éxito del tratamiento

Diversas organizaciones profesionales y de salud a nivel internacional han definido la infertilidad en general y la infertilidad masculina en particular. Puesto que la condición de infertilidad refleja el resultado de los intentos

de la pareja por lograr un embarazo, la definición más común de infertilidad es “una enfermedad del sistema reproductivo definida por la imposibilidad de lograr un embarazo clínico después de 12 meses o más de relaciones sexuales frecuentes sin protección”.⁵ La Organización Mundial de la Salud (OMS), la Asociación Médica Americana (AMA) y la Sociedad Americana para la Medicina Reproductiva categorizan la condición de infertilidad como una patología.⁶ La evaluación para infertilidad también se orienta con base en la edad de la mujer y otros factores como una historia reproductiva masculina anormal (p.ej., antecedentes de criptorquidia, quimioterapia, cirugía pélvica/retroperitoneal u otras condiciones que se han asociado con la infertilidad masculina). La valoración del hombre está indicada cuando esos factores se encuentran presentes. La infertilidad se debe evaluar después de 6 meses de intentar la concepción cuando la mujer de la pareja tiene más de 35 años de edad.

La infertilidad masculina por lo general se diagnostica con base en uno o más factores, entre ellos anormalidad de la calidad del semen o de los parámetros espermáticos funcionales; anomalías anatómicas, endocrinas, genéticas, funcionales o inmunológicas del sistema reproductivo masculino (incluida patología crónica); o condiciones sexuales incompatibles con la capacidad de depositar semen en la vagina. La infertilidad masculina primaria se refiere al hombre que nunca ha iniciado un embarazo clínico y cumple los criterios para ser clasificado como infértil, mientras que la infertilidad secundaria se refiere a una pareja en la cual el hombre no logra iniciar un embarazo clínico aunque en el pasado lo hubiera hecho (con la misma pareja sexual u otra diferente). Algunas condiciones pueden ser más comunes en la infertilidad primaria o secundaria. La evaluación del hombre con infertilidad secundaria debe enfocarse en condiciones o exposiciones que se hayan desarrollado u ocurrido con posterioridad al inicio del embarazo o a los embarazos anteriores.

Es difícil evaluar las pruebas y los tratamientos para el hombre debido a criterios de valoración inconsistentes y a la observación de que muchos de esos criterios de valoración dependen de la compañera femenina y se miden a partir de ella. El criterio de valoración ideal para los ensayos de fertilidad debería ser “nacimiento vivo (definido como cualquier nacimiento de un lactante vivo después de las 20 semanas de gestación) o nacimiento vivo acumulado, definido como el nacimiento vivo por cada mujer durante un período de tiempo definido (o número de ciclos de tratamiento)”. Esta definición se generó a partir de la versión modificada de las Normas Consolidadas de Reporte de Ensayos de Fertilidad, Mejorando el Reporte de Ensayos Clínicos de Tratamientos para la Infertilidad.⁷ Sin embargo, debido a la diversidad de variables de confusión presentes en la mujer, es difícil controlar muchas de las variables importantes y a la vez incluir un número suficiente de sujetos masculinos en un ensayo clínico para que el embarazo o el nacimiento sea una medida viable de desenlace.

A fin de enfrentar este problema, la mayoría de los ensayos clínicos que abordan la fertilidad y la infertilidad masculinas utilizan indicadores subrogados de desenlace, siendo el AS el más común. Sin embargo, la gran variabilidad de los parámetros del AS hace que sea difícil utilizarlo para determinar las intervenciones en reproducción masculina.⁵ Otras métricas de desenlace afectadas por dificultades semejantes son otros tipos de

pruebas espermáticas y los resultados de la TRA, como las tasas de fecundación, implantación y abortos espontáneos. Todos los intentos por medir algún aspecto de la función espermática sirven para reducir el efecto de confusión de un desenlace materno, pero aún así todos tienen sus propias limitaciones.

Epidemiología

La mayoría de las parejas logran un embarazo en los primeros 3 a 6 meses de intentar la concepción, y el 75% de las parejas logran el embarazo después de 6 meses de intentos.⁸⁻¹¹ En general, después de un año de intentar concebir, cerca del 85% de las parejas habrán logrado un embarazo. Después de dos años completos, esta estadística aumenta a más del 90% de las parejas.

La edad de la mujer es el factor más importante a la hora de predecir la probabilidad de concepción para la pareja. La fertilidad disminuye casi en un 50% en las mujeres que se acercan a los 40 años en comparación con las que se encuentran en la tercera década de la vida. En las mujeres de menos de 35 años se considera que hay infertilidad después de 12 meses de intentar concebir. Este tiempo se acorta a 6 meses en las mujeres de más de 35 años.^{12,13}

Entre las causas etiológicas de la infertilidad se cuentan los factores tanto femeninos como masculinos. En el caso de la mujer esos factores son, entre otros, la disfunción ovulatoria, el factor tubárico, la endometriosis y los factores uterinos. En el caso de la mujer, la reserva ovárica es útil para predecir la respuesta a los medicamentos, aunque no es un predictor absoluto de la fertilidad. Hasta en un 50% de las parejas se encuentra un factor masculino como parte de la etiología de la infertilidad.¹⁴ Además, cerca de un 25% de las parejas tendrá infertilidad inexplicada.

La pérdida recurrente del embarazo (PRE) es una enfermedad diferente de la infertilidad y se define como dos o más embarazos fallidos.⁶ La evaluación de la PRE permite identificar la etiología solamente en un 50% de las parejas aproximadamente, puesto que la mayoría de los abortos espontáneos se relacionan con anomalías fetales propiamente. El riesgo de aborto espontáneo después de dos pérdidas es cercano al 25%, dependiendo de la edad de la mujer. Después de tres pérdidas consecutivas, el riesgo aumenta a casi 50%. Entre las causas etiológicas de las pérdidas recurrentes se cuentan las causas genéticas (p.ej., traslocaciones cromosómicas), anomalías anatómicas del útero (p.ej., útero septado, miomas submucosos, adherencias), infecciones, trastornos infecciosos, hematológicos e inmunológicos y problemas endocrinos de la integrante femenina de la pareja (p.ej., tiroides y diabetes), y problemas del factor masculino.¹⁵⁻¹⁷ En general, en el caso del hombre, los problemas etiológicos comunes son anomalías cariotípicas o fragmentación del ADN espermático.

Metodología

Formación del panel y proceso

El Panel de Infertilidad Masculina fue creado en 2017 por American Urological Association Education and Research, Inc. (AUAER) y la Sociedad Americana para la Medicina Reproductiva (ASRM). El Comité de Guías de Práctica (PGC) de la AUA seleccionó a los Presidentes del Panel, quienes a su vez nombraron a los demás miembros con base en conocimiento experto específico en este campo. El Panel quedó compuesto por las especialidades de urología, andrología, endocrinología y ginecología y obstetricia. También participó un paciente representante de RESOLVE, la Asociación Nacional de Infertilidad.

Estrategia de búsqueda

El grupo de trabajo del Centro de Práctica basada en la evidencia del Instituto para la Investigación de la Atención Emergente (ECRI) realizó una búsqueda en PubMed®, Embase® y Medline entre enero de 2000 y mayo de 2019. Un bibliotecólogo médico experimentado desarrolló una estrategia individual para cada una de las preguntas clave utilizando términos de títulos de temas médicos y palabras clave apropiadas para el marco PICO de cada pregunta. Uno de los metodólogos del proyecto evaluó las estrategias de búsqueda. El grupo encargado de revisar la evidencia también evaluó las revisiones sistemáticas pertinentes y las referencias proporcionadas por el Panel a fin de identificar los artículos que se pudieron haber pasado por alto en la búsqueda de las bases de datos.

Selección de los estudios y abstracción de los datos

La selección de los estudios se basó en criterios predeterminados de elegibilidad para las poblaciones de pacientes, las intervenciones, los desenlaces y los diseños de interés. Dos revisores tamizaron independientemente los resúmenes y los textos completos para inclusión. Los conflictos entre los revisores respecto de la elegibilidad de un determinado estudio se resolvieron por consenso.

Los revisores extrajeron información sobre las características de los estudios, los participantes, las intervenciones y los desenlaces. Un revisor completó la abstracción de los datos para cada uno de los estudios incluidos.

Evaluación del riesgo de sesgo de cada uno de los estudios

Un revisor evaluó independientemente el riesgo de sesgo de cada uno de los estudios. Para evaluar el riesgo de sesgo de los estudios controlados aleatorizados (ECA) se utilizó la herramienta de la Colaboración Cochrane.¹⁸ Para los estudios no aleatorizados de intervenciones de tratamiento, los revisores utilizaron los elementos apropiados de la Herramienta de Cochrane para la Evaluación del Riesgo de Sesgo de los Estudios no Aleatorizados de Intervención (ACROBAT-NRSI). Para los estudios de diagnóstico, los revisores utilizaron la herramienta de evaluación de la calidad para estudios de precisión diagnóstica (QUADAS -2).¹⁹ Los estudios de

un solo brazo se evaluaron desde el punto de vista de los aspectos siguientes: diseño prospectivo o retrospectivo, reclutamiento consecutivo/no consecutivo, datos incompletos de desenlaces, reporte selectivo de los desenlaces, y cualquier otra fuente posible de sesgo. Para las revisiones sistemáticas, el riesgo de sesgo se asignó con base en la evaluación de la calidad por parte de los autores de cada uno de los estudios incluidos en la revisión. En los casos en que no se hubiera entregado dicha evaluación, los analistas de ECRI asignaron una calificación para el riesgo de sesgo basada en la descripción de los autores sobre la literatura seleccionada y los diseños de los estudios incluidos. El grupo encargado de revisar la evidencia asignó los grados de solidez de la evidencia de los desenlaces mediante la adaptación de los tres niveles predeterminados por la AUA para la solidez de la evidencia.

Determinación de la solidez de la evidencia

La categorización de la solidez de la evidencia es conceptualmente diferente de la calidad de los estudios. La solidez se refiere al cuerpo de evidencia disponible para una pregunta en particular e incluye no solamente la calidad de cada uno de los estudios sino también el diseño de los mismos; consistencia de los hallazgos entre los estudios; lo adecuado del tamaño de las muestras; y la posibilidad de generalización a partir de las poblaciones del estudio, los escenarios y las intervenciones para efectos de la guía. La AUA categoriza la solidez del cuerpo de la evidencia como Grado A (ECA bien realizados y altamente generalizables o estudios observacionales excepcionalmente sólidos con hallazgos consistentes; Grado B (ECA con algunas debilidades procedimentales o de generalización, o estudios observacionales moderadamente fuertes con hallazgos consistentes; o Grado C (ECA con serias deficiencias procedimentales o de generalización o tamaños de muestra excesivamente pequeños, o estudios observacionales inconsistentes, con muestras pequeñas u otros problemas que podrían confundir la interpretación de los datos). Por definición, la evidencia Grado A tiene un alto nivel de certeza, la de Grado B un nivel moderado de certeza, y la de Grado C un nivel muy bajo de certeza.²⁰

Nomenclatura de la AUA: Conexión entre el tipo de enunciado y la solidez de la evidencia

El sistema de nomenclatura de la AUA conecta explícitamente el tipo de enunciado con la solidez del cuerpo de evidencia, el nivel de certeza, la magnitud del beneficio o riesgo/cargas, y el criterio del Panel respecto del equilibrio entre los beneficios y los riesgos/cargas (Tabla 1). Las **Recomendaciones fuertes** son enunciados directivos que ordenan si una medida se debería tomar (los beneficios superan los riesgos/cargas) o no (los riesgos/cargas superan los beneficios) porque el beneficio o el perjuicio neto es sustancial. Las **Recomendaciones moderadas** son enunciados directivos que ordenan si una medida se debe tomar (los beneficios superan los riesgos/cargas) o no (los riesgos/cargas superan los beneficios) porque el beneficio o el perjuicio neto es moderado. Las **Recomendaciones condicionales** son enunciados no directivos que se utilizan cuando la evidencia indica que no hay beneficio ni perjuicio aparente o cuando es poco claro el equilibrio entre los beneficios y los riesgos/las cargas. Los tres tipos de enunciados pueden tener el respaldo de evidencia de

cualquier grado de solidez. Cuando una Recomendación Fuerte o una Recomendación Moderada tiene el soporte de un Grado A de solidez de la evidencia, significa que el enunciado se puede aplicar a la mayoría de los pacientes en la mayoría de las circunstancias y que es poco probable que la investigación futura modifique la confianza. Cuando una Recomendación Fuerte o una Recomendación Moderada tiene el soporte de un cuerpo de evidencia con Grado B de solidez, significa que el enunciado se puede aplicar a la mayoría de los pacientes en la mayoría de las circunstancias, pero que una mejor evidencia podría cambiar la confianza. Las Recomendaciones Condicionales también pueden tener el soporte de evidencia de cualquier solidez. Cuando la solidez del cuerpo de la evidencia es Grado A, el enunciado indica que al parecer hay un equilibrio entre los beneficios y los riesgos/cargas, que la mejor medida depende de las circunstancias del paciente, y que es poco probable que la investigación futura modifique la confianza. Cuando se usa un Grado B para la solidez de la evidencia, al parecer hay un equilibrio entre los beneficios y los riesgos/cargas, la mejor medida también depende de las circunstancias individuales del paciente y una mejor evidencia podría cambiar la confianza. Cuando se usa un Grado C para la solidez de la evidencia, hay incertidumbre respecto del equilibrio entre los beneficios y los riesgos/cargas; por tanto, otras estrategias podrían ser igualmente razonables y es probable que una mejor evidencia modifique la confianza.

En los casos en que se encontraron vacíos en la evidencia, el Panel ofrece orientación en forma de Principios Clínicos u Opiniones de Expertos para los cuales se llegó a un consenso. Un **Principio clínico** es un enunciado relativo a un componente de la atención clínica respecto del cual hay amplio acuerdo entre los urólogos u otros clínicos y para el cual puede o no haber evidencia en la literatura médica. La **Opinión de expertos** se refiere a un enunciado basado en la formación clínica, la experiencia, el conocimiento y el criterio de los integrantes, para el cual puede o no haber evidencia en la literatura médica.

Tabla 1: Nomenclatura de la AUA que conecta el tipo de enunciado con el nivel de certeza, la magnitud del beneficio o del riesgo/la carga, y la solidez del cuerpo de la evidencia

Grado de la evidencia	Grado de solidez A (certeza alta)	Grado de solidez B (certeza moderada)	Grado de solidez C (certeza baja)
-----------------------	-----------------------------------	---------------------------------------	-----------------------------------

Recomendación fuerte (Beneficio o perjuicio neto sustancial)	-Beneficios > Riesgos/Cargas (o viceversa) -Beneficio neto (o perjuicio neto) sustancial -Aplica a la mayoría de los pacientes en la mayoría de las circunstancias y es poco probable que la investigación futura modifique la confianza	>	-Beneficios > Riesgos/Cargas (o viceversa) -Beneficio neto (o perjuicio neto) sustancial -Aplica a la mayoría de los pacientes en la mayoría de las circunstancias pero una mejor evidencia podría modificar la confianza	>	-Beneficios > Riesgos/Cargas (o viceversa) -El beneficio neto (o perjuicio neto) parece sustancial -Aplica a la mayoría de los pacientes en la mayoría de las circunstancias pero es probable que una mejor evidencia modifique la confianza (utilizada para respaldar una Recomendación Fuerte)
---	--	---	---	---	--

Recomendación moderada (Beneficio o perjuicio neto moderado)	-Beneficios > Riesgos/Cargas (o viceversa) -El beneficio neto (o perjuicio neto) moderado -Aplica a la mayoría de los pacientes en la mayoría de las circunstancias y es poco probable que la investigación futura modifique la confianza	>	-Beneficios > Riesgos/Cargas (o viceversa) -El beneficio neto (o perjuicio neto) moderado -Aplica a la mayoría de los pacientes en la mayoría de las circunstancias pero una mejor evidencia podría modificar la confianza	>	-Beneficios > Riesgos/Cargas (o viceversa) -El beneficio neto (o perjuicio neto) parece moderado -Aplica a la mayoría de los pacientes en la mayoría de las circunstancias pero es probable que una mejor evidencia modifique la confianza
---	---	---	--	---	--

Recomendación condicional (No hay beneficio o perjuicio aparente)	- Beneficios=Riesgos/Cargas -La mejor medida depende de las circunstancias individuales del paciente -Es poco probable que la investigación futura modifique la confianza	=	-Beneficios=Riesgos/Cargas -La mejor medida parece depender de las circunstancias individuales del paciente -Una mejor evidencia podría modificar la confianza	=	-El equilibrio entre Beneficios y Riesgos/Cargas es poco claro -Otras estrategias podrían ser igualmente razonables -Una mejor evidencia podría modificar la confianza
--	---	---	--	---	--

Principio clínico Enunciado sobre un componente de la atención clínica respecto del cual hay amplio acuerdo entre los urólogos u otros clínicos, para el cual puede o puede no haber evidencia en la literatura médica

Opinión de expertos	Enunciado al que se llega por consenso del Panel, basado en la formación clínica, la experiencia, el conocimiento y el criterio de los integrantes, para el cual puede o puede no haber evidencia en la literatura médica
---------------------	---

Revisión por pares y aprobación del documento

Una parte integral del proceso de desarrollo de las guías de la AUA es la revisión por pares externos. La AUA adelantó un proceso meticuloso de revisión por pares para asegurar que el documento fuera evaluado por expertos en el diagnóstico y el tratamiento de la infertilidad masculina. Además de los revisores del PGC, el Consejo de Ciencia y Calidad (SQC) y la Junta Directiva (BOD) de la AUA, el documento fue revisado por representantes de ASRM, y también por expertos externos en contenido. Adicionalmente se publicó una convocatoria para revisores en la página web de la AUA entre el 8 y el 15 de enero de 2020 para permitir a otras partes interesadas solicitar una copia del documento para revisión. La guía se envió también a la Fundación de Atención Urológica a fin de abrir todavía más el documento al punto de vista de los pacientes. El borrador de la guía se distribuyó a 114 pares revisores. Todos los comentarios de la revisión por pares se enmascararon y se enviaron luego al Panel para su revisión. Se recibieron en total comentarios de 49 revisores, incluidos 24 revisores externos. Al final del proceso de revisión por pares se habían recibido en total 997 comentarios. Después de la deliberación sobre los comentarios, el Panel modificó el borrador de conformidad. Una vez finalizada, la guía se sometió a la aprobación definitiva del PGC, el SQC y la BOD de la AUA. El documento fue aprobado también por el Director Ejecutivo de ASRM, Ricardo Azziz, MD, MPH, MBA, a nombre de la Junta Directiva y con la asesoría del Comité de Práctica.

Enunciados de la Guía

Valoración

- 1. Para la valoración inicial de infertilidad, tanto el hombre como la mujer se deben someter a una valoración concurrente. (Opinión de expertos). (Opinión de expertos)**

La infertilidad de la pareja puede deberse a factores masculinos, factores femeninos o una combinación de ambos. Tanto la mujer como el hombre participan por igual en el diagnóstico y en el tratamiento. Por tanto, es buena práctica clínica obtener una historia reproductiva, realizar un examen físico y solicitar las pruebas básicas de diagnóstico de la función reproductiva (Apéndice I).²¹

Además, siempre es necesario solicitar estudios para los dos integrantes de la pareja. En muchas parejas hay más de un problema de fertilidad. En el caso de la mujer están indicadas las pruebas para evaluar la reserva ovárica, la función ovulatoria, las estructuras tubáricas, al igual que la valoración de la cavidad uterina.²² No es apropiado interpretar los estudios de infertilidad masculina aisladamente sin considerar los factores femeninos en estas parejas.

La edad materna es el predictor más fuerte del resultado de fertilidad en las parejas que se someten a terapia.²³⁻

²⁵ Las tasas de concepción natural disminuyen en casi un 50% a medida que la mujer se acerca a los 40 años, en comparación con los 20 años. En un estudio grande de FIV fue posible predecir más del 80% del éxito con base en la edad materna. Estos hallazgos subrayan la importancia de la edad materna al evaluar cualquier

estudio en el que se utilice la fertilidad como desenlace. Por tal razón, es necesario considerar la edad materna a la hora de interpretar los estudios de infertilidad masculina.

2. La valoración inicial para fertilidad masculina debe incluir una historia reproductiva. (Principio clínico) La valoración masculina inicial también debe incluir uno o más análisis de semen (AS). (Recomendación fuerte; Nivel de evidencia: Grado B)

Una evaluación de la historia reproductiva proporciona información importante sobre el estilo de vida y la historia sexual que pudieran contribuir a una menor fertilidad o a la esterilidad. El AS es un componente importante de la valoración clínica inicial del hombre y su salud reproductiva. Un AS proporciona información vital sobre la producción espermática en los testículos, reflejada en el recuento total de espermatozoides, la permeabilidad y función del tracto genital masculino y las secreciones de los órganos asociados, la emisión y la eyaculación. Los defectos de la espermatogénesis, la anatomía, permeabilidad y función del tracto genital, al igual que la emisión y la eyaculación, tendrán un impacto sobre los parámetros seminales del paciente.

El AS debe incluir medidas del volumen seminal, el pH si está indicado, concentración/recuento, motilidad y morfología de los espermatozoides. Alteraciones de uno o más de estos parámetros pueden comprometer la capacidad del hombre de impregnar a la mujer de manera natural. Los resultados del AS no permiten diferenciar con precisión a un hombre fértil de uno infértil, salvo en casos de azoospermia; sin embargo, algunos tipos de teratozoospermia (p.ej., globozoospermia completa), necrozoospermia, o astenozoospermia completa sirven para informar correctamente un diagnóstico de infertilidad.²⁶

Los clínicos deberían informar a los pacientes infértiles sobre el hecho de que los límites inferiores de los parámetros seminales establecidos por la OMS⁵ se basan en hombres fértiles cuyas parejas quedaron embarazadas en un lapso de 12 meses o menos. Los valores de los parámetros seminales que están por encima o por debajo del límite inferior no predicen, como tales, la fertilidad o la infertilidad.²⁷ En la interpretación del AS, el clínico debería recordar que los parámetros seminales son medidas biológicas altamente variables que pueden variar sustancialmente entre una prueba y otra. Por tanto, es importante considerar por lo menos dos análisis seminales con un mes de intervalo, en particular si hay valores anormales en el primer AS.

En una o más ediciones del manual de laboratorio de la OMS se han estandarizado métodos y procedimientos esenciales de control de calidad para el examen del semen humano.⁵ En la Quinta Edición, la OMS definió los límites inferiores de referencia (LIR) con base en datos de AS de padres recientemente fértiles (tiempo hasta el embarazo <12 meses) obtenidos en muchos lugares del mundo.^{5,28} En la Quinta Edición de la OMS se incluyó el cálculo de los LIR para cada parámetro seminal, determinados mediante la aplicación de principios de química clínica.^{5,28}

La evidencia demuestra que no es posible basar un diagnóstico de fertilidad o infertilidad masculina de manera fiable solamente en un solo parámetro seminal.^{5, 26} Por ejemplo, es claro que hay hombres con parámetros seminales anormales y, no obstante, han contribuido a un embarazo exitoso previo por medio de concepción natural. Es importante señalar que a medida que aumenta el número de parámetros seminales que caen por debajo del LIR, la probabilidad de diagnosticar correctamente un riesgo de subfertilidad aumenta, aunque el hallazgo no es predictivo para la persona.²⁶ Por tanto, se recomienda considerar los parámetros seminales en su conjunto y no por separado. De la misma manera, los datos también muestran que si bien es posible calcular el riesgo relativo (RR) de infertilidad de un paciente individual, es imposible predecir si es fértil o infértil con base en los parámetros del AS solamente.²⁶ Sin embargo, la presencia constante de parámetros seminales anormales sugiere la presencia de un factor masculino en la pareja infértil, lo cual motiva a los médicos a considerar estudios adicionales del hombre y a proceder a manejo a fin de mejorar la función reproductiva masculina.

Tabla 2: Límites de Referencia de la Organización Mundial de la Salud para las Características del Semen Humano*

Parámetro seminal	Límite inferior de referencia de un solo lado (Percentil 5 con intervalo de confianza del 95%)
Volumen seminal	1.5 mL (1,4-1,7)
Número total de espermatozoides	39 millones por eyaculado (33-46)
Concentración espermática	15 millones/mL (12-16 millones/mL)
Vitalidad	58% vivos (55-63%)
Motilidad progresiva	32% (31-34%)
Motilidad total (Progresiva + no progresiva)	40% (38-42%)
Formas morfológicamente normales	4.0% (3,0-4,0)
*Se analizaron muestras de semen de 4500 hombres (hombres con estado fértil demostrado, con estado de fertilidad desconocido y otros hombres con normozoospermia) de 14 países y 4 continentes. Los hombres descritos eran todos fértiles (tiempo hasta el embarazo de la pareja < o = 12 meses) y sus parámetros se escogieron para calcular los valores que aparecen en la tabla. ^{17,28}	

- Los hombres con uno o más parámetros seminales anormales o presunta infertilidad masculina deberían ser evaluados por alguien experto en reproducción masculina que realice una historia clínica completa y examen físico además de otras pruebas específicas cuando estén indicadas. (Opinión de expertos)

Lo ideal es que la evaluación reproductiva se traduzca en maximizar la salud reproductiva de la persona y de su progeñie futura.² En efecto, la evaluación y el tratamiento de la infertilidad masculina puede mejorar los desenlaces de fertilidad, permitiendo a algunas parejas concebir de manera natural y reducir los costos del tratamiento. Además, la valoración del hombre puede proporcionar información para algunas parejas en el sentido de evitar la TRA. Por ejemplo, los investigadores sugirieron que el tratamiento del varicocele puede ser más efectivo en costos que la TRA o puede reducir la intensidad del tratamiento.²⁹⁻³¹ Esto les puede permitir a las parejas concebir con la ayuda de tecnologías menos invasivas como IIU en lugar de FIV, o lograr el embarazo mediante relaciones sexuales en lugar de IIU. Además, otros grupos han sugerido que revertir la vasectomía puede ser una opción más efectiva en costos que la FIV para las parejas con función ovárica adecuada.^{30,32,33} Si bien se han concebido más de ocho millones de niños mediante FIV, todavía hay preocupación con respecto a los riesgos para la salud general y reproductiva de la progeñie debido a la manipulación de los gametos, el cultivo de los embriones, la criopreservación y otras manipulaciones que no suceden con la concepción natural.³⁴⁻³⁶ Todavía no hay claridad sobre si los resultados adversos que se observan en la progeñie se relacionan con el uso de la tecnología misma o con las condiciones de base causantes de la infertilidad en uno o ambos progenitores. Sin embargo, está claro que se necesita un enfoque razonado frente a la evaluación y el tratamiento de la infertilidad masculina.

Para ayudar a maximizar la salud del paciente, el clínico debe atender a la salud global del paciente. Se ha reconocido que las aberraciones de la función reproductiva pueden anunciar la presencia de enfermedades médicas. Los investigadores han demostrado que entre 1% y 6% de los hombres estudiados para infertilidad tienen una patología médica importante sin diagnosticar, incluso malignidades, a pesar de tener un AS considerado "normal".^{4,37} Los hombres infértiles también presentan una tasa más alta de comorbilidades médicas (p.ej., hipertensión, hiperlipidemia, obesidad, diabetes) que pueden contribuir a la alteración de la fecundabilidad.^{38,39}

La evaluación de los hombres con AS anormales o una historia reproductiva anormal, incluido el examen físico y los exámenes radiológicos y de laboratorio, exige conocimiento experto de la anatomía y la fisiología masculinas. Por consiguiente, así como las mujeres infértiles son tratadas por profesionales especializados en ginecología, todos los hombres infértiles deberían ser evaluados por especialistas en reproducción masculina.⁴⁰

- 4. En los casos de parejas con ciclos fallidos de TRA o pérdidas recurrentes del embarazo (PRE) (dos o más pérdidas) se debe considerar la valoración del hombre. (Opinión de expertos)**

No siempre se toma en consideración el papel del hombre después de los ciclos fallidos de TRA. Incluso con un AS "normal", los espermatozoides que parecen morfológica y funcionalmente normales podrían no ser normales cromosómicamente o podrían tener un alto nivel de fragmentación del ADN. En ese escenario clínico, el integrante masculino de la pareja debería ser evaluado por un experto en reproducción masculina y se debería considerar la evaluación de la fragmentación del ADN espermático y la realización de pruebas de cariotipo. Algunos expertos también consideran una prueba de aneuploidía espermática, si bien dicha prueba no está disponible en todos los centros.

Factores de estilo de vida y relaciones entre la infertilidad y la salud general

- 5. Los clínicos deberían asesorar a los hombres infértiles o con parámetros seminales anormales respecto de los riesgos de salud asociados con la producción anormal de espermatozoides. (Recomendación moderada; Nivel de evidencia: Grado B)**

La infertilidad masculina o un AS anormal pueden presagiar enfermedades médicas. Si bien un AS anormal no es sinónimo de infertilidad masculina, la mayoría de los diagnósticos *específicos* de infertilidad masculina se asocian con un AS anormal.

