

11213

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO 9
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
SUBDIRECCIÓN GENERAL MÉDICA
DELEGACIÓN 3 SUROESTE DEL DISTRITO FEDERAL
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
"DR. BERNARDO SEPÚLVEDA G."
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI

"ESPERMATOGÉNESIS EN PACIENTES CON
HIPOGONADISMO HIPOGONADOTRÓPICO
TRATADOS CON ENANTATO DE TESTOSTERONA"

TESIS DE POSTGRADO
QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA COMO ESPECIALISTA EN
ENDOCRINOLOGÍA

276782

PRESENTA:


ERNESTO SOSA-EROZA

MEXICO, D.F.

MARZO DE 2000



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central

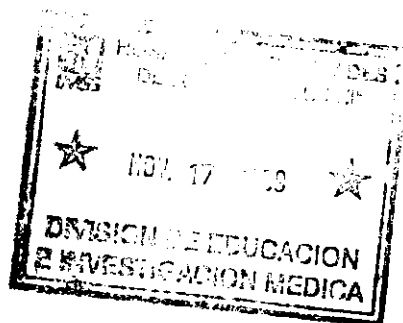


UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



wal

DR NIELS HANSEN WACHER RODARTE

JEFE DE LA DIVISIÓN DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES "DR. BERNANDO SEPÚLVEDA G
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI

M

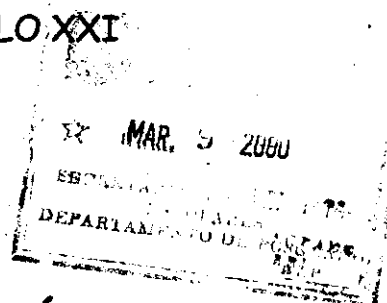
DR. MOISÉS MERCADO ATRI

JEFE DEL DEPARTAMENTO CLÍNICO DE ENDOCRINOLOGÍA
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACIÓN
ASESOR DE TESIS
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES "DR. BERNARDO SEPÚLVEDA G."
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI

I

DRA. IRMA HERNÁNDEZ GARCÍA

MÉDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE ENDOCRINOLOGÍA
COASESOR DE TESIS
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES "DR. BERNARDO SEPÚLVEDA G."
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI



AGRADECIMIENTOS

A mi madre y a mi padre
Porque gracias a ellos y su apoyo
He podido llegar hasta aquí

A Maggy, que es mi aliento
Y camina junto a mí en todo momento

Al Dr. Mercado
Que además de maestro, ha sido amigo

ÍNDICE

ANTECEDENTES	5
JUSTIFICACIÓN	10
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	11
OBJETIVOS	12
MATERIAL Y MÉTODOS	13
RESULTADOS	16
DISCUSIÓN	19
CONCLUSIONES	22
BIBLIOGRAFÍA	23

ANTECEDENTES

El hipogonadismo hipogonadotrópico (HH) o hipogonadismo secundario es causado por la ausencia del estímulo hormonal hipofisario sobre las gónadas. En el HH, a pesar de no existir ninguna alteración primaria del testículo, éste es incapaz de completar sus dos principales objetivos: la producción de testosterona (T) y la espermatogénesis. El HH puede ser resultado de defectos congénitos o adquiridos, la presentación de las formas adquiridas varía dependiendo del momento en el que éste se instale, fundamentalmente si ocurre antes o después de la pubertad y si es que algún otro déficit hormonal hipofisario se encuentra presente (1).

La función exocrina del testículo es la producción de espermatozoides, a través de un proceso complejo y sujeto a regulación hormonal llamado espermatogénesis. A grandes rasgos, se conoce como espermatogénesis a la sucesión de cambios citológicos desde espermatogonia hasta espermatozoide (1), consiste en 3 etapas:

1. **Replicación de Células Estaminales:** comienza en la vida fetal con la migración de las células germinales primordiales hacia la cresta gonadal, en donde los gonocitos, después de algunas divisiones mitóticas se mantienen latentes en los cordones seminíferos desde el nacimiento hasta inmediatamente antes de la pubertad, entonces, por una mitosis más, se convierten en espermatogonias (2).
2. **Meiosis:** Como respuesta a estímulos aún no bien identificados, las espermatogonias comienzan la meiosis. Al separarse de la membrana basal del túbulo seminífero se denominan espermatocitos primarios, después de la primera división meiótica el espermatocito secundario tiene un número

haploide de cromosomas y con la segunda división meiótica, se producen 2 espermátides con 23 cromosomas cada una (3).

