

11204
5



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO

INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGIA

**TRATAMIENTO HORMONAL SUSTITUTIVO CON
ANDRIOL EN PACIENTES INFÈRTILES CON FALLA
TESTICULAR SELECTIVA DE CÉLULAS DE LEYDIG**

TESIS

PARA OBTENER EL TITULO DE ESPECIALISTA EN:

BIOLOGÍA DE LA REPRODUCCIÓN HUMANA

PRESENTA:

DRA. EDITH CERVANTES GUERRERO

INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGIA

PROFESOR TITULAR:

DR. VICTORIANO LLACA RODRIGUEZ

DIRECCION DE ENSEÑANZA



TUTOR:

DRA. MIRNA ECHAVARRIA SÁNCHEZ



INPer

MÉXICO, D.F.

2003.

TESIS DE
FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional
Autónoma de México



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).

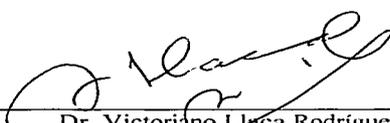
El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición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

**TESIS CON
FALLA DE
ORIGEN**

INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGIA

Tratamiento hormonal sustitutivo con Andriol en pacientes infértiles con falla testicular selectiva de células de Leydig

Dr. José Roberto Ahued Ahued
Director General del Instituto Nacional de Perinatología


Dr. Victoriano Llica Rodriguez
Subdirección de Biología de la Reproducción
Titular del Curso de Biología de la Reproducción Humana


Dra. Miriam Guzmán Varria Sánchez
Coordinación del Departamento de Andrología
Tutora

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Autorizo a la Dirección General de Bibliotecas de la UNAM a difundir en formato electrónico e impreso el contenido de mi trabajo académico.
NOMBRE: Edith Cornejo
FECHA: 6 octubre 2003
FIRMA: J. Ahued

DEDICATORIA

Una vez mas y como siempre, todo mi amor a mis padres por enseñarme el valor de la vida y como trascender en ella, con eterno agradecimiento por su absoluto apoyo. Espero estar cumpliendo con sus expectativas.....

A mis hermanos porque su ejemplo y cariño son la mejor motivación para seguir luchando...

Con admiración a la Dra. Mirna Echevarria por la asesoría y confianza, así como a todo el personal médico y técnico que colaboraron con éste trabajo.

Muy especialmente a la persona que amo, Héctor, gracias por trabajar conmigo en ésta tesis y en mi crecimiento profesional, pero mas aún, gracias porque caminar a tu lado me hace interpretar diariamente las diversas expresiones de felicidad.....



INDICE

Resumen	5
Introducción	7
Objetivo	14
Planteamiento del problema	15
Hipótesis	16
Material y métodos	17
Resultados	19
Discusión	23
Conclusiones	26
Bibliografía	27
Tablas	31

RESUMEN

Objetivo: Describir las características de los pacientes que han sido sometidos a tratamiento hormonal sustitutivo con Andriol en la Clínica de Andrología.

Material y métodos: Se realizó un estudio descriptivo del tipo de serie de casos, de los pacientes en tratamiento hormonal sustitutivo con Andriol. De los registros de la Consulta Externa de Andrología, se captaron los números de registros de los pacientes incluidos y se solicitaron los expedientes al Archivo Clínico y del Archivo Muerto para su revisión y captura de datos. Se excluyó un paciente con síndrome de Klinefelter y aquellos que no tuvieron control de espermatozoides posterior al tratamiento. Para el análisis estadístico se emplearon para las variables continuas medidas de tendencia central (mediana y moda) escogidas según el tipo de distribución; secundariamente se escogieron las medidas de dispersión pertinentes (cuartiles y rangos). Para ilustrar de mejor manera los datos, se construyeron tablas y cuadros que se consideraron adecuados.