Comorbilidades

Tal como se anotó en las indicaciones para la evaluación masculina, los estudios sugieren que entre un 1% y un 6% de los hombres tienen enfermedades médicas no diagnosticadas en el momento de la evaluación para infertilidad.^{4,37} Cada vez es más claro que la salud general y reproductiva tiene relación con más comorbilidades en los sujetos infértiles que en los controles fértiles.⁴¹ En efecto, el informe citado encontró una cantidad relativamente grande de evidencia derivada de estudios que exploraron si los hombres con AS anormal tienen tasas más altas de comorbilidades. El informe incluye una revisión sistemática y once estudios que reportan un aumento de las comorbilidades médicas en asociación con AS anormales.⁴²⁻⁵²

Un metaanálisis reciente⁵³ identificó tres estudios del Índice de Comorbilidad de Charlson Index (CCI por su sigla en inglés), cada uno de los cuales reportó una asociación positiva con AS anormal. Al contrario, en un estudio en una sola clínica de infertilidad (2185 hombres), Cazzaniga y cols.⁴³ no encontraron asociación sustancial entre las alteraciones seminales y tener un puntaje de 1 o más en el CCI (razón de posibilidades [OR] 1,03 para oligozoospermia, 1,03 para teratozoospermia, y 0,97 para astenozoospermia). Los resultados contradictorios para las asociaciones entre el CCI y las anomalías seminales (tres estudios positivos y uno que no mostró asociación) podrían deberse a la selección y el número de variables de confusión.⁴³ Cazzaniga y cols. controlaron para edad, volumen testicular, nivel de FSH, varicocele, y otras alteraciones seminales, lo cual representa un gran número de variables. Los dos estudios evaluados por Glazer y cols.⁵³ pudieron haber

controlado para un menor número de variables (no se reportaron variables específicas), de manera que sus hallazgos positivos podrían no haber persistido en caso de haberse utilizados más variables de control.

Además, los datos sugieren que los hombres infértiles tienen un mayor riesgo de enfermedad incidente (nuevos casos diagnosticados).³⁸

Cáncer

Para la revisión sistemática, cuatro estudios analizaron específicamente el cáncer testicular (dos de calidad moderada y dos de baja calidad),⁴⁴⁻⁴⁷ y en los cuatro se encontró que las tasas de cáncer testicular eran más altas en los hombres con parámetros seminales anormales. El quinto estudio analizó el cáncer en general (es decir, todos los tipos juntos) y determinó que las tasas de cáncer eran más elevadas entre los hombres con azoospermia.⁴⁸ Un estudio de Hanson y cols. también analizó específicamente otros cánceres (p.ej. próstata, melanoma) sin encontrar asociaciones concluyentes con los parámetros seminales anormales.⁴⁵ Un estudio observacional de alcance nacional informó que el 64% de los hombres que lograron ser padres por medio de TRA tenían una mayor probabilidad de desarrollar cáncer de próstata, con un riesgo de enfermedad precoz del 86%.⁵⁴ Al parecer, los padres con historia de TRA tenían un riesgo semejante de cáncer de próstata significativo, reflejado en una necesidad semejante de terapia hormonal.

Mortalidad

Glazer y cols. publicaron una revisión sistemática de tres estudios que además consideraron aspectos relacionados con la calidad del estudio,⁵³ en los cuales se encontró una asociación positiva entre las tasas de mortalidad y un AS anormal.⁵³ Esa revisión se calificó con calidad moderada puesto que algunos de los hombres pudieron haber tenido múltiples condiciones de infertilidad.

Otras comorbilidades

Otros estudios han analizado comorbilidades específicas (p.ej., diabetes, hipertensión, esclerosis múltiple, infecciones de transmisión sexual, trastornos de tiroides) con asociaciones inciertas con la infertilidad masculina.^{51-53, 55}

Tabla 3: Resumen de la evidencia basada en revisión sistemática⁵⁶

Posibles comorbilidades médicas asociadas con la infertilidad masculina			
Condición	MÚLTIPLES estudios indicaron aumento del riesgo	UN SOLO estudio indicó aumento del riesgo	La evidencia NO ES CLARA o es CONTRADICTORIA
Parámetros seminales anormales	Cáncer testicular Mortalidad CCI	Diabetes Esclerosis múltiple Epididimitis crónica	Cáncer de próstata Melanoma Otros cánceres Infecciones de transmisión sexual Trastornos de tiroides

6. Los hombres infértiles con causas específicas e identificables de infertilidad masculina deberían ser informados sobre las condiciones de salud asociadas que sean pertinentes. (Recomendación moderada; Nivel de evidencia: Grado B)

La valoración de la salud reproductiva masculina incluye estudios para las etiologías. En más del 50% de los casos, la causa de la infertilidad se puede atribuir a varias patologías conocidas que tienen otras implicaciones para la salud. Es importante que el clínico comprenda las diversas etiologías de la infertilidad masculina y brinde asesoría respecto de las condiciones asociadas o considere remitir a un especialista en el manejo de las condiciones diagnosticadas (Tabla 4).

El síndrome de Klinefelter se asocia con deficiencia de testosterona, masa muscular anormal, desarrollo puberal anormal, presencia disminuida de vello facial/corporal, ginecomastia, trastornos autoinmunes, osteoporosis y alteración de la espermatogénesis.^{57, 58} La fibrosis quística (FQ) también se asocia con infertilidad masculina (es decir, azoospermia obstructiva) al igual que con problemas pulmonares, deficiencia pancreática y caries dentales.⁵⁹ La criptorquidia se asocia con infertilidad y también con mayor riesgo de cáncer testicular y puede ocurrir con otras anomalías genitourinarias como hipospadias.^{44, 60, 61} La deficiencia de testosterona se asocia con alteración de la espermatogénesis y es un factor de riesgo para diabetes, síndrome metabólico, enfermedad cardiovascular (ECV), hipertensión, mortalidad por toda causa, mortalidad por ECV y enfermedad de Alzheimer.⁶²⁻⁶⁴

Tabla 4. Resumen de la evidencia sobre comorbilidades médicas a partir de la revisión sistemática⁵⁶

Condición	MÚLTIPLES estudios indican aumento del riesgo	UN SOLO estudio indica aumento del riesgo	La evidencia NO ES CLARA o es CONTRADICTORIA
-----------	---	---	--

Síndrome de Klinefelter	<ul style="list-style-type: none"> Deficiencia de testosterona 	<ul style="list-style-type: none"> Mortalidad por toda causa Mortalidad por causa específica (trastornos perinatales, anomalías congénitas y trastornos genéticos, enfermedades respiratorias, enfermedades cardiovasculares, enfermedades endocrinas y neoplasias malignas) 	<ul style="list-style-type: none"> Otra mortalidad por causa específica (infecciones, enfermedades del sistema nervioso, enfermedades digestivas, enfermedades musculoesqueléticas, trauma, otras causas) Síndrome metabólico
Fibrosis quística	<ul style="list-style-type: none"> Defectos del esmalte de los dientes permanentes Pulmonar Pancreático 		<ul style="list-style-type: none"> Caries dentales Placa Sangrado de la encías Cálculos dentales
Hipospadias			<ul style="list-style-type: none"> Anomalías urinarias
Criptorquidia	<ul style="list-style-type: none"> Cáncer testicular 		
Deficiencia de testosterona	<ul style="list-style-type: none"> Diabetes Síndrome metabólico ECV Hipertensión Mortalidad por toda causa Mortalidad por ECV Morbilidad CV Enfermedad de Alzheimer 	<ul style="list-style-type: none"> Enfermedad arterial periférica Espesor de la íntima y la media Pérdida ósea rápida Cáncer pulmonar Cáncer testicular 	<ul style="list-style-type: none"> Índice de comorbilidad de Charlson Enfermedad periodontal Cardiopatía isquémica Cáncer de próstata Cáncer colorrectal

7. Los clínicos deberían aconsejar a parejas con edad paterna avanzada (≥ 40) sobre el mayor riesgo de desenlaces adversos de salud para su progeñie. (Opini3n de expertos)

La revisi3n sistemática de Johnson y cols. incluy3 90 estudios sobre la asociaci3n entre la edad y la fertilidad masculina.⁶⁵ En la revisi3n se examinaron las correlaciones entre la edad y siete parámetros seminales: volumen de semen, concentraci3n, recuento total y motilidad de los espermatozoides, motilidad progresiva, % de espermatozoides con morfología normal, y fragmentaci3n del ADN espermático. Todos los parámetros, salvo

la concentración espermática, se asociaron con ligeros deterioros dependientes de la edad (es decir, disminución de los parámetros seminales con el aumento de la edad) en los análisis multivariados (Tabla 5).

También puede haber impacto sobre la progeñe. Los datos indican que la edad paterna avanzada aumenta las mutaciones de línea germinal intra e intergenéticas de novo, la aneuploidía espermática, las aberraciones cromosómicas estructurales, los defecto congénitos y las condiciones de mediación genética (p.ej., condrodisplasia, esquizofrenia, autismo) de la progeñe.⁶⁶⁻⁶⁸ No hay una definición clara de lo que es edad paterna avanzada. En una evaluación extensa de estudios sobre los efectos de los factores paternos y los desenlaces perinatales y pediátricos, los autores reportan que la mayoría de los estudios utilizaron la edad por encima de 40 años como límite.⁶⁹ Si bien esta asociación no equivale a causalidad, la asesoría genética podría ser apropiada para las parejas con edad paterna avanzada a fin de explicar la magnitud de esos riesgos.

Tabla 5: Efectos de la edad del hombre sobre la función reproductiva: visión general^{56,65,70}

Parámetros de la función reproductiva	Efecto de la edad del hombre	Efectos específicos con el aumento de la edad
Hormonas reproductivas	Sí	Nivel de FSH: aumento; nivel de testosterona: descenso
Función sexual	Sí	Actividad sexual: disminuída; disfunción sexual: aumento
Morfología testicular	Sí	Células de Sertoli: número (n) en descenso; células de Leydig: n en descenso; células germinales: n en descenso; espesor de la membrana basal de los túbulos seminíferos: en aumento; tamaño testicular: sin cambio (hasta la octava década)
Parámetros seminales: espermatozoides	Sí	Concentración: sin cambio; motilidad: disminución; morfología: normal; formas: disminución
Parámetros seminales: semen	Sí	Volumen: disminución; nivel de fructosa: en descenso; nivel de α -glucosidasa: disminución; nivel de zinc: disminución; nivel del antígeno: disminución
Infecciones de las glándulas accesorias	Sí	Prevalencia: en aumento
Enfermedad vascular	Sí	Vascularización del parénquima testicular: disminución
Genética: aneuploidias espermáticas	Sí	Cromosomas 3,6,7,8,10,11,12,13,14,17: sin cambios; 1,19,18,21, X,Y: resultados contradictorios
Genética: aneuploidias en progeñe	Sí	Trisomía 21: aumento; trisomía 13: disminución; trisomía 18: sin cambio; otras trisomías: sin cambio; cromosomas sexuales: sin cambio

Genética: integridad del ADN espermático	Sí	Daño del ADN: aumento
Genética: telómeros (TL)	Sí	Longitud de los TL de los espermatozoides: aumento; TL de leucocitos periféricos: disminución
Genética: epigenética	Sí	Metilaciones en células somáticas: aumento; metilaciones en células germinales: sugeridas
Fertilidad	Sí	Fertilidad: disminución (efecto de la edad del hombre en pareja con mujer >35 años)
Aborto espontáneo	Sí	Tasa de aborto espontáneo: aumento (efecto de la edad del hombre en pareja con mujer >35 años)
Cesárea	Sí	Tasa de cesáreas: aumento
Preeclampsia	Sí	Aumenta para padres menores de 25 y mayores de 35 años
Enfermedad trofoblástica	Sí	Aumento
Placenta previa/desprendimiento de la placenta	No concluyente	No concluyente
Parto pretérmino	Sí	Aumenta en padres adolescentes, resultados contradictorios para una edad paterna mayor
Desenlace adverso para la progeñie	Sí	Aumento (Evidencia clara para ciertas enfermedades)

8. Los clínicos podrán hablar de factores de riesgo (p.ej., estilo de vida, uso de medicamentos, exposiciones ambientales) asociados con la fertilidad masculina, y los pacientes deberían recibir información sobre el hecho de que los datos actuales relativos a la mayoría de los factores de riesgo son limitados. (Recomendación condicional; Nivel de evidencia: Grado C)

Si bien se han estudiado varios factores de riesgo putativos para la infertilidad de factor masculino (p.ej., demográficos, de estilo de vida, tratamientos médicos, exposiciones ambientales), los datos son limitados debido a la dificultad para aislar factores específicos. Las revisiones sistemáticas de los datos no son concluyentes en su mayoría porque en la mayor parte de los estudios evaluados no hubo control adecuado para las variables de confusión. La falta de desenlaces validados predictivos de la fertilidad masculina es otra debilidad a la hora de determinar la relación causa/efecto entre un factor de riesgo particular y la infertilidad. La mayoría de los estudios evaluaron los parámetros seminales como desenlace subrogado para la fertilidad masculina. Considerando que fueron pocos los factores de riesgo identificados como “independientes” para la

infertilidad masculina, la discusión gira alrededor de un conjunto de posibles factores, la mayoría de los cuales se correlacionan entre sí. La posibilidad de controlar las exposiciones tiene relevancia clínica.

El clínico debería hablar con el paciente sobre lo que puede hacer para modificar o prevenir los factores de riesgo de exposición para la infertilidad. En la tabla 6 aparece un resumen de los factores de riesgo evaluados en la revisión sistemática y que se utilizaron como insumo para esta guía.

Tabla 6. Resumen de los hallazgos en cuanto a factores de riesgo para la infertilidad ⁵⁶

Factor de riesgo	Conclusión metodológica
Demográficos	
Edad	La fertilidad en los hombres mayores está levemente reducida
Obesidad	La fertilidad en los hombres obesos está moderadamente reducida
Estilo de vida	
Alimentación	Una mala alimentación se traduce en reducción de la fertilidad
Cafeína	No es factor de riesgo, excepto para aneuploidía espermática
Alcohol	Los bebedores tienen un volumen seminal ligeramente menor y una morfología espermática ligeramente deficiente, pero el alcohol no afecta adversamente la concentración ni la motilidad de los espermatozoides.
Tabaquismo	La fertilidad es ligeramente reducida en los fumadores
Uso de esteroides anabólicos	El uso de esteroides anabólicos se asocia con menor fertilidad
Estrés	El estrés se asocia con una menor motilidad progresiva de los espermatozoides pero no tiene asociación con el volumen de semen; los datos no fueron concluyentes para la concentración y la morfología de los espermatozoides
Teléfonos celulares	No son un factor de riesgo
Tratamiento médico	
Medicamentos antiinflamatorios	Evidencia no concluyente
Tiopurinas	Evidencia no concluyente
Medicamentos dermatológicos sistémicos: finasterida	5 mg/día se asocia con menor volumen de semen, pero para 1 mg/día los datos no son concluyentes
Medicamentos dermatológicos sistémicos: metotrexato	No es factor de riesgo
Medicamentos dermatológicos sistémicos: corticosteroides	Evidencia no concluyente

Reparación de hernia inguinal: herniorrafia abierta sin malla	Evidencia no concluyente
Reparación de hernia inguinal: herniorrafia abierta con malla	Evidencia no concluyente
Reparación de hernia inguinal: reparación laparoscópica con malla	Evidencia no concluyente
Tener cáncer testicular	Quienes tienen cáncer testicular tienen menor fertilidad
Ambientales	
Benzofenona	Evidencia no concluyente
Di (2-etilhexil) ftalato (DEHP)	La exposición a DEHP se asocia con espermatozoides de menor calidad (concentración, motilidad, daño del ADN)
Otras sustancias químicas en productos de consumo	Evidencia no concluyente
Disruptores endocrinos	Evidencia no concluyente
Plaguicidas	Asociaciones entre la exposición a ciertos plaguicidas (piretroides, organofosforados y abamectina) y parámetros seminales más deficientes; evidencia no concluyente respecto de organoclorados, mancozeb y otros plaguicidas
Extracción de petróleo y gas natural	La exposición ocupacional reduce el volumen de semen y la motilidad de los espermatozoides
Contaminación del aire exterior	Evidencia no concluyente
Plomo, zinc, cobre	Los niveles de plomo son más altos en los hombres infértiles que en los fértiles; los niveles de zinc son más bajos en los hombres infértiles que en los fértiles; la evidencia no es concluyente con respecto a los niveles de cobre en el semen
Cadmio	Los niveles de cadmio son más altos en los hombres infértiles que en los fértiles

Estilo de vida

Los aspectos relacionados con el estilo de vida, si bien son importantes, son muy difíciles de estudiar, en particular debido a la falta de controles y al riesgo de sesgo de recordación. Son muchos los estudios que han tratado de correlacionar los factores de estilo de vida con los parámetros seminales y/o la fertilidad, pero muy pocos han determinado que el riesgo sea significativo. Los hallazgos se resumen en las afirmaciones que aparecen a continuación.

Hay evidencia de baja calidad respecto de poca asociación entre la alimentación y la infertilidad masculina. Asimismo, hay evidencia de baja calidad (debido al alto riesgo de sesgo) que vincula el tabaquismo con un pequeño impacto sobre la concentración, la motilidad y la morfología de los espermatozoides. Los efectos del tabaquismo sobre la fragmentación del ADN no se estudiaron específicamente. Hay evidencia de baja calidad que asocia una pequeña disminución de la motilidad progresiva con el estrés, mientras que se ha demostrado que los teléfonos celulares no tienen ningún impacto, de acuerdo con evidencia de baja calidad. Además, hay evidencia de baja calidad con respecto a que los esteroides anabólicos/testosterona exógena no tienen un impacto sobre la infertilidad permanente (no reversible); sin embargo, el uso en el momento tiene mayor impacto sobre la fertilidad y la espermatogénesis corriente. El uso continuo de esteroides anabólicos suprime la espermatogénesis e interfiere con la fertilidad, mientras que hay evidencia de baja calidad respecto de que no hay un impacto sobre la infertilidad permanente.

Hay evidencia de calidad moderada de que no hay asociación (salvo quizás para aneuploidia espermática) entre la cafeína y la infertilidad masculina, mientras que hay evidencia de alta calidad respecto del leve impacto del alcohol sobre el volumen seminal y la morfología espermática (aunque no es clínicamente significativo).

En cuanto al ejercicio, el clínico podrá insistir en ejercicios regulares de resistencia o alta intensidad en hombres infértiles y sedentarios con parámetros seminales anormales a fin de mejorar las tasas de embarazo y nacimientos vivos.⁵⁶ Ninguna de las revisiones sistemáticas cumplió los criterios de inclusión para los siguientes factores de riesgo: consumo recreativo de drogas, sueño, deporte/ejercicio, exposición al calor, tipo de ropa interior, o anomalías anatómicas de los genitales.

Consideraciones médicas

Hay evidencia de baja calidad para los medicamentos enumerados en la Tabla 6, ninguno de los cuales tuvo un impacto significativo, salvo la finasterida, la cual se ha asociado con un menor volumen seminal dependiendo al parecer de la dosis. Se recomienda que en caso de preocupación por la influencia de un determinado medicamento sobre la fertilidad, los clínicos pueden consultar las bases de datos que contengan información sobre los efectos reproductivos de medicamentos como el REPROTOX®.⁷¹

Cirugía previa

Hay evidencia de calidad moderada en el sentido de que no es concluyente el impacto de la herniorrafia sobre la función reproductiva. Sin embargo, no se hizo diferenciación entre la unilateral y la bilateral, y tampoco con respecto a la edad a la cual se realizó la cirugía. Además, hay evidencia de calidad moderada relativa al impacto del cáncer testicular sobre el recuento y la concentración de los espermatozoides, pero no es concluyente la evidencia referente al impacto sobre la motilidad y la morfología. Además, fue difícil determinar con certeza el impacto de perder un testículo (en comparación con solamente tener cáncer testicular) y también de algunas anomalías hormonales observadas, como una gonadotropina coriónica humana (hCG) elevada.

Factores ambientales

Es difícil realizar y analizar estudios para evaluar el impacto de los factores ambientales sobre la fertilidad masculina porque muchos agentes químicos son ubicuos, los métodos para medir la exposición son inadecuados, son pocos los biomarcadores de toxicidad que se han validado, y los factores de confusión complican la interpretación de los datos. En cuanto a los tóxicos putativos estudiados se determinó que era concluyente la evidencia sobre una asociación entre la exposición y la infertilidad masculina para algunos metales pesados y plaguicidas, mientras que datos ulteriores indican una posible asociación entre el ftalato DEHP y la infertilidad masculina.⁵⁶

Se consideró que no eran concluyente ninguno de los datos reportados para la relación entre la exposición in útero o en el período postnatal temprano a disruptores endocrinos estrogénicos y/o androgénicos y la infertilidad (recuento de espermatozoides), criptorquidia, hipospadias y cáncer testicular.^{72,73} Se encontró evidencia no concluyente para benzofenonas, bisfenol A (BPA), agentes antimicrobianos clorados, parabenos y contaminación del aire.⁷⁴

Desde hace muchos años se ha documentado que el plomo es tóxico para la reproducción.⁷⁵ Entre las vías de exposición están la ingestión, inhalación o el contacto con la piel. Los sitios donde el plomo ejerce su efecto tóxico son el sistema nervioso central y las gónadas, interfiriendo directamente con la reacción acrosómica del espermatozoide, produciendo así infertilidad. Aunque el plomo está regulado en muchos países, todavía se encuentra en todas partes en el medio ambiente, incluyendo el aire, el suelo, el agua, los cosméticos, las municiones, las baterías, las pinturas a base de plomo, las tuberías, y los materiales de las cañerías en las casas viejas en muchos países. Preocupa en particular la presencia de plomo en las fuentes de agua.⁷⁶ La exposición ambiental y ocupacional a niveles tóxicos de plomo también sigue ocurriendo en varias industrias en las que se utiliza plomo en los procesos de producción.⁷⁷ En los casos en que se sospecha un riesgo de toxicidad por metales pesados se deben realizar pruebas séricas; sin embargo, los niveles de plomo en la sangre pueden no reflejar la carga total de plomo en el organismo.⁷⁸ También se ha implicado el cadmio como tóxico para la reproducción.⁷⁹

De la misma manera, los químicos de uso agrícola fueron de los primeros en considerarse tóxicos para la reproducción masculina. Los seres humanos están expuestos en el lugar de trabajo y en el ambiente por ingestión, inhalación y contacto con la piel. En efecto, la toxicidad documentada del 1,2-dibromo 3-cloropropano (DBCP) y del p,p diclorodifeniltricloroetano (DDT), llevó a que fueran estrictamente regulados o prohibidos en muchos países.⁸⁰ Puede haber una asociación entre los organofosforados y piretroides y la alteración de los parámetros espermáticos.⁸¹

Los ftalatos son ésteres di-alquilo de los ácidos 1,2-benzeno dicarboxílicos. Se utilizan principalmente con plastificantes y solventes. Los ftalatos de alto peso molecular (DEHP, Diisonoil ftalato [DINP], Dioctil ftalato [DOP]) están presentes en cientos de productos, entre ellos mangueras de uso médico, pisos de vinilo, plásticos

de uso automotor, películas y láminas plásticas para empaque, ropas de plástico y mangueras de jardín. Los ftalatos de bajo peso molecular (dimetil ftalato [DMP], Dietil ftalato [DEP], Dibutil ftalato [DBP]) se utilizan ampliamente en productos de aseo personal y también están presentes en los medicamentos con revestimiento entérico. La ruta de entrada es principalmente oral y transdérmica y estas sustancias químicas se metabolizan rápidamente y se excretan en la orina. En la Encuesta de Examen Nacional de Salud y Nutrición de 2003-2004 se encontraron niveles medibles de metabolitos de ftalatos en la orina de la mayoría de los sujetos sometidos a las pruebas.⁸² Se piensa que el mecanismo de la toxicidad se debe a la modulación de la acción de los andrógenos/estrógenos. Los datos obtenidos a través de estudios en animales son más sólidos que los datos clínicos, en donde los estudios clínicos reportan una asociación entre la exposición y posibles efectos adversos sobre la concentración y la motilidad de los espermatozoides.⁸³

Diagnósticos y valoración

9. Los resultados del AS se deberían utilizar para orientar el manejo del paciente. En general, los resultados tienen el mayor peso clínico cuando existe una multiplicidad de alteraciones. (Opinión de Expertos)

Cada uno de los parámetros medidos en el AS, por sí solos, son indicadores débiles del potencial de fertilidad. Las anomalías de uno o más de esos parámetros pueden comprometer la capacidad del hombre de impregnar a la pareja femenina de manera natural, salvo en los casos de azoospermia, algunos tipos de teratozoospermia (p.ej., globozoospermia completa), necrozoospermia, o astenozoospermia completa. A excepción de todas las anomalías antes mencionadas, ninguno de los parámetros espermáticos por sí solo (p.ej., concentración, morfología, motilidad) es diagnóstico de infertilidad. El cociente de posibilidades (OR) para infertilidad aumenta a medida que aumenta el número de parámetros anormales.²⁶ Los clínicos que manejan los resultados del AS deberían advertir a los pacientes que una multiplicidad de alteraciones significativas de los parámetros seminales aumenta el RR de infertilidad. Por ejemplo, la Figura 1 muestra los resultados del AS de dos pacientes evaluados para infertilidad masculina. Se observa en la tabla que el Paciente 1 tiene oligozoospermia (recuento espermático <15 millones de espermatozoides/mL), astenozoospermia (baja motilidad), y teratozoospermia (morfología anormal). Con base en los hallazgos de Guzick y cols. en 2001, el OR (de 15) para infertilidad en este paciente es más alto porque tiene tres parámetros seminales anormales.²⁶ El Paciente 2 tiene solamente un parámetro alterado (disminución de la morfología) con un OR ligeramente más alto, cercano a 2,5 (Figura 1). Si bien es posible calcular el RR de infertilidad de un paciente en particular, generalmente no es posible predecir si un paciente es fértil o infértil solamente con base en los parámetros del AS.²⁶

Figura 1: La probabilidad de infertilidad aumenta con el mayor número de parámetros seminales anormales. La tabla de la izquierda muestra el límite inferior del rango de valores de referencia para los hombres con fertilidad normal (OMS5) y también los resultados del análisis seminal de dos hombres evaluados para infertilidad masculina. El paciente #1 tiene oligoastenoteratozoospermia (OAT) mientras que en el Paciente #2 la morfología es anormal. De acuerdo con Guzick, y cols., 2001, la probabilidad de que el Paciente #1 sea infértil es mayor debido a un OR más alto (~15) con tres parámetros seminales anormales (motilidad, concentración y morfología de los espermatozoides) en

Parámetro seminal	Límite inferior de referencia Intervalos de confianza del 95%	Paciente 1	Paciente 2
Volumen de semen	1,5 mL (1,4-1,7)	1,6 mL	1,4 mL
Número total de espermatozoides	de 39 millones por eyaculado (33-46)	8 millones/eyaculado	43 millones/eyaculado
Concentración de espermatozoides	de 15 millones/mL (12-16 millones/mL)	165 millones/mL	31 millones/mL
Vitalidad	58% vivos (55-63%)	60 %	70 %
Motilidad progresiva	32% (31-34%)	5 %	45 %
Motilidad total Progresiva + no progresiva	40% (38-42%)	6 %	58 %
Formas de morfología normal	4,0% (3,0-4,0)	1,4 %	2,3 %

10.

11. Los clínicos deberían solicitar estudios hormonales, entre ellos hormona folículo estimulante (FSH) y testosterona para los hombres infértiles con alteración de la libido, disfunción eréctil, oligozoospermia o azoospermia, atrofia testicular o evidencia de alteraciones hormonales al examen físico. (Opinión de expertos)

Aunque hay controversia en la literatura, no se recomienda la evaluación endocrina del hombre infértil como prueba primaria de primera línea. La ASRM afirma que se justifica la evaluación endocrina para la infertilidad masculina cuando los hallazgos clínicos o la alteración de la función sexual sugieren una endocrinopatía definida.⁸⁴ Los niveles de testosterona se deben definir con base en una muestra de sangre tomada en la mañana, puesto que los niveles descienden durante el día. También se sugiere practicar análisis endocrinos en pacientes oligozoospermicos, en particular en hombres con concentraciones de espermatozoides por debajo de 10 millones/mL.⁸⁵ Vale la pena señalar que algunos expertos todavía consideran que la evaluación endocrina es importante para todos los pacientes de infertilidad masculina.^{86,87} Dado que es frecuente la administración de testosterona exógena sin contar con datos de laboratorio compatibles con un diagnóstico de deficiencia de testosterona, puede justificarse la evaluación de las gonadotropinas (hormona luteinizante [LH] y FSH), al igual que de la testosterona en los hombres con oligozoospermia o azoospermia.