3. Espermiogénesis: La división celular se detiene después de la formación de la espermátide y cuando ésta se activa, por mecanismos mal definidos, se inicia una dramática metamorfosis con cambios nucleares, formación de acrosoma, desarrollo de flagelos, redistribución del citoplasma y espermiación, para dar origen a una célula altamente especializada: el espermatozoide (4).

La función del testículo depende de la secreción de las hormonas gonadotrópicas: hormona luteinizante (LH) y hormona folículo estimulante (FSH) a través de la unidad funcional hipotálamo-hipofisaria. La acción de LH sobre la espermatogénesis es fundamentalmente la producción de T por la célula de Leydig cuando ésta es estimulada. Existe controversia acerca de los papeles de FSH y T en el control de la función del túbulo seminífero. La mayoría de las evidencias en humanos y otras especies mamíferas sugieren que tanto LH como FSH, a través de la acción de T, son necesarias para la iniciación de la espermatogénesis durante la maduración puberal. Algunos datos han surgido de pacientes con HH que han logrado la inducción de actividad espermatogénica con tratamiento farmacológico basado en FSH y LH. Aunque algunos pacientes pueden responder a LH o gonadotropina coriónica humana (HCG) solas, la mayoría requiere de las dos hormonas gonadotrópicas (1).

La controversia del papel de FSH en el mantenimiento de la espermatogénesis después de que ésta se inicia en la pubertad todavía no se ha resuelto. En ratas, existen observaciones de que la T sola, administrada inmediatamente

después de la hipofisectomía, puede mantener la espermatogénesis en ausencia de FSH (5). Tanto en ratas como en humanos, si la regresión del epitelio espermatogénico es extensa después de la hipofisectomía, la sustitución con testosterona no es suficiente para restaurar la espermatogenesis (6). Existe evidencia clara de la acción de la FSH sobre el proceso espermatogénico (8). Se han identificado receptores para FSH en la célula de Sertoli y sobre la espermatogonia (7). La acción de FSH es producida por su unión a un receptor de membrana asociado a una proteína G_s y mediada por un sistema de proteína-quinasa dependiente de AMPc que estimula la producción de proteínas por la célula de Sertoli (1). La proteína ligadora de andrógenos (ABP), aromatasa, activador de plasminógeno, RNA polimerasa, inhibina y proteoglicanos responden al estímulo de FSH mediado por AMPc (1). La T es importante para mantener el epitelio seminífero. Esta acción es mediada a través de los receptores androgénicos identificados en las células de Sertoli. Estudios morfométricos han demostrado que la espermiogénesis es exquisitamente sensible a testosterona, mientras que la replicación de espermatogonias y espermatocitos primarios requiere de otros factores además de T.

El tratamiento habitual de los pacientes con HH tiene fundamentalmente dos objetivos. El primero es remediar la deficiencia de andrógenos para inducir o mantener un estado de virilización adecuado, lo cual puede ser conseguido con la administración de andrógenos (9). Por otra parte, la inducción o mantenimiento de la espermatogénesis ha constituido un reto terapéutico en estos pacientes. Históricamente estos pacientes han sido objeto de diferentes esquemas terapéuticos para recuperar la actividad espermatogénica, desde la administración de extractos de hipófisis de cadáver (10,11) que fueron

realizados a mediados de este siglo con resultados poco concluyentes, y posteriormente, con la administración de gonadotropinas de mujeres postmenopáusicas (12). Existen en la literatura diferentes estudios en pacientes con HH en quienes se ha logrado la inducción o mantenimiento de la espermatogénesis con la administración de HCG exógena (13-20) en los que se han logrado diversos resultados que van desde una falta absoluta de respuesta (15), hasta éxito en 3 de 11 pacientes con volumen testicular inicial de menos de 4 cm³ y 9 de 11 pacientes con volumen testicular inicial mayor de 4 cm³ (18) en la serie más grande reportada. Por lo anterior se considera al tamaño testicular antes del inicio del tratamiento como un factor determinante para predecir las posibilidades de éxito.

