



# REVISTA MÉDICA CLÍNICA LAS CONDES

<https://www.journals.elsevier.com/revista-medica-clinica-las-condes>

## Infertilidad masculina: causas y diagnóstico

*Male infertility: causes and diagnosis*

Cristián Palma <sup>a,b</sup>✉, Dorón Vantman <sup>a,b</sup>.

<sup>a</sup> Unidad de Medicina Reproductiva, Clínica Las Condes, Santiago, Chile.

<sup>b</sup> Departamento de Urología, Clínica Las Condes, Santiago, Chile.

### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

#### Historia del Artículo:

Recibido: 16 12 2019.  
Aceptado: 06 01 2021.

#### Palabras clave:

Infertilidad;  
Azoospermia;  
Espermiograma.

#### Key words:

Infertility; Azoospermia;  
Semen Analysis.

### RESUMEN

*En una pareja con infertilidad, la evaluación masculina es fundamental por dos razones principales. En primer lugar, es la única causa de infertilidad en el 20% de las parejas y en el 50% se encuentra asociada a una causa de infertilidad femenina; en segundo lugar, existe evidencia de la relación entre infertilidad masculina y comorbilidades, como enfermedades cardiovasculares, oncológicas, reumatológicas e incluso con aumento de la mortalidad. Por esto, los pacientes deben ser evaluados por urólogos-andrólogos entrenados que permitan llegar al diagnóstico etiológico, como también buscar comorbilidades asociadas. Una correcta historia clínica, examen físico, espermiograma y exámenes complementarios permitirán obtener el diagnóstico etiológico y por lo tanto el tratamiento adecuado. Las causas genéticas de infertilidad son al menos el 15% de las etiologías, aumentando hasta el 25% en casos de azoospermia. A través del desarrollo y avance en biología molecular, en el futuro se podrán identificar otras causas genéticas que actualmente son categorizadas como infertilidad de origen idiopático.*

### SUMMARY

*When treating infertility, a study of the male partner is necessary for two main reasons: 1) In 20% of cases of infertility there is only a male root cause and in addition, in 50% of the cases the root cause is associated with the male and the female. 2) There is supporting and growing evidence that male infertility is related to comorbidities, including cardiovascular disease, cancer, rheumatologic disease, and even mortality. A thorough clinical history, physical examination, semen analysis and auxiliary tests will help us identify the cause and the correct treatment. Near 15% of male infertility are attributed to genetic causes, and this goes up to 25% in cases of azoospermia. With evolving advances and development of molecular biology, some causes of male infertility currently classified as idiopathic, will be specifically identified and categorized.*

✉ Autor para correspondencia

Correo electrónico: [cpalma@clinicalascondes.cl](mailto:cpalma@clinicalascondes.cl)

<https://doi.org/10.1016/j.rmclc.2021.01.004>

e-ISSN: 2531-0186/ ISSN: 0716-8640/© 2019 Revista Médica Clínica Las Condes.

Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND

(<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).



## INTRODUCCIÓN

La infertilidad se define como la inhabilidad de lograr embarazo espontáneo en parejas sexualmente activas sin utilizar métodos anticonceptivos en un año. Una de cada ocho parejas tiene dificultades en concebir el primer hijo (infertilidad primaria), y una en seis para lograr un embarazo después del primero<sup>1</sup> (infertilidad secundaria). En alrededor del 20% de los casos se encuentra un factor masculino como única causa de la infertilidad, y en un 50% se encuentra un factor masculino asociado a un factor femenino. Si se encuentra un factor masculino, éste se encuentra acompañado la mayoría de las veces de alteraciones del espermiograma. Sin embargo, otros factores pueden jugar un rol inclusive cuando los parámetros seminales son normales (ej. disfunciones sexuales, trastornos eyaculatorios, etc.)<sup>2</sup>. En el 30-40% de los pacientes con alteraciones del espermiograma, el examen físico y las pruebas de laboratorio no logran objetivar una causa específica de la infertilidad, clasificando a estos pacientes como portadores de una infertilidad masculina idiopática.

El objetivo de esta revisión descriptiva es presentar de un modo actualizado, aspectos fisiológicos de la espermatogénesis, así como las causas y los métodos de estudio de la infertilidad masculina, con énfasis en los factores genéticos de infertilidad.

## FISIOLOGÍA DE LA ESPERMATOGÉNESIS

### Fase de multiplicación o mitosis

Durante el desarrollo embrionario, la expresión del gen SRY gatilla el inicio de la diferenciación desde una gónada bipotencial a una masculina. Durante este proceso las poblaciones de células madre primordiales evolucionarán a la formación de gonocitos.

En los primeros 3 meses post parto, inducidos por la mini pubertad, los gonocitos evolucionan a espermatogonias madre (EM). Las EM se auto renuevan y a su vez deben generar espermatogonias progenitoras (As, Apr, Aal), que posteriormente entran en el proceso de espermatogénesis. La mayoría de las espermatogonias Aal se diferencian a espermatogonias A1 sin mediar división celular y luego se producen 5 divisiones celulares sucesivas pasando por espermatogonias A2, A3, A4, Intermedias (In) y B.