Si el nivel total de testosterona en ayunas es bajo (<300 ng/dL),⁸⁸ se debe repetir la medición de la testosterona total y libre (o biodisponible) y además determinar los niveles séricos de LH, estradiol y prolactina. La testosterona está presente en la sangre en forma de testosterona libre (en algún momento considerada la única forma biológicamente activa) y unida a proteínas en el suero (albúmina, globulina de unión a las hormonas sexuales). La albúmina, una proteína sérica abundante, une la testosterona aunque con mucha menor afinidad que la globulina de unión a las hormonas sexuales. La testosterona unida a la albúmina se disocia fácilmente; actualmente se considera que tanto la testosterona libre como la testosterona unida a la albúmina está biodisponible y se puede difundir a las células y unirse a los receptores androgénicos en células diana que responden a los esteroides para provocar una respuesta celular. Aunque los niveles de las gonadotropinas séricas varían porque éstas se secretan de manera pulsátil, una sola medición por lo general es suficiente para determinar el estado endocrino clínico del paciente. La relación entre testosterona, LH, FSH y prolactina ayuda a identificar la condición clínica. Un nivel "normal" de la FSH sérica (los rangos normales para los hombres adultos varían ligeramente de acuerdo con la plataforma de análisis usada para la medición, generalmente entre 1,0 - 20 mUI/mL) no garantiza que esté intacta la espermatogénesis; sin embargo, una FSH incluso en el nivel superior de este rango reportado como "normal" (aproximadamente 7,6 mUI/mL por encima)⁸⁹ indica una alteración de la espermatogénesis. También se mide la prolactina en los hombres que buscan valoración por disfunción sexual. Si bien anteriormente se pensaba que era nociva para la función sexual/libido cuando estaba elevada (es decir, debido a adenoma hipofisiario/prolactinoma u otra enfermedad hipotálamo-hipofisiaria), los estudios más recientes demuestran que los niveles bajos de prolactina en los hombres también pueden asociarse con disfunción sexual masculina.⁹⁰

12. En los casos de azoospermia se debería hacer inicialmente un estudio de volumen seminal, examen físico y niveles de FSH a fin de diferenciar una obstrucción del tracto seminal de una alteración de la producción de espermatozoides. (Opinión de expertos)

La azoospermia se define como ausencia de espermatozoides en el eyaculado. La anamnesis y el examen físico pueden arrojar luces importantes para diferenciar entre azoospermia obstructiva y Azoospermia no obstructiva. Cuando un análisis de semen muestra azoospermia, el laboratorio debe centrifugar el eyaculado y nuevamente suspender el pellet en un volumen pequeño de plasma seminal y examinar bajo microscopía con preparación húmeda para determinar si hay presencia de algunos espermatozoides. En caso de no haberlos se debe realizar un segundo AS por lo menos una o dos semanas después. Si la muestra es azoospermica se debe realizar otro análisis del pellet.

La azoospermia se diferencia de la aspermia (ausencia de eyaculado anterógrado; eyaculado seco) y la ER (en donde el semen con los espermatozoides se liberan a la uretra prostática pero viaja hacia atrás en forma retrógrada hacia la vejiga). Puede haber ER en distintas neuropatías (p.ej., diabetes, lesión raquímedular,

después de vaciamiento de ganglios linfáticos retroperitoneales [VGRP]) y se puede diagnosticar con parcial de orina post-eyaculado diseñado para evaluación espermática en presencia de eyaculado seco. Los espermatozoides viables tomados de la orina o cualquier sitio del tracto reproductivo masculino se pueden usar con TRA para lograr un embarazo.⁹¹

Un eyaculado azoospermico de bajo volumen y pH ácido puede indicar obstrucción del tracto genital.⁹² Se sospecha la presencia de azoospermia si al examen físico se encuentran testículos de tamaño normal totalmente descendidos al escroto y epidídimos endurecidos con o sin ausencia de los conductos deferentes. En esos casos, los niveles de FSH por lo general son inferiores a 7,6 UI/L (ver la Tabla 7).⁸⁹ Al contrario, cuando los testículos están atrofiados y blandos, especialmente en presencia de una FSH por encima de 7,6 UI/L, los resultados sugieren falla espermatogénica en lugar de azoospermia obstructiva.⁹²

Tabla 7: Evaluación hormonal esperada en hombres azoospermicos con alteración severa de la espermatogénesis, obstrucción e hipogonadismo hipogonadotrópico

	Alteración severa de la espermatogénesis	Azoospermia obstructiva	Hipogonadismo hipogonadotrópico
LH	↑ o NI	NI	↓
FSH	↑	NI	↓
Testosterona	↓ o NI	NI	↓

12. Se deberían recomendar un cariotipo y un análisis de microdelección en el cromosoma Y para los hombres con infertilidad primaria y azoospermia u oligozoospermia severa (<5 millones de espermatozoides/mL) con FSH elevada o atrofia testicular o presunto diagnóstico de alteración de la producción espermática como causa de la azoospermia. (Opinión de expertos)

Las anomalías del cariotipo son las anomalías genéticas más comunes conocidas como causa de infertilidad masculina.⁹³ Pueden ser anomalías del número de cromosomas como en el caso del síndrome de Klinefelter (presencia de cromosomas X adicionales). El patrón más común es 47, XXY pero en los casos más severos se encuentra 48, XXXY o 49, XXXXY. Otras anomalías estructurales (deleciones, duplicaciones, inversiones de una región de un cromosoma autosómico o sexual) como una traslocación robertsoniana también se pueden traducir en alteración o ausencia de espermatogénesis.⁹³⁻⁹⁵ A los hombres con síndrome de Klinefelter se les debe informar que algunos hombres con XXY no mosaico tienen espermatozoides en el eyaculado y la paternidad asistida médicamente es infrecuente.⁹⁶⁻¹⁰⁰ Sin embargo, se pueden encontrar focos escasos de espermatogénesis cuando se realiza extracción de espermatozoides mediante microdissección testicular (micro-TESE) en cerca de un 50%-60% de pacientes XXY. Aunque no se han reportado casos de aneuploidía de

cromosomas sexuales en la progenie concebida después de utilizar esos espermatozoides para ICSI, se debe ofrecer tamizaje genético de los embriones antes de la implantación dado el posible riesgo de transmisión de aneuploidía de los cromosomas sexuales a la progenie. Los hombres XX con duplicaciones grandes del cromosoma X y traslocación del gen de la región determinante del sexo (SRY) en el cromosoma Y pueden tener un fenotipo masculino normal, pero la histología testicular demostrará solamente un patrón completo de células de Sertoli con atrofia y hialinización de los túbulos seminíferos. Además, por lo general hay una disminución de la testosterona sérica con elevación de los niveles de estrógeno y gonadotropina.⁹³ En estos hombres generalmente no se encontrarán espermatozoides si se intenta TESE y a estas parejas se les debe asesorar en el sentido de considerar otros caminos para la paternidad. Los portadores de la traslocación robertsoniana (el tipo más común de traslocación balanceada), cuyo fenotipo generalmente es normal, tienen un mayor riesgo de infertilidad, aborto espontáneo en sus parejas o progenies con cromosomas no equilibrados. A esas parejas se les debe asesorar sobre esos riesgos y la necesidad de TRA con pruebas genéticas para aneuploidías antes de la implantación.

Las microdeleciones del cromosoma Y son la segunda causa genética conocida más común de infertilidad masculina. La mayoría (aunque no la totalidad) de los genes del cromosoma Y codifican para proteínas que participan en la determinación testicular o la espermatogénesis. Las microdeleciones en el cromosoma Y pueden suceder a causa de errores que ocurren durante la recombinación homóloga en el proceso de meiosis, debido a la estructura palindrómica del cromosoma. La región del factor de azoospermia (AZF) en el brazo largo del cromosoma masculino humano consta de tres áreas que codifican genes que participan en la espermatogénesis (AZFa, AZFb, AZFc). Aunque se pueden encontrar espermatozoides en el eyaculado de algunos hombres y, mediante TESE, en cerca del 50% los hombres con deleción del AZFc, no se han obtenido espermatozoides mediante TESE en hombres con microdeleciones completas de AZFa y/o AZFb. Las deleciones parciales de AZFa, AZFb, o AZFc son un poco más difíciles de interpretar porque no hay estandarización de la prueba para el diagnóstico clínico de las deleciones parciales de las subregiones AZF del cromosoma Y.^{101,102} Muchos laboratorios comerciales usan un número limitado de conjuntos de *primers* en las regiones AZF a, b, c en sus ensayos de microdeleciones del cromosoma Y que podrían dejar pasar las microdeleciones más pequeñas; estos resultados pueden tener un impacto sobre las decisiones clínicas de estos pacientes. Por ejemplo, los hombres que tenían una deleción parcial de AZFa que abarcaba una deleción de DDX3Y tenían falla espermatogénica, pero una deleción más pequeña de AZFa de solamente USPY9 no mostró efecto sobre la espermatogénesis.¹⁰² Hubo un hallazgo semejante para las pequeñas microdeleciones de AZFb.¹⁰³ Una visualización de más alta resolución de AZFa, b, y c basada en un análisis más detallado de estas regiones por parte del laboratorio clínico ayudará más aún con la asesoría de los pacientes respecto de la factibilidad de encontrar algunos espermatozoides en la biopsia testicular o TESE. Por consiguiente, se le aconseja al clínico considerar estas dificultades de las pruebas a la hora de interpretar los resultados de las microdeleciones del cromosoma Y. Así, conocer cuáles regiones de AZF tienen microdeleción ayuda en la toma de decisiones

clínicas, puesto que los hombres con deleciones completas de AZFa y/o AZFb no se deben someter a TESE para TRA. Los hombres con deleciones de AZFc y deleciones parciales de AZFa y/o AZFb deben ser informados de que con TESE podrían encontrarse o no espermatozoides.^{104,105}

13. Los clínicos deberían recomendar pruebas de portador de mutación del gen Regulador de la Conductancia Transmembrana en Fibrosis Quística (*CFTR*) (incluido el estudio del alelo 5T) en hombres con agenesia de los conductos deferentes o azoospermia obstructiva idiopática. (Opinión de expertos)

El gen *CFTR* está localizado en el locus q31.2 del cromosoma 7 y codifica para un canal de cloro dependiente del adenosín monofosfato cíclico (AMPc). Este canal se encuentra en la membrana apical de las células epiteliales secretoras y es el gen responsable de la FQ, una enfermedad congénita caracterizada por obstrucción e infección pulmonar, e insuficiencia pancreática exocrina. Puesto que el *CFTR* regula el transporte de aniones y la secreción de líquido en los conductos excurrentes, se piensa que la disregulación de una apropiada dinámica de fluidos lleva a la obstrucción y/o la atrofia del epidídimo y los conductos deferentes durante la embriogénesis.^{106,107} En efecto, se ha encontrado que algunos hombres con obstrucción idiopática del tracto genital portan mutaciones del gen *CFTR*. En un estudio de 198 hombres, el 34% de los hombres con obstrucción idiopática tenían una mutación *CFTR*; 5 hombres tenían 2 mutaciones (incluyendo poli T) y 14 hombres tenían una sola mutación.¹⁰⁸

Concretamente, los estudios sugieren que hay mutaciones del gen *CFTR* hasta en un 80% de hombres con ausencia congénita bilateral de los conductos deferentes, 20% de hombres con ausencia congénita unilateral y 21% de los hombres con obstrucción idiopática del epidídimo.¹⁰⁸⁻¹¹⁰ Si bien las anomalías de los conductos deferentes se reconocen como parte del examen físico, la obstrucción del epidídimo podría diagnosticarse solamente al momento de la exploración quirúrgica. Por consiguiente, las pruebas para el *CFTR* podrían ocurrir necesariamente después del tratamiento quirúrgico en algunos casos.

A la fecha se han reportado más de 1500 mutaciones en el gen *CFTR*.¹¹¹ Sin embargo, la frecuencia de muchas de estas deleciones es baja, mientras que la importancia clínica de otras es incierta. Los laboratorios clínicos ofrecen varias pruebas para la mutación de FQ dirigidas a las mutaciones más comunes y patológicamente verificadas. Sin embargo, las mutaciones con mayor probabilidad de causar azoospermia obstructiva pueden ser diferentes de las que causan FQ.¹⁰⁸ Además, la frecuencia de las mutaciones de FQ es diferente dependiendo de la raza o el origen étnico.¹¹²⁻¹¹⁵ Puesto que el objetivo de las pruebas genéticas es contribuir a identificar la etiología y también proporcionar asesoría respecto de la posible transmisión a la progenie, se debería considerar tamizaje ampliado del portador o secuenciación genética. Además de las mutaciones clásicas, la variante 5-timidina (5T) del tracto de politimidina en el sitio de empalme del intrón 8 (que regula la

eficiencia de empalme del exón 9) también se encuentra comúnmente en hombres con azoospermia debido a anomalías del *CFTR*. Este análisis de la "5T", junto con el análisis de la mutación *CFTR*, se indica para identificar la etiología de la agenesia de los conductos deferentes y para considerar el diagnóstico preimplantación si la mujer es portadora. En los hombres con anomalías de los conductos deferentes se podrían encontrar una o dos mutaciones en el tamizaje.¹⁰⁸ Si bien las mutaciones del gen *CFTR* son las más comunes, las mutaciones de otros genes como el receptor G2 de adhesión acoplado con la proteína G (ADGRG2) podrían causar ausencia congénita bilateral de los conductos deferentes.¹¹⁶

Es preciso anotar que las guías de ACOG para la consejería previa a la concepción incluyen ofrecer tamizaje genético, incluidas las mutaciones de FQ, para todas las parejas que están considerando un embarazo.¹¹⁷

14. En los casos de hombres con mutación del gen *CFTR* se debería recomendar el estudio genético de la pareja femenina. (Opinión de expertos)

El objetivo de la prueba genética para una mutación del gen *CFTR* es ayudar a identificar la etiología de la infertilidad y también ofrecer consejería sobre posible transmisión a la progenie. La FQ se hereda de manera autosómica recesiva, lo cual significa que para que un hijo se vea afectado debe heredar un alelo defectuoso de cada progenitor.¹¹³ Las personas con una sola mutación son portadoras pero no albergan la enfermedad.

En los casos en que el paciente masculino tiene una mutación en el gen *CFTR* y la pareja también es portadora, entonces hay un riesgo de un hijo afectado (25% si los dos progenitores son portadores y hasta 50% si el padre tiene mutaciones en ambos alelos y la mujer es portadora). Si bien la prevalencia del estado de portador varía dependiendo de la raza o el origen étnico (4% de caucásicos americanos, ~2% de hispanoamericanos, 1,5% de afroamericanos, 1% de asiáticos americanos), las mutaciones no son infrecuentes en los Estados Unidos.¹¹²⁻¹¹⁵ Por tanto, la mujer también se debe tamizar para determinar el estado de portadora del *CFTR*, como se hace de rutina en la consejería previa a la concepción. También se debe considerar consejería genética formal para hablar sobre el estado de portador, la heredabilidad genética y el diagnóstico genético preimplantación para las parejas que tengan un resultado positivo para una mutación.

15. No se recomienda el análisis de fragmentación del ADN espermático como parte de la evaluación inicial de la pareja infértil. (Recomendación moderada; Nivel de evidencia: Grado C)

No hay estudios prospectivos que hayan evaluado directamente el impacto de las pruebas de fragmentación del ADN sobre el manejo clínico de las parejas infértiles (es decir, que los resultados de fertilidad de quienes se hubieran sometido a las pruebas fueran diferentes de los resultados de quienes no). Además, los datos disponibles son inadecuados para concluir que ese ensayo se debería hacer de manera rutinaria como parte de

la evaluación inicial del hombre infértil. En los estudios disponibles, la fragmentación del ADN tuvo una asociación negativa con las tasas de embarazo y una asociación positiva con abortos espontáneos. Dicho eso, la asociación de niveles elevados de fragmentación del ADN con los resultados en términos de embarazo es poco clara dada la variabilidad de la definición del límite superior de normalidad en los distintos estudios y el uso de pruebas diferentes de fragmentación del ADN.¹¹⁸⁻¹²² En el caso de hombres con alta fragmentación del ADN, el clínico podrá informar sobre la posible asociación con la infertilidad y un resultado indeseado después de TRA.

En los casos de pacientes con alta fragmentación del ADN espermático, el clínico puede considerar la posibilidad, además de ICSI, de obtener espermatozoides mediante cirugía. Por tanto, puede ser ventajoso en el caso de una pareja sometida a FIV con fallas repetidas de la misma, considerar pruebas de fragmentación del ADN en el hombre. Los médicos deberían tener presente que hay datos que sugieren que los hombres con niveles muy altos de fragmentación del ADN en los espermatozoides eyaculados por lo general tienen espermatozoides con puntajes más bajos en el índice de fragmentación del ADN (DFI); esto en combinación con la FIV puede mejorar los resultados de fertilidad. Por tanto, el clínico puede pensar en utilizar espermatozoides testiculares en lugar de eyaculados para FIV/ICSI. En un estudio de cohorte prospectiva de más de 100 parejas con fragmentación alta del ADN, el esperma testicular llevó a tasas sustancialmente más altas de nacimientos que el esperma eyaculado.¹²³ La aplicación de rutina de esta práctica en la clínica sigue siendo polémica puesto que la calidad de los datos de los estudios es baja. Sin embargo, algunos clínicos obtendrían espermatozoides testiculares únicamente cuando fallan intentos previos por lograr el embarazo utilizando espermatozoides eyaculados para FIV.

Los resultados de los estudios de la fragmentación del ADN no siempre son consistentes debido a diversos factores, entre ellos valores de corte inconsistentes para definir los rangos normales y anormales, protocolos no estandarizados, el uso de distintos ensayos que miden parámetros no relacionados para evaluar la fragmentación del ADN, y la falta de estudios controlados aleatorizados. Dicho eso, es posible que niveles muy altos de fragmentación del ADN espermático tengan un impacto adverso todavía más considerable sobre los resultados de embarazo con FIV, al igual que un mayor riesgo de aborto espontáneo. Los estudios también han sugerido que disminuir la abstinencia podría ser una intervención para limitar el daño del ADN espermático.¹²⁴

16. En los casos de aumento de las células redondas en el AS (>1 millón/mL) se deberían hacer estudios adicionales para diferenciar los leucocitos (piospermia) de las células germinales. (Opinión de expertos)

Los niveles elevados de células redondas en el semen pueden ser el resultado de un problema de espermatogénesis en donde hay presencia de espermatoцитos y/o espermátides redondas en el eyaculado, o por la presencia de niveles elevados de leucocitos en el semen (piospermia). La OMS ha definido el límite

superior de normalidad como <1 millón de leucocitos/mL de semen.⁵ Se requieren tinciones especiales para diferenciar las células germinales de las células somáticas. Se puede utilizar un procedimiento de tinción de Papanicolaou en un extendido de la muestra, pero puede ser difícil distinguir las diferencias sutiles de coloración, el tamaño de los núcleos y la forma. Un ensayo relativamente sencillo es la prueba de o-toluidina para peroxidasa celular (tinción de peroxidasa) la cual no tinciona leucocitos que han liberado sus gránulos, ni linfocitos, macrófagos o monocitos que no contengan peroxidasa. Para identificar con mayor precisión los leucocitos en el fluido seminal se utiliza coloración inmunocitoquímica mediante anticuerpos específicos para antígenos leucocitarios comunes.⁵ Comparado con la tinción de peroxidasa, el método inmunocitoquímico brinda más información para ayudar a diferenciar entre inflamación y los subtipos que participan en combatir la infección. No hay evidencia de que los niveles elevados de espermatozoides inmaduros en el semen sean perjudiciales para la fertilidad, aunque se pueden encontrar en el semen de hombres infértiles y de hombres fértiles con recuentos altos de espermatozoides.

17. Los pacientes con piospermia se deberían evaluar para la presencia de infección. (Principio clínico)

La presencia de leucocitos en el semen puede deberse a infección o inflamación en el tracto genital masculino proximal o distal. La prostatitis crónica debida a infección bacteriana puede requerir cursos prolongados de tratamiento con antibióticos y, en algunos casos, los niveles altos de leucocitos pueden deberse a prostatitis crónica no bacteriana. La inflamación se puede tratar con medicamentos antiinflamatorios. Por tanto, es importante saber si los hombres con niveles elevados de células redondas en el semen tienen células germinales inmaduras (una condición que no se puede tratar) o una etiología infecciosa o inflamatoria. Si bien los leucocitos elevados en el semen pueden secretar citocinas y generar radicales libres (especies reactivas de oxígeno) que pueden ser nocivos para la función espermática, no son prueba de fertilidad.

18. No se deberían realizar pruebas de anticuerpos antiespermáticos (ASA) como parte de la evaluación inicial de la infertilidad masculina. (Opinión de expertos)

Los ASA pueden producirse a raíz de eventos como trauma, orquitis por paperas, malignidad testicular, obstrucción de los conductos deferentes, vasectomía que perturba la barrera hematotesticular, o permeabilidad del tracto genital masculino que permite que los antígenos espermáticos o las infecciones del tracto genital generen ASA.¹²⁵ Los ASA pueden provocar aglutinación de espermatozoides en el semen. Puede haber ASA sin aglutinación espermática y, al contrario, puede haber aglutinación debida a otros factores, como la presencia de E.coli en el semen.⁵

La IgA y la IgG son los anticuerpos predominantes que se encuentran en el semen, mientras que rara vez hay presencia de IgM. Sin embargo, algunos laboratorios miden las tres clases de inmunoglobulinas debido a la presencia en los espermatozoides y los fluidos biológicos. Las pruebas utilizadas para ASA son la prueba mixta de reacción antiglobulina, la cual proporciona menos información, y la prueba de inmunoperlas (*immunobeads* [IB]), la cual ofrece información sobre el tipo y la presencia de inmunoglobulinas y su localización específica en la cabeza, el segmento medio o la cola del espermatozoide, cubriendo la totalidad del espermatozoide.⁵ En algunos casos, los resultados de estos dos ensayos diferentes pueden no concordar. Para el análisis de anticuerpos en el semen hay dos versiones de estas pruebas: directa e indirecta. Por ejemplo, para la prueba IB directa se usan espermatozoides lavados del paciente y de control, los cuales se incuban con pequeñas perlas con anticuerpos específicos para IgG o IgA adheridos, y se preparan en el laboratorio. La IB se adhiere a los espermatozoides móviles e inmóviles que tienen anticuerpos unidos a superficie y se hace un conteo del porcentaje de espermatozoides móviles que tienen perlas adheridas.⁵ Los ensayos se usan para medir inmunoglobulinas específicas del espermatozoide en fluidos libres de espermatozoides (plasma seminal, suero sanguíneo inactivado con calor y moco cervical solubilizado). En este caso se incuban alícuotas del fluido de interés o inmunoglobulinas de control negativas para unión espermática con espermatozoides de control antes de realizar la prueba mixta de reacción antiglobulina o la prueba IB. Las pruebas indirectas son ventajosas cuando la muestra del paciente es oligozoospermica o astenozoospermica (sola o en combinación), cuando hay azoospermia obstructiva, o cuando no se puede estudiar la muestra inmediatamente. Dependiendo del momento en que se obtiene, el líquido seminal se puede almacenar congelado hasta el momento de hacer la prueba.

Los ASA pueden alterar la penetración del espermatozoide en el óvulo, razón por la cual el procedimiento de ICSI anula este problema. Aunque hay unos pocos estudios de concepción natural para hombres con ASA, es bien conocida la presencia de ASA después de revertir la vasectomía o la vasoepididimostomía, y la literatura de vieja data sugiere que estos anticuerpos impiden la penetración del espermatozoide. Sin embargo, no hubo asociaciones significativas entre los niveles de ASA y los resultados de embarazo en estos pacientes. Interpretar estos estudios es difícil debido a la falta de estandarización metodológica o de rangos normales consistentes.

La prueba de ASA debe considerarse solamente si ha de afectar el manejo del paciente. Entre las condiciones y hallazgos que se han reportado en asociación con la presencia de ASA están la obstrucción del sistema ductal (conductos deferentes, epidídimo), historia de torsión testicular, cirugía testicular y la presencia de aglutinación significativa de espermatozoides en el AS, la cual sugiere un posible papel diagnóstico de la prueba de ASA para detectar obstrucción. Sin embargo, los datos publicados sobre estas asociaciones son inconsistentes.¹²⁶ La presencia de ASA séricos en un paciente azoospermico con historia y hallazgos al examen físico consistentes con obstrucción ductal puede ayudar a confirmar la obstrucción.¹²⁷ Hay quienes han reportado mejores tasas de embarazo con IUI utilizando protocolos específicos de procesamiento del semen para parejas con ASA en comparación con el lavado espermático estándar, aunque los datos son limitados.¹²⁸ En los casos de ASA, la ICSI

se traduce en tasas más altas de embarazo por ciclo en comparación con IIU con procesamiento del semen encaminado a perturbar los anticuerpos unidos.¹²⁹ La prueba de ASA no se debe realizar en las parejas que planean someterse a ICSI puesto que no contribuye a modificar el manejo.

19. Para las parejas con pérdida recurrente del embarazo se deberían realizar pruebas de cariotipo (Opinión de expertos) y de fragmentación del ADN espermático en el hombre. (Recomendación moderada; Nivel de evidencia: Grado C)

El clínico debería hablar sobre la importancia de los defectos autosómicos estructurales paternos como parte de la evaluación de la pareja con pérdida recurrente del embarazo y la necesidad de realizar un análisis de cariotipo en el hombre. La contribución de los defectos de la estructura cromosómica paterna (traslocaciones, inversiones, deleciones, duplicaciones) por lo general no forma parte de la valoración clínica para infertilidad, pero dichas anomalías se asocian con aborto espontáneo y pérdida recurrente del embarazo.^{10,11} En efecto, la presencia de traslocaciones balanceadas en cualquiera de los progenitores afectados se puede desequilibrar durante la recombinación homóloga que ocurre en la fase de meiosis de la gametogénesis.¹⁰ Las traslocaciones desequilibradas se asocian con defectos congénitos de la progeñie concebida, al igual que con pérdida del embarazo. Las traslocaciones robertsonianas son ejemplo de una anomalía cromosómica estructural asociada con la pérdida del embarazo.¹⁰ Estas anomalías pueden estar presentes en individuos al parecer no afectados pero llevar a pérdida del embarazo debido a traslocaciones desequilibradas. Por tanto, está indicado un cariotipo que pueda revelar las anomalías numéricas y estructurales de los cromosomas. En cerca de un 6% de los hombres infértiles está presente un cariotipo anormal.^{11,130}

A las parejas infértiles se les debería informar de la asociación positiva entre niveles elevados de fragmentación del ADN espermático y el aborto espontáneo.¹³¹⁻¹³⁵ En un metaanálisis, los datos agregados de 13 estudios sugieren que las parejas masculinas de mujeres con antecedente de pérdida recurrente del embarazo tienen una tasa significativamente mayor de fragmentación del ADN espermático en comparación con las parejas de controles femeninos fértiles: diferencia promedio 11,91, IC 95% 4,97 a 18,86.¹³² Por consiguiente, se debe considerar la prueba de fragmentación de ADN en las parejas con pérdidas recurrentes del embarazo inexplicadas. En los casos en que está presente se han estudiado diversos tratamientos, entre ellos el uso de TESE con ICSI, administración de antioxidantes, donación de espermatozoides, reparación de varicocele y/o eyaculación frecuente. En la actualidad no hay estudios bien controlados publicados que hayan evaluado si alguna de las terapias antes mencionadas disminuyen el riesgo de la pérdida recurrente del embarazo.

Al hablar de los resultados de las pruebas de fragmentación del ADN, los clínicos deberían mencionar que las tasas de embarazo clínico en parejas infértiles fueron más altas con ICSI que con inseminación mediante

TRA.^{11,122,136,137} La base para este hallazgo no es clara, considerando que cuando se seleccionan espermatozoides para ICSI, es imposible saber si el ADN espermático está fragmentado.