Por definición se ha considerado a los pacientes con HH como estériles mientras no sean sometidos a un tratamiento de inducción o mantenimiento de la espermatogénesis con hCG sola o en combinación con FSH (9). Sin embargo, existen algunos reportes en los cuales se ha encontrado que la administración de dosis altas de testosterona en ratas puede inducir espermatogénesis si se administran inmediatamente después de la hipofisectomía (1, 8).

De una forma sorpresiva, existe la descripción anecdótica de hombres con HH tratados exclusivamente con testosterona quienes han presentado actividad espermatogénica e incluso han logrado que su pareja pueda concebir un hijo completamente sano (21, 22, 23). La primera de estas comunicaciones ocurrió en 1980 (22), en la que se reportan 2 hombres con HH sustituidos con T que presentaron espermatobioscopías normales, uno de ellos fue padre una vez y el otro en dos ocasiones. Los casos más recientes de los que tenemos conocimiento fueron reportados a finales de 1998: dos pacientes con HH quienes tenían tratamiento exclusivo con T y presentaron análisis de semen

normal y la pareja de cada uno de ellos tuvo un embarazo llevado a término normalmente (23).

JUSTIFICACIÓN

Los pacientes con HH se han considerado clásicamente como estériles debido a que, desde el punto de vista teórico, la producción de espermatozoides en ausencia de gonadotropinas es nula. De hecho, actualmente existen en período de prueba diferentes esquemas anticonceptivos masculinos que incluyen la administración de T con el fin de suprimir los niveles de LH y FSH (24) y estos esquemas han sido exitosos. De tal manera, la concepción que se tiene acerca de la incapacidad para procrear de los pacientes con HH sustituidos con T, es probablemente modificable si se logra comprobar que estos pacientes conservan algún grado de espermatogénesis y por ello puedan ser fértiles.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA:

Tomando como referencia los antecedentes mencionados; ¿Los pacientes atendidos en nuestro servicio por HH tratados sólo con andrógenos parenterales (enantato de testosterona) tienen su proceso espermatogénico conservado?

OBJETIVOS:

Describir la frecuencia de espermatogénesis en pacientes con diagnóstico de Hipogonadismo Hipogonadotrópico tratados exclusivamente con Enantato de Testosterona intramuscular.

MATERIAL Y MÉTODOS:

Se trata de un estudio transversal, descriptivo, prospectivo y observacional en el que se estudió un grupo de pacientes con diagnóstico de HH tratados en el servicio de Endocrinología del HE del CMN Siglo XXI y que se encuentren bajo tratamiento regular de inyecciones de enantato de testosterona (250 mg) intramuscular cada 21 días. Previa autorización del paciente, se solicitó una muestra de semen para analizarla mediante espermatobioscopía y obtener las características físicas y citológicas de la misma. La evaluación de cada muestra se realizó de acuerdo a los criterios y recomendaciones vigentes de la OMS (25).

Debido a que los antecedentes que se reportan solo hacen referencia a pacientes aislados y notificaciones anecdóticas, no es posible determinar una muestra epidemiológicamente significativa, por ello, nos basaremos solo en los pacientes que fueron reclutados durante el tiempo que se ha designado para el reclutamiento de pacientes (Enero 1999 a Julio 1999).

Fueron incluidos los pacientes vistos en el servicio durante el tiempo especificado, con diagnóstico de HH y mayores de 18 años, cuya función sexual permitió la obtención de una muestra de semen mediante masturbación para espermatobioscopía. Todos ellos otorgaron consentimiento informado para la realización del estudio. Todos tienen un tratamiento regular con 250 mg de enantato de testosterona administrado por vía intramuscular cada tres semanas por un período mínimo de 3 aplicaciones (9 semanas). El estudio de la función hipofisaria así como del diagnóstico causal del hipogonadismo fue obtenido de los expedientes clínicos.

No fueron incluidos en el estudio aquellos pacientes que presentaban hiperprolactinemia o a quienes se les haya realizado vasectomía previamente o en quienes por alguna otra patología no sea posible la obtención de la muestra.

Las espermaticopías fueron realizadas en un laboratorio instalado para tal efecto mediante una técnica manual que incluye el estudio de las características de la muestra: volumen, aspecto, licuefacción, consistencia y pH. Mediante microscopía de luz y contraste de fases, se observa la motilidad y morfología de los espermatozoides y su viabilidad se valora con tinción con eosina. Todos los valores normales y de referencia son tomados del manual que la OMS publicó para tal efecto (25).