En el hombre, cada 16 días un grupo determinado de espermatogonias A se diferencian a espermatogonias A1, las que desde este punto demorarán aproximadamente 74 días hasta la liberación de un espermatozoide a los conductos seminíferos.

### Fase de meiosis

La primera sub-fase de la meiosis se denomina Meiosis I. Esta comienza a su vez con la Profase I, la más larga de la esper-

matogénesis, donde se produce la duplicación del DNA y la formación de cromátidas hermanas, dando como resultado a los espermaticitos primarios (2n, 4c).

En Metafase I los cromosomas se sitúan en el ecuador y en Anafase I se separan de manera uniforme arrastrados por las fibras del huso meiótico. Al llegar a Telofase I, cada célula tendrá la mitad del número de cromosomas, pero éstos estarán conformados por dos cromátidas hermanas.

Finalmente, se completa la separación celular dando como resultado la producción de 2 espermaticitos secundarios (1n, 2c).

La Meiosis II es una fase más breve que su antecesora, similar a una mitosis, con la única diferencia que los espermaticitos secundarios son células haploides.

En esta fase se separan las cromátidas hermanas y se produce una nueva separación celular dando como resultado 2 espermátidas redondas (1n, 1c).

### Espermiogénesis

Es la fase final y de transformación morfo-funcional que se inicia a partir de una espermátida redonda y finaliza con la formación de un espermatozoide maduro que es liberado al lumen del túbulo seminífero.

Durante esta fase, se produce un reordenamiento completo de los organelos y una pérdida importante de material citoplasmático.

El aparato de Golgi se desplaza a uno de los extremos de la célula, quedando ubicado en lo que será la cabeza del espermatozoide, donde dará origen al acrosoma, estructura fundamental para la fecundación.

El núcleo se alarga y se compacta, quedando ubicado en la cabeza de la célula, por detrás del acrosoma y las mitocondrias migran al cuello del espermatozoide. La cola se forma a partir de los centriolos en el polo opuesto al acrosoma, dotando al espermatozoide de una estructura flagelada que le otorga movilidad.

### Estudios diagnósticos de la infertilidad masculina

Estudio básico:

- Anamnesis
- Examen físico
- Dos espermiogramas separados por un mínimo de 3 semanas
- Ecografía Doppler
- FSH - LH - Testosterona Total

Estudio extendido:

- PCRs en semen u orina de primer chorro para: *Chlamydia trachomatis*

*Neisseria gonorrhoea*

- Cultivo seminal corriente
- Cultivo seminal

*Ureaplasma urealiticum**Mycoplasma genitalium*

- Fragmentación del DNA espermático

El objetivo de la evaluación masculina es identificar<sup>2</sup>:

- Condiciones potencialmente reversibles (e hipogonadismo hipogonadotrópico, varicocele, infecciones, disfunciones sexuales, entre otros).
- Condiciones irreversibles en la cual las terapias de reproducción asistida (TRA) permiten la utilización de espermatozoides del paciente (ej Criptorquidia).
- Condiciones irreversibles en las cuales las TRA no permiten la utilización de espermatozoides del paciente y requiere utilización de semen de donante o adopción.
- Enfermedades graves y/o de riesgo vital, que pueden producir infertilidad y requieren atención médica (ej. cáncer testicular).
- Enfermedades genéticas que pueden afectar la salud de la descendencia al utilizar TRA.

**¿Cuándo y cómo debe ser evaluado el hombre?**

El hombre debe ser evaluado en toda pareja que consulta por infertilidad, a través de una historia médica completa, y un espermiograma. En caso de encontrarse este último alterado, debe ser repetido<sup>3</sup>. La evaluación por un urólogo-andrólogo especialista debe ser realizada siempre en caso de encontrar alteraciones del espermiograma y/o en la historia clínica<sup>4</sup>, considerada en parejas con infertilidad de causa no explicada y en aquellas parejas con infertilidad femenina tratada y persistencia de infertilidad<sup>2</sup>.

Esta evaluación se realiza cuando las parejas no logran concebir en un año sin métodos anticonceptivos, o posterior a 6 meses, si el paciente tiene antecedentes de factores de riesgo, como por ejemplo criptorquidia.