En los casos de parejas con pérdida recurrente del embarazo se pueden considerar pruebas de aneuploidía espermática. Dichas pruebas implican usar sondas moleculares fluorescentes para los cromosomas 13, 18, 21, X, Y porque la presencia de un cromosoma adicional en esos casos específicos es compatible con una progenie posiblemente viable pero afectada.^{11,136-138} La aneuploidía de todos los demás cromosomas humanos no es compatible con progenie viable. Si bien se reconoce claramente que los óvulos aneuploides son causa de fetos y progenie aneuploide (es decir, mayor incidencia de la trisomía 21 con el aumento de la edad materna), la contribución masculina a los fetos y a la progenie aneuploide, y a la pérdida recurrente del embarazo, es algo que el clínico tratante de la pareja con pérdidas recurrentes rara vez considera.^{138,139} Los médicos deberían pensar en solicitar una prueba de aneuploidía espermática en hombres con cariotipo somático normal a fin de identificar aquellos hombres con un defecto que lleve a la segregación cromosómica inapropiada durante la meiosis y con espermatozoides aneuploides que lleven a una contribución paterna a la pérdida recurrente del embarazo. Sin embargo, es probable que esta prueba no esté disponible a nivel nacional actualmente. La consejería genética puede ser útil porque, con ese conocimiento, las parejas pueden modificar su plan de manejo de la fertilidad y buscar otras alternativas para tener hijos, como las pruebas genéticas preimplantación con ICSI-FIV, donación de espermatozoides, adopción, o continuar intentando un embarazo natural.¹⁴⁰ En estudios no controlados de parejas en donde la prueba de aneuploidía espermática era anormal, al parecer los desenlaces mejoraron cuando se utilizaron pruebas genéticas preimplantación para aneuploidias (PGT-A por su sigla en inglés).¹⁴¹

20. No se debería realizar biopsia testicular diagnóstica de rutina para diferenciar entre azoospermia obstructiva y azoospermia no obstructiva (Azoospermia no obstructiva por su sigla en inglés). (Opinión de expertos)

La diferencia entre azoospermia obstructiva y azoospermia no obstructiva se puede predecir frecuentemente con base en los resultados clínicos y de laboratorio sin necesidad de biopsia quirúrgica para el diagnóstico. Los niveles de FSH superiores a 7,6 UI/L y un eje longitudinal de los testículos menor a 4,6 cm indican con una probabilidad del 89% que la etiología es disfunción de la espermatogénesis.⁸⁹ Por otro lado, un nivel de FSH inferior a 7,6 UI/L y un eje longitudinal de los testículos mayor a 4,6 cm indican con una probabilidad del 96% que la etiología es obstructiva.⁸⁹ En los casos infrecuentes en que los valores son intermedios se puede realizar biopsia testicular para determinar la etiología, pero por lo general no es necesaria. En los pocos casos en que la biopsia testicular se realiza en primera instancia para efectos de diagnóstico se debería intentar criopreservación de los espermatozoides de la muestra en caso de que sea una opción realizar TRA.

Imágenes

21. No se debería realizar ultrasonido escrotal rutinariamente durante la evaluación inicial del hombre infértil. (Opinión de expertos)

A veces puede ser difícil examinar el escroto, por ejemplo en pacientes obesos o cuando el músculo dartos permanece muy contraído durante el examen físico. En esos casos poco frecuentes se puede usar ecografía con doppler color para examinar las venas del cordón espermático. La definición estándar de varicocele mediante esta técnica está dada por la presencia de muchas venas de más de 3 mm de diámetro y de flujo inverso con la maniobra de Valsalva.^{142,143} Sin embargo, es preciso desalentar el uso rutinario de la ecografía para investigar la supuesta presencia de un varicocele, puesto que el tratamiento de los varicoceles no palpables no se asocia con mejoría de los parámetros seminales o de las tasas de fertilidad como sí se ha demostrado para el tratamiento de varicoceles clínicos.

22. No se debería realizar ultrasonido transrectal (USTR) como parte de la evaluación inicial. Los clínicos deberían recomendar USTR en los casos de AS sugestivo de obstrucción de los conductos eyaculadores (es decir, acidez, azoospermia, volumen seminal <1,5mL, con T sérica normal, conductos deferentes palpables). (Opinión de expertos)

Para efectos de evaluar la fertilidad, el objetivo de usar USTR es identificar la anatomía de los órganos o las estructuras primarias que participan en la eyaculación, entre ellas las vesículas seminales, la ampolla de los conductos deferentes, y los conductos eyaculadores.¹⁴⁴ El USTR puede ser útil para identificar una obstrucción distal responsable de un azoospermia obstructiva, como sucede en el caso de obstrucción de los conductos eyaculadores.

El clínico debería sospechar obstrucción distal del tracto genital masculino cuando el volumen del eyaculado es bajo (<1,5mL) con semen ácido (pH<7,0). En la mayoría de estos casos habrá ausencia de fructosa en el semen, aunque la prueba de fructosa es poco confiable y no se necesita especialmente en los hombres en quienes el índice de sospecha es alto (es decir, un AS que muestra volumen bajo, acidez y azoospermia). En esos casos se debe pensar en USTR a fin de determinar la presencia de anomalías anatómicas.¹⁴⁵ Se deben considerar otros aspectos del eyaculado. El semen normal se deriva del líquido testicular (~10%), prostático (~20%), y de la vesícula seminal (~70%). Todos los componentes son sensibles a los andrógenos, lo cual significa que los hombres con deficiencia de testosterona pueden tener un volumen seminal reducido, en cuyo caso el USTR puede ser de poca utilidad. Además, el líquido de la vesícula seminal es alcalino. Cuando la obstrucción limita o impide la contribución de las vesículas seminales, el resultado será un semen ácido (pH <7,0). Es poco probable que los hombres con semen de pH normal tengan una obstrucción distal completa del tracto genital.¹⁴⁶

Las anomalías congénitas también pueden afectar la anatomía normal del conducto genital. Las mutaciones del gen *CFTR* pueden llevar a agenesia/atresia de los conductos deferentes y la vesícula seminal. En los casos de ausencia bilateral congénita de los conductos deferentes, el USTR no contribuye al diagnóstico o al tratamiento, de manera que no se debe realizar para la evaluación en dichos casos de infertilidad masculina.¹⁴⁶

Aparte de la infertilidad, el dolor con la eyaculación puede motivar una evaluación con USTR puesto que un diagnóstico de obstrucción puede llevar a unas recomendaciones de tratamiento para mejorar la sintomatología.

En hombres con eyaculación y volumen seminal normales, los resultados del USTR por lo general no cambian el manejo de la infertilidad masculina. Por siguiente, a falta de síntomas (p.ej., eyaculación dolorosa) o de indicación por cuenta de los parámetros seminales (p.ej., volumen seminal reducido con azoospermia y conductos deferentes palpables o volumen seminal reducido y astenospermia significativa) no se debe incluir el USTR como parte de la evaluación de infertilidad.

23. Los clínicos no deberían solicitar imágenes rutinariamente por la sola presencia de un varicocele derecho aislado de tamaño pequeño o moderado. (Opinión de expertos)

Los varicoceles se presentan en cerca de un 15% de todos los hombres adultos y 40% de los hombres infértiles.¹⁴⁷ Si bien el 85% son unilaterales izquierdos debido a anatomía asimétrica de la vena gonadal, el 15% pueden ser bilaterales (más comunes) o unilaterales derechos (menos comunes). Debido a que el varicocele derecho aislado es muy raro, ha habido preocupación sobre las condiciones que lo causan en los casos clínicos. Los casos reportados en la literatura describen patología retroperitoneal, como puede ser un tumor, como causa común que justifica solicitar imágenes abdominales de rutina cuando se encuentra un varicocele derecho aislado.¹⁴⁸⁻¹⁵⁰ Sin embargo, solamente hay evidencia de baja calidad para respaldar esta recomendación.

Un estudio retrospectivo de más de 4000 hombres con varicocele (8% derecho) informó que no se encontró diferencia en cuanto a diagnósticos de cáncer en estos hombres con base en la lateralidad del varicocele ($p=0,313$) a pesar del hecho de que más del 30% de los hombres con varicoceles derechos se sometieron a estudios de tomografía computarizada abdominal en comparación con sólo un 8,7% de los hombres con varicoceles izquierdos y 11,2% de los hombres con varicoceles bilaterales.¹⁵¹ Por tanto, no es necesario solicitar imágenes de rutina con base solamente en la presencia de un varicocele derecho. Sin embargo, se deben considerar imágenes abdominales en los casos de varicoceles de reciente aparición o no reducibles, en particular si son grandes.

24. Los clínicos deberían recomendar ecografía renal para los pacientes con agenesia de los conductos deferentes a fin de evaluar la existencia de anomalías renales. (Opinión de expertos)

El tracto genital masculino se deriva del conducto de Wolff o mesonéfrico. Es un órgano pareado que forma los epidídimos, los conductos deferentes y las vesículas seminales durante la embriogénesis. Puesto que se conecta con el riñón primitivo, cualquier anomalía del conducto de Wolff puede llevar a anomalías renales. En un 26-75% de los hombres con ausencia unilateral del conducto deferente habrá anomalías del riñón ipsilateral, incluida agenesia.^{152,153} En los hombres con agenesia bilateral de los conductos deferentes, la prevalencia es menor, en 10%.^{116,155} Por consiguiente, se deberían ofrecer imágenes abdominales en los casos de agenesia de conducto deferente independientemente del estado CFTR, a fin de facilitar una consejería óptima para el paciente.

Tratamiento

Reparación de varicocele/ Varicocelectomía

25. Se debería considerar la varicocelectomía quirúrgica en casos de varicoceles palpables, infertilidad y parámetros espermáticos anormales en hombres que tratan de concebir, salvo en los casos de hombres azoospermicos. (Recomendación moderada; Nivel de evidencia: Grado B)

En el metaanálisis reciente más grande de Wang y cols. se observaron tasas más altas de las estimadas en los casos de hombres tratados con cualquier método de reparación de varicocele clínico en comparación con los hombres no tratados.¹⁵⁶ Se había supuesto que la tasa sin tratamiento sería del 17%, mientras que las tasas calculadas fueron del 42% (IC 95%, 26%-61%) con varicocelectomía microquirúrgica subinguinal, 35% (IC 95%, 21%-54%) con micro varicocelectomía inguinal, 37% (IC 95%, 22%-58%) con cirugía inguinal abierta (no microcirugía), y 37% (IC 95%, 19% - 61%) con cirugía laparoscópica.¹⁵⁶ Esos hallazgos se deben interpretar con cautela en vista de que este metaanálisis incluyó estudios con diseños no aleatorizados y reporte selectivo de los desenlaces. Los OR fueron inferiores para escleroterapia, cirugía abierta subinguinal, cirugía abierta retroperitoneal, embolización venosa percutánea y escleroterapia retrógrada. También se observó que los parámetros seminales, entre ellos la concentración y la motilidad de los espermatozoides mejoraron con la cirugía.

Para los varicoceles palpables, en el metaanálisis de Wang y cols. las tasas de embarazo calculadas fueron 52% (IC 95%, 24% - 83%) para micro varicocelectomía subinguinal, 53% (IC 95%, 18% - 90%) para micro

varicocelectomía inguinal, 55% (IC 95%, 27% - 88%) para cirugía abierta inguinal, y 52% (IC 95%, 18% - 90%) para cirugía laparoscópica.¹⁵⁶

Un metaanálisis de los resultados de TRA evaluó la probabilidad de embarazo mediante TRA para parejas en las que el hombre se sometió a reparación de varicocele en comparación con los casos en que no se trató el varicocele. En los 7 estudios retrospectivos no aleatorizados solamente se consideraron hombres con varicoceles clínicos. En este informe de Kirby y cols., los OR para embarazo y nacimiento vivo fueron 1,76 veces más altos para los hombres tratados con varicocelectomía antes de TRA.¹⁵⁷

26. Los clínicos no deberían recomendar varicocelectomía en los casos de varicoceles no palpables identificados solamente en imágenes. (Recomendación fuerte; Nivel de evidencia: Grado C)

Las anteriores recomendaciones de la AUA y ASRM para los varicoceles no palpables en hombres con problema de fertilidad eran no recomendar la varicocelectomía, y los estudios recientes siguen apoyando esa recomendación.¹⁵⁸ Kim y cols. realizaron una revisión sistemática y metaanálisis de la varicocelectomía para varicocele subclínico. Los revisores incluyeron 7 ensayos con 548 participantes (276 llevados a varicocelectomía, y 272 que no se trataron o recibieron citrato de clomifeno). Se consideró que esos ensayos eran de baja calidad debido a problemas como no haber reportado la generación de secuencia aleatoria ni el enmascaramiento de la asignación, falta de enmascaramiento y datos incompletos de desenlaces. No se observó beneficio demostrable de la reparación del varicocele en cuanto a embarazo o parámetros seminales, con la excepción de un posible efecto numérico pequeño sobre la motilidad progresiva de los espermatozoides, el cual probablemente no tenga importancia clínica.¹⁵⁸

27. En los casos de hombres con varicocele y azoospermia no obstructiva se le debe informar a la pareja sobre la falta de evidencia definitiva que sustente la necesidad de reparar el varicocele antes de TRA. (Opinión de expertos)

Se han reportado series de casos de hombres con azoospermia no obstructiva y varicoceles clínicos. Puesto que hasta en un 35% de los hombres con azoospermia no obstructiva se detectan espermatozoides en AS subsiguientes sin que haya mediado una intervención médica, esas series de casos se deben interpretar con cautela.¹⁵⁹ No es posible considerar que los casos de estudio reflejen un beneficio terapéutico de la reparación del varicocele, a menos que sean controlados. Vale señalar que los estudios publicados hasta la fecha no han incluido controles con varicoceles no reparados sometidos solamente a un nuevo AS.¹⁶⁰ Un resumen de casos de estudio que reportaron detección de al menos un espermatozoide no móvil en el eyaculado después de reparación del varicocele en hombres con azoospermia no obstructiva indicó presencia de espermatozoides en

el 36% (119/327) de los hombres tratados. Utilizando una evaluación diferente del resultado que podría ser más clínicamente pertinente en azoospermia no obstructiva, en un estudio que reportó retorno a esperma con motilidad adecuada para evitar la extracción quirúrgica después de la reparación del varicocele, la tasa de éxito fue solamente del 9,6%.¹⁶¹ Estos datos se deben comparar con resultados de la repetición del análisis de esperma en el eyaculado sin ninguna intervención aparte del nuevo AS utilizando búsqueda ampliada de espermatozoides (35%). Son pocos los estudios con un número relativamente limitado de hombres con azoospermia debida a disfunción espermatogénica que han evaluado el posible papel de la varicocelectomía para aumentar la espermatogénesis. No hay datos de alta calidad que respalden la reparación de los varicoceles en hombres con azoospermia no obstructiva. Además, la reparación del varicocele demora el tratamiento con TRA durante al menos seis meses. El cirujano que considera la varicocelectomía antes del tratamiento definitivo con obtención quirúrgica de esperma y TRA debería informar a las parejas sobre la evidencia limitada respecto del beneficio de reparar el varicocele en los casos de azoospermia.

Obtención de espermatozoides

- 28. En los casos de azoospermia no obstructiva que se someten a obtención de espermatozoides se debería realizar microdissección quirúrgica testicular para la extracción (m-TESE). (Recomendación moderada; Nivel de evidencia: Grado C)**

Las revisiones sistemáticas que evalúan las distintas técnicas para extraer los espermatozoides en los casos de azoospermia no obstructiva son de baja calidad debido principalmente a limitaciones asociadas con la realización de estudios quirúrgicos. En un metaanálisis de estudios publicados sobre hombres con azoospermia no obstructiva se observó que la técnica de microTESE era 1,5 veces más exitosa que la extracción no microquirúrgica de espermatozoides de los testículos, y que la probabilidad de éxito era 2 veces mayor con extracción de esperma testicular comparado con aspiración testicular.¹⁶²

La micro-TESE es un procedimiento quirúrgico en el cual se abre ampliamente la túnica albugínea para poder examinar muchas regiones del tejido testicular, cada una de las cuales se orienta en patrón centrífugo paralelo al riego sanguíneo intratesticular, permitiendo una búsqueda extensa en casi todas las zonas de los testículos con riesgo limitado de desvascularización del tejido. La TESE convencional se ha asociado con un descenso de los niveles postoperatorios de testosterona y muchos hombres con azoospermia no obstructiva tienen niveles basales de testosterona deficientes. Hay un menor efecto sobre el nivel de la testosterona después de micro-TESE en comparación con TESE convencional, pero aún así persiste el riesgo de una deficiencia que requiera suplencia de testosterona incluso después de micro-TESE.¹⁶³

29. En los casos de extracción quirúrgica de los espermatozoides se podrán utilizar espermatozoides frescos o criopreservados para ICSI. (Recomendación moderada; Nivel de evidencia: Grado C)

En los casos de azoospermia obstructiva por lo general hay espermatozoides presentes para permitir criopreservación, con una alta probabilidad de supervivencia de esos espermatozoides para ser utilizados en TRA. No hay diferencia sustancial en la tasa de éxito de la FIV, de tal manera que se puede hacer extracción y criopreservación de espermatozoides antes de la TRA.

Para los hombres con azoospermia no obstructiva, algunos centros realizan simultáneamente la extracción de los espermatozoides y la TRA porque el número de espermatozoides obtenidos puede ser limitado y el esperma podría no sobrevivir a la criopreservación. En los casos de azoospermia no obstructiva en los que se congelan los espermatozoides y estos sobreviven al proceso de descongelación, es posible ofrecer a la pareja TRA con esos espermatozoides.

Un metaanálisis reciente que evaluó el uso de espermatozoides de hombres con azoospermia no obstructiva no encontró diferencias en las tasas de fecundación, embarazo o nacimientos vivos con ICSI en los hombres de quienes se obtuvieron y utilizaron espermatozoides con o sin criopreservación, siempre y cuando el número hubiera sido adecuado y los espermatozoides hubieran sobrevivido al proceso de criopreservación y descongelación.¹⁶⁴

30. En los casos de azoospermia debida a obstrucción en los que se realiza extracción quirúrgica, los espermatozoides podrán extraerse de los testículos o del epidídimo. (Recomendación moderada; Nivel de evidencia: Grado C)

Si bien los estudios son de baja calidad, las tasas de fecundación, embarazo y nacimientos vivos fueron semejantes para espermatozoides derivados del epidídimo y de los testículos en los hombres con azoospermia debida a obstrucción.¹⁶⁵

31. En los casos de aspermia se podrá realizar extracción quirúrgica de espermatozoides o eyaculación inducida (simpaticomiméticos, estimulación vibratoria o electroeyaculación) dependiendo de la condición del paciente y la experiencia del clínico. (Opinión de expertos)

Hay datos limitados que comparan los desenlaces de los diversos procedimientos disponibles para obtener espermatozoides en hombres con disfunción de la eyaculación. Se puede recurrir a estimulación vibratoria del pene, electroeyaculación, extracción quirúrgica de los espermatozoides o a los agentes simpaticomiméticos, dependiendo de la causa de la disfunción eyaculatoria, la condición del paciente y la experiencia del cirujano.

Es importante diferenciar el eyaculado seco (aspermia) de la azoospermia, en la cual hay eyaculado anterógrado pero sin espermatozoides. La disfunción eyaculatoria también puede incluir eyaculación retrógrada con o sin un componente anterógrado y un bajo volumen de eyaculado.¹⁶⁶

32. La infertilidad asociada con eyaculación retrógrada (ER) se puede tratar con simpaticomiméticos y alcalinización de la orina con o sin sondeo uretral, eyaculación inducida o extracción quirúrgica de espermatozoides. (Opinión de expertos)

Puede haber eyaculación retrógrada concurrente con eyaculación anterógrada parcial. Si la muestra anterógrada es suficiente para la reproducción natural o con asistencia médica, quizás no sea necesario ningún tratamiento.¹⁴³ Sin embargo, si el eyaculado anterógrado es deficiente y hay un grado sustancial de eyaculación retrógrada, demostrada por parcial de orina post-eyaculación, podrán requerirse diversas terapias. Entre dichos tratamientos se cuentan los simpaticomiméticos con alcalinización de la orina. Estas muestras se pueden tomar de orina miccional o por cateterización uretral. Muchos hombres con falta de emisión a causa lesión raquímedular o aneyaculación psicogénica también pueden responder a la terapia vibratoria del pene. En los casos en que persiste la falta de emisión a pesar de la terapia médica se pueden utilizar la electroeyaculación o la obtención quirúrgica de los espermatozoides con base en la severidad, la presentación clínica y la respuesta a otras terapias menos invasivas.

Azoospermia obstructiva, incluida la infertilidad post-vasectomía

33. A las parejas que desean concebir después de una vasectomía se les debe informar de la posibilidad viable de reconstrucción quirúrgica, extracción quirúrgica de los espermatozoides o la reconstrucción con extracción simultánea de los espermatozoides para criopreservación. (Recomendación moderada; Nivel de evidencia: Grado C)

Son limitados los datos de comparación de los resultados de distintas estrategias para los hombres interesados en fertilidad después de la vasectomía.¹⁶⁷ Para los casos de extracción quirúrgica de la esperma será necesario recurrir a TRA/ICSI a fin de lograr un embarazo. Hasta la fecha no se han explorado sistemáticamente con evidencia de alta calidad las variables críticas que podrían influir en la decisión de la pareja, como la edad materna y los costos económicos, los cuales varían de una región a otra. Para las parejas con factores femeninos que requieren TRA, la extracción de espermatozoides y la FIV son la opción preferida de manejo. Para las parejas interesadas en fertilidad que están más lejos de la vasectomía (p.ej., 25 años después) la reconstrucción microquirúrgica con vasoepididimostomía puede tener menores tasas de éxito y se debería considerar la criopreservación del esperma al momento de la reconstrucción. En ese momento se deben considerar y discutir

con el médico las necesidades y características específicas de la pareja al igual que las preferencias del paciente, a fin de llegar a la mejor opción para la fertilidad después de la vasectomía.

34. Los clínicos deberían asesorar a los hombres con azoospermia por obstrucción de los conductos deferentes o del epidídimo en el sentido de que la reconstrucción microquirúrgica puede lograr con éxito que vuelva a haber presencia de espermatozoides en el eyaculado. (Opinión de expertos)

La azoospermia obstructiva es una condición caracterizada por la ausencia de espermatozoides en el eyaculado con producción normal de esperma en los testículos. Se han identificado tanto causas congénitas como adquiridas de la obstrucción. En los hombres con ausencia congénita de los conductos deferentes, la extracción de espermatozoides junto con TRA como FIV e ICSI son las únicas opciones para poder tener hijos biológicos. En la mayoría de los otros casos de obstrucción adquirida o congénita, la reconstrucción microquirúrgica del tracto reproductivo masculino podría ser una alternativa preferible a la extracción de esperma e ICSI cuando la pareja femenina tiene un potencial de fertilidad normal. La reconstrucción microquirúrgica por medio de vasovasostomía o vasoepididimostomía también se ha sugerido como tratamiento más costo-efectivo para la azoospermia obstructiva en comparación con la extracción de esperma y TRA.³² Los datos más sólidos que se tienen sobre la reconstrucción microquirúrgica son en hombres con infertilidad asociada a la vasectomía puesto que el 6% de todos los hombres casados se han realizado vasectomía para evitar la concepción. En esta población, la reconstrucción microquirúrgica implica la exploración para identificar el sitio de la obstrucción, el cual puede seguir siendo el sitio de la vasectomía u otro más proximal en el epidídimo. La reconstrucción microquirúrgica consiste en hacer la anastomosis entre el conducto deferente y el sitio más distal que tiene continuidad con los testículos, documentado por identificación de esperma en esa región del tracto reproductivo. Las tasas más altas de permeabilidad y embarazo después de la reconstrucción se asocian con la vasovasostomía bilateral, una anastomosis más distal (en comparación con anastomosis del epidídimo) para la vasoepididimostomía, y la presencia de espermatozoides intactos en el sitio de la reconstrucción. Aunque los resultados son ligeramente mejores en los pacientes con tiempos más cortos de obstrucción en comparación con intervalos más largos después de la vasectomía, se ha informado que la tasa de permeabilidad para la reconstrucción microquirúrgica más de 25 años después de la vasectomía es superior al 70%.^{168,169} En la consejería preoperatoria se debe hacer referencia a la experiencia del cirujano y los resultados después del intento de reconstrucción, así como también a otros métodos para lograr el embarazo (extracción de espermatozoides e ICSI).

35. Para los hombres infértiles con azoospermia y obstrucción de los conductos eyaculadores, los clínicos podrían considerar resección transuretral de los conductos eyaculadores (TURED por su sigla en inglés) o extracción quirúrgica de los espermatozoides. (Opinión de expertos)

La obstrucción de los conductos eyaculadores es infrecuente en los hombres infértiles. Si se sospecha o confirma el diagnóstico con base en los hallazgos del USTR, entonces se debería considerar tratamiento. Entre los hallazgos ecográficos sugestivos de obstrucción están el diámetro anteroposterior de la vesícula seminal >15mm, el calibre del conducto eyaculador (>2.3mm) o dilatación de la ampolla del conducto deferente (>6mm), al igual que quistes prostáticos (medianos o paramedianos). Si el aspirado de vesícula seminal revela la presencia de espermatozoides en un hombre azoospermico, se puede ofrecer resección transuretral de los conductos eyaculadores.^{146,170, 171} El objetivo de la cirugía es resolver la obstrucción para permitir el ingreso del espermatozoides en el eyaculado, el cual se puede utilizar para concepción no asistida o para TRA. El clínico debería informar al paciente que los parámetros seminales mejoran en el 63-83% de los pacientes, incluyendo el 59% de los pacientes con obstrucción completa de los conductos eyaculadores y hasta un 94% de los pacientes con obstrucción parcial.¹⁷²⁻¹⁷⁶ En más del 90% de los hombres mejorará el volumen seminal,¹⁷⁷ en el 50% mejorarán los recuentos espermáticos,¹⁷⁸ y en el 60% habrá conversión de azoospermia a presencia de algunos espermatozoides en el eyaculado. Además, 38% de los hombres con azoospermia u oligozoospermia podrán desarrollar parámetros seminales normales.¹⁷⁷ Si bien todos los pacientes se pueden beneficiar, los datos sugieren que los hombres con causas congénitas (p.ej., quistes de los conductos müllerianos) pueden presentar una mayor mejoría en comparación con los hombres que tienen obstrucción adquirida (p.ej., etiología infecciosa).¹⁴⁶ En los casos de obstrucción de los conductos eyaculadores asociada con quistes müllerianos, el tratamiento consiste en destechar el quiste para descomprimirlo y así aliviar la obstrucción extrínseca de los conductos eyaculadores.

Además de la fertilidad, los investigadores han reportado éxito con la resección transuretral de los conductos eyaculadores para otros síntomas como hematospermia, infección recurrente o dolor (es decir, del escroto y post-eyaculación).^{4,34} El clínico debería también discutir las complicaciones conocidas de la resección transuretral de los conductos eyaculadores. En un 4 a 26% de los casos puede haber reestenosis, dolor, epididimoorquitis, retención urinaria, reflujo de orina a los conductos eyaculadores y las vesículas seminales o defectos sustanciales de la fosa prostática (que lleva a eyaculado acuoso), hematuria macroscópica e incontinencia.^{146,173, 174,179,180} La reestenosis como causa de azoospermia puede ser una complicación seria en hombres con obstrucción parcial de los conductos eyaculadores, la cual puede ocurrir hasta en un 27% de los casos.^{173,176}

La extracción quirúrgica de espermatozoides (p.ej., TESE, aspiración percutánea de espermatozoides del epidídimo [PESA]) para utilizar con TRA es una alternativa en hombres con obstrucción de los conductos eyaculadores que desean fertilidad. La decisión del método óptimo se debe tomar conjuntamente con el paciente y la pareja.¹⁴⁶

Intervenciones médicas y nutracéuticas para la fertilidad

36. La infertilidad masculina se puede manejar mediante TRA. (Opinión de expertos)

Uno de los avances más importantes en el manejo de la infertilidad masculina ha sido el uso de FIV seguida de ICSI como tecnología de reproducción asistida. Aunque el número y la calidad de los espermatozoides afectó los resultados del tratamiento con FIV, al parecer con ICSI se anulaban los efectos adversos de la “calidad” del esperma medida en términos de concentración, motilidad y morfología, siempre y cuando hubiera presencia de espermatozoides viables para inyectar en todos los oocitos. Con FIV, las anomalías de motilidad y morfología del esperma afectan las tasas de fecundación.¹⁸¹ Con la aplicación de ICSI durante el tratamiento de FIV se obtuvieron tasas de fecundación comparables con las observadas con espermatozoides por lo demás normales. Si bien con la TRA no se corrigen las condiciones de base causantes de la infertilidad masculina y se logran embarazos en los casos en que no ha sido posible un embarazo natural, estas técnicas entrañan un riesgo médico limitado para la pareja femenina. Los estudios realizados hasta la fecha muestran diferencias limitadas en las tasas de defectos congénitos entre los embarazos naturales y los derivados de FIV o ICSI. Para el tratamiento de FIV se requieren más de una semana de estimulación ovárica además de procedimientos para obtener los oocitos y hacer la transferencia de embriones al útero; cada intento por lo general lleva a una tasa del 33% de nacimientos vivos por cada ciclo de FIV iniciado.¹⁸² Los resultados en términos de embarazos y nacimientos vivos están estrechamente relacionados con la edad de la mujer, donde el éxito disminuye progresivamente con el aumento de la edad (más de 35 años). Cerca del 19% de todos los partos son gemelares y pueden producirse embarazos adicionales a partir de un ciclo de FIV si hay embriones disponibles para criopreservación.