Resultados: De una serie de 22 casos estudiados en la clínica de Andrología, INPer, con tiempo de infertilidad de 1 -12 años, moda de 3 años, con edad de entre 24 - 46 años, mediana de 25 años, la ocupación mas frecuente entre ellos fue profesionistas y empleados 27.3% y las menos frecuentes, campesinos, cerrajero, técnico (4.5%) De los estudios iniciales se encontró epididimitis en 16 (36.4%) de los cuales la mayoría fue bilateral (63.6%), hidrocele en 8 (36.4%) mas frecuente bilateral, quistes 9(40.9%) del lado derecho (22.7%), varicocele 7(31.8%) izquierdo en 4 pacientes y 3 bilateral. Hipotrofia testicular bilateral 10(45%). En perfil hormonal basal se observó inversión en la Relación LH-FSH en

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

16 casos, hiperprolactinemia 5 casos. Se documentaron pruebas dinámicas con citrato de clomifeno en 18 (81.8%), con inversión LH-FSH en 16 casos, una con hGC(4.3%). Hubo sujetos a los que se les realizó una segunda prueba dinámica, hGC a 5 y uno con Ketoconazol. En todos se realizó espermocultivo y solo en cuatro resultó positivo. En la EBD inicial se encontró hipospermia en 4 (18.2%), 14 con viscosidad aumentada (63.6%), un paciente con azoospermia, oligozoospermia en 4(19.0%), movilidad normal en 3(13.6%), astenozoospermia leve 6(28.6%), moderada7 (33.3%) y severa en 5(23.8%). Todos con teratozoospermia, con ICR de 0.007 a 10 mill/ml. El control posterior fue en prueba de capacitación 4, EBD 15 casos, donde se observó licuefacción incompleta en 2 casos, alteraciones en la viscosidad 9. Se encontró criptozoospermia en un caso, oligozoospermia moderada en otro y leve en otro. Astenozoospermia leve 6(33.3%), moderada4 (22.2%) y severa en 5(27.8%), todos con teratozoospermia. En dos casos ya no se realizó control seminal posterior por documentarse embarazo (8.7%)

Discusión y conclusiones: Aunque en la literatura existen protocolos del uso de undecanoato de testosterona en pacientes infértiles con oligozoospermia, no son reproducibles a las características de la población estudiada en el servicio de andrología, y posterior a la revisión no podemos validar el uso de Andriol en pacientes infértiles, ya que hace falta la realización de protocolos de estudio que incluyan grupos en tratamiento y control con placebo para poder dar un resultado con evidencia clínica.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

INTRODUCCION

El eje hipotálamo hipófisis gonadal en el varón tiene dos funciones esenciales para la reproducción que son: la producción de cantidades fisiológicas apropiadas de hormonas esteroideas sexuales incluyendo andrógenos y la generación de células espermatogénicas normales que puedan generar gametos masculinos maduros. El hipotálamo y la hipófisis anterior participan conjuntamente en la regulación de las funciones espermatogénicas y esteroidogénicas del testículo. La biosíntesis de andrógenos ocurren en las células intersticiales o de Leydig y la espermatogénesis se lleva a cabo en los túbulos seminíferos por las células de Sertoli. (1)

Las dos gonadotropinas hipofisarias sintetizadas por células especializadas de la región anterior son: hormona luteinizante (LH) y hormona folículo estimulante (FSH), secretadas por episodios en respuesta al estímulo por la secreción, también en pulsos, en la circulación porta de hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH), GnRH estimula células gonadotropas (basófilas) hipofisarias vía receptor específico, mecanismos calcio dependientes, mismos que son independientes de la unión a AMPc o GMPc. Estas gonadotropinas liberadas a la circulación, actúan sobre células gonadales para producir hormonas sexuales esteroideas, glicoproteínas y otras moléculas reguladoras, por mecanismos de retroalimentación con hipófisis e hipotálamo, aunque se han demostrado en ratones otros mecanismos regulatorios más específicos como en el caso de las células hipotalámicas, donde se han descrito mecanismos de retroalimentación negativa ultracorto, en el cual GnRH puede directamente inhibir la secreción de GnRH. De tal forma que un dogma central en la neuroendocrinología reproductiva es que los episodios de secreción pulsátil de LH son responsables de la liberación de gonadotropinas y refleja la actividad

generada por pulsos de GnRH. Dichos mecanismos reguladores son péptidos opioides, andrógenos, estrógenos, vía alfa adrenérgica, neuronas serotoninérgicas, efectores dopaminérgicos y algunas condiciones fisiológicas y/o disociación de la liberación de LH y FSH. (2)