Historia clínica debe incluir<sup>4</sup>:

- Frecuencia coital
- Duración de la infertilidad y fertilidad previa
- Enfermedades de la infancia
- Enfermedades sistémicas
- Cirugías previas
- Disfunciones sexuales
- Infecciones de transmisión sexual.
- Exposición a tóxicos, incluyendo calor

Examen físico<sup>4</sup>:

- Caracteres sexuales secundarios (distribución vello corporal, ginecomastia)
- Pene, incluyendo localización del meato
- Palpación de la consistencia y tamaño testicular (normal >20 cm<sup>3</sup>)
- Ausencia de testículos palpables
- Presencia de conductos deferentes y epidídimo (diagnóstico de agenesia conductos deferentes es clínico)
- Presencia de varicocele
- Tacto rectal en caso necesario

**Exámenes Complementarios**

Para una correcta interpretación del espermiograma, deben ser utilizados los criterios de la Organización Mundial de la Salud (OMS) 2010<sup>3-4</sup>. En la Tabla 1, se señalan los valores normales y las alteraciones más importantes. Es importante recalcar que los valores de anormalidad son definidos como inferiores al percentil <sup>5</sup>; es decir, un 5% de los hombres fértiles

**Tabla 1. Espermiograma. Valores de normalidad y alteraciones**

PARÁMETROS NORMALIDAD ESPERMIOGRAMA	
Volumen	>1,5 ml
Concentración	>15.000.000/ml
Motilidad Progresiva	>32%
Vitalidad	>58%
Morfología	>4%
ALTERACIONES ESPERMIOGRAMA	
Azoospermia	Ausencia de espermatozoides en el eyaculado
Oligozoospermia	<b>Concentración &lt;15.000.000/ml</b>
Astenozoospermia	Motilidad progresiva <32%
Teratozoospermia	Morfología <4%

Modificado de Jungwirth A, Giwercman A, Tournaye H, et al. European Association of Urology guidelines on Male Infertility: the 2012 update. Eur Urol 2012; 62:324-32. (Ref. 3).

tienen parámetros seminales inferiores al número de referencia y un 95% de los hombres fértiles tienen parámetros seminales superiores al valor de referencia. El valor predictivo de los parámetros seminales usados individualmente es bajo en el diagnóstico de infertilidad ya que no discrimina completamente a los hombres fértiles de infértiles, así como números bajos no excluyen éxito de fertilización asistida. Sin embargo, se observa mayor correlación con infertilidad cuando existe combinación de parámetros alterados<sup>5</sup>. En la Tabla 2 se muestra la frecuencia de alteraciones en el espermograma de una cohorte europea de hombres en estudio por infertilidad, en el año 2010<sup>6</sup>.

Para la evaluación del eje hipotálamo-hipofisis-gónada, se realiza la medición de FSH y testosterona. Se ha reportado esta etiología hasta en el 5% de los casos<sup>7</sup>. Además, la medición de FSH es fundamental en el diagnóstico diferencial de azoospermias secretoras y obstructivas<sup>8</sup>. Generalmente los niveles de FSH están inversamente relacionados con el número de espermatozonias presentes en la gonada<sup>9</sup>. Si se encuentran niveles disminuidos de testosterona, es importante repetir el examen junto con niveles de prolactina para descartar una hiperprolactinemia<sup>10</sup>.

Los métodos de apoyo al diagnóstico por imágenes pueden aportar luces respecto a la etiología. Se debe solicitar una ecografía doppler testicular, que permitirá por un lado una evaluación anatómica específica, confirmar sospechas como, por ejemplo, una criptorquidia o la presencia de varicocele, y por otro, descartar la presencia de un tumor testicular, el cual se encuentra asociado en mayor frecuencia en los pacientes con alteraciones del espermograma que en la población general<sup>11</sup>. En el caso de sospechar una azoospermia de origen obstructivo (volumen seminal bajo, pH ácido y ausencia de espermatozoides) se podría solicitar una ecografía transrectal o una resonancia magnética pelviana<sup>12</sup>.

En un 15% de los pacientes con espermograma normal pueden existir valores alterados de fragmentación del DNA. Hay creciente evidencia de la relación de altos valores de fragmentación del DNA espermático y bajas probabilidades de embarazo espontáneo y asociados a inseminación intrauterina<sup>13</sup>. La evidencia sobre resultados en ICSI (*intracytoplasmic sperm injection*) es aún controversial<sup>14,15</sup>. No existe un consenso definido sobre cuando solicitarlo. En nuestro centro lo realizamos a pacientes mayores de 45 años,

**Tabla 2. Frecuencia de alteraciones del espermograma en una cohorte europea de hombres en estudio por infertilidad**

FRECUENCIA ALTERACIONES ESPERMOGRAMA (N=4457)	
Número de espermatozoides	Número de hombres (%)
<39 x1.000.000	1098 (24,6%)
<b>Azoospermia</b>	436 (9,8%)
<b>Oligozoospermia</b>	
Extrema (>0 pero <100.000)	129 (2,9%)
Severa (>100.000 pero <1.000.000)	89 (2%)
Moderada (>1.000.000 pero <5.000.000)	125 (2,8%)
<b>Motilidad (n=4021)</b>	
<32% motilidad progresiva	1447 (36%)
inmóviles	24 (0,6%)
<b>Necrozoospermia</b>	10 (0,2%)
<b>Morfología (n=4021)</b>	
<4% normal	2251 (56%)
0% normal	201 (5%)
<b>Globozoospermia completa</b>	3 (<0,1%)
<b>Macrocefalia completa</b>	1 (<0,1%)
<b>Teratozoospermia</b>	Morfología <4%

Lancet Diabetes Endocrinol 2017; 5(7):544-53.(Ref. 6).

quimioterapia reciente, infertilidad idiopática, falla al tratamiento de reproducción asistida, varicocele, exposición a tóxicos, infecciones seminales y aborto recurrente.