37. El clínico podrá aconsejar a una pareja infértil con bajo recuento total de espermatozoides en AS repetidos sobre el hecho de que las tasas de éxito de la IIU podrán ser reducidas, y sobre la posibilidad de considerar el tratamiento con TRA (FIV/ICSI). (Opinión de expertos)

La IIU es un tratamiento de fertilidad que implica procesar una muestra de semen y colocar el semen lavado de bajo volumen en la cavidad uterina en el momento de la ovulación. La intervención se puede hacer con o sin estimulación ovárica de la mujer para mejorar la producción de oocitos. En general, los parámetros del AS no son predictivos de un embarazo natural o un embarazo derivado de TRA, incluida la IIU, a menos que existan anomalías graves. Sin embargo, la evidencia sugiere que hay asociaciones significativas entre el embarazo por IIU y el recuento total de espermatozoides móviles. Por consiguiente, se espera que las tasas de embarazo después de IIU sean menores en los casos de bajos recuentos totales de espermatozoides móviles (<5 millones después del procesamiento) en comparación con los casos de recuentos normales.

38. El paciente que presenta hipogonadismo hipogonadotrópico (HH) se debería evaluar para determinar la etiología de la alteración y tratarla de acuerdo con el diagnóstico. (Principio clínico)

Los pacientes con HH presentan deficiente secreción de LH y FSH. A falta de estimulación de LH y FSH, las células de Leydig en los testículos no secretan testosterona, causando una interrupción de la espermatogénesis.¹⁸³ Se insta a los clínicos a remitir a un endocrinólogo o a un especialista en reproducción.

La forma congénita de hipogonadismo hipogonadotrópico idiopático (HHI), también conocida como deficiencia aislada de la hormona liberadora de la gonadotropina (GnRH), es un trastorno congénito raro asociado con defectos en la producción o la acción de la GnRH. La forma original del síndrome de Kallmann es un trastorno recesivo ligado al cromosoma X y se asocia con anosmia, falta de secreción endógena de GnRH y mutaciones de ANOS1. Otras formas de HHI se asocian con un número de mutaciones genéticas de diversas formas de herencia, a menudo sin anosmia.¹⁸⁴⁻¹⁸⁶ Los hombres que padecen formas más severas del síndrome pueden presentar microfalosomía o criptorquidia además de anomalías esqueléticas como paladar hendido y sindactilia.

Una variante del HHI, denominada HHI adquirido o de aparición en la edad adulta, se presenta con síntomas de disfunción sexual o infertilidad de nuevo inicio y niveles bajos de testosterona junto con niveles inapropiadamente bajos de gonadotropinas.¹⁸⁷

En muchos de estos pacientes con HHI se puede iniciar la espermatogénesis y el embarazo cuando se tratan con gonadotropinas exógenas o GnRH. La selección del tipo de terapia hormonal al igual que el éxito último de la terapia dependen de la severidad del defecto. Por lo general, el medicamento de primera línea para tratar el HHI a fin de restablecer la testosterona y la espermatogénesis es hCG. El grado de respuesta se correlaciona con el tamaño de los testículos antes del tratamiento.¹⁸⁸⁻¹⁹⁰ Después del tratamiento inicial con inyecciones de hCG (1500-2500 UI dos veces por semana) se continúa con FSH, si está indicada, una vez normalizados los niveles de testosterona con hCG. La GnRH pulsátil no está aprobada actualmente en los Estados Unidos ni en Europa. Si con la terapia médica no se logra el embarazo pero se encuentran espermatozoides en el eyaculado, se recomienda remitir al pacientes para TRA.

Se ha recomendado el uso fuera de indicación de moduladores selectivos del receptor androgénico (SERM por su sigla en inglés) como alternativa de tratamiento para elevar la testosterona y la densidad espermática en hombres con HHI de aparición en la edad adulta, con el objeto de lograr el embarazo en la pareja. Hay apenas un número reducido de estudios con muy pocos pacientes en los que se han reportado embarazos exitosos en los casos de HHI de inicio en la edad adulta.^{191,192}

Entre las causas secundarias de HH están los tumores hipofisarios o supraselares, trastornos hipofisarios infiltrativos (p.ej., hemocromatosis, tuberculosis, sarcoidosis, histiocitosis), andrógenos exógenos, otros medicamentos (p.ej., exposición crónica a narcóticos), hiperprolactinemia, trauma craneoencefálico previo, apoplejía hipofisaria y enfermedad crónica grave.¹⁹³ La primera línea de tratamiento va dirigida al trastorno de base. Una vez logrado ese objetivo y si el HH persiste, se puede prescribir un ensayo con el esquema de tratamiento con gonadotropina descrito anteriormente. La terapia con SERM no servirá si la patología se debe a una disfunción primaria de la hipófisis como puede ser el caso de una resección quirúrgica.

39. Los clínicos podrán usar inhibidores de aromatasas (IA), hCG, moduladores selectivos del receptor androgénico (SERM) o una combinación de los mismos para hombres infértiles con niveles bajos de testosterona sérica. (Recomendación condicional; Nivel de evidencia: Grado C)

Los IA, la hCG y los SERM actúan mediante mecanismos diferentes para aumentar la producción endógena de testosterona. Cada uno de los agentes se puede usar por separado o en combinación en un esfuerzo por aumentar las concentraciones de testosterona sin alterar la espermatogénesis. Si bien la hCG tiene aprobación de la FDA para uso en hombres con HH, los otros medicamentos no están aprobados por la FDA para uso en hombres. Además, aunque el propósito de optimizar la testosterona en el hombre infértil puede ser el de mejorar los síntomas, los resultados en términos de síntomas y beneficios pueden no ser comparables con los que se logran utilizando la terapia de suplencia de testosterona convencional (exógena).

La testosterona se convierte a estrógeno a nivel periférico por la acción de la enzima aromatasas. Los IA son medicamentos orales que bloquean esta conversión, llevando a una disminución relativa de los niveles de estradiol sérico, aumento de la secreción de LH en la hipófisis, y aumento relativo de la concentración de la testosterona sérica. Los clínicos podrán considerar el uso de IA en los casos de deficiencia de testosterona y niveles elevados de estradiol en el hombre.^{194,195}

La hCG es un medicamento inyectable que actúa como análogo de la LH, estimulando la producción de testosterona mediante acción directa sobre la células de Leydig. Los SERM son medicamentos orales que ejercen efectos antiestrogénicos a nivel central, impidiendo la retroalimentación negativa del eje hipotálamo-hipofisario-testicular. El citrato de clomifeno es el SERM más comúnmente estudiado para hombres infértiles. El tratamiento con SERM se traduce en un aumento de la producción de LH y FSH en la hipófisis; la mayor producción de LH a su vez estimula la producción de testosterona en las células de Leydig. A nivel clínico se puede considerar el uso de hCG o de SERM para optimizar la testosterona en hombres con niveles bajos o normales de LH sérica. Los hombres que presentan niveles elevados de LH, compatibles con hipogonadismo primario, pueden tener una respuesta limitada de la testosterona sérica a estos medicamentos, debido a una disfunción testicular inherente.

Para mayor información sobre el manejo de la deficiencia de testosterona, favor remitirse a la guía de la AUA sobre la Evaluación y Manejo de la Deficiencia de Testosterona, en particular el enunciado 27 y la Tabla 6: <https://www.auanet.org/guidelines/testosterone-deficiency-guideline>.

40. En los casos de hombres interesados en fertilidad en el presente o en el futuro, no se debería formular testosterona en monoterapia. (Principio clínico)

Con la administración exógena de testosterona se genera una retroalimentación negativa para el hipotálamo y la hipófisis, la cual puede inhibir la secreción de gonadotropina. Dependiendo del grado de supresión inducida por la testosterona, la espermatogénesis puede disminuir o cesar por completo, produciendo azoospermia.¹⁹⁶ Aunque la presencia de espermatozoides en el eyaculado se recupera en la mayoría de los hombres cuando se suspende la terapia con testosterona, el intervalo de tiempo hasta la recuperación puede ser prolongado y pueden pasar meses o a veces años.¹⁹⁷ Por tanto, la monoterapia con testosterona para la deficiencia sintomática de testosterona no se debería utilizar en hombres que estén buscando tener familia o deseen hacerlo en el futuro cercano. La terapia con testosterona se puede ofrecer a quienes deseen la paternidad en un futuro más lejano, pero se debería informar a esos pacientes sobre los efectos para la espermatogénesis y el tiempo que se requiere para recuperarla. Para mayor información, favor remitirse a la guía de la AUA sobre Evaluación y Manejo de la Deficiencia de Testosterona, específicamente el Enunciado 16: <https://www.auanet.org/guidelines/testosterone-deficiency-guideline>.

41. El hombre infértil con hiperprolactinemia se debería valorar para determinar la etiología y realizar el tratamiento de conformidad. (Opinión de expertos)

En los hombres que presentan disminución de la libido o impotencia o deficiencia de testosterona acompañada de niveles bajos o normales de LH se justifica medir la prolactina sérica para investigar si hay hiperprolactinemia. Si la prolactina se encuentra levemente elevada ($\leq 1,5$ veces el límite superior de lo normal) se debe repetir una muestra de prolactina en ayunas a fin de descartar una elevación falsa. Si bien los niveles de prolactina van de la mano del tamaño del tumor, es posible encontrar elevaciones menores en los casos de prolactinoma y también con otros tumores hipofisarios o paraselares o procesos infiltrativos.^{198,199} Al evaluar los niveles de prolactina, el clínico debería tener presente las discrepancias entre los ensayos, las cuales pueden traducirse en resultados falsos. Por ejemplo, la macroprolactinemia es una condición en la cual más del 60% de la prolactina circulante está compuesta por macroprolactina de baja actividad biológica, la cual se manifiesta en niveles falsamente elevados de prolactina biológicamente activa. El “efecto gancho” de la prolactina es un artificio que ocurre en los ensayos a causa de un nivel extremadamente elevado de prolactina que satura el

anticuerpo de detección utilizado en el ensayo de PRL y se traduce en un valor reportado falsamente bajo.¹⁹⁹⁻²⁰¹

La resonancia magnética está indicada en los casos en que persisten los niveles elevados de prolactina por encima del valor normal sin que haya una etiología exógena.^{199,200,202}

La prolactina, una hormona polipeptídica, se sintetiza y secreta en la glándula hipófisis. Es bien reconocido que la hiperprolactinemia es causa de hipogonadismo secundario y puede llevar a la infertilidad, disminución de la libido, disfunción sexual y ginecomastia. Entre las causas de la hiperprolactinemia se cuentan los tumores hipofisarios, principalmente los que producen prolactina; sin embargo, también puede deberse a adenomas no lactotrofos (GH, ACTH, cromóforos) y adenomas quísticos. Los tumores cercanos al hipotálamo o hipofisarios que interfieren con la secreción de dopamina o su llegada al hipotálamo (p.ej., craneofaringiomas), enfermedades infiltrativas (p.ej., sarcoidosis, hemocromatosis, TB), y los tumores malignos que se origina dentro o cerca de la silla turca o hacen metástasis a esas zonas también pueden elevar los niveles de prolactina.²⁰³

Los medicamentos que disminuyen la inhibición dopaminérgica de la secreción de prolactina también causan hiperprolactinemia. Entre ellos están los analgésicos opiáceos, muchos antipsicóticos y antidepresivos, antieméticos, procinéticos y antihipertensivos. El hipotiroidismo, el estrés, los niveles elevados de estrógeno, la insuficiencia renal crónica y las lesiones de la pared torácica pueden elevar los niveles de prolactina.

El tratamiento depende de la etiología de la hiperprolactinemia.²⁰¹ Los agonistas de la dopamina son el tratamiento de primera línea para los pacientes con prolactinomas hipofisarios. Se puede considerar la cirugía transesfenoidal cuando el tratamiento con agonistas de la dopamina no surte efecto o si el paciente prefiere la cirugía en lugar de terapia de por vida.²⁰⁴

Para los hombres con hiperprolactinemia que no tienen adenoma hipofisario, el manejo se debe concentrar en el tratamiento de la condición de base o del factor causante de la elevación de la prolactina (p.ej., tratamiento del hipotiroidismo, cambio de los medicamentos asociados con aumento de los niveles de prolactina).

42. Los clínicos deberían informar al hombre con infertilidad idiopática que el uso de moduladores selectivos del receptor androgénico (SERM) tiene beneficios limitados en comparación con los resultados de la TRA. (Opinión de expertos)

Los SERM inducen un aumento de producción de LH y FSH en la glándula hipófisis. Aunque no están aprobados por la FDA para uso en hombres, a menudo se prescriben SERM como el clomifeno o el tamoxifeno para hombres infértiles que tienen niveles séricos normales de testosterona, con el objetivo terapéutico de mejorar

los parámetros seminales y los resultados de fertilidad. En un metaanálisis se revisaron 11 estudios que comparaban clomifeno o tamoxifeno con placebo o ningún tratamiento en hombres con oligozoospermia o astenoteratospermia.²⁰⁵ Los hallazgos tomados en su conjunto sugieren que los SERM pueden mejorar la concentración y la motilidad de los espermatozoides y las tasas de embarazo espontáneo.²⁰⁵ Una revisión sistemática más reciente publicada en 2019 incluyó 12 estudios que compararon el clomifeno o el tamoxifeno con placebo o con ningún tratamiento, o con otros tratamientos (p.ej., suplementos, otros medicamentos) en hombres con oligozoospermia. Como era de esperarse con base en el mecanismo de acción de los SERM, los niveles de gonadotropina y testosterona sérica aumentaron. Los datos apuntaron hacia una mejoría de la morfología espermática y la tasa de embarazo con la administración de SERM, pero no hubo un impacto consistente sobre otros parámetros seminales.²⁰⁶ Los estudios incluidos en estos dos artículos de revisión fueron de calidad variable en términos de reporte selectivo, sesgo y enmascaramiento. Por consiguiente, son pequeños los posibles beneficios limitados de la administración de SERM, particularmente en la población de pacientes con infertilidad idiopática y, por tanto, los superan las ventajas claras que ofrecen otras formas de reproducción médicamente asistida (p.ej., FIV), las cuales incluyen tasas más altas de embarazo y eficiencia en cuanto a intervalo más corto hasta la concepción.

43. Los clínicos deberían informar a los pacientes que los beneficios de los suplementos (p.ej., antioxidantes, vitaminas) tienen una utilidad clínica cuestionable en lo que se refiere a tratar la infertilidad masculina. Los datos existentes son inadecuados para generar recomendaciones sobre agentes específicos para este propósito. (Recomendación condicional; Nivel de evidencia: Grado B)

No hay datos claros y confiables sobre la diversidad de suplementos (vitaminas, antioxidantes, formulaciones de suplementos nutricionales) que se han ofrecido a los hombres que intentan concebir. Los datos actuales sugieren que probablemente no sean dañinos, pero hay dudas respecto de que permitan una mejoría tangible de los resultados de fertilidad. Un ECA realizado recientemente con 174 pacientes por la Red de Medicina Reproductiva de NIH no mostró un efecto adecuado sobre los parámetros seminales o la integridad del ADN en el brazo inicial de tamizaje antes de proceder al reclutamiento completo de pacientes.²⁰⁷

“Efecto benéfico” se refiere a que la diferencia entre grupos fue estadísticamente significativa. “Ausencia de efecto” significa que no fue estadísticamente significativa y el intervalo de confianza del 95% descartó la posibilidad de un efecto importante (definido por 20% de los valores típicos). “No concluyente” significa que no fue estadísticamente significativa y el intervalo de confianza del 95% fue demasiado grande para descartar la posibilidad de un efecto importante.

44. En los casos de infertilidad idiopática, el clínico puede considerar tratamiento con un análogo de FSH a fin de mejorar la concentración de espermatozoides, la tasa de embarazos y la tasa de nacimientos vivos. (Recomendación condicional; Nivel de evidencia: Grado B)

Es posible utilizar FSH exógena como adyuvante en el tratamiento del HH a fin de iniciar y mantener la espermatogénesis con buenos resultados. Con esta finalidad, algunos clínicos han usado FSH exógena en hombres infértiles sin HH (es decir, FSH basal dentro del rango normal o ligeramente por encima) con el objetivo terapéutico de mejorar los resultados de fertilidad pese a los datos limitados publicados hasta la fecha. Las dosis típicas de tratamiento fueron 150 UI administradas diariamente durante un período de 12 semanas. Un metaanálisis muy completo revisó 15 ensayos y describió los impactos de la administración de FSH versus placebo o ausencia de tratamiento sobre los parámetros seminales y las tasas de embarazo. En términos generales, al parecer las concentraciones espermáticas y las tasas de embarazo, tanto sin asistencia como mediante TRA, mejoraron en los hombres tratados con FSH.²⁰⁸ Un metaanálisis de subgrupo de este estudio analizó los 9 ensayos de administración de FSH en 389 hombres comparados con 308 controles y las tasas de embarazo no asistido, con un OR resultante global de 4,50 (IC 2,17 a 9,33, P<0,001). Un segundo metaanálisis de subgrupo evaluó las tasas de embarazo después de TRA; 322 hombres recibieron tratamiento con FSH y se compararon con 275 controles, con un OR resultante global de 1,60 (IC 1,08 a 2,37, P=0,002).

Otra revisión sistemática incluyó 6 ECA (225 hombres con FSH, 231 controles) que evaluaron el uso de FSH versus placebo o ningún tratamiento y el impacto sobre las tasas de embarazo y de nacimientos vivos. La terapia con FSH antes de los tratamientos médicamente asistidos (un estudio sobre IIU, un estudio sobre FIV-ICSI) no incidió de manera concluyente en las tasas de embarazo con TRA.²⁰⁹

Un ECA publicado en 2015 comparó 4 dosis diferentes de FSH con placebo en 354 hombres con oligozoospermia idiopática. Las parejas que no lograron embarazo dentro de los tres meses de iniciar la terapia se sometieron a TRA. Los resultados no fueron concluyentes con respecto a las tasas de embarazo espontáneo y mediante TRA.²¹⁰

Los clínicos deberían tener presente que la FSH no está aprobada por la FDA para uso en hombres. Adicionalmente, la relación costo/beneficio de este tratamiento es cuestionable. Vale la pena señalar que son pocos los estudios que han arrojado datos que comparan el efecto de la FSH con la terapia de SERM para los hombres infértiles.

45. A los pacientes con azoospermia no obstructiva se les debe informar sobre la limitación de los datos que sustentan la manipulación farmacológica con SERM, inseminación artificial (IA) y gonadotropinas antes de la intervención quirúrgica. (Recomendación condicional; Nivel de evidencia: Grado C)

Para cualquier paciente con azoospermia no obstructiva sería ideal optimizar la espermatogénesis y, por tanto, la probabilidad de obtención de espermatozoides en el momento de intentar la extracción quirúrgica. Los SERM, los IA y la hCG se han utilizado fuera de indicación en un intento por manipular las hormonas reproductivas masculinas con el objetivo de inducir recuperación de espermatozoides en el eyaculado o mejorar las tasas de extracción quirúrgica. Infortunadamente, son limitados los datos disponibles sobre los resultados del tratamiento. Además, muchos de los estudios publicados incluyeron terapia médica sin grupos de control, haciendo caso omiso de la detección común de criptoospermia en los hombres con presunta azoospermia.

Tal como se describe en la Guía 39, el citrato de clomifeno (CC) es el más estudiado de los SERM. Un estudio prospectivo, no aleatorizado, comparativo realizado en un solo centro evaluó hombres con azoospermia no obstructiva que recibieron citrato de clomifeno antes de micro-TESE. De los 372 hombres que recibieron CC, en 11% se recuperaron espermatozoides en el eyaculado, obviando la necesidad de micro-TESE. La tasa de extracción de espermatozoides al momento de la micro-TESE en los 331 hombres restantes fue del 57,7%, en comparación con 33,6% en el grupo de controles.²¹¹

Un ECA multicéntrico publicado en 2013 comparó el tratamiento con letrozol, un inhibidor de la aromatasa, con placebo en hombres con azoospermia no obstructiva. Aunque en todos los hombres con azoospermia no obstructiva incluidos en el brazo de tratamiento se recuperaron espermatozoides en el eyaculado (y ninguno en el grupo de placebo), no hubo embarazos sin asistencia ni en el grupo de tratamiento ni en el grupo de placebo.²¹²

En dos estudios se utilizó tratamiento con gonadotropina en hombres con azoospermia no obstructiva.^{213,214} Un estudio retrospectivo comparativo exploró los efectos de la hCG en comparación con ningún tratamiento en hombres con azoospermia no obstructiva sometidos a extracción quirúrgica de espermatozoides; en el brazo de tratamiento se incluyeron 34 hombres, mientras que 49 hombres no recibieron hCG. En todos los pacientes, la TESE convencional fue el método quirúrgico inicial. En caso de no identificarse espermatozoides, se hacía conversión a micro-TESE. No hubo diferencia estadísticamente significativa en las tasas de extracción de espermatozoides.²¹³ Un segundo estudio prospectivo, no aleatorizado de 108 hombres comparó el tratamiento con FSH con ningún tratamiento antes de TESE. En ninguno de los grupos se recuperaron espermatozoides en el eyaculado. La tasa de recuperación de espermatozoides en este estudio pequeño fue del 64% en los hombres que recibieron FSH versus 33% en el grupo sin tratamiento.²¹⁴

Tal como lo demuestran estos pocos estudios de calidad baja a moderada con muestras de tamaño reducido, hay poca evidencia con respecto a la optimización de la espermatogénesis y la tasa de recuperación de espermatozoides en los hombres con azoospermia no obstructiva.

46. Los clínicos deberían hablar con los pacientes de los efectos que las terapias gonadotóxicas y otros tratamientos para el cáncer tienen sobre la producción de espermatozoides antes de iniciar la terapia. (Recomendación moderada; Nivel de evidencia: Grado C)

La radioterapia y la quimioterapia utilizadas para el cáncer y otras condiciones médicas en ocasiones pueden provocar lesión gonadal temporal o incluso de largo plazo en los hombres. Estas terapias pueden tener efectos sustanciales sobre la posibilidad de engendrar hijos, lo cual tiene una importancia particular en los casos de adolescentes y jóvenes que desean preservar su fertilidad. A los pacientes se les debe informar de las implicaciones de corto y de largo plazo de estas terapias. Deben comprender que hay estimativos sobre el riesgo de azoospermia asociado con las terapias gonadotóxicas y que el esquema de tratamiento puede cambiar durante la terapia.²¹⁵

La recuperación de la producción de espermatozoides después de la radioterapia o la quimioterapia depende de la supervivencia de las espermatogonias en los testículos. Los tratamientos de radioterapia o quimioterapia que afectan a las espermatogonias en proceso de diferenciación (p.ej., espermátocitos, espermátides) pero que no matan las células madre en los testículos producirán un descenso transitorio de la producción de espermatozoides seguido de una recuperación gradual de la espermatogénesis una vez suspendida la terapia.²¹⁶ Sin embargo, algunos esquemas de radiación o de quimioterapia pueden dañar las espermatogonias, llevando a una recuperación tardía o incompleta de la espermatogénesis o incluso a una azoospermia permanente.^{216,217}

La recuperación de espermatozoides en el eyaculado puede tardar entre meses y años cuando la dosis de radiación es superior a 1 Gy;²¹⁸⁻²²¹ una dosis de más de 10 Gy por lo general produce azoospermia permanente.^{222,223} Las dosis de radiación superiores a los 7,5 Gy se han asociado con una disminución significativa de la probabilidad de fertilidad en un estudio grande de cohorte.²²⁴ En los modelos animales, la combinación de dosis altas de radiación con quimioterapia puede tener un efecto tóxico sinérgico sobre la espermatogénesis.^{222, 223} La radiación fraccionada (administrada en el transcurso de varias semanas) puede tener un efecto más nocivo sobre la espermatogénesis que una sola dosis de radiación.²²¹ Se ha reportado que para los hombres con cáncer testicular sometidos a orquiectomía y radioterapia, las tasas de azoospermia en el largo plazo (más de 2 años después de la radioterapia) oscilan entre el 5 y el 18%.²²⁵⁻²²⁸

Ciertos fármacos quimioterapéuticos son tóxicos para las células madre y pueden producir azoospermia prolongada. Los agentes alquilantes (p.ej., procarbazona, ciclofosfamida, ifosfamida) y el cisplatino atacan a las espermatogonias y estos fármacos son los que se asocian con la más alta probabilidad de azoospermia permanente cuando se administran a dosis altas.^{229, 230} La mayoría de los demás agentes quimioterapéuticos (p.ej., antraciclinas, inhibidores microtubulares, antimetabolitos, inhibidores de la topoisomerasa) van dirigidos

a las células germinales en diferenciación en los testículos (p.ej., espermátides, espermatogonias en diferenciación) y causan una reducción transitoria de los parámetros espermáticos con recuperación gradual del recuento espermático tres o seis meses después de discontinuar la terapia.²³¹ Por ejemplo, los inhibidores de la topoisomerasa II (p.ej., etopósido) son más tóxicos para los espermátocitos pero causan poca o ninguna toxicidad para las células madre.²³² La doxorubicina ataca a las espermatogonias en diferenciación y a los espermátocitos. La mayoría de las terapias dirigidas de anticuerpos monoclonales al parecer tienen efectos mínimos sobre los recuentos espermáticos y el potencial de fertilidad masculina, pero los datos sobre estos agentes son limitados.²³³

Tabla 8: Riesgo de gonadotoxicidad de los agentes quimioterapéuticos comunes

Riesgo alto	Riesgo intermedio	Riesgo bajo	Riesgo desconocido
<p><i>Agentes alquilantes</i></p> <p>Ciclofosfamida</p> <p>Ifosfamida</p> <p>Busulfan</p>	<p><i>Análogos del platino</i></p> <p>Cisplatino</p> <p>Carboplatino</p> <p><u>Oxaliplatino</u></p>	<p><i>Derivados vegetales</i></p> <p>Etopósido</p> <p>Alcaloides de vinca</p>	<p><i>Agentes biológicos</i></p> <p>Anticuerpos monoclonales</p> <p>Inhibidores de la tirosina quinasa</p> <p>Agentes inmunomoduladores</p>
<p>Clorambucil</p> <p>Procarbazina</p> <p>Mecloretamina</p>	<p><u>Antraciclinas</u></p> <p>Doxorubicina</p> <p><u>Taxanos</u></p> <p><u>Paclitaxel</u></p> <p><u>Docetaxel</u></p> <p><u>Cabazitaxel</u></p>	<p><i>Agentes antibióticos</i></p> <p>Actinomicina D</p> <p><u>Mitoxantrona</u></p> <p>Bleomicina</p>	<p>Inhibidores de la vía mTOR</p> <p>Inhibidores de histona deacetilasa</p>
<p><i>Terapia combinada</i></p> <p>MOPP</p>	<p><i>Terapia combinada</i></p> <p>ABVD</p>	<p><i>Antimetabolitos</i></p> <p>Metotrexato</p>	

CHOP	BEP	Mercaptopurina 5FU FUDR	
------	-----	-------------------------------	--

MOPP (mecloretamina, vincristina, procarbazona, prednisona)

COPP (ciclofosfamida, vincristina, procarbazona, prednisona)

ABVD (adriamicina, bleomicina, vinblastina, dacarbazina)

BEP (cisplatino, etopósido, bleomicina)

Adaptado de: Brydøy M y cols.²³⁴

En los hombres con cáncer testicular que se someten a orquiectomía y quimioterapia, las tasas de azoospermia en el largo plazo oscilan entre 1% y 42%.^{225-228, 235-238} Para los hombres con una lesión intratesticular se debe considerar la criopreservación de tejido testicular durante la orquiectomía o la biopsia excisional de la lesión testicular (abordaje Onco-TESE).²³⁹ Dos de los estudios en hombres con cáncer testicular compararon dos esquemas diferentes de quimioterapia y ambos encontraron que los esquemas más intensivos se asociaban con tasas más altas de azoospermia.²²⁶ Brydøy y cols. determinaron que una dosis de cisplatino >850 mg se traduciría en una tasa mucho más alta de azoospermia que una dosis de ≤850 mg (42% versus 20%). Asimismo, Isaksson y cols.²²⁷ encontraron que una quimioterapia basada en 3 a 4 ciclos de cisplatino se asociaba con tasas más altas de azoospermia que 1 a 2 ciclos (10% versus 1%).