Si el lugar de residencia del paciente está a menos de 2 horas de distancia del laboratorio, la muestra fue obtenida en su domicilio, de lo contrario ésta se obtuvo en las instalaciones del hospital, todo esto para asegurar la calidad de la muestra.

Las mediciones hormonales son realizadas en el laboratorio especializado de nuestro hospital con equipos disponibles comercialmente. *Testosterona*, Immulite* Total testosterone. Immunoassay enzyme chemiluminescent (LKTT1), DPC, Los Angeles, California, con rangos del ensayo entre 0.1 a 16 ng/mL, con un coeficiente de variación intraensayo de 4.6% e interensayo de 6.6%, y una sensibilidad de 0.1 ng/mL. *FSH*, Immulite* FSH Immunoassay enzyme chemiluminescent (LKFS1), DPC, Los Angeles, California, con rangos del ensayo entre 0.1 a 170 mIU/mL, con un coeficiente de variación intraensayo de 6.1% e interensayo de 6.5%, y una sensibilidad de 0.1 mIU/mL. *LH*, Immulite* LH Immunoassay enzyme chemiluminescent (LKLH1), DPC, Los Angeles, California, con rangos del ensayo entre 0.7 a 400 mIU/mL, con un coeficiente

de variación intraensayo de 5.9% e interensayo de 8.1%, y una sensibilidad de 0.7 mIU/mL.

Los pacientes fueron atendidos de la forma habitual en la consulta externa de nuestro servicio y los candidatos fueron enviados al laboratorio de Andrología de esta misma unidad para la programación de espermatobioscopia, la cual se realiza en forma habitual en éste.

RESULTADOS:

Se incluyeron en el estudio 12 pacientes con un promedio de edad de 34.1 años (18 - 46). Siete tienen el diagnóstico de macroadenoma hipofisario no funcionante (53.8 %), cada uno de los 5 pacientes restantes tiene uno de los siguientes diagnósticos: germinoma, craneofaringioma, hipoplasia hipofisaria, acromegalia y deficiencia aislada de gonadotropinas postraumática.

De los 12 pacientes, 11 presentan además hipotiroidismo central, 7 hipocortisolismo y 3 diabetes insípida central, todos sustituidos de forma adecuada en el momento de la evaluación. TABLA 1.

No	EDAD	DIAGNOSTICO	CIRUGIA	LH	FSH	T	PRL	T4L	TSH	F	OTRO TX
1	35	HH Postraumat.	-	1.4	0.5	0.2	4.7	0.9	1.1	105	-
2	43	Adenoma NF	Sep-97	5	5	0.5	6	1	0.5	180	LT4
3	18	Germinoma	Dic-97	0.3	1	0.1	15	1.7	0	10	LT4, PDN, DDAVP
4	30	Adenoma NF	1985	0.9	1.7	0.9	8	1.2	0.1	25	LT4, PDN
5	20	Craneofaringioma	1993	0.7	1.2	0.8	17	1.1	0.3	11	LT4, PDN, DDAVP
6	27	Acromegalia	Jul-97	0.2	0.6	0.2	5	1.3	0.1	170	LT4
7	46	Adenoma NF	Jul-96	3.5	3.5	0.9	2.5	0.9	0.8	30	LT4, PDN
8	33	Hipoplasia Hipof	-	1.7	3.1	0.1	6	0.8	1	32	LT4, PDN, DDAVP
9	42	Adenoma NF	Feb-97	1.6	2.6	1	7	1.3	0.8	26	LT4, PDN
10	43	Adenoma NF	Jul-98	3	0.4	1	16	1.1	1.8	140	LT4
11	39	Adenoma NF	Oct-98	5	3	0.5	5	1	0.8	180	LT4
12	32	Adenoma NF	Feb-99	3	6	1.9	8	1.7	0.7	40	LT4, PDN

TABLA 1. LH y FSH (mUI/mL), T (ng/mL), PRL (prolactina, ng/mL), T4L (tiroxina libre, ng/dL), TSH (tirotropina, mUI/L), F (cortisol, ng/mL). LT4 (levotiroxina), PDN (prednisona), DDAVP (desmopresina).