### Factores pronósticos de infertilidad

En el manejo de una pareja con infertilidad, los factores pronósticos más importantes serán:

- Duración de la infertilidad
- Infertilidad primaria o secundaria (si ha tenido hijos previamente)
- Resultado del espermograma
- Edad y status reproductivo de pareja (factor más importante).

### Etiologías

Las causas de infertilidad se resumen en la Tabla 3<sup>17</sup>

### Causas genéticas de infertilidad

Los factores genéticos son la causa de al menos el 15% de la infertilidad masculina. Hombres con azoospermia son los de mayor riesgo de ser portadores de una anomalía genética llegando al 25% de los casos. Este riesgo disminuye progresivamente mientras aumenta la concentración espermática<sup>18</sup>

#### 1. Aneuploidías

Son las responsables del 15% de las azoospermias no obstructivas y oligozoospermias severas (menores a 5 millones/

**Tabla 3. Causas de Infertilidad masculina**

CAUSAS INFERTILIDAD		
Diagnóstico	Pacientes no seleccionados (n= 12945)	Pacientes azoospermicos (n=1446)
<b>Total</b>	100%	11,20%
<i>Infertilidad de causa conocida</i>	42,60%	42,6%
Criptorquidia	8,4	17,2
Varicocele	14,8	10,9
Anticuerpos antiespermáticos	3,9	-
Tumor testicular	1,2	2,8
Otras	5	1,2
<i>Ideopático</i>	30	13,3
<i>Hipogonadismo</i>	10,1	16,4
Síndrome Klinefelter	2,6	13,7
XX hombre	0,1	0,6
Hipogonadismo primario idiopático	2,3	0,8
Hipogonadismo hipogonadotrofo	1,6	1,9
Síndrome de Kallman	0,3	0,5
Hipogonadismo hipogonadotrofo ideopático	0,4	0,4
Residual posterior a cirugía hipófisis	<0,1	0,3
Otras	0,8	0,8
Hipogonadismo de inicio tardío	2,2	-
Pubertad de inicio tardía constitucional	1,4	-
<i>Enfermedades Sistémicas</i>	2,2	0,5
<i>Trastornos erectivos/eyaculatorios</i>	2,4	-
<i>Obstrucción</i>	2,2	10,3
Vasectomía	0,9	5,3
Fibrosis quística (ABCD)	0,5	3,1
Otras	0,8	1,9

Tomado de Nieschlag E, Behre HM and Nieschlag S (eds) Andrology. In Male reproductive health and dysfunction. 3<sup>rd</sup> ed. Berlin: Springer Verlag, Chapter 5, pág. 90. (Ref. 16).

ml)<sup>19,20</sup>. Se diagnostican a través de la realización de un cariotipo. La más frecuente es el **síndrome de Klinefelter** (47XXY), que se presenta en 1 de 500-600 nacidos vivos<sup>21</sup> y que en azoospermias no obstructivas puede tener una frecuencia de 1 en 7<sup>22</sup>. Es una causa frecuente, pero sub diagnosticada.

Las manifestaciones clínicas del síndrome de Klinefelter son variadas y a veces, sutiles<sup>23</sup>

**Recién Nacido/Infancia:** Criptorquidia bilateral, pene pequeño, escroto bífido (poco frecuente), fisura paladar, cardiopatía congénita.

**Etapa escolar:** Dislexia, problemas de lenguaje, dificultades de aprendizaje, descoordinación motora, problemas de interacción social.

**Pubertad/adolescencia:** Ginecomastia, testes pequeños y firmes, talla alta con tronco relativamente más corto que extremidades inferiores.

**Adultos:** Infertilidad (el 10% de los pacientes azoospermicos tiene síndrome de Klinefelter), hipogonadismo hipergonadotropo, diabetes tipo 1 y 2, síndrome metabólico, osteoporosis, tumores gonadales, tumores mediastínicos, cáncer de mama (30 veces más que 46 XY), linfoma, leucemia, trastornos inmunológicos.

El 92% de los pacientes con síndrome de Klinefelter son azoospermicos. La biopsia testicular bajo microscopio (M-TESE) es la técnica con mejores tasas de éxito de recuperación espermática (recuperación en el 30-50% de los pacientes<sup>24</sup>). Realizar M-TESE en etapa puberal o post puberal inmediata para aumentar posibilidades de encontrar espermatozoides es una opción controversial con pros y contras que se debe evaluar caso a caso con el paciente y sus padres. Es importante mencionar que este grupo de pacientes presenta múltiples comorbilidades, por lo que, aunque el paciente no desee fertilidad debe ser seguido por el equipo de salud.