En los casos de hombres con linfoma de Hodgkin sometidos a quimioterapia, las tasas de azoospermia en el largo plazo oscilan entre 0 y 82%.^{225, 240-244} Algunos esquemas de quimioterapia usados para linfoma de Hodgkin (MOPP y esquemas basados en ciclofosfamida como BEACOPP) se han asociado con tasas elevadas de azoospermia.²⁴⁴ A manera de contraste, ninguno de los hombres que recibió el nuevo esquema ABVD ha presentado azoospermia de largo plazo.^{244, 245} En los hombres con leucemia que se someten a quimioterapia, las tasas de azoospermia de largo plazo están entre 19% y 55%.^{225, 236, 243, 246} Para los niños prepúberes que reciben quimioterapia y/o radioterapia para cáncer, las tasas de azoospermia de largo plazo oscilan entre 12% y 41%.^{243, 247-252}

47. Los clínicos deberían informar a los pacientes sometidos a quimioterapia o radioterapia que deben evitar el embarazo por lo menos durante 12 meses después de terminar el tratamiento. (Opinión de expertos)

Una de las mayores preocupaciones respecto de los efectos de las terapias gonadotóxicas en los hombres que desean engendrar es la inducción de mutaciones en las células germinales testiculares en desarrollo.²⁵³ Los estudios han demostrado claramente que la radiación y la quimioterapia pueden alterar la integridad genómica de las células germinales testiculares. El daño genómico inducido por estos tratamientos es específico de la etapa de las células germinales. Esto implica que durante un período definido de tiempo después de la

exposición a la radiación y/o la quimioterapia (dependiendo de la célula germinal susceptible) un hombre puede producir una mayor proporción de espermatozoides genéticamente anormales. Concebir un hijo durante dicho período puede incrementar ostensiblemente el riesgo de mutaciones genéticas en la progenie.

La mayoría de los agentes alquilantes (melfalán, procarbazona, clorambucil, busulfan, mostaza nitrogenada, ciclofosfamida, ifosfamida y trofosfamida) inducen mutaciones en las células postmeióticas expuestas (espermátides y espermatozoides) con menos efectos mutagénicos sobre las células madre, aunque pueden causar azoospermia permanente.²⁵⁴ Los inhibidores de la topoisomerasa II (p.ej., etopósido) pueden inducir mutaciones en los espermatocitos pero con poca o ninguna injuria contra las células madre.²³² La radiación produce altos niveles de mutaciones en todas las etapas de diferenciación de las células madre, con niveles menores en las espermatogonias.²³² Por el contrario, la bleomicina (antibiótico antitumoral) y la mitomicina C inducen mutaciones en las células madre y las espermatogonias en diferenciación pero no así en las células meióticas y postmeióticas.²⁵⁵

Con base en los efectos mutagénicos conocidos de las terapias gonadotóxicas, es importante utilizar medidas de anticoncepción durante al menos 12 meses después de terminar la terapia. Los estudios sobre la salud y la integridad genética de los niños engendrados por hombres expuestos a quimioterapia y/o radioterapia han sido en general tranquilizadores. Esto se basa en numerosos estudios de niños concebidos uno o más años después de la terapia gonadotóxica. Yoshimoto y cols.²⁵⁶ no observaron aumento de malignidad en los niños de los padres expuestos a la radiación de la bomba atómica. Winther y cols.²⁵⁷ observaron que los cariotipos anormales en hijos de sobrevivientes de cáncer tratados ocurrían con la misma frecuencia que entre las familias de la comparación. Signorello y cols. y Al-Jebari y cols. han informado que los hijos de sobrevivientes de cáncer no tienen un riesgo significativamente mayor de anomalías congénitas debido a la exposición de sus padres a tratamientos oncológicos mutagénicos.^{258,259}

La mayoría de los estudios de hibridación fluorescente in situ informan una tasa más alta de aneuploidía y diploidía cromosómica en los primeros dos años después de la quimioterapia.²⁶⁰⁻²⁶⁴ Después de los primeros dos años de terminar la terapia, la tasa de aneuploidía espermática se vuelve comparable a la de los controles.^{264,265} Estos estudios sugieren que el efecto de la terapia gonadotóxica sobre la integridad genómica de las células madre desaparece con el tiempo. Además, estos datos concuerdan con los estudios que demuestran un descenso abrupto de los parámetros espermáticos convencionales a los 6 meses, con recuperación de la espermatogénesis a los 12-24 meses después del tratamiento para el cáncer.^{228, 245, 266-269}

48. Los clínicos deberían instar a los hombres a almacenar espermatozoides en banco, preferiblemente varias muestras siempre que sea posible, antes de iniciar terapia gonadotóxica u otro tratamiento para el cáncer que pudiera afectar la fertilidad masculina. (Opinión de expertos)

La disfunción gonadal es una consecuencia significativa de largo plazo de la terapia para el cáncer.^{215, 270} Esto es de particular importancia en los casos de adolescentes y adultos jóvenes con cáncer, quienes están a riesgo de desarrollar infertilidad después de la terapia oncológica. Tal como se mencionó anteriormente, las terapias gonadotóxicas pueden provocar un descenso marcado de la producción de espermatozoides como consecuencia de lesión aguda de las células germinales testiculares. Además, la integridad genómica de las células germinales y los espermatozoides se verá comprometida durante la administración de las terapias gonadotóxicas y poco después de completarlas. La recuperación de la espermatogénesis después de la radioterapia y/o quimioterapia depende de la supervivencia de las espermatogonias en los testículos. En algunos casos, un daño extenso de las espermatogonias puede hacer que la recuperación de la espermatogénesis sea tardía e incompleta o que haya una azoospermia permanente.^{216,217} Por tanto, es importante instar a los hombres jóvenes a almacenar esperma antes de someterse a terapias gonadotóxicas. De conformidad con esta guía, varias sociedades (ASCO, ASRM) recomiendan que la preservación de la fertilidad sea un componente esencial del manejo de los pacientes con cáncer.^{271,272}

Al paciente se le deben dar unos días, de ser posible, para almacenar esperma antes de una terapia gonadotóxica. De esta manera, el paciente tendrá tiempo suficiente para entregar una o más muestras de semen o someterse a extracción de espermatozoides (electroeyaculación ó TESE) en caso de que el intento de almacenar en banco no tenga éxito (incapacidad para eyacular o una muestra de semen sin espermatozoides viables).^{273, 274}

Dependiendo del recuento y la motilidad de los espermatozoides, una muestra de esperma almacenado se puede utilizar para IIU o para TRA. Para IIU se requiere una inseminación con un mínimo de 3 a 5 millones de espermatozoides móviles en el eyaculado.^{275, 276} Por debajo de ese recuento de espermatozoides móviles, la tasa de éxito de la técnica disminuye. Puesto que aproximadamente el 50% de los espermatozoides no sobreviven al procesamiento del semen, por lo general se requiere al menos un número de 5 a 10 millones de espermatozoides para lograr un número adecuado de espermatozoides móviles para la inseminación. Para el procedimiento de TRA se necesita solamente un número reducido de espermatozoides móviles.²⁷⁷ Puesto que las TRA tienen una efectividad moderada, la pareja podría necesitar varios ciclos de FIV a fin de lograr un embarazo. Por tanto, se debería instar a los hombres a almacenar varias muestras de semen y el banco de esperma debería dividir la muestra en alícuotas adecuadas a fin de prepararlas para varios intentos de reproducción asistida. Otra razón para promover el almacenamiento de varias muestras es que los hombres con cáncer por lo general tienen parámetros seminales más deficientes que los donantes normales, y su esperma responde menos favorablemente que el esperma de donante al proceso de congelación y descongelación (movilidad menos adecuada después de la descongelación).²⁷⁸⁻²⁸⁰

Los estudios han demostrado que entre un 20% y un 50% de los hombres con cáncer almacenan esperma antes de la quimioterapia.²⁸¹⁻²⁸³ Esas tasas reducidas de almacenamiento se han atribuido a una asesoría inadecuada sobre la fertilidad con anterioridad a la terapia gonadotóxica, y a la falta de deseo de engendrar hijos.²⁸² Es interesante anotar que es muy reducido el porcentaje de hombres que utilizan el esperma almacenado en reproducción asistida. En la mayoría de los estudios, menos del 10% de los hombres que han almacenado esperma lo utilizan más adelante en reproducción asistida.^{225, 283-286}

49. Los clínicos deberían pensar en informar a los pacientes que el AS después de las terapias gonadotóxicas se debe realizar al menos 12 meses (y preferiblemente 24) después de terminado el tratamiento. (Recomendación condicional; Nivel de evidencia: Grado C)

En general se produce un deterioro marcado de la calidad del semen (en particular la concentración de espermatozoides) inmediatamente después del tratamiento, seguido de un retorno gradual a una mejor calidad. La naturaleza de este retorno depende de numerosos factores, entre ellos el tipo de cáncer, el tipo de tratamiento administrado, la dosificación del tratamiento y el intervalo de tiempo transcurrido entre la terminación del tratamiento y la realización del AS.

La revisión sistemática utilizada como insumo para esta guía encontró 15 estudios que evaluaban la espermatogénesis después de terapias gonadotóxicas.^{199,227, 228, 235, 245, 264, 266-269, 287-292} Los tipos de cáncer más comúnmente estudiados fueron el cáncer testicular y el linfoma de Hodgkin, y los tratamientos más comunes reportados fueron BEP y ABVD. Los parámetros seminales reportados más comúnmente fueron la concentración espermática (nueve estudios), el recuento de espermatozoides (siete estudios) y la motilidad de los espermatozoides (seis estudios). El tiempo de seguimiento fue de dos años (ocho estudios), dos a cinco años (cuatro estudios) y seis y más años (tres estudios). Once de los estudios recibieron una calificación de calidad moderada, mientras que cuatro recibieron calificación de baja calidad.

Al analizar los datos para las tasas de azoospermia, los niveles más altos ocurrieron dentro de los primeros 12 meses de terminar la terapia y los más bajos entre los 2 y los 6 años, y la mayoría de los estudios demostraron el nadir de las tasas de azoospermia en algún momento del tiempo entre los 2 y los 3 años después de terminar el tratamiento. Al analizar la concentración de espermatozoides después de terminar el tratamiento se encontró una heterogeneidad significativa entre los datos; la mayoría de los estudios demostraron que las concentraciones más bajas se encontraron a los 12 meses, mientras que la maximización de la extracción ocurrió entre los 2 y los 3 años después de terminado el tratamiento. Los datos sobre movilidad y morfología de los espermatozoides fueron semejantes a estos hallazgos antes mencionados. Los datos para azoospermia y concentración de espermatozoides también fueron consistentes en distintos tipos de cáncer y al comparar quimioterapia con radiación en los casos de cáncer testicular.

Mientras más alta la dosis y mayor el número de ciclos (especialmente más de 2 ciclos), mayor la probabilidad de no recuperarse las concentraciones normales de espermatozoides (definidas <20 millones/mL). En los pacientes de linfoma tratados con ABVD, el nadir de la concentración de esperma ocurrió en los primeros 6 a 12 meses y el retorno a los niveles previos al tratamiento se observó comúnmente entre 1 y 3 años después de terminado el tratamiento.

Estos datos son muy indicativos de que no se debe realizar el análisis seminal dentro de los primeros 12 meses de terminado el tratamiento y que se debe evaluar la recuperación de los espermatozoides en algún momento del tiempo entre los 2 y los 3 años después de que termine el tratamiento.

50. Los clínicos deberían informar a los pacientes sometidos a vaciamiento ganglionar retroperitoneal (VGRP) sobre el riesgo de aspermia. (Principio clínico)

El clínico debería informar sobre la disponibilidad del banco de esperma antes de iniciar cualquier tratamiento para el cáncer testicular, incluido el vaciamiento de ganglios linfáticos retroperitoneales.

51. Los clínicos deberían solicitar un parcial de orina post orgásmico en los casos de hombres con aspermia que se hayan sometido a VGRP y estén interesados en su fertilidad. (Principio clínico)

La eyaculación es un reflejo en el que intervienen una serie de interacciones entre las vías somáticas, simpáticas y parasimpáticas con la participación predominante de las neuronas dopaminérgicas y serotoninérgicas centrales. En los seres humanos, el eyaculado está compuesto de líquido derivado en primera instancia de las vesículas seminales y la próstata.

En la eyaculación anterógrada están presentes dos procesos principales: emisión y expulsión.²⁹³ La expulsión o flujo anterógrado del semen a través del meato de la uretra ocurre por la acción combinada de las vías simpáticas y somáticas. Para que haya eyaculación anterógrada se requiere la interacción sincronizada entre las contracciones del músculo periuretral y el cierre del cuello de la vejiga, simultáneamente con la relajación del esfínter urinario externo. El daño de las fibras nerviosas simpáticas como el que puede ocurrir durante el VGRP puede impedir la contracción efectiva del cuello de la vejiga, permitiendo que el semen depositado en la uretra prostática pase en forma retrógrada a la vejiga (es decir, ER).

La emisión es un reflejo simpático de la médula espinal que consiste en depositar líquido seminal en la uretra posterior. La falla de emisión es el fenómeno que ocurre cuando no se deposita semen en la uretra prostática, lo cual por lo general se debe a un mayor daño de las fibras nerviosas simpáticas retroperitoneales que el que

lleva a ER. El supuesto en la falla de eyaculación anterógrada es que el paciente alcanza el orgasmo con una anomalía funcional en lugar de tener aneyaculación psicogénica en la cual no se alcanza el orgasmo.

El VGRP es piedra angular del manejo de algunos pacientes con cáncer testicular. Se puede realizar antes de la quimioterapia (VGRP pre quimioterapia) o después (VGRP postquimioterapia). Considerando la distribución de los ganglios que intervienen en el drenaje de los testículos, las fibras nerviosas simpáticas lumbares responsables de la eyaculación (T10-L2) están en estrecha cercanía de las plantillas de vaciamiento ganglionar. En manos de un cirujano con experiencia en cáncer testicular, un VGRP con preservación de los nervios rara vez producirá daño nervioso permanente y defecto de eyaculación en el largo plazo (ER o falla de emisión). Sin embargo, en el paciente con VGRP postquimioterapia, esta probabilidad es más alta. Se estima que cerca del 40% de los pacientes que se someten a VGRP post quimioterapia son candidatos para cirugía de preservación nerviosa y las series modernas informan preservación de algún grado de eyaculación anterógrada en un 74-96% de los pacientes.^{273,294}

Como con cualquier trauma neural, la recuperación máxima puede tardar entre 12 y 24 meses, por lo cual a los pacientes sometidos a la VGRP con preservación de los nervios se les debe advertir que el retorno de la eyaculación anterógrada puede ser demorado. Si la aspermia continúa presente 24 meses después del VGRP, se le debe informar al paciente que es probable que la condición sea permanente.

Para diferenciar entre eyaculación retrógrada y falla de emisión es preciso un parcial de orina después de lograr el orgasmo. A los pacientes se les debe solicitar que orinen antes del orgasmo por masturbación. El líquido anterógrado que se obtenga se debe poner en un vaso estéril. La muestra de orina se debe analizar para la presencia de semen y espermatozoides con centrifugado y análisis del pellet que queda en el fondo del tubo de la centrífuga.

Se ha demostrado que los agonistas α -simpaticomiméticos mejoran el cierre del cuello de la vejiga y, por consiguiente, se pueden utilizar en pacientes con aspermia. Si bien los datos son limitados, parece que los hombres con ER tienen mayor probabilidad de responder a los α -agonistas con eyaculación anterógrada que los hombres con falla de emisión después de cirugía retroperitoneal.²⁷³ Por tanto, diferenciar entre ER y falla de emisión puede ser útil para planear el manejo de algunos pacientes que no eyaculan. Una dosis común para el tratamiento con α -agonistas es la de 60 mg de pseudoefedrina administrada por vía oral 4 veces al día durante dos días antes de producir la muestra.

52. Los clínicos deberían informar a los hombres que buscan la paternidad y continúan azoospermicos después de recibir terapias gonadotóxicas acerca de TESE como opción de tratamiento. (Recomendación fuerte; Nivel de evidencia: Grado B)

Considerando la incidencia antes mencionada de la azoospermia prolongada después de terapias gonadotóxicas, algunos hombres interesados en tener hijos o agrandar su familia tendrán que enfrentar la decisión sobre cómo lograrlo. Si bien la inseminación artificial con espermatozoides de donante o la adopción son alternativas viables, algunos hombres prefieren explorar la posibilidad de utilizar su propio esperma. En estos casos se debería sostener con ellos la conversación sobre TESE como opción.

La TESE se ha convertido en un pilar del manejo del hombre con azoospermia no obstructiva cuando ésta no se debe a una terapia gonadotóxica. Dependiendo de un número de factores, las tasas citadas de obtención de espermatozoides están en un rango de 40-60%.^{295,296} Aunque hay amplia experiencia en la población sin cáncer, hay mucha menos experiencia con el uso de TESE en hombres expuestos a terapias gonadotóxicas.

En la revisión sistemática utilizada como insumo para esta guía se encontraron siete estudios que evaluaron el uso de TESE (cuatro sobre TESE convencional y tres sobre micro-TESE) en hombres expuestos a terapias gonadotóxicas.²⁹⁷⁻³⁰³ En estos estudios se incluyeron hombres con diversos tipos de cáncer. El tiempo transcurrido entre la exposición a la terapia gonadotóxica y TESA fue de 11 años (rango 5-19). La extracción de espermatozoides por lo general se difiere hasta que hayan pasado al menos dos años después de la quimioterapia. Si bien los siete estudios reportaron tasas de obtención de espermatozoides, solamente uno reportó tasas de embarazo y nacimientos vivos.

Se realizó un metaanálisis de los datos ($i^2 = 0\%$ indicando alta homogeneidad entre los siete estudios) que arrojó una tasa combinada de extracción de espermatozoides del 42% (IC 95%, 34% a 49%), sin diferencias significativas entre TESE convencional (tasa global de obtención de espermatozoides del 45%, IC 95%, 34% a 58%) y micro-TESE (tasa global de obtención de espermatozoides del 40%, IC 95%, 32% a 49%). Sin embargo, la ventaja de micro-TESE sobre la TESE convencional en otras formas de azoospermia no obstructiva sugiere que es el método de preferencia para los hombres azoospermicos después de la quimioterapia. Los números de pacientes fueron demasiado reducidos para definir si algún tipo de cáncer (testicular, tumor de célula germinal, linfoma de Hodgkin, leucemia, sarcomas y otros tumores sólidos) se asociaba con mejores o peores tasas de extracción de espermatozoides comparado con otros.

Solamente Hsiao y cols.³⁰⁰ reportaron tasas de embarazo después de ICSI, con una tasa global citada del 25% (18/73), y 21% (15/73) de nacimientos vivos logrados con esperma propio. Visto de otra manera, una vez obtenidos los espermatozoides con TESE o micro-TESE, la tasa de embarazo fue del 67% (18/27) con una tasa de nacimientos vivos del 56% (15/27).

DIRECCIONES FUTURAS

Las técnicas y tecnologías nuevas de investigación como la secuenciación de nueva generación (secuenciación de todo el exoma y todo el genoma) y las “ómicas” se han utilizado para mejorar la identificación de los defectos

subyacentes que puedan explicar la infertilidad masculina. A medida que se vayan definiendo los mecanismos de acción de estos defectos genéticos, epigenéticos, transcriptómicos, proteómicos o metabólicos tendremos una mejor definición de las etiologías de la mayoría de las causas de la infertilidad masculina. Por ejemplo, las mutaciones dañinas y las variantes del número de copias (microdeleciones y microduplicaciones) pueden afectar el desarrollo³⁰⁴⁻³⁰⁸ y la función³⁰⁹⁻³¹¹ del sistema reproductivo al igual que el desarrollo y la función de otros órganos y sistemas del cuerpo en la vida fetal, la niñez o la edad adulta. En efecto, en GeneCards³¹² aparece una lista de >3600 defectos genéticos asociados con la infertilidad masculina humana y otros 3200+ genes asociados con defectos genitourinarios congénitos que llevan a anomalías del desarrollo y la función reproductiva del hombre. Este conocimiento servirá para mejorar el diagnóstico clínico y el tratamiento.

El posible impacto de estos hallazgos genéticos se verá en el campo de los defectos de la espermiogénesis de base genética o genómica que producen teratozoospermia y/o astenozoospermia (múltiples anomalías de los flagelos de los espermatozoides y discinesia ciliar primaria). En la actualidad, este conocimiento se usa en la clínica para asesorar a los pacientes respecto de la probabilidad de éxito con TRA.^{313,314} Puesto que muchos de estos genes de “infertilidad” se expresan en otros tejidos específicos o hasta de forma más generalizada en todo el cuerpo, la infertilidad puede ser el “aviso” que habla de una mayor probabilidad de otras comorbilidades. Dada la amplia gama de genes requeridos para la fertilidad,³¹⁵⁻³¹⁷ no sorprende que la infertilidad masculina se asocie con otras condiciones de salud como malignidades, mortalidad, disfunción inmunitaria y otros trastornos no reproductivos.

Los avances terapéuticos en infertilidad masculina (salvo los métodos quirúrgicos para la azoospermia obstructiva y no obstructiva) siguen relativamente estancados. Sin embargo, a nivel de laboratorio se están desarrollando métodos nuevos para utilizar espermatogonias efectivamente para rejuvenecer la espermatogénesis después de exposiciones a gonadotoxinas (como la quimioterapia),³¹⁸ aunque todavía persiste la preocupación por la posible contaminación de las espermatogonias con células malignas, las cuales se deben eliminar antes del auto-trasplante.

También los enfoques basados en cultivos de órganos y sistemas *in vitro* para la espermatogénesis ofrecen una promesa adicional para el tratamiento de algunas formas de falla de la espermatogénesis. En sistemas *in vitro* se ha logrado espermatogénesis cualitativa pero no cuantitativa que ha culminado en progenie viva en roedores. Con el conocimiento del delicado microambiente requerido para lograr la espermatogénesis *in vitro*, los investigadores están avanzando hacia la consecución de ese objetivo, manteniendo a la vez la integridad genética, epigenómica y genómica de los espermatozoides.³¹⁹

Por último, los enfoques basados en terapia génica para la espermatogénesis son ventajosos debido a la producción continua de espermatozoides durante toda la vida adulta. Sin embargo, el que deba ocurrir la terapia génica en línea germinal en el ser humano es un asunto de ética. Todavía es problemática la discusión

sobre las consideraciones técnicas y sobre si la edición del genoma en línea germinal debería realizarse, ni siquiera para trastornos genéticos.³²⁰ La edición del genoma puede traducirse en efectos indeseados y mosaicismo.

Finalmente, la revolución genómica nos ha puesto a la vanguardia para mejorar ampliamente nuestra capacidad diagnóstica a fin de definir con exactitud las etiologías, las comorbilidades y, con el tiempo (de ser posible) desarrollar tratamientos médicos para los hombres infértiles que permitan mejorar no solamente su potencial de fertilidad sino su salud en general. La traducción a la práctica de los nuevos avances mencionados anteriormente será lenta pero, con el tiempo, pasará del laboratorio al terreno clínico donde permita ofrecer más opciones terapéuticas a los hombres. El futuro se ve prometedor en lo que se refiere a mejorar la salud y la fertilidad de los hombres infértiles por medio de la medicina de precisión y la aplicación de tecnologías avanzadas.

Apéndices

Apéndice I: Examen físico de la salud reproductiva masculina

El objetivo del examen físico es identificar posibles etiologías de las alteraciones reproductivas, afecciones de salud o factores que se puedan optimizar para mejorar la salud o el éxito reproductivo.

General	<ul style="list-style-type: none"> ● Hábitos corporales, puesto que la obesidad se asocia con disfunción de la espermatogénesis. ● Virilización para evaluar el desarrollo puberal/estado androgénico ● La ginecomastia puede ser marcador de trastornos endocrinos
Examen abdominal	<ul style="list-style-type: none"> ● Examen de cicatrices de procedimientos quirúrgicos que puedan comprometer la pelvis o impactar el sistema genitourinario.
Falo	<ul style="list-style-type: none"> ● Localización del meato, puesto que si hay hipospadias/epispadias puede ser difícil depositar el semen en la vagina ● Placa peneana, puesto que la enfermedad de Peyronie puede dificultar el coito vaginal ● Las lesiones/úlceras/secreciones peneanas pueden ser signo de infección de transmisión sexual

Escroto/testículos	<ul style="list-style-type: none"> ● Examen para determinar presencia de cicatrices que sugieran cirugía/trauma previo del escroto ● Localización, puesto que la posición de los testículos en el escroto es importante para su función normal ● Tamaño/consistencia/contornos, puesto que la mayor parte de los testículos está dedicada a la espermatogénesis. El examen también puede revelar masas compatibles con cáncer testicular
Epidídimos	<ul style="list-style-type: none"> ● Forma/consistencia, puesto que se debe identificar su desarrollo normal para determinar atresia identificada por la presencia de una mutación del gen <i>CFTR</i>. La induración/dilatación podría sugerir obstrucción. Los quistes en el epidídimo o espermatocelos también podrían producir obstrucción.
Conductos deferentes	<ul style="list-style-type: none"> ● Forma/consistencia, puesto que se debe confirmar el desarrollo normal y el contorno para descartar agenesia como se puede ver en presencia de mutación del gen <i>CFTR</i> o embriogénesis aberrante del conducto de Wolff ● También se debe evaluar la presencia/localización de cualquier defecto de una vasectomía o un granuloma
Examen rectal digital	<ul style="list-style-type: none"> ● Los quistes prostáticos de línea media o las vesículas seminales dilatadas pueden contribuir al diagnóstico de obstrucción de los conductos eyaculadores

Abreviaturas

Adriamicina, Bleomicina, Vinblastina, y Dacarbazina	ABVD
Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos	ACOG

Asociación Médica Americana	AMA
Asociación Americana de Oncología Clínica	ASCO
Sociedad Americana para la Medicina Reproductiva	ASRM
Asociación Americana de Urología	AUA
American Urological Association Education and Research, Inc.	AUAER
Anticuerpo antiespermático	ASA
Inhibidores de la aromatasas	IA
Tecnologías de Reproducción Asistida	TRA
Factor de azoospermia	AZF
Junta Directiva	BOD
Bisfenol A	BPA
Enfermedad cardiovascular	ECV
Índice de comorbilidad de Charlson	CCI
Fibrosis quística	FQ
Regulador de la conductancia transmembrana en fibrosis quística	CFTR
Di(2-etilhexil) ftalato	DEHP
Instituto para la Investigación de la Atención Emergente	ECRI
Hormona folículo estimulante	FSH
Gonadotropina coriónica humana	hCG
Hipogonadismo hipogonadotrópico	HH
Inmunobead	IB
Fertilización in vitro	FIV
Inyección intracitoplasmática de espermatozoides	ICSI
Inseminación intrauterina	IUI
Límites inferiores de referencia	LIR
Hormona luteinizante	LH
Extracción de espermatozoides por microdissección testicular	micro-TESE
Cociente de posibilidades (<i>odds ratio</i>)	OR
Comité de guías de práctica	PGC

Ensayos controlados aleatorizados	ECA
Pérdida recurrente del embarazo	PRE
Riesgo relativo	RR
Eyaculación retrógrada	ER
Vaciamiento ganglionar retroperitoneal	VGRP
Consejo de Ciencia y Calidad	SQC
Moduladores Selectivos de los Receptores Androgénicos	SERMs
Análisis seminal	AS
Telómero	TL
Extracción de espermatozoides testiculares	TESE
Ultrasonido transrectal	USTR
Resección transuretral de los conductos eyaculadores	TURED
Organización Mundial de la Salud	OMS

Referencias

1. Thonneau P, Marchand S, Tallec A et al: Incidence and main causes of infertility in a resident population (1,850,000) of three french regions (1988-1989). Hum Reprod 1991; **6**: 811.
2. Barratt CLR, Björndahl L, De Jonge CJ et al: The diagnosis of male infertility: An analysis of the evidence to support the development of global who guidance-challenges and future research opportunities. Hum Reprod Update 2017; **23**: 660.
3. Sigman M, Lipshultz LI and SS H: Office evaluation of the subfertile male, 4 ed. New York: Cambridge University Press, p. 176, 2009
4. Honig SC, Lipshultz LI and Jarow J: Significant medical pathology uncovered by a comprehensive male infertility evaluation. Fertil Steril 1994; **62**: 1028.
5. World Health Organization DoRHaR: Who laboratory manual for the examination and processing of human semen 5ed. Geneva, Switzerland: WHO Press, p. 287, 2010.
6. Definitions of infertility and recurrent pregnancy loss: A committee opinion. Fertil Steril 2020; **113**: 533.
7. Improving the reporting of clinical trials of infertility treatments (imprint): Modifying the consort statement. Fertil Steril 2014; **102**: 952.
8. Infertility workup for the women's health specialist: Acog committee opinion summary, number 781. Obstet Gynecol 2019; **133**: 1294.
9. Optimizing natural fertility: A committee opinion. Fertil Steril 2017; **107**: 52.
10. Definitions of infertility and recurrent pregnancy loss: A committee opinion. Fertil Steril 2013; **99**: 63.
11. Jeve YB and Davies W: Evidence-based management of recurrent miscarriages. J Hum Reprod Sci 2014; **7**: 159.