La administración de grandes dosis de esteroides anabólicos u otros andrógenos podría suprimir la secreción de testosterona endógena, presumiblemente vía inhibición de la liberación de GnRH y por inhibición de la capacidad de GnRH para estimular la liberación de LH. La administración de andrógenos aromatizables (testosterona) que pueden ser convertidos in situ en estradiol, típicamente causan una supresión aguda de la frecuencia y retardo en la amplitud de los pulsos de LH. (3) En conclusión el efecto de retroalimentación negativa del eje hipotálamo-hipofisiario masculino es ocasionado en parte sobre la adenohipófisis por aromatización de testosterona a estradiol y también por acción de la testosterona sobre los receptores androgénicos. Existen factores que inducen una liberación disociada de LH y FSH, tales como la activina, los diferentes efectos de retroalimentación de hormonas sexuales y/o inhibina, activina, y folistatina sobre la liberación intrahipofisiaria de FSH ó LH, puede ser por efecto autocrino y paracrino y existir respuestas de células gonadotrópicas lentas (FSH) o rápidas (LH) al estímulo por GnRH.

La LH es una potente hormona trófica sintetizada en el retículo endoplásmico rugoso de células basófilas de adenohipófisis, que actúa sobre las células de Leydig en el intersticio testicular. Bioquímicamente compuesta por 2 cadenas polipeptídicas, una alfa, de estructura común a otras glicoproteínas como FSH, TSH, HGC y otra subunidad beta que es específica para cada hormona y le confiere especificidad en la actividad biológica, tiene

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

una vida media de aproximadamente 47 +/- 7 minutos y su actividad biológica en la célula de Leydig en ensayos in Vitro es de 65+/- 5 minutos. Los pulsos de LH ocurren un pico cada 90 a 120 minutos, por lo que se la ha denominado ciclos ultradianos (mas de uno en 24 horas) o circoral (aproximadamente uno por hora). La testosterona y estrógenos pueden influir en la frecuencia y/o amplitud de los pulsos secretorios de LH en el hombre. Lo que implica que una sola muestra sanguínea no puede ser utilizada con alta confiabilidad para evaluar la fisiopatología de gonadotropinas o hacer diagnóstico y manejo de desórdenes endócrinos. (4)

Las células de Leydig ocupan solo el 3% del volumen testicular en el humano. El organelo predominante en éstas células es el Retículo Endoplásmico Liso (REL) e incluso se ha dicho que la capacidad de las células de Leydig para producir testosterona está en relación a la cantidad de REL que tengan en su interior. (5-6).

El ser humano tiene tres épocas distintas de secreción de testosterona, el primer pico ocurre a las 12 a 14 SDG, y es sintetizada por células de Leydig fetales que sufren atrofia posteriormente. Un segundo pico de testosterona ocurre a los dos meses posparto y esta asociado con una nueva proliferación de células de Leydig, y un tercero ocurre en la pubertad, alrededor de 12 a 13 años de edad. Desde entonces y en la vida adulta los niveles de testosterona sérica se mantienen en 6 ng/ml aproximadamente, con declinación posterior relacionada con la edad y pérdida de células de Leydig en el adulto. (7,8)

Una vez que se lleva a cabo la espermatogénesis en las células de Sertoli, proceso que también es estimulado por una síntesis adecuada de andrógenos sexuales (testosterona), los

espermatozoides aun no son capaces de cumplir funciones reproductivas, entonces pasan por un proceso de maduración en el epidídimo, cuya función principal es almacenar espermatozoides, proveerlos de los elementos enzimáticos necesarios para la adecuada reacción acrosomal, motilidad adecuada y evolución en la forma, dichos cambios son dependientes de testosterona, por lo que ciertas alteraciones en la espermatobioscopia nos pueden sugerir deficiencia de la misma por alteración funcional de Células de Leydig, tales como astenozoospermia, teratozoospermia y presencia de células inmaduras, así como oligozoospermia. Incluso hay estudios en roedores que sugieren que el pico de testosterona coincide con una actividad meiótica máxima sobre todo en el mes de agosto. En dicho estudio se hace relevancia a la importancia de la testosterona para la producción de espermatozoides. (9)