## 2. Alteraciones estructurales de cromosomas

Dentro de las anomalías estructurales en cromosomas autosómicos, las translocaciones Robertsonianas, inversiones o translocaciones recíprocas se encuentran 10 veces más frecuentes en hombres con oligozoospermia severa (4-8%) que en hombres normozoospermicos<sup>25</sup>.

### Microdelección del cromosoma Y

En la región AZF del brazo largo del cromosoma Y, se encuentran múltiples genes que participan en la espermatogénesis<sup>26</sup>. La microdelección del cromosoma Y (MCY) se encuentra en el 8-12% de hombres azoospermicos y 3-5% de oligozoospermias severas<sup>26</sup>. Es una mutación de novo - prevalencia 1:1000 a 1:5000 recién nacidos vivos.

La microdelección del cromosoma Y tiene 3 variantes según el

sector que afecte:

Microdelección de AZFa - se asocia a síndrome de solo células de Sertoli y nula posibilidad de encontrar espermatozoides en una biopsia testicular.

Microdelección de AZFb - se asocia a arresto de la espermatogénesis y nula posibilidad de encontrar espermatozoides en una biopsia testicular.

Microdelección de AZFc - se asocia a hipo espermatogénesis y es posible encontrar espermatozoides en la biopsia testicular en un 30% de los casos.

En nuestro centro (*datos no publicados*) se analizaron en forma retrospectiva las microdelecciones del cromosoma Y en 496 hombres infértiles con diagnóstico de azoospermia u oligozoospermia severa, definida como la presencia de  $<5 \times 10^6$  espermatozoides/ml en el eyaculado, entre noviembre de 2012 y agosto de 2019; encontrando un 7.8% de microdelecciones del cromosoma Y. La distribución, en relación a la región comprometida, fue la siguiente: AZFc 3,8% (n=19), AZFb/c 2,6% (n=13), AZFa 0,8% (n=4) y AZFb 0,6% (n=3).

La prevalencia de microdelecciones del cromosoma Y en Chile es similar a la descrita en la literatura. La microdelección más frecuente es la AZFc, en estos pacientes existe la posibilidad de encontrar gametos en una biopsia testicular. Sin embargo, si la microdelección se encuentra en AZFa o AZFb la biopsia testicular será infructuosa ya que el compromiso genético de la espermatogénesis impide la obtención de espermatozoides. Aquí radica la relevancia del estudio de las microdelecciones en hombres azoospermicos, ya que se pueden evitar muchas biopsias testiculares frustradas en hombres infértiles. Por otra parte, el estudio es también relevante para un adecuado consejo genético, los pacientes con microdelección AZFc que se traten mediante ICSI, debido a que transmitirán esta delección a su descendencia de sexo masculino.

Existe además la delección gr/gr. Esta consiste en una delección parcial la zona AZFc. La expresión fenotípica en los pacientes es variable dependiendo de etnicidad, y se ha reportado mayor riesgo de oligozoospermia<sup>27</sup>.

Frente a la presencia de una azoospermia no obstructiva (NOA) o oligozoospermia severas (concentración  $<5$  millones/ml) solicitamos un cariotipo y una microdelección del cromosoma Y de forma rutinaria.

## 3. Variantes patogénicas (mutaciones)

### Síndrome de Kallmann

Es la principal causa de infertilidad por afectación del cromosoma X, dado por la mutación de diferentes genes (ANOS1, PROKR2, FGFR1, KALIG-1, entre otros)<sup>28</sup>. Se han identificado mutaciones de genes autonómicos que también producen

este síndrome<sup>29</sup>. Estos pacientes se manifiestan con un hipogonadismo hipogonadotrópico y anosmia. El tratamiento es la estimulación con gonadotrofinas.