12. Rowe T: Fertility and a woman's age. J Reprod Med 2006; **51**: 157.
13. Schwartz D and Mayaux MJ: Female fecundity as a function of age: Results of artificial insemination in 2193 nulliparous women with azoospermic husbands. Federation cecos. N Engl J Med 1982; **306**: 404.
14. Kumar N and Singh AK: Trends of male factor infertility, an important cause of infertility: A review of literature. J Hum Reprod Sci 2015; **8**: 191.
15. Eimers JM, te Velde ER, Gerritse R et al: The prediction of the chance to conceive in subfertile couples. Fertil Steril 1994; **61**: 44.
16. Ramasamy R, Scovell JM, Kovac JR et al: Fluorescence in situ hybridization detects increased sperm aneuploidy in men with recurrent pregnancy loss. Fertil Steril 2015; **103**: 906.
17. World Health O: Who laboratory manual for the examination and processing of human semen, 5th ed ed. Geneva: World Health Organization, 2010
18. Higgins J: Assessing quality of included studies in cochrane reviews. The Cochrane Collaboration Methods Groups Newsletter 2007; **11**
19. Whiting PF, Rutjes AW, Westwood ME et al: Quadas-2: A revised tool for the quality assessment of diagnostic accuracy studies. Ann Intern Med 2011; **155**: 529.
20. Faraday M, Hubbard H, Kosiak B et al: Staying at the cutting edge: A review and analysis of evidence reporting and grading; the recommendations of the american urological association. BJU Int 2009; **104**: 294.
21. Fertility problems: Assessment and treatment: National Institute for Health and Care Excellence (UK), p. 142, 2017
22. Infertility workup for the women's health specialist: Acog committee opinion, number 781. Obstet Gynecol 2019; **133**: e377.
23. Optimizing natural fertility: A committee opinion. F&S 2017; **107**: 52.
24. Spandorfer SD, Chung PH, Kligman I et al: An analysis of the effect of age on implantation rates. J Assist Reprod Genet 2000; **17**: 303.
25. Dunson DB, Baird DD and Colombo B: Increased infertility with age in men and women. Obstet Gynecol 2004; **103**: 51.
26. Guzick DS, Overstreet JW, Factor-Litvak P et al: Sperm morphology, motility, and concentration in fertile and infertile men. N Engl J Med 2001; **345**: 1388.
27. The optimal evaluation of the infertile male: Aua best practice statement, 2010. Practice committee of the american society for reproductive medicine. Diagnostic evaluation of the infertile male: A committee opinion. Fertil Steril 2012; **98**: 294.
28. Cooper TG, Noonan E, von Eckardstein S et al: World health organization reference values for human semen characteristics. Hum Reprod Update 2010; **16**: 231.
29. Cayan S, Erdemir F, Ozbey I et al: Can varicocele significantly change the way couples use assisted reproductive technologies? J Urol 2002; **167**: 1749.
30. Meng MV, Greene KL and Turek PJ: Surgery or assisted reproduction? A decision analysis of treatment costs in male infertility. J Urol 2005; **174**: 1926.
31. Schlegel PN: Is assisted reproduction the optimal treatment for varicocele-associated male infertility? A cost-effectiveness analysis. Urology 1997; **49**: 83.
32. Lee R, Li PS, Goldstein M et al: A decision analysis of treatments for obstructive azoospermia. Hum Reprod 2008; **23**: 2043.
33. Pavlovich CP and Schlegel PN: Fertility options after vasectomy: A cost-effectiveness analysis. Fertil Steril 1997; **67**: 133.
34. Kallen B, Finnstrom O, Lindam A et al: Cancer risk in children and young adults conceived by in vitro fertilization. Pediatrics 2010; **126**: 270.
35. Jensen TK, Jorgensen N, Asklund C et al: Fertility treatment and reproductive health of male offspring: A study of 1,925 young men from the general population. Am J Epidemiol 2007; **165**: 583.
36. Spector LG, Brown MB, Wantman E et al: Association of in vitro fertilization with childhood cancer in the united states. JAMA Pediatr 2019; **173**: e190392.
37. Kolettis PN and Sabanegh ES: Significant medical pathology discovered during a male infertility evaluation. J Urol 2001; **166**: 178.

38. Ventimiglia E, Capogrosso P, Boeri L et al: Infertility as a proxy of general male health: Results of a cross-sectional survey. Fertil Steril 2015; **104**: 48.
39. Eisenberg ML, Li S, Behr B et al: Relationship between semen production and medical comorbidity. Fertil Steril 2015; **103**: 66.
40. Bach PV, Patel N, Najari BB et al: Changes in practice patterns in male infertility cases in the united states: The trend toward subspecialization. Fertil Steril 2018; **110**: 76.
41. Salonia A, Matloob R, Gallina A et al: Are infertile men less healthy than fertile men? Results of a prospective case-control survey. Eur Urol 2009; **56**: 1025.
42. Oliva A and Multigner L: Chronic epididymitis and Grado iii varicocele and their associations with semen characteristics in men consulting for couple infertility. Asian J Androl 2018; **20**: 360.
43. Cazzaniga W, Capogrosso P, Ventimiglia E et al: High blood pressure is a highly prevalent but unrecognised condition in primary infertile men: Results of a cross-sectional study. Eur Urol Focus 2020; **6**: 178.
44. Negri L, Benaglia R, Fiamengo B et al: Cancer risk in male factor-infertility. Placenta 2008; **29 Suppl B**: 178.
45. Hanson HA, Anderson RE, Aston KI et al: Subfertility increases risk of testicular cancer: Evidence from population-based semen samples. Fertil Steril 2016; **105**: 322.
46. Mancini M, Carmignani L, Gazzano G et al: High prevalence of testicular cancer in azoospermic men without spermatogenesis. Hum Reprod 2007; **22**: 1042.
47. Raman JD, Nobert CF and Goldstein M: Increased incidence of testicular cancer in men presenting with infertility and abnormal semen analysis. J Urol 2005; **174**: 1819.
48. Eisenberg ML, Betts P, Herder D et al: Increased risk of cancer among azoospermic men. Fertil Steril 2013; **100**: 681.
49. Glazer CH, Tøttenborg SS, Giwercman A et al: Male factor infertility and risk of multiple sclerosis: A register-based cohort study. Mult Scler 2018; **24**: 1835.
50. Glazer CH, Bonde JP, Giwercman A et al: Risk of diabetes according to male factor infertility: A register-based cohort study. Hum Reprod 2017; **32**: 1474.
51. Bezold G, Politch JA, Kiviat NB et al: Prevalence of sexually transmissible pathogens in semen from asymptomatic male infertility patients with and without leukocytospermia. Fertil Steril 2007; **87**: 1087.
52. Poppe K, Glinoe D, Tournaye H et al: Is systematic screening for thyroid disorders indicated in subfertile men? Eur J Endocrinol 2006; **154**: 363.
53. Glazer CH, Bonde JP, Eisenberg ML et al: Male infertility and risk of nonmalignant chronic diseases: A systematic review of the epidemiological evidence. Semin Reprod Med 2017; **35**: 282.
54. Al-Jebari Y, Elenkov A, Wirestrand E et al: Risk of prostate cancer for men fathering through assisted reproduction: Nationwide population based register study. Bmj 2019; **366**: l5214.
55. Wang NN, Dallas K, Li S et al: The association between varicoceles and vascular disease: An analysis of u.S. Claims data. Andrology 2018; **6**: 99.
56. Treadwell JR and Oristaglio J: Aua guideline on male infertility evidence report. Edited by ECRI. Linthicum, MD, 2019
57. Bojesen A, Stochholm K, Juul S et al: Socioeconomic trajectories affect mortality in klinefelter syndrome. J Clin Endocrinol Metab 2011; **96**: 2098.
58. Ishikawa T, Yamaguchi K, Kondo Y et al: Metabolic syndrome in men with klinefelter's syndrome. Urology 2008; **71**: 1109.
59. Pawlaczyk-Kamieńska T, Borysewicz-Lewicka M, Śniatała R et al: Dental and periodontal manifestations in patients with cystic fibrosis - a systematic review. J Cyst Fibros 2019; **18**: 762.
60. Chariatte V, Ramseyer P and Cachat F: Uroradiological screening for upper and lower urinary tract anomalies in patients with hypospadias: A systematic literature review. Evid Based Med 2013; **18**: 11.
61. Akre O, Pettersson A and Richiardi L: Risk of contralateral testicular cancer among men with unilaterally undescended testis: A meta analysis. Int J Cancer 2009; **124**: 687.
62. Zarotsky V, Huang MY, Carman W et al: Systematic literature review of the risk factors, comorbidities, and consequences of hypogonadism in men. Andrology 2014; **2**: 819.
63. Kellesarian SV, Malmstrom H, Abduljabbar T et al: "Low testosterone levels in body fluids are associated with chronic periodontitis". Am J Mens Health 2017; **11**: 443.

64. Radhakrishnan K, Toprac P, O'Hair M et al: Interactive digital e-health game for heart failure self-management: A feasibility study. Games Health J 2016; **5**: 366.
65. Johnson SL, Dunleavy J, Gemmell NJ et al: Consistent age-dependent declines in human semen quality: A systematic review and meta-analysis. Ageing Res Rev 2015; **19**: 22.
66. Sartorius GA and Nieschlag E: Paternal age and reproduction. Hum Reprod Update 2010; **16**: 65.
67. Kong A, Frigge ML, Masson G et al: Rate of de novo mutations and the importance of father's age to disease risk. Nature 2012; **488**: 471.
68. Jónsson H, Sulem P, Kehr B et al: Parental influence on human germline de novo mutations in 1,548 trios from iceland. Nature 2017; **549**: 519.
69. Oldereid NB, Wennerholm UB, Pinborg A et al: The effect of paternal factors on perinatal and paediatric outcomes: A systematic review and meta-analysis. Hum Reprod Update 2018; **24**: 320.
70. du Fossé NA, van der Hoorn MP, van Lith JMM et al: Advanced paternal age is associated with an increased risk of spontaneous miscarriage: A systematic review and meta-analysis. Hum Reprod Update 2020; **26**: 650.
71. Welcome to reprotox. 2020. <https://reprotox.org/>. 08/28/2020.
72. Bonde JP, Flachs EM, Rimborg S et al: The epidemiologic evidence linking prenatal and postnatal exposure to endocrine disrupting chemicals with male reproductive disorders: A systematic review and meta-analysis. Hum Reprod Update 2016; **23**: 104.
73. Skakkebaek NE, Rajpert-De Meyts E and Main KM: Testicular dysgenesis syndrome: An increasingly common developmental disorder with environmental aspects. Hum Reprod 2001; **16**: 972.
74. Mendiola J, Jørgensen N, Andersson AM et al: Are environmental levels of bisphenol a associated with reproductive function in fertile men? Environ Health Perspect 2010; **118**: 1286.
75. Golub: Metals, fertility and reproductive toxicity. New York, NY, 2006
76. CDC: Lead in drinking water. 2020. <https://www.cdc.gov/nceh/lead/prevention/sources/water.htm>. 07/14.
77. Koh DH, Locke SJ, Chen YC et al: Lead exposure in us worksites: A literature review and development of an occupational lead exposure database from the published literature. Am J Ind Med 2015; **58**: 605.
78. Barbosa F, Jr., Tanus-Santos JE, Gerlach RF et al: A critical review of biomarkers used for monitoring human exposure to lead: Advantages, limitations, and future needs. Environ Health Perspect 2005; **113**: 1669.
79. Zhang Y, Li S and Li S: Relationship between cadmium content in semen and male infertility: A meta-analysis. Environ Sci Pollut Res Int 2019; **26**: 1947.
80. Whorton D, Krauss RM, Marshall S et al: Infertility in male pesticide workers. Lancet 1977; **2**: 1259.
81. Martenies SE and Perry MJ: Environmental and occupational pesticide exposure and human sperm parameters: A systematic review. Toxicology 2013; **307**: 66.
82. Zota AR, Calafat AM and Woodruff TJ: Temporal trends in phthalate exposures: Findings from the national health and nutrition examination survey, 2001-2010. Environ Health Perspect 2014; **122**: 235.
83. Ha yBB, Lenters V, Giwercman A et al: Impact of di-2-ethylhexyl phthalate metabolites on male reproductive function: A systematic review of human evidence. Curr Environ Health Rep 2018; **5**: 20.
84. Diagnostic evaluation of the infertile male: A committee opinion. Fertil Steril 2015; **103**: e18.
85. Sigman M and Jarow JP: Endocrine evaluation of infertile men. Urology 1997; **50**: 659.
86. Ventimiglia E, Capogrosso P, Boeri L et al: Validation of the american society for reproductive medicine guidelines/recommendations in white european men presenting for couple's infertility. Fertil Steril 2016; **106**: 1076.
87. Olesen IA, Andersson AM, Aksglaede L et al: Clinical, genetic, biochemical, and testicular biopsy findings among 1,213 men evaluated for infertility. Fertil Steril 2017; **107**: 74.
88. Mulhall JP, Trost LW, Brannigan RE et al: Evaluation and management of testosterone deficiency: Aua guideline. J Urol 2018; **200**: 423.
89. Schoor RA, Elhanbly S, Niederberger CS et al: The role of testicular biopsy in the modern management of male infertility. J Urol 2002; **167**: 197.
90. Corona G, Wu FC, Rastrelli G et al: Low prolactin is associated with sexual dysfunction and psychological or metabolic disturbances in middle-aged and elderly men: The european male aging study (emas). J Sex Med 2014; **11**: 240.

91. Kamischke A and Nieschlag E: Treatment of retroGrade ejaculation and anejaculation. *Hum Reprod Update* 1999; **5**: 448.
92. Oates R: Evaluation of the azoospermic male. *Asian J Androl* 2012; **14**: 82.
93. Behre HM, Bergmann M, Simoni M et al: Primary testicular failure. [updated 2015 aug 30]. South Dartmouth, MA: MDText.com, Inc., 2000.
94. Zhao WW, Wu M, Chen F et al: Robertsonian translocations: An overview of 872 robertsonian translocations identified in a diagnostic laboratory in china. *PLoS One* 2015; **10**: e0122647.
95. Morel F, Douet-Guilbert N, Le Bris MJ et al: Meiotic segregation of translocations during male gametogenesis. *Int J Androl* 2004; **27**: 200.
96. Aksglaede L, Jørgensen N, Skakkebaek NE et al: Low semen volume in 47 adolescents and adults with 47,xy klinefelter or 46,xx male syndrome. *Int J Androl* 2009; **32**: 376.
97. Laron Z, Dickerman Z, Zamir R et al: Paternity in klinefelter's syndrome--a case report. *Arch Androl* 1982; **8**: 149.
98. Terzoli G, Lalatta F, Lobbiani A et al: Fertility in a 47,xy patient: Assessment of biological paternity by deoxyribonucleic acid fingerprinting. *Fertil Steril* 1992; **58**: 821.
99. Lin YM, Huang WJ, Lin JS et al: Progressive depletion of germ cells in a man with nonmosaic klinefelter's syndrome: Optimal time for sperm recovery. *Urology* 2004; **63**: 380.
100. Ichioka K, Utsunomiya N, Kohei N et al: Adult onset of declining spermatogenesis in a man with nonmosaic klinefelter's syndrome. *Fertil Steril* 2006; **85**: 1511.e1.
101. Tang D, Liu W, Li G et al: Normal fertility with deletion of sy84 and sy86 in azfa region. *Andrology* 2020; **8**: 332.
102. Alksere B, Berzina D, Dudorova A et al: Case of inherited partial azfa deletion without impact on male fertility. *Case Rep Genet* 2019; **2019**: 3802613.
103. Stouffs K, Vloeberghs V, Gheldof A et al: Are azfb deletions always incompatible with sperm production? *Andrology* 2017; **5**: 691.
104. Hopps CV, Mielnik A, Goldstein M et al: Detection of sperm in men with y chromosome microdeletions of the azfa, azfb and azfc regions. *Hum Reprod* 2003; **18**: 1660.
105. Krausz C, Hoefsloot L, Simoni M et al: Eaa/emqn best practice guidelines for molecular diagnosis of y-chromosomal microdeletions: State-of-the-art 2013. *Andrology* 2014; **2**: 5.
106. Reddy MM and Stutts MJ: Status of fluid and electrolyte absorption in cystic fibrosis. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2013; **3**: a009555.
107. Gaillard DA, Carre-Pigeon F and Lallemand A: Normal vas deferens in fetuses with cystic fibrosis. *J Urol* 1997; **158**: 1549.
108. Mak V, Zielenski J, Tsui LC et al: Proportion of cystic fibrosis gene mutations not detected by routine testing in men with obstructive azoospermia. *Jama* 1999; **281**: 2217.
109. Chillon M, Casals T, Mercier B et al: Mutations in the cystic fibrosis gene in patients with congenital absence of the vas deferens. *N Engl J Med* 1995; **332**: 1475.
110. Yu J, Chen Z, Ni Y et al: Cftr mutations in men with congenital bilateral absence of the vas deferens (cbavd): A systemic review and meta-analysis. *Hum Reprod* 2012; **27**: 25.
111. Mehdizadeh Hakkak A, Keramatipour M, Talebi S et al: Analysis of cftr gene mutations in children with cystic fibrosis, first report from north-east of iran. *Iran J Basic Med Sci* 2013; **16**: 917.
112. Alper OM, Wong LJ, Young S et al: Identification of novel and rare mutations in california hispanic and african american cystic fibrosis patients. *Hum Mutat* 2004; **24**: 353.
113. Bobadilla JL, Macek M, Jr., Fine JP et al: Cystic fibrosis: A worldwide analysis of cftr mutations--correlation with incidence data and application to screening. *Hum Mutat* 2002; **19**: 575.
114. Palomaki GE, FitzSimmons SC and Haddow JE: Clinical sensitivity of prenatal screening for cystic fibrosis via cftr carrier testing in a united states panethnic population. *Genet Med* 2004; **6**: 405.
115. Schrijver I, Pique L, Graham S et al: The spectrum of cftr variants in nonwhite cystic fibrosis patients: Implications for molecular diagnostic testing. *J Mol Diagn* 2016; **18**: 39.
116. Patat O, Pagin A, Siegfried A et al: Truncating mutations in the adhesion g protein-coupled receptor g2 gene adgrg2 cause an x-linked congenital bilateral absence of vas deferens. *Am J Hum Genet* 2016; **99**: 437.
117. Acog committee opinion no. 762: Prepregnancy counseling. *Obstet Gynecol* 2019; **133**: e78.

118. Bradley CK, McArthur SJ, Gee AJ et al: Intervention improves assisted conception intracytoplasmic sperm injection outcomes for patients with high levels of sperm DNA fragmentation: A retrospective analysis. *Andrology* 2016; **4**: 903.
119. Deng N, Haney NM, Kohn TP et al: The effect of shift work on urogenital disease: A systematic review. *Curr Urol Rep* 2018; **19**: 57.
120. Mohamed EE and Mohamed MA: Effect of sperm chromatin condensation on the outcome of intrauterine insemination in patients with male factor infertility. *J Reprod Med* 2012; **57**: 421.
121. Simon L, Zini A, Dyachenko A et al: A systematic review and meta-analysis to determine the effect of sperm DNA damage on in vitro fertilization and intracytoplasmic sperm injection outcome. *Asian J Androl* 2017; **19**: 80.
122. Dong J, Lv Y, Zhu G et al: Effect of sperm DNA fragmentation on the clinical outcomes of two assisted reproduction methods: Ivf and icsi. *Int J Clin Exp Med* 2017; **10**: 11812.
123. Esteves SC, Roque M, Bradley CK et al: Reproductive outcomes of testicular versus ejaculated sperm for intracytoplasmic sperm injection among men with high levels of DNA fragmentation in semen: Systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril* 2017; **108**: 456.
124. Ayad BM, Horst GV and Plessis SSD: Revisiting the relationship between the ejaculatory abstinence period and semen characteristics. *Int J Fertil Steril* 2018; **11**: 238.
125. Heidenreich A, Bonfig R, Wilbert DM et al: Risk factors for antisperm antibodies in infertile men. *Am J Reprod Immunol* 1994; **31**: 69.
126. Munuce MJ, Berta CL, Pauluzzi F et al: Relationship between antisperm antibodies, sperm movement, and semen quality. *Urol Int* 2000; **65**: 200.
127. Lee R, Goldstein M, Ullery BW et al: Value of serum antisperm antibodies in diagnosing obstructive azoospermia. *J Urol* 2009; **181**: 264.
128. Bollendorf A, Check JH, Katsoff D et al: The use of chymotrypsin/galactose to treat spermatozoa bound with anti-sperm antibodies prior to intra-uterine insemination. *Hum Reprod* 1994; **9**: 484.
129. Check JH, Hourani W, Check ML et al: Effect of treating antibody-coated sperm with chymotrypsin on pregnancy rates following iui as compared to outcome of ivf/icsi. *Arch Androl* 2004; **50**: 93.
130. Gekas J, Thepot F, Turleau C et al: Chromosomal factors of infertility in candidate couples for icsi: An equal risk of constitutional aberrations in women and men. *Hum Reprod* 2001; **16**: 82.
131. Check JH, Graziano V, Cohen R et al: Effect of an abnormal sperm chromatin structural assay (scca) on pregnancy outcome following (ivf) with icsi in previous ivf failures. *Arch Androl* 2005; **51**: 121.
132. McQueen DB, Zhang J and Robins JC: Sperm DNA fragmentation and recurrent pregnancy loss: A systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril* 2019; **112**: 54.
133. Kamkar N, Ramezani F and Sabbaghian M: The relationship between sperm DNA fragmentation, free radicals and antioxidant capacity with idiopathic repeated pregnancy loss. *Reprod Biol* 2018; **18**: 330.
134. Carlini T, Paoli D, Pelloni M et al: Sperm DNA fragmentation in italian couples with recurrent pregnancy loss. *Reprod Biomed Online* 2017; **34**: 58.
135. Talebi AR, Vahidi S, Aflatoonian A et al: Cytochemical evaluation of sperm chromatin and DNA integrity in couples with unexplained recurrent spontaneous abortions. *Andrologia* 2012; **44 Suppl 1**: 462.
136. Egozcue S, Blanco J, Vendrell JM et al: Human male infertility: Chromosome anomalies, meiotic disorders, abnormal spermatozoa and recurrent abortion. *Hum Reprod Update* 2000; **6**: 93.
137. Rubio C, Simón C, Blanco J et al: Implications of sperm chromosome abnormalities in recurrent miscarriage. *J Assist Reprod Genet* 1999; **16**: 253.
138. Harton GL and Tempest HG: Chromosomal disorders and male infertility. *Asian J Androl* 2012; **14**: 32.
139. Hassold T and Hunt P: To err (meiotically) is human: The genesis of human aneuploidy. *Nat Rev Genet* 2001; **2**: 280.
140. Kohn TP, Kohn JR, Darilek S et al: Genetic counseling for men with recurrent pregnancy loss or recurrent implantation failure due to abnormal sperm chromosomal aneuploidy. *J Assist Reprod Genet* 2016; **33**: 571.
141. Rodrigo L, Rubio C, Peinado V et al: Testicular sperm from patients with obstructive and nonobstructive azoospermia: Aneuploidy risk and reproductive prognosis using testicular sperm from fertile donors as control samples. *Fertil Steril* 2011; **95**: 1005.

142. Jarow JP, Ogle SR and Eskew LA: Seminal improvement following repair of ultrasound detected subclinical varicoceles. *J Urol* 1996; **155**: 1287.
143. *Infertility in the male*, 4 ed. Cambridge: Cambridge University Press, 2009
144. Lotti F and Maggi M: Ultrasound of the male genital tract in relation to male reproductive health. *Hum Reprod Update* 2015; **21**: 56.
145. Singh R, Hamada AJ, Bukavina L et al: Physical deformities relevant to male infertility. *Nat Rev Urol* 2012; **9**: 156.
146. Avellino GJ, Lipshultz LI, Sigman M et al: Transurethral resection of the ejaculatory ducts: Etiology of obstruction and surgical treatment options. *Fertil Steril* 2019; **111**: 427.
147. Biyani CS, Cartledge J and Janetschek G: Varicocele. *BMJ Clin Evid* 2009: ~.
148. Bate J: Symptomatic varicocele. *Journal of Urology* 1927; **18**: 649.
149. Cheungpasitporn W, Horne JM and Howarth CB: Adrenocortical carcinoma presenting as varicocele and renal vein thrombosis: A case report. *J Med Case Rep* 2011; **5**: 337.
150. Spittel JA, Jr., Deweerd JH and Shick RM: Acute varicocele: A vascular clue to renal tumor. *Proc Staff Meet Mayo Clin* 1959; **34**: 134.
151. Elmer DeWitt M, Greene DJ, Gill B et al: Isolated right varicocele and incidence of associated cancer. *Urology* 2018; **117**: 82.
152. Kolettis PN and Sandlow JI: Clinical and genetic features of patients with congenital unilateral absence of the vas deferens. *Urology* 2002; **60**: 1073.
153. Schlegel PN, Shin D and Goldstein M: Urogenital anomalies in men with congenital absence of the vas deferens. *J Urol* 1996; **155**: 1644.
154. Weiske WH, Salzler N, Schroeder-Printzen I et al: Clinical findings in congenital absence of the vasa deferentia. *Andrologia* 2000; **32**: 13.
155. Lane VA, Scammell S, West N et al: Congenital absence of the vas deferens and unilateral renal agenesis: Implications for patient and family. *Pediatr Surg Int* 2014; **30**: 733.
156. Wang J, Xia SJ, Liu ZH et al: Inguinal and subinguinal micro-varicocelectomy, the optimal surgical management of varicocele: A meta-analysis. *Asian J Androl* 2015; **17**: 74.
157. Kirby EW, Wiener LE, Rajanahally S et al: Undergoing varicocele repair before assisted reproduction improves pregnancy rate and live birth rate in azoospermic and oligospermic men with a varicocele: A systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril* 2016; **106**: 1338.
158. Kim HJ, Seo JT, Kim KJ et al: Clinical significance of subclinical varicocelectomy in male infertility: Systematic review and meta-analysis. *Andrologia* 2016; **48**: 654.
159. Ron-El R, Strassburger D, Friedler S et al: Extended sperm preparation: An alternative to testicular sperm extraction in non-obstructive azoospermia. *Hum Reprod* 1997; **12**: 1222.
160. Schlegel PN and Goldstein M: Alternate indications for varicocele repair: Non-obstructive azoospermia, pain, androgen deficiency and progressive testicular dysfunction. *Fertil Steril* 2011; **96**: 1288.
161. Schlegel PN and Kaufmann J: Role of varicocelectomy in men with nonobstructive azoospermia. *Fertil Steril* 2004; **81**: 1585.
162. Bernie AM, Mata DA, Ramasamy R et al: Comparison of microdissection testicular sperm extraction, conventional testicular sperm extraction, and testicular sperm aspiration for nonobstructive azoospermia: A systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril* 2015; **104**: ~.
163. Ramasamy R, Yagan N and Schlegel PN: Structural and functional changes to the testis after conventional versus microdissection testicular sperm extraction. *Urology* 2005; **65**: 1190.
164. Yu Z, Wei Z, Yang J et al: Comparison of intracytoplasmic sperm injection outcome with fresh versus frozen-thawed testicular sperm in men with nonobstructive azoospermia: A systematic review and meta-analysis. *J Assist Reprod Genet* 2018; **35**: 1247.
165. Nicopoulos JDM, Gilling-Smith C, Almeida PA et al: Use of surgical sperm retrieval in azoospermic men: A meta-analysis. *Fertil Steril* 2004; **82**: 691.
166. Sigman M: Introduction: Ejaculatory problems and male infertility. *Fertil Steril* 2015; **104**: 1049.
167. Valerie U, De BS, De BM et al: Pregnancy after vasectomy: Surgical reversal or assisted reproduction? *Hum Reprod* 2018; **33**: 1218.