Puede existir daño a Células de Leydig y resto de tejidos gonadales por otras causas distintas a las alteraciones endocrinas, como la ingestión de gonadotóxicos, los mas frecuentes, alcohol, tabaco, estimulantes del SNC, solventes, etc., sin embargo estos procesos no están claramente definidos. (10)

De cualquier forma es lógico pensar que si existe una alteración en la síntesis de testosterona, bien sea por alteración en la secreción y/o estimulación de GnRH, LH y FSH, o bien por atrofia de células intersticiales en testículo, se traducirá en forma clínica en disminución o falla de aquéllas funciones dependientes de dicha hormona, llámese disfunción sexual y/o reproductiva. Actualmente se sabe que el factor masculino asociado como causa de esterilidad alcanza hasta un 35% si es de forma aislada o bien hasta un 50% cuando se le combina con alguna alteración de la mujer. Sin embargo en el caso de

esterilidad masculina no se tiene una incidencia bien establecida por niveles de alteración como en el caso de la mujer.

Cuando existe una alteración en la producción de testosterona o existen síntomas clínicos de la deficiencia de andrógenos en el varón, se deben investigar de forma obligada los niveles de gonadotropinas y hormonas esteroideas en sangre, se han utilizado algunas pruebas con estimulación hormonal para valorar la respuesta del eje hipotálamo hipófisis gónada, las más ampliamente utilizadas han sido con citrato de clomifeno, hGC y Ketoconazol. (11)

Se han utilizado tratamientos largos con pulsos de GnRH en un intento por inducir virilización y espermatogénesis en hombres con hipogonadismo hipogonadotrópico, ya que resulta ser lo mas similar a la fisiología, sin embargo aun no se tienen dosis bien establecidas para modular los picos de secreción de gonadotropinas, además su uso es mucho mas expandido en pacientes con retardo en la pubertad, con buenos resultados en la síntesis de testosterona, pero con la limitación de pobres respuestas en volumen testicular y función de túmulos seminíferos y espermatogénesis. (12)

En casos de oligozoospermia idiopática se han utilizado antiestrógenos, principalmente citrato de clomifeno y tamoxifeno, un meta análisis de los primeros trabajos realizados mostró un significativo efecto en términos de tasas de embarazo OR de 2.47 (IC 95%, 1.53-3.97), cuando se excluyeron los estudios cruzados el OR se redujo a 1.27 (IC 95%, 0.67 – 2.40), (13,14) y en otros trabajos en los que se empleó tamoxifeno se demostró mejoría significativa después de 6 meses de tratamiento o bien, 3 meses posteriores a la suspensión

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

del tratamiento (15) ; Además de pulsos con GnRH, se han empleado gonadotropinas, menotropinas en las décadas 70's y 80's y posteriormente para estimular al testículo en casos de oligozoospermia se han utilizado hGC, FSH, sin estudios que demuestren mejoría importante. (16)

Se han utilizado desde inicio de los 80's andrógenos activos vía oral principalmente mesterolona y undecanoato de testosterona (Andriol), principalmente para mejorar las funciones dependientes de andrógenos del epidídimo y glándulas accesorias y posiblemente para exacerbar un efecto sobre células de Sertoli y espermatogénesis. Existen estudios controlados sobre el uso de Andriol (120 mg al día, combinados con 20 mg al día de tamoxifeno) con buenos efectos sobre los parámetros convencionales en espermatobioscopia (EBD) y sin compromiso basal o estimulación hipofisiaria de células de Leydig. (15, 17), sin demostrar efectos significativos sobre tasas de embarazo. (18)

Otro estudio que valora el uso de Andriol como tratamiento en infertilidad masculina fue realizado por Szollosi y Koloszar en Hungría, que es donde se ha incluido el número mayor de pacientes, 80, bajo tratamiento por 3 meses a dosis de 180 mg/día comparados con administración de placebo, encontrando mejoría en espermatobioscopia en 34.2% y con embarazo en 14.2% del grupo en tratamiento, contra mejoría en espermatobioscopia en 10% y embarazos en 8.7%, lo que demostró el buen efecto sobre espermiogénesis en algunos casos con oligozoospermia idiopática. (19)

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Recientemente se ha utilizado la combinación de altas dosis de undecanoato de testosterona vía oral o intramuscular, en combinación con progestinas del tipo de noretisterona o acetato de ciproterona, como terapia anticonceptiva en varones. (20-22)