### **Mutaciones del gen CFTR (Cystic fibrosis transmembrane regulator gene)**

Agnesia bilateral de conductos deferentes (ABCD) causas genéticas de infertilidad de tipo obstructivo. El diagnóstico es clínico, a través del examen físico no identificando los conductos deferentes. Generalmente los pacientes presentan tamaño testicular normal, en el espermio-grama un bajo volumen seminal con azoospermia y la FSH se encuentra dentro de rangos normales<sup>4</sup>. La frecuencia de ABCD es de 1:1600 hombres y todos los pacientes con fibrosis quística (FQ) son portadores de ABCD. Una vez sospechado, es importante solicitar mutaciones del gen CFTR (cystic fibrosis transmembrane regulator gene), ya que se considera una variante genital de la fibrosis quística y se encuentra al menos una mutación aproximadamente en 70-80% de los casos<sup>30</sup>. Aunque se han descrito más de 1300 mutaciones para CFTR, las pruebas más utilizadas se basan en la búsqueda 50 mutaciones más comunes; por lo que un resultado negativo no es sinónimo de ausencia de una mutación. La mayoría de los pacientes con ABCD, presentan también hipoplasia o agnesia de vesículas seminales, y por esto presentan bajo volumen de eyaculado. En pacientes azoospermicos con agnesia unilateral, la realización de una resonancia magnética de pelvis puede confirmar atresia contralateral de conductos deferentes o vesículas seminales. En los pacientes con estudio genético positivo para CFTR es fundamental la evaluación de la presencia de la mutación en la pareja, si la pareja del paciente es portadora de la misma mutación que el paciente la probabilidad de tener un hijo con FQ es de 25% si es heterocigoto y 50% si es homocigoto. Si la pareja es negativa para mutaciones conocidas del gen, la probabilidad de tener mutaciones desconocidas es de 0,4%. En esas circunstancias la posibilidad de que un hijo tenga FQ si el padre es heterocigoto es de 1:700.

Por último, se debe indicar estudio ecográfico renal a pacientes con agnesia unilateral de conductos deferentes, para identificar posibles malformaciones renales, y considerar secuenciar el gen CFTR completo en pacientes con CBAVD con un panel de mutaciones negativo y una pareja femenina portadora de mutaciones del gen de la fibrosis quística.

Existen alteraciones genéticas que afectan la morfología espermática. La macrozoospermia se caracteriza por espermatozoides de gran cabeza y multiflagelados. Es una afectación poco frecuente y se asocia con oligoastenozoospermia<sup>31</sup>. Se produce por la mutación en el gen AURKC. Estos pacientes deben ser estudiados genéticamente previo al tratamiento de

reproducción asistida, ya que, si la alteración es homocigota, todos los espermatozoides serán poliploides no logrando un embrión viable. En caso de no encontrar mutación se podría intentar TRA y se puede proponer la realización de diagnóstico genético preimplantacional<sup>18-32</sup>.

La globo-zoospermia también muy infrecuente (0,1%), se caracteriza por cabezas redondas, sin acrosomas, por lo que no pueden fertilizar. La mutación más frecuente observada es la DPY19L2. La única opción en casos de 100% de globo-zoospermia es la realización de un ICSI<sup>18</sup>.

En aproximadamente 40% de hombres con alteración en la espermatogénesis no se encuentra la causa posterior al estudio. Es probable que existan factores genéticos no dilucidados por el momento y diversos estudios genéticos se están realizando actualmente buscando nuevas etiologías<sup>18</sup>.

### **Infertilidad como indicador de salud**

Como fue mencionado previamente, existe asociación entre cáncer testicular e infertilidad<sup>11</sup>. Estudios de cohorte danés de Jacobsen, con más de 32.000 pacientes, evidencian que hombres con alteraciones seminales presentan mayor frecuencia de cáncer testicular que la población general<sup>33</sup>, también existe asociación entre infertilidad y linfoma no Hodgkin<sup>34</sup>. Dentro del área metabólica, se ha encontrado asociación de pacientes con infertilidad y enfermedad cardiovascular y diabetes<sup>35</sup>. Recientes publicaciones señalan que pacientes con infertilidad presentan mayor riesgo de desarrollar enfermedades autoinmunes como lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide, psoriasis, colitis ulcerosa y enfermedades tiroideas<sup>36</sup>. Jensen, también en una cohorte danesa de más de 4300 pacientes, encontró una asociación entre infertilidad y mortalidad en pacientes con alteraciones de parámetros seminales, a mayor grado de oligo zoospermia mayor mortalidad<sup>37</sup>.

### **SÍNTESIS**

Existe un factor masculino en aproximadamente la mitad de las parejas infértiles. La adecuada evaluación del paciente con anamnesis, examen físico, espermiograma y exámenes básicos de laboratorio, permitirá identificar las condiciones que tienen tratamiento específico; las que no tienen tratamiento, pero permiten recuperar gametos viables; las que no permitirán recuperar espermatozoides, debiendo asesorar en relación a adopción o utilización de semen de donante; y las condiciones que pueden poner en riesgo la vida del paciente. Los pacientes deben ser evaluados por urólogos-andrólogos entrenados que permitan llegar al diagnóstico etiológico, como también buscar comorbilidades asociadas. Una correcta historia clínica, examen físico, espermiograma, y exámenes complementarios nos permitirán obtener el diag-

nóstico etiológico y por lo tanto el tratamiento adecuado. Las causas genéticas de infertilidad son al menos el 15% de las etiologías, aumentando hasta el 25% en casos de azoospermia. A través del desarrollo y avance en biología mole-

cular, creemos que en el futuro podremos identificar otras causas genéticas que actualmente son categorizadas como infertilidad de origen idiopático.