168. Herrel LA, Goodman M, Goldstein M et al: Outcomes of microsurgical vasovasostomy for vasectomy reversal: A meta-analysis and systematic review. *Urology* 2015; **85**: 819.
169. Belker AM, Thomas AJ, Jr., Fuchs EF et al: Results of 1,469 microsurgical vasectomy reversals by the vasovasostomy study group. *J Urol* 1991; **145**: 505.
170. Engin G: Transrectal us-guided seminal vesicle aspiration in the diagnosis of partial ejaculatory duct obstruction. *Diagn Interv Radiol* 2012; **18**: 488.
171. Jarow JP: Transrectal ultrasonography of infertile men. *Fertil Steril* 1993; **60**: 1035.
172. Meacham RB, Hellerstein DK and Lipshultz LI: Evaluation and treatment of ejaculatory duct obstruction in the infertile male. *Fertil Steril* 1993; **59**: 393.
173. Turek PJ, Magana JO and Lipshultz LI: Semen parameters before and after transurethral surgery for ejaculatory duct obstruction. *J Urol* 1996; **155**: 1291.
174. Kadioglu A, Cayan S, Tefekli A et al: Does response to treatment of ejaculatory duct obstruction in infertile men vary with pathology? *Fertil Steril* 2001; **76**: 138.
175. Purohit RS, Wu DS, Shinohara K et al: A prospective comparison of 3 diagnostic methods to evaluate ejaculatory duct obstruction. *J Urol* 2004; **171**: 232.
176. Aggour A, Mostafa H and Maged W: Endoscopic management of ejaculatory duct obstruction. *Int Urol Nephrol* 1998; **30**: 481.
177. Tu XA, Zhuang JT, Zhao L et al: Transurethral bipolar plasma kinetic resection of ejaculatory duct for treatment of ejaculatory duct obstruction. *J Xray Sci Technol* 2013; **21**: 293.
178. Schroeder-Printzen I, Ludwig M, Kohn F et al: Surgical therapy in infertile men with ejaculatory duct obstruction: Technique and outcome of a standardized surgical approach. *Hum Reprod* 2000; **15**: 1364.
179. El-Assmy A, El-Tholoth H, Abouelkheir RT et al: Transurethral resection of ejaculatory duct in infertile men: Outcome and predictors of success. *Int Urol Nephrol* 2012; **44**: 1623.
180. Netto NR, Jr., Esteves SC and Neves PA: Transurethral resection of partially obstructed ejaculatory ducts: Seminal parameters and pregnancy outcomes according to the etiology of obstruction. *J Urol* 1998; **159**: 2048.
181. Cohen J, Edwards R, Fehilly C et al: In vitro fertilization: A treatment for male infertility. *Fertil Steril* 1985; **43**: 422.
182. Sunderam S, Kissin DM, Zhang Y et al: Assisted reproductive technology surveillance - united states, 2016. *MMWR Surveill Summ* 2019; **68**: 1.
183. Finkelstein JS, Whitcomb RW, O'Dea LS et al: Sex steroid control of gonadotropin secretion in the human male. I. Effects of testosterone administration in normal and gonadotropin-releasing hormone-deficient men. *J Clin Endocrinol Metab* 1991; **73**: 609.
184. Oliveira LM, Seminara SB, Beranova M et al: The importance of autosomal genes in kallmann syndrome: Genotype-phenotype correlations and neuroendocrine characteristics. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; **86**: 1532.
185. Gianetti E, Hall JE, Au MG et al: When genetic load does not correlate with phenotypic spectrum: Lessons from the gnrh receptor (gnrhr). *J Clin Endocrinol Metab* 2012; **97**: E1798.
186. Pitteloud N, Crowley WF, Jr. and Balasubramanian R: Isolated gonadotropin-releasing hormone deficiency (idiopathic hypogonadotropic hypogonadism). 2020. <https://www.uptodate.com/contents/isolated-gonadotropin-releasing-hormone-deficiency-idiopathic-hypogonadotropic-hypogonadism/print>. 07/14.
187. Nachtigall LB, Boepple PA, Pralong FP et al: Adult-onset idiopathic hypogonadotropic hypogonadism--a treatable form of male infertility. *N Engl J Med* 1997; **336**: 410.
188. Burris AS, Rodbard HW, Winters SJ et al: Gonadotropin therapy in men with isolated hypogonadotropic hypogonadism: The response to human chorionic gonadotropin is predicted by initial testicular size. *J Clin Endocrinol Metab* 1988; **66**: 1144.
189. Miyagawa Y, Tsujimura A, Matsumiya K et al: Outcome of gonadotropin therapy for male hypogonadotropic hypogonadism at university affiliated male infertility centers: A 30-year retrospective study. *J Urol* 2005; **173**: 2072.

190. Liu PY, Baker HW, Jayadev V et al: Induction of spermatogenesis and fertility during gonadotropin treatment of gonadotropin-deficient infertile men: Predictors of fertility outcome. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; **94**: 801.
191. Whitten SJ, Nangia AK and Kolettis PN: Select patients with hypogonadotropic hypogonadism may respond to treatment with clomiphene citrate. *Fertil Steril* 2006; **86**: 1664.
192. Chehab M, Madala A and Trussell JC: On-label and off-label drugs used in the treatment of male infertility. *Fertil Steril* 2015; **103**: 595.
193. Fraietta R, Zylberstejn DS and Esteves SC: Hypogonadotropic hypogonadism revisited. *Clinics (Sao Paulo)* 2013; **68 Suppl 1**: 81.
194. Zumoff B, Miller LK and Strain GW: Reversal of the hypogonadotropic hypogonadism of obese men by administration of the aromatase inhibitor testolactone. *Metabolism* 2003; **52**: 1126.
195. de Boer H, Verschoor L, Ruinemans-Koerts J et al: Letrozole normalizes serum testosterone in severely obese men with hypogonadotropic hypogonadism. *Diabetes Obes Metab* 2005; **7**: 211.
196. Contraceptive efficacy of testosterone-induced azoospermia in normal men. World health organization task force on methods for the regulation of male fertility. *Lancet* 1990; **336**: 955.
197. Liu PY, Swerdloff RS, Christenson PD et al: Rate, extent, and modifiers of spermatogenic recovery after hormonal male contraception: An integrated analysis. *Lancet* 2006; **367**: 1412.
198. Bayrak A, Saadat P, Mor E et al: Pituitary imaging is indicated for the evaluation of hyperprolactinemia. *Fertil Steril* 2005; **84**: 181.
199. Vilar L, Vilar CF, Lyra R et al: Pitfalls in the diagnostic evaluation of hyperprolactinemia. *Neuroendocrinology* 2019; **109**: 7.
200. Famini P, Maya MM and Melmed S: Pituitary magnetic resonance imaging for sellar and parasellar masses: Ten-year experience in 2598 patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; **96**: 1633.
201. Melmed S, Casanueva FF, Hoffman AR et al: Diagnosis and treatment of hyperprolactinemia: An endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; **96**: 273.
202. Snyder PJ: Clinical manifestations and evaluation of hyperprolactinemia. <https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-and-evaluation-of-hyperprolactinemia>. 07/14.
203. Molitch ME: Diagnosis and treatment of pituitary adenomas: A review. *Jama* 2017; **317**: 516.
204. Honegger J, Nasi-Kordhishti I, Aboutaha N et al: Surgery for prolactinomas: A better choice? *Pituitary* 2020; **23**: 45.
205. Chua ME, Escusa KG, Luna S et al: Revisiting oestrogen antagonists (clomiphene or tamoxifen) as medical empiric therapy for idiopathic male infertility: A meta-analysis. *Andrology* 2013; **1**: 749.
206. Cannarella R, Condorelli RA, Mongioia^a LM et al: Effects of the selective estrogen receptor modulators for the treatment of male infertility: A systematic review and meta-analysis. *Expert Opin Pharmacother* 2019; **20**: 1517.
207. Steiner AZ, Hansen KR, Barnhart KT et al: The effect of antioxidants on male factor infertility: The males, antioxidants, and infertility (moxi) randomized clinical trial. *Fertil Steril* 2020; **113**: 552.
208. Santi D, Granata ARM and Simoni M: Fsh treatment of male idiopathic infertility improves pregnancy rate: A meta-analysis. *Endocr Connect* 2015; **4**: R46.
209. Attia AM, Al-Inany HG, Farquhar C et al: Gonadotrophins for idiopathic male factor subfertility. *Cochrane Database Syst Rev* 2007: CD005071.
210. Ding YM, Zhang XJ, Li JP et al: Treatment of idiopathic oligozoospermia with recombinant human follicle-stimulating hormone: A prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical study in chinese population. *Clin Endocrinol* 2015; **83**: 866.
211. Hussein A, Ozgok Y, Ross L et al: Optimization of spermatogenesis-regulating hormones in patients with non-obstructive azoospermia and its impact on sperm retrieval: A multicentre study. *BJU Int* 2013; **111**: E110.
212. Cavallini G, Biagiotti G and Bolzon E: Multivariate analysis to predict letrozole efficacy in improving sperm count of non-obstructive azoospermic and cryptozoospermic patients: A pilot study. *Asian J Androl* 2013; **15**: 806.
213. Gül Ü and Turunç T: The effect of human chorionic gonadotropin treatment before testicular sperm extraction in non-obstructive azoospermia. *J Clin Anal Med* 2016; **7**: 55.

214. Aydos K, AonIA- C, Demirel LC et al: The effect of pure fsh administration in non-obstructive azoospermic men on testicular sperm retrieval. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2003; **108**: 54.
215. Meistrich ML: Effects of chemotherapy and radiotherapy on spermatogenesis in humans. *Fertil Steril* 2013; **100**: 1180.
216. Lu CC and Meistrich ML: Cytotoxic effects of chemotherapeutic drugs on mouse testis cells. *Cancer Res* 1979; **39**: 3575.
217. Miguel F, Da Cunha MF, Meistrich ML et al: Temporary effects of a msa (4¹-(9-acridinylamino) me tha nesulfon-m-anisidide) chemotherapy on spermatogenesis. *Cancer* 1982; **49**: 2459.
218. Rowley MJ, Leach DR, Warner GA et al: Effect of Gradod doses of ionizing radiation on the human testis. *Radiat Res* 1974; **59**: 665.
219. Howell SJ and Shalet SM: Spermatogenesis after cancer treatment: Damage and recovery. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2005: 12.
220. Hansen PV, Trykker H, Svennekjaer IL et al: Long-term recovery of spermatogenesis after radiotherapy in patients with testicular cancer. *Radiother Oncol* 1990; **18**: 117.
221. Meistrich M and Beek M: Radiation sensitivity of the human testis, vol. 14, pp. 227-268, 1990
222. Jacob A, Barker H, Goodman A et al: Recovery of spermatogenesis following bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1998; **22**: 277.
223. Sanders JE, Hawley J, Levy W et al: Pregnancies following high-dose cyclophosphamide with or without high-dose busulfan or total-body irradiation and bone marrow transplantation. *Blood* 1996; **87**: 3045.
224. Green DM, Kawashima T, Stovall M et al: Fertility of male survivors of childhood cancer: A report from the childhood cancer survivor study. *J Clin Oncol* 2010; **28**: 332.
225. Tomlinson M, Meadows J, Kohut T et al: Review and follow-up of patients using a regional sperm cryopreservation service: Ensuring that resources are targeted to those patients most in need. *Andrology* 2015; **3**: 709.
226. Brydoy M, FossA SD, Klepp O et al: Sperm counts and endocrinological markers of spermatogenesis in long-term survivors of testicular cancer. *Br J Cancer* 2012; **107**: 1833.
227. Isaksson S, Eberhard J, StAhl O et al: Inhibin b concentration is predictive for long-term azoospermia in men treated for testicular cancer. *Andrology* 2014; **2**: 252.
228. Gandini L, SgrAý P, Lombardo F et al: Effect of chemo- or radiotherapy on sperm parameters of testicular cancer patients. *Hum Reprod* 2006; **21**: 2882.
229. Nurmio M, Keros V, La hteenMA ki P et al: Effect of childhood acute lymphoblastic leukemia therapy on spermatogonia populations and future fertility. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; **94**: 2119.
230. Stukenborg JB, Alves-Lopes JP, Kurek M et al: Spermatogonial quantity in human prepubertal testicular tissue collected for fertility preservation prior to potentially sterilizing therapy. *Hum Reprod* 2018; **33**: 1677.
231. Meistrich ML, Chawla SP, Da Cunha MF et al: Recovery of sperm production after chemotherapy for osteosarcoma. *Cancer* 1989; **63**: 2115.
232. Russell LB, Hunsicker PR, Johnson DK et al: Unlike other chemicals, etoposide (a topoisomerase-ii inhibitor) produces peak mutagenicity in primary spermatocytes of the mouse. *Mutat Res* 1998; **400**: 279.
233. Schultheis B, Nijmeijer BA, Yin H et al: Imatinib mesylate at therapeutic doses has no impact on folliculogenesis or spermatogenesis in a leukaemic mouse model. *Leuk Res* 2012; **36**: 271.
234. Brydøy M, Fosså SD, Dahl O et al: Gonadal dysfunction and fertility problems in cancer survivors. *Acta Oncol* 2007; **46**: 480.
235. Namekawa T, Imamoto T, Kato M et al: Testicular function among testicular cancer survivors treated with cisplatin-based chemotherapy. *Reprod Med Biol* 2016; **15**: 175.
236. Bahadur G, Ozturk O, Muneer A et al: Semen quality before and after gonadotoxic treatment. *Hum Reprod* 2005; **20**: 774.
237. Spermon JR, Ramos L, Wetzels AMM et al: Sperm integrity pre- and post-chemotherapy in men with testicular germ cell cancer. *Hum Reprod* 2006; **21**: 1781.
238. Bohlen D, Burkhard FC, Mills R et al: Fertility and sexual function following orchiectomy and 2 cycles of chemotherapy for stage i high risk nonseminomatous germ cell cancer. *J Urol* 2001; **165**: 441.

239. Schrader M, Muller M, Straub B et al: Testicular sperm extraction in azoospermic patients with gonadal germ cell tumors prior to chemotherapy--a new therapy option. *Asian J Androl* 2002; **4**: 9.
240. Rafsanjani KA, Faranoush M, Hedayatiasl AA et al: Gonadal function and fertility in males survivors treated for hodgkin's disease in iran. *Saudi Med J* 2007; **28**: 1690.
241. Hobbie WL, Ginsberg JP, Ogle SK et al: Fertility in males treated for hodgkins disease with copp/abv hybrid. *Pediatr Blood Cancer* 2005; **44**: 193.
242. Arush MWB, Solt I, Lightman A et al: Male gonadal function in survivors of childhood hodgkin and non-hodgkin lymphoma. *Pediatr Hematol Oncol* 2000; **17**: 239.
243. Romerius P, StAhl O, MoA®ll C et al: High risk of azoospermia in men treated for childhood cancer. *Int J Androl* 2011; **34**: 69.
244. Van Beek RD, Smit M, Van Den Heuvel-Eibrink MM et al: Inhibin b is superior to fsh as a serum marker for spermatogenesis in men treated for hodgkin's lymphoma with chemotherapy during childhood. *Hum Reprod* 2007; **22**: 3215.
245. Paoli D, Rizzo F, Fiore G et al: Spermatogenesis in hodgkin's lymphoma patients: A retrospective study of semen quality before and after different chemotherapy regimens. *Hum Reprod* 2016; **31**: 263.
246. Grigg AP, McLachlan R, Zajac J et al: Reproductive status in long-term bone marrow transplant survivors receiving busulfan-cyclophosphamide (120 mg/kg). *Bone Marrow Transplant* 2000; **26**: 1089.
247. Green DM, Zhu L, Wang M et al: Effect of cranial irradiation on sperm concentration of adult survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia: A report from the st. Jude lifetime cohort study. *Hum Reprod* 2017; **32**: 1192.
248. Rendtorff R, Beyer M, Ma-ller A et al: Low inhibin b levels alone are not a reliable marker of dysfunctional spermatogenesis in childhood cancer survivors. *Andrologia* 2012; **44 Suppl 1**: 219.
249. Thomson AB, Campbell AJ, Irvine DS et al: Semen quality and spermatozoal DNA integrity in survivors of childhood cancer: A case-control study. *Lancet* 2002; **360**: 361.
250. Andreu JAL, FernAndez PJ, FerrA-s IT et al: Persistent altered spermatogenesis in long-term childhood cancer survivors. *Pediatr Hematol Oncol* 2000; **17**: 21.
251. Relander T, Cavallin-StAhl E, Garwicz S et al: Gonadal and sexual function in men treated for childhood cancer. *Med Pediatr Oncol* 2000; **35**: 52.
252. Lahteenmaki PM, Arola M, Suominen J et al: Male reproductive health after childhood cancer. *Acta Paediatr* 2008; **97**: 935.
253. Meistrich ML: Risks of genetic damage in offspring conceived using sperm produced during chemotherapy or radiotherapy. *Andrology* 2019;
254. Russell LB, Hunsicker PR and Russell WL: Comparison of the genetic effects of equimolar doses of enu and mnu: While the chemicals differ dramatically in their mutagenicity in stem-cell spermatogonia, both elicit very high mutation rates in differentiating spermatogonia. *Mutat Res* 2007; **616**: 181.
255. Russell LB, Hunsicker PR, Kerley MK et al: Bleomycin, unlike other male-mouse mutagens, is most effective in spermatogonia, inducing primarily deletions. *Mutat Res* 2000; **469**: 95.
256. Yoshimoto Y, Neel JV, Schull WJ et al: Malignant tumors during the first 2 decades of life in the offspring of atomic bomb survivors. *Am J Hum Genet* 1990; **46**: 1041.
257. Winther JF, Boice JD, Jr., Mulvihill JJ et al: Chromosomal abnormalities among offspring of childhood-cancer survivors in denmark: A population-based study. *Am J Hum Genet* 2004; **74**: 1282.
258. Signorello LB, Mulvihill JJ, Green DM et al: Congenital anomalies in the children of cancer survivors: A report from the childhood cancer survivor study. *J Clin Oncol* 2012; **30**: 239.
259. Al-Jebari Y, Glimelius I, Berglund Nord C et al: Cancer therapy and risk of congenital malformations in children fathered by men treated for testicular germ-cell cancer: A nationwide register study. *PLoS Med* 2019; **16**: e1002816.
260. Robbins WA, Meistrich ML, Moore D et al: Chemotherapy induces transient sex chromosomal and autosomal aneuploidy in human sperm. *Nat Genet* 1997; **16**: 74.
261. Monteil M, Rousseaux S, Chevret E et al: Increased aneuploid frequency in spermatozoa from a hodgkin's disease patient after chemotherapy and radiotherapy. *Cytogenet Cell Genet* 1997; **76**: 134.
262. Martin RH, Ernst S, Rademaker A et al: Chromosomal abnormalities in sperm from testicular cancer patients before and after chemotherapy. *Hum Genet* 1997; **99**: 214.

263. De Mas P, Daudin M, Vincent MC et al: Increased aneuploidy in spermatozoa from testicular tumour patients after chemotherapy with cisplatin, etoposide and bleomycin. *Hum Reprod* 2001; **16**: 1204.
264. Martinez G, Walschaerts M, Le Mitouard M et al: Impact of hodgkin or non-hodgkin lymphoma and their treatments on sperm aneuploidy: A prospective study by the french cecos network. *Fertil Steril* 2017; **107**: 341.
265. Martin RH, Ernst S, Rademaker A et al: Analysis of sperm chromosome complements before, during, and after chemotherapy. *Cancer Genet Cytogenet* 1999; **108**: 133.
266. Bogefors K, Giwercman YL, Eberhard J et al: Androgen receptor gene cag and ggn repeat lengths as predictors of recovery of spermatogenesis following testicular germ cell cancer treatment. *Asian J Androl* 2017; **19**: 538.
267. Bujan L, Walschaerts M, Moinard N et al: Impact of chemotherapy and radiotherapy for testicular germ cell tumors on spermatogenesis and sperm DNA: A multicenter prospective study from the cecos network. *Fertil Steril* 2013; **100**: 673.
268. O'Flaherty C, Hales BF, Chan P et al: Impact of chemotherapeutics and advanced testicular cancer or hodgkin lymphoma on sperm deoxyribonucleic acid integrity. *Fertil Steril* 2010; **94**: 1374.
269. Di BC, Bertagna A, Composto ER et al: Effects of oncological treatments on semen quality in patients with testicular neoplasia or lymphoproliferative disorders. *Asian J Androl* 2013; **15**: 425.
270. Kawai K and Nishiyama H: Preservation of fertility of adult male cancer patients treated with chemotherapy. *Int J Clin Oncol* 2019; **24**: 34.
271. Oktay K, Harvey BE, Partridge AH et al: Fertility preservation in patients with cancer: Asco clinical practice guideline update. *J Clin Oncol* 2018; **36**: 1994.
272. Fertility preservation in patients undergoing gonadotoxic therapy or gonadectomy: A committee opinion. *Fertil Steril* 2019; **112**: 1022.
273. Hsiao W, Devenci S and Mulhall JP: Outcomes of the management of post-chemotherapy retroperitoneal lymph node dissection-associated anejaculation. *BJU Int* 2012; **110**: 1196.
274. Berookhim BM and Mulhall JP: Outcomes of operative sperm retrieval strategies for fertility preservation among males scheduled to undergo cancer treatment. *Fertil Steril* 2014; **101**: 805.
275. Ombelet W, Dhont N, Thijssen A et al: Semen quality and prediction of iui success in male subfertility: A systematic review. *Reprod Biomed Online* 2014; **28**: 300.
276. Lemmens L, Kos S, Beijer C et al: Predictive value of sperm morphology and progressively motile sperm count for pregnancy outcomes in intrauterine insemination. *Fertil Steril* 2016; **105**: 1462.
277. Nangia AK, Luke B, Smith JF et al: National study of factors influencing assisted reproductive technology outcomes with male factor infertility. *Fertil Steril* 2011; **96**: 609.
278. Williams DHT, Karpman E, Sander JC et al: Pretreatment semen parameters in men with cancer. *J Urol* 2009; **181**: 736.
279. Agarwal A, Shekarriz M, Sidhu RK et al: Value of clinical diagnosis in predicting the quality of cryopreserved sperm from cancer patients. *J Urol* 1996; **155**: 934.
280. Auger J, Sermondade N and Eustache F: Semen quality of 4480 young cancer and systemic disease patients: Baseline data and clinical considerations. *Basic Clin Androl* 2016; **26**: 3.
281. Grover NS, Deal AM, Wood WA et al: Young men with cancer experience low referral rates for fertility counseling and sperm banking. *J Oncol Pract* 2016; **12**: 465.
282. Klosky JL, Wang F, Russell KM et al: Prevalence and predictors of sperm banking in adolescents newly diagnosed with cancer: Examination of adolescent, parent, and provider factors influencing fertility preservation outcomes. *J Clin Oncol* 2017; **35**: 3830.
283. Sonnenburg DW, Brames MJ, Case-Eads S et al: Utilization of sperm banking and barriers to its use in testicular cancer patients. *Support Care Cancer* 2015; **23**: 2763.
284. Bizet P, Saias-Magnan J, Jouve E et al: Sperm cryopreservation before cancer treatment: A 15-year monocentric experience. *Reprod Biomed Online* 2012; **24**: 321.
285. van Casteren NJ, van Santbrink EJ, van Inzen W et al: Use rate and assisted reproduction technologies outcome of cryopreserved semen from 629 cancer patients. *Fertil Steril* 2008; **90**: 2245.
286. Ferrari S, Paffoni A, Filippi F et al: Sperm cryopreservation and reproductive outcome in male cancer patients: A systematic review. *Reprod Biomed Online* 2016; **33**: 29.

287. O'Flaherty CM, Chan PT, Hales BF et al: Sperm chromatin structure components are differentially repaired in cancer survivors. *J Androl* 2012; **33**: 629.
288. Weibring K, Nord C, StAhl O et al: Sperm count in swedish clinical stage i testicular cancer patients following adjuvant treatment. *Ann Oncol* 2019; **30**: 604.
289. Anserini P, Chiodi S, Spinelli S et al: Semen analysis following allogeneic bone marrow transplantation. Additional data for evidence-based counselling. *Bone Marrow Transplant* 2002; **30**: 447.
290. Rives N, Walschaerts M, Setif V et al: Sperm aneuploidy after testicular cancer treatment: Data from a prospective multicenter study performed within the french centre d'a%tude et de conservation des oeufs et du sperme network. *Fertil Steril* 2017; **107**: 580.
291. StAhl O, Eberhard J, Jepson K et al: Sperm DNA integrity in testicular cancer patients. *Hum Reprod* 2006; **21**: 3199.
292. Suzuki K, Yumura Y, Ogawa T et al: Regeneration of spermatogenesis after testicular cancer chemotherapy. *Urol Int* 2013; **91**: 445.
293. Alwaal A, Breyer BN and Lue TF: Normal male sexual function: Emphasis on orgasm and ejaculation. *Fertil Steril* 2015; **104**: 1051.
294. Jacobsen KD, Ous S, Waehre H et al: Ejaculation in testicular cancer patients after post-chemotherapy retroperitoneal lymph node dissection. *Br J Cancer* 1999; **80**: 249.
295. Hsiao W, Stahl PJ, Osterberg EC et al: Successful treatment of postchemotherapy azoospermia with microsurgical testicular sperm extraction: The weill cornell experience. *J Clin Oncol* 2011; **29**: 1607.
296. Meseguer M, Garrido N, Remohí J et al: Testicular sperm extraction (tese) and icsi in patients with permanent azoospermia after chemotherapy. *Hum Reprod* 2003; **18**: 1281.
297. Dar S, Orvieto R, Levron J et al: Ivf outcome in azoospermic cancer survivors. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2018; **220**: 84.
298. Shin T, Kobayashi T, Shimomura Y et al: Microdissection testicular sperm extraction in japanese patients with persistent azoospermia after chemotherapy. *Int J Clin Oncol* 2016; **21**: 1167.
299. Shiraishi K and Matsuyama H: Microdissection testicular sperm extraction and salvage hormonal treatment in patients with postchemotherapy azoospermia. *Urology* 2014; **83**: 100.
300. Hsiao W, Stahl PJ, Osterberg EC et al: Successful treatment of postchemotherapy azoospermia with microsurgical testicular sperm extraction: The weill cornell experience. *J Clin Oncol* 2011; **29**: 1607.
301. Zorn B, Virant-Klun I, Stanovnik M et al: Intracytoplasmic sperm injection by testicular sperm in patients with aspermia or azoospermia after cancer treatment. *Int J Androl* 2006; **29**: 521.
302. Meseguer M, Garrido N, RemohA J et al: Testicular sperm extraction (tese) and icsi in patients with permanent azoospermia after chemotherapy. *Hum Reprod* 2003; **18**: 1281.
303. Chan PTK, Palermo GD, Veeck LL et al: Testicular sperm extraction combined with intracytoplasmic sperm injection in the treatment of men with persistent azoospermia postchemotherapy. *Cancer* 2001; **92**: 1632.
304. Tannour-Louet M, Han S, Corbett ST et al: Identification of de novo copy number variants associated with human disorders of sexual development. *PLoS One* 2010; **5**: e15392.
305. Tannour-Louet M, Han S, Louet JF et al: Increased gene copy number of vamp7 disrupts human male urogenital development through altered estrogen action. *Nat Med* 2014; **20**: 715.
306. Haller M, Au J, O'Neill M et al: 16p11.2 transcription factor maz is a dosage-sensitive regulator of genitourinary development. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2018; **115**: E1849.
307. Haller M, Mo Q, Imamoto A et al: Murine model indicates 22q11.2 signaling adaptor crkl is a dosage-sensitive regulator of genitourinary development. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2017; **114**: 4981.
308. Jorgez CJ, Rosenfeld JA, Wilken NR et al: Genitourinary defects associated with genomic deletions in 2p15 encompassing otx1. *PLoS One* 2014; **9**: e107028.
309. Pryor JL, Kent-First M, Muallem A et al: Microdeletions in the y chromosome of infertile men. *N Engl J Med* 1997; **336**: 534.
310. Vogt P, Chandley AC, Hargreave TB et al: Microdeletions in interval 6 of the y chromosome of males with idiopathic sterility point to disruption of azf, a human spermatogenesis gene. *Hum Genet* 1992; **89**: 491.

311. Ma K, Sharkey A, Kirsch S et al: Towards the molecular localisation of the azf locus: Mapping of microdeletions in azoospermic men within 14 subintervals of interval 6 of the human y chromosome. *Hum Mol Genet* 1992; **1**: 29.
312. Genecards®: The human gene database. <https://www.genecards.org>. 07/14.
313. Coutton C, Escoffier J, Martinez G et al: Teratozoospermia: Spotlight on the main genetic actors in the human. *Hum Reprod Update* 2015; **21**: 455.
314. Wang WL, Tu CF and Tan YQ: Insight on multiple morphological abnormalities of sperm flagella in male infertility: What is new? *Asian J Androl* 2020; **22**: 236.
315. Matzuk MM and Lamb DJ: The biology of infertility: Research advances and clinical challenges. *Nat Med* 2008; **14**: 1197.
316. Matzuk MM and Lamb DJ: Genetic dissection of mammalian fertility pathways. *Nat Cell Biol* 2002; **4 Suppl**: s41.
317. Oud MS, Volozonoka L, Smits RM et al: A systematic review and standardized clinical validity assessment of male infertility genes. *Hum Reprod* 2019; **34**: 932.
318. Brinster RL: Germline stem cell transplantation and transgenesis. *Science* 2002; **296**: 2174.
319. Komeya M, Sato T and Ogawa T: In vitro spermatogenesis: A century-long research journey, still half way around. *Reprod Med Biol* 2018; **17**: 407.
320. Kubota H and Brinster RL: Spermatogonial stem cells. *Biol Reprod* 2018; **99**: 52.