Los niveles de testosterona al diagnóstico oscilaron entre 0.1 y 1.9 ng/mL con un promedio de 0.66 ng/mL. El promedio de LH fue 2.18 mUI/mL con rangos de 0.28 y 5 UI/mL. Mientras que la FSH osciló entre 0.4 y 6 mUI/mL con un promedio de 2.39 mUI/mL. Ningún paciente presentó niveles elevados de prolactina.

Diez de los 12 pacientes fueron sometidos a cirugía que involucraba la región hipotálamo hipofisaria antes de la evaluación y 4 completaron además un ciclo con radioterapia por remanente tumoral (2 macroadenomas, craneofaringioma y germinoma). Todos los pacientes recibían de forma regular 250 mg de enantato de testosterona aplicado por vía intramuscular cada 21 días. La espermatobioscopía fue realizada al quinto día después de la administración más reciente. Todos los pacientes tenían por lo menos 3 aplicaciones de testosterona previas al estudio. El tiempo bajo sustitución androgénica antes del estudio fue variable. El paciente con mayor tiempo, tenía aproximadamente 5 años y el más reciente 3 meses. Aunque éste último tuvo la mayor cantidad de espermatozoides en nuestro estudio y el primero tuvo resultado negativo, no identificamos con claridad una relación entre el tiempo de sustitución androgénica y la pérdida de la capacidad espermatogénica de estos pacientes. Todos los demás pacientes tuvieron un tiempo promedio de sustitución de 18.9 meses.

De los 12 pacientes estudiados, 6 fueron positivos para el hallazgo de espermatozoides en nuestra evaluación (TABLA 2)

No	EDAD	T. SUST.	VOL.	ESPERM	MOTILIDAD
1	35	17 m	1.8	0	-
2	43	20 m	1	0	-
3	18	16 m	3	0	-
4	30	57 m	2	0	-
5	20	60 m	2	0	-
6	27	14 m	1.3	0	-
7	46	26 m	3.8	1	52%
8	33	36 m	1.6	15	0%
9	42	19 m	1.8	70	54%
10	43	8 m	2.4	29	54%
11	39	6 m	1.6	1	46%
12	32	3 m	3.5	120	70%

TABLA 2. Volumen (mL), Esperm (millones/mL) Motilidad (suma de A y B de acuerdo a la OMS).

La cantidad de espermatozoides en los estudios positivos osciló entre 1 y 120 millones por mililitro. Se consideran en estos resultados la suma de los porcentajes de movilidad espermática A y B, de acuerdo al manual de la OMS (25), que caracterizan a los espermatozoides potencialmente fecundantes. La suma del porcentaje de movilidad A y B fue mayor del 50% en 4 de los pacientes positivos, uno de 46% y uno con 0%. El volumen del eyaculado promedió 1.85 mL (1.3 - 2) en los pacientes negativos y 2.45 mL (1.6 - 3.8) en los pacientes positivos.

DISCUSIÓN

La espermatogénesis es un complejo proceso regulado por diferentes factores que hasta el momento no han sido descritos por completo. Se han considerado a las hormonas gonadotrópicas hipofisarias, LH y FSH, como los principales factores reguladores por su actividad sobre la célula de Leydig para la producción de testosterona y sobre las células de Sertoli y el epitelio germinal respectivamente. Por lo anterior, la deficiencia de gonadotropinas por alguna alteración hipotálamo-hipofisaria o por intervención farmacológica, es considerada un estado en el que la espermatogénesis es nula. Para inducir o mantener la espermatogénesis en estos casos se han elaborado diferentes esquemas de tratamiento que consisten en la administración de diversas dosis de hGC o FSH en los que se han descrito diferentes tasas de éxito. Hasta el momento, ningún plan de tratamiento basado en el uso exclusivo de testosterona ha sido propuesto para dicho fin. Por esta razón, resultan sorprendentes los casos reportados en la literatura médica de pacientes con HH tratados solo con sustitución androgénica que han conservado su proceso espermatogénico con la calidad suficiente para poder concebir un hijo. Nuestro trabajo es un estudio piloto diseñado para valorar la espermatogénesis en este tipo de pacientes. Hemos valorado la presencia de espermatozoides maduros en el semen, asumiendo que para lograr tal situación, están conservadas las 3 etapas de este proceso.