#### Declaración de conflicto de interés

Los autores declaran no tener conflictos de interés con relación a este manuscrito.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Greenhall E, Vessey M. The prevalence of subfertility: a review of the current confusion and a report of two new studies. *Fertil Steril*. 1990 Dec;54(6):978-83. doi: 10.1016/s0015-0282(16)53990-9.
- Kolettis P, Lipshultz L, McClure D, Nangia A, Naughton K, Prins G, et al. The optimal evaluation of the infertile male: AUA best practice statement. In: Jarrow J, Sigman M, editors. *American Urological Association Education and Research*. Linthicum, Maryland: American Urological Association, Inc; 2010.
- Jungwirth A, Giwercman A, Tournaye H, Diemer T, Kopa Z, Dohle G, et al.; European Association of Urology Working Group on Male Infertility. European Association of Urology guidelines on Male Infertility: the 2012 update. *Eur Urol*. 2012 Aug;62(2):324-32. doi: 10.1016/j.eururo.2012.04.048.
- Palma C, Vinay J. Infertilidad Masculina. *Rev Méd Clín Las Condes* 2014; 25:122-128. doi: 10.1016/S0716-8640(14)70018-5.
- Guzick DS, Overstreet JW, Factor-Litvak P, Brazil CK, Nakajima ST, Coutifaris C, et al.; National Cooperative Reproductive Medicine Network. Sperm morphology, motility, and concentration in fertile and infertile men. *N Engl J Med*. 2001 Nov 8;345(19):1388-93. doi: 10.1056/NEJMoa003005.
- Tournaye H, Krausz C, Oates RD. Novel concepts in the aetiology of male reproductive impairment. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2017 Jul;5(7):544-553. doi: 10.1016/S2213-8587(16)30040-7.
- Marconi M, Carrasco J. Etiologías de la infertilidad masculina: Análisis de 100 casos consecutivos en un policlínico de Andrología. *Rev. Chile Urología* 2012; 77(3):262.
- Weber RF, Dohle GR, Romijn JC. Clinical laboratory evaluation of male subfertility. *Adv Clin Chem*. 2005;40:317-64. doi: 10.1016/s0065-2423(05)40008-6.
- Pierik FH, Vreeburg JT, Stijnen T, De Jong FH, Weber RF. Serum inhibin B as a marker of spermatogenesis. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998 Sep;83(9):3110-4. doi: 10.1210/jcem.83.9.5121.
- Sonigo C, Young J, Binart N. Hyperprolactinémie et infertilité - Approche physiopathologique [Hyperprolactinemia and infertility: a new physiopathological approach]. *Med Sci (Paris)*. 2013 Mar;29(3):242-4. French. doi: 10.1051/medsci/2013293004.
- Walsh TJ, Croughan MS, Schembri M, Chan JM, Turek PJ. Increased risk of testicular germ cell cancer among infertile men. *Arch Intern Med*. 2009 Feb 23;169(4):351-6. doi: 10.1001/archinternmed.2008.562.
- Kuligowska E, Baker CE, Oates RD. Male infertility: role of transrectal US in diagnosis and management. *Radiology*. 1992 Nov;185(2):353-60. doi: 10.1148/radiology.185.2.1410338.
- Colpi GM, Francavilla S, Haidl G, Link K, Behre HM, Goulis DG, et al. European Academy of Andrology guideline Management of oligo-astheno-teratozoospermia. *Andrology*. 2018 Jul;6(4):513-524. doi: 10.1111/andr.12502
- Bungum M, Humaidan P, Axmon A, Spano M, Bungum L, Erenpreiss J, et al. Sperm DNA integrity assessment in prediction of assisted reproduction technology outcome. *Hum Reprod*. 2007 Jan;22(1):174-9. doi: 10.1093/humrep/del326.
- Wiweko B, Utami P Predictive value of sperm deoxyribonucleic acid (DNA) fragmentation index in male infertility. *Basic Clin Androl* 2017; 21-7.
- Nieschlag E, Behre HM and Nieschlag S (eds) *Andrology*. In *Male reproductive health and dysfunction*. 3rd ed. Berlin: Springer Verlag, Chapter 5.
- Nagler HM, Luntz, RK, Martinis FG: Varicocele. In: *Infertility in the Male*, 3rd Edition. Edited by L.I. Lipshultz and S.S. Howards. St. Louis: Mosby-Year Book, 1997.
- Krausz C, Riera-Escamilla A. Genetics of male infertility. *Nat Rev Urol*. 2018 Jun;15(6):369-384. doi: 10.1038/s41585-018-0003-3.
- Johnson MD. Genetic risks of intracytoplasmic sperm injection in the treatment of male infertility: recommendations for genetic counseling and screening. *Fertil Steril*. 1998 Sep;70(3):397-411. doi: 10.1016/s0015-0282(98)00209-x.
- De Braekeleer M, Dao TN. Cytogenetic studies in male infertility: a review. *Hum Reprod*. 1991 Feb;6(2):245-50.
- Lanfranco F, Kamischke A, Zitzmann M, Nieschlag E. Klinefelter's syndrome. *Lancet*. 2004 Jul 17-23;364(9430):273-83. doi: 10.1016/S0140-6736(04)16678-6.
- Punab M, Poolamets O, Paju P, Vihljajev V, Pomm K, Ladva R, et al. Causes of male infertility: a 9-year prospective monocentre study on 1737 patients with reduced total sperm counts. *Hum Reprod*. 2017 Jan;32(1):18-31. doi: 10.1093/humrep/dew284.
- Male Infertility Best Practice Policy Committee of the American Urological Association; Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Report on evaluation of the azoospermic male. *Fertil Steril*. 2006 Nov;86(5 Suppl 1):S210-5. doi: 10.1016/j.fertnstert.2006.08.030.
- Corona G, Minhas S, Giwercman A, Bettocchi C, Dinkelman-Smit M, Dohle G, et al. Sperm recovery and ICSI outcomes in men with non-obstructive azoospermia: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2019 Nov 5;25(6):733-757. doi: 10.1093/humupd/dmz028.
- Vincent MC, Daudin M, De MP, Massat G, Mieusset R, Pontonnier F, et al. Cytogenetic investigations of infertile men with low sperm counts: a 25-year experience. *J Androl*. 2002 Jan-Feb;23(1):18-22; discussion 44-5. doi: 10.1002/j.1939-4640.2002.tb02597.x.
- Vogt PH, Vogt PH, Edelmann A, Kirsch S, Henegariu O, Hirschmann P, et al. Human Y chromosome azoospermia factors (AZF) mapped to different subregions in Yq11. *Hum Mol Genet*. 1996 Jul;5(7):933-43. doi: 10.1093/hmg/5.7.933
- Tüttelmann F, Rajpert-De Meyts E, Nieschlag E, Simoni M. Gene polymorphisms and male infertility--a meta-analysis and literature review. *Reprod Biomed Online*. 2007 Dec;15(6):643-58. doi: 10.1016/s1472-6483(10)60531-7.
- Franco B, Guioli S, Pragliola A, Incerti B, Bardoni B, Tonlorenzi R, et al. A gene deleted in Kallmann's syndrome shares homology with neural