De los 12 pacientes estudiados, 6 fueron capaces de producir espermatozoides. La cantidad y calidad de ellos fueron diferentes en cada uno de los pacientes positivos. Considerando los criterios de la OMS para definir las características mínimas para fertilidad, 3 de estos pacientes tienen menos de 20 millones de espermatozoides por mL, 3 no cumplen con el mínimo de 2 mL de volumen

eyaculado y 2 de ellos tiene una movilidad <50% (0 y 46%). Después de tomar en cuenta estas características, quedan 2 pacientes que sí cumplen con los requerimientos mínimos de la OMS: *Paciente 10*: Volumen 2.4 mL, 29 mill/mL con movilidad de 54% y *Paciente 12*: Volumen 3.5 mL, 120 mill/mL y movilidad de 60%. Aunque el resto de los pacientes podrían seguir considerándose como infértiles, resulta sorprendente que la mitad de los pacientes estudiados hayan tenido espermatozoides maduros.

El objetivo de esta investigación es solamente describir esta situación, sin embargo, basándonos en publicaciones recientes nos atrevemos a proponer alguna explicación para estas observaciones. En 1996 se describió una mutación germinal del receptor de FSH que lo activa constitutivamente y reproduce todos los efectos biológicos normales de la interacción ligando-receptor (26). Esta mutación puntual localizada en la tercera asa intracelular de la molécula del receptor (Asp567Gly), probablemente explique la persistencia de espermatogénesis en ausencia de gonadotropinas y que en los individuos que conservan la función hipofisaria normal no represente ninguna traducción biológica. Como una colaboración especial, (Dr Mark E. Molitch, Northwestern University Medical School, Chicago, Ill.), fue realizado el estudio molecular en DNA genómico de células mononucleares de sangre periférica del receptor de FSH en 4 de nuestros 6 pacientes que resultaron positivos, pero ninguno de ellos presentó la mutación. No podemos descartar la posibilidad de una mutación somática.

Por otra parte recientemente se ha descrito el modulador del elemento de respuesta al AMPc (CREM) (27), como un factor importante en la elevación de los niveles de AMPc en respuesta a la estimulación de FSH sobre su receptor. En estudios realizados en testículos de rata y monos, se describió que las

células en estadios iniciales de la espermatogénesis requieren de la actividad de FSH, pero que una vez iniciado el proceso, existe la posibilidad de que éste continúe en ausencia de gonadotropinas, si es que existe una sobreexpresión del CREM. Lo anterior significaría que el mantenimiento de la espermatogénesis en el contexto de HH es dependiente del tiempo de evolución y de la cantidad de células germinales que hayan logrado cierto grado de maduración.

CONCLUSIONES.

1. Existe la posibilidad que los pacientes con hipogonadismo hipogonadotrópico tratados exclusivamente con inyecciones regulares de 250 mg de enantato de testosterona, conserven diferentes grados de espermatogénesis, y que incluso, pueden ser considerados como potencialmente fértiles.
2. Es necesario realizar estudios controlados con una mayor cantidad de pacientes para conocer con certeza la frecuencia del mantenimiento de la espermatogénesis en estas condiciones.
3. Consideramos útil y necesario que los pacientes con hipogonadismo hipogonadotrópico tratados exclusivamente con enantato de testosterona sean sometidos a un estudio de semen para identificar a aquellos que puedan ser potencialmente fértiles para iniciar o mantener un tratamiento anticonceptivo o, en su caso, evitar la administración innecesaria de gonadotropinas para inducir espermatogénesis.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. Plymate Stephen. Male Hypogonadism. In: Becker K L. Principles and Practice of Endocrinology and Metabolism. 2nd Ed. Philadelphia. Lippincott, 1995:1056-82
2. Clermont Y. Kinetics of Spermatogenesis in Mammals: Seminiferous Epithelium Cycle and Spermatogonial Renewal. *Physiol Rev* 1972;52:198
3. Clermont Y. The Cycle of the Seminiferous Epithelium in Man. *Am J Anat* 1963;112:35
4. Holstein AF and Roosen-Runge EC. Atlas of Human Spermatogenesis. Berlin: Groose Verlag, 1981
5. Bremner WJ *et al.* Gonadotropin Control of Spermatogenesis in Man: Studies of Gonadotropin Administration in Spontaneous and Experimentally Induced Hypogonadotropic States. *Ann NY Acad Sci* 1984;438:465
6. Steinberger E *et al.* The Role of Androgens in the Initiation of Spermatogenesis in Man. *J Clin Endocrinol Metab* 1973;37:746
7. Orth J and Christiensen AK. Autoradiographic Localization of Specifically Bound 125-I Labelled Follicle Stimulating Hormone on Spermatogonia of the Rat Testis. *Endocrinology* 1978;103:1944
8. Steinberger A. Hormonal Control of Mammalian Spermatogenesis. *Physiol Rev* 1971;51:1-21
9. Matsumoto Alvin. Hormonal Therapy of Male Hypogonadism. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1994 Dec;23(4):857-75

10. Ley SB and Leonard JM. Male Hypogonadotropic Hypogonadism, Factors Influencing Response to Human Chorionic Gonadotropin and Human Menopausal Gonadotropin. *J Clin Endocrinol Metab* 1985;61:746
11. McPhaul MJ *et al.* Treatment of Male Infertility. *Int J Androl* 1993;16:343
12. Spits IM *et al.* Induction of Spermatogenesis in Hypogonadotropic Hypogonadism. *Postgrad Med J* 1978;54:694
13. Luboshitzky R *et al.* Induction of Spermatogenesis in Isolated Hypogonadotropic Hypogonadism with Exogenous Human Chorionic Gonadotropin. *J Endocrinol Invest* 1981;4:217-9
14. D'Agata R *et al.* HCG-induced Maturation of the Seminiferous Epithelium in Hypogonadotropic Men. *Horm Res* 1984;19(1):23-32
15. Finkel DM *et al.* Stimulation of Spermatogenesis by Gonadotropins in Men with Hypogonadotropic Hypogonadism. *N Engl J Med* 1985;313:651-5
16. Abbaticchio G *et al.* Recovery of Fertility in a Hypogonadotropic Man Apparently Resistant to Gonadotrophin Treatment. *Arch Androl* 1985;15:59-64
17. Tulandi T and McInnes R. Induction of Fertility in a Man with Hypogonadotropic Hypogonadism with very low Seminal Volume. *Fertil Steril* 1986;46(4):730-3
18. Burris AS, *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 Jun;66(6):1144-51
19. Schaison G *et al.* Failure of Combined Follicle-Stimulating Hormone-Testosterone Administration to Initiate and/or Maintain Spermatogenesis

- in Men with Hypogonadotropic Hypogonadism. *J Clin Endocrinol Metab* 1993;77:1545-49
20. Adamopoulos DA *et al*/ Endocrine Effects of Testosterone Undecanoate as a Supplementary Treatment to Menopausal Gonadotropins or Tamoxifen Citrate in Idiopathic Oligozoospermia. *Fertil Steril* 1995;64(4):818-24
21. Rowe RC *et al*. Testosterone Induced Fertility in a Patient with Previously Untreated Kallman's Syndrome. *Fertil Steril* 1983;40:400-1
22. Baranetsky GN and Carlson H. Persistence of Spermatogenesis Hypogonadotropic Hypogonadism Treated with Testosterone. *Fertil Steril* 1980;34(5):477-82
23. Drincic A and Molitch ME. Hypogonadotropic Hypogonadal Men Treated with Testosterone may be Fertile. Program 80th Meeting of Endocrine Society 1998, p261, abs P2-35
24. Frederick CW *et al*. Oral Progestagen Combined with Testosterone as a Potential Male Contraceptive: Additive Effects between Desogestrel and Testosterone Enanthate in Suppression of Spermatogenesis, Pituitary-Testicular Axis, and Lipid Metabolism. *J Clin Endocrinol Metabol* 1999;84:112-22
25. Manual de laboratorio de la OMS para el examen del semen humano y de la interacción entre el semen y el moco cervical. OMS 1997, Cambridge University Press. Editorial Panamericana, Argentina, 1997.
26. Gromoll J, Simoni M, Nieschlag E. An Activating Mutation of the Follicle-Stimulating Hormone Receptor Autonomously Sustains Spermatogenesis in a Hypophysectomized Man. *J Clin Endocrinol Metabol* 1999;81(4):1367-70
27. Berh R. Weinbauer G. Germ Cell-Specific Cyclic Adenosine 3', 5'-Monophosphate Response Element Modulator Expression in Rodent and

Primate Testis is Maintained Despite Gonadotropin Deficiency.
Endocrinology 1999;140(6):2746-54.