- cell adhesion and axonal path-finding molecules. *Nature*. 1991 Oct 10;353(6344):529-36. doi: 10.1038/353529a0.
29. Bianco SD, Kaiser UB. The genetic and molecular basis of idiopathic hypogonadotropic hypogonadism. *Nat Rev Endocrinol*. 2009 Oct;5(10):569-76. doi: 10.1038/nrendo.2009.177.
  30. Turek PJ, Pera RA. Current and future genetic screening for male infertility. *Urol Clin North Am*. 2002 Nov;29(4):767-92. doi: 10.1016/s0094-0143(02)00090-3.
  31. Nistal M, Paniagua R, Herruzo A. Multi-tailed spermatozoa in a case with asthenospermia and teratospermia. *Virchows Arch B Cell Pathol*. 1977 Dec 30;26(2):111-8. doi: 10.1007/BF02889540.
  32. Ortega V, Oyanedel J, Fleck-Lavergne D, Horta F, Mercado-Campero A, Palma-Ceppi C. Macrozoospermia associated with mutations of AURKC gene: First case report in Latin America and literature review. *Rev Int Androl*. 2020 Oct-Dec;18(4):159-163. doi: 10.1016/j.androl.2019.04.004.
  33. Jacobsen R, Bostofte E, Engholm G, Hansen J, Olsen JH, Skakkebaek NE, et al. Risk of testicular cancer in men with abnormal semen characteristics: cohort study. *BMJ*. 2000 Sep 30;321(7264):789-92. doi: 10.1136/bmj.321.7264.789.
  34. Eisenberg ML, Li S, Brooks JD, Cullen MR, Baker LC. Increased risk of cancer in infertile men: analysis of U.S. claims data. *J Urol*. 2015 May;193(5):1596-601. doi: 10.1016/j.juro.2014.11.080.
  35. Eisenberg ML, Li S, Behr B, Pera RR, Cullen MR. Relationship between semen production and medical comorbidity. *Fertil Steril*. 2015 Jan;103(1):66-71. doi: 10.1016/j.fertnstert.2014.10.017.
  36. Brubaker WD, Li S, Baker LC, Eisenberg ML. Increased risk of autoimmune disorders in infertile men: analysis of US claims data. *Andrology*. 2018 Jan;6(1):94-98. doi: 10.1111/andr.12436
  37. Jensen TK, Jacobsen R, Christensen K, Nielsen NC, Bostofte E. Good semen quality and life expectancy: a cohort study of 43,277 men. *Am J Epidemiol*. 2009 Sep 1;170(5):559-65. doi: 10.1093/aje/kwp168. Epub 2009 Jul 27. Erratum in: *Am J Epidemiol*. 2009 Dec 1;170(11):1453.