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

OBJETIVO

Describir las características de los pacientes con antecedente de infertilidad que han sido sometidos a tratamiento hormonal sustitutivo con Andriol por falla testicular selectiva de células de Leydig en la Clínica de Andrología.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En el manejo de las parejas con esterilidad con factor masculino, hay condiciones del varón cuyo tratamiento no está bien establecido. En diferentes lugares se implementan tratamientos con la esperanza de mejorar la funcionalidad hipotálamo hipofisiario gonadal y por consecuencia final la tasa de embarazos. Es importante que se presenten resultados de las observaciones derivadas con dichos tratamientos en nuestro medio.

En la Clínica de Andrología para casos con falla testicular selectiva de células de Leydig se ha intentado el tratamiento con undecanoato de testosterona (andriol), como tratamiento hormonal sustitutivo de la deficiencia de testosterona, con la finalidad de mejorar aquellos parámetros seminales y el resto de funciones orgánicas dependientes de la misma. Sin que se hayan presentado resultados de su uso.

TESTES CIE
FALLA DE ORIGEN

HIPOTESIS

Por ser un estudio descriptivo (no analítico), metodológicamente no necesita hipótesis.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

MATERIAL Y MÉTODOS

El presente estudio se efectuó en el servicio de Andrología del Instituto Nacional de Perinatología, en el periodo comprendido del año 1999 al 2003. Es un estudio de tipo descriptivo de tipo de serie de casos, en el que se revisaron 32 expedientes de pacientes con antecedente de infertilidad que requirieron valoración por el servicio de Andrología, candidatos a técnicas de reproducción asistida, y a los que se les dió tratamiento hormonal sustitutivo con Andriol, a dosis de 80 mg/día durante por lo menos 3 meses, por falla testicular selectiva de células de Leydig. Se eligieron a aquéllos que tuvieran valoración de niveles basales de hormonas LH, FSH, testosterona libre, estradiol y prolactina; Ultrasonido testicular y EBD antes del tratamiento y posterior al tratamiento con Andriol contarán con EBD o bien prueba de capacitación y pruebas hormonales dinámicas con citrato de clomifeno, HGC y/o ketoconazol.

Se excluyó del estudio un paciente con alteración numérica de sexocromosomas, Síndrome de Klinefelter, y a aquellos de inicio reciente con el tratamiento y que por tanto no contaban con espermatobioscopía de control posterior a tratamiento.

El estudio por ser de tipo observacional descriptivo, estuvo acorde a las normas éticas institucionales e internacionales, fue aprobado por el Comité de Investigación y Ética del Instituto Nacional de Perinatología.

Para el análisis estadístico se emplearon para las variables continuas medidas de tendencia central (mediana y moda) escogidas según el tipo de distribución;

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

secundariamente se escogieron las medidas de dispersión pertinentes (cuarteles y rangos). Para ilustrar de mejor manera los datos, se construyeron tablas y cuadros que se consideraron adecuados.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

RESULTADOS

Se describe una serie de 22 casos de varones estudiados en el servicio de Andrología por alteración en factor masculino en parejas con antecedente de Infertilidad del Instituto Nacional de Perinatología, todos ellos en tratamiento sustitutivo con Undecanoato de Testosterona (Andriol). El tiempo de evolución de infertilidad fue de 1 a 12 años, con una moda de 3 años, mediana de 4 años y rango intercuartílico de 3 a 8 años.

De los datos sociodemográficos se observó que el rango de edad varió de entre 24 a 46 años, con una mediana de 35 años y rango intercuartílico de 32.5 a 37.25 años. Las ocupaciones más frecuentes entre ellos fueron profesionistas y empleados con un 27.3% y las menos frecuentes campesino, cerrajero y técnico todas con 4.5%. (Tabla I).

Dentro de sus estudios iniciales básicos a todos se les realizó ultrasonido testicular y los hallazgos encontrados fueron epididimitis en 16 pacientes (72%) en su mayoría bilateral, 14 pacientes (63.6%). En 8 casos (36.4%) se encontró hidrocele, de los cuales sólo uno no fue bilateral. Se observaron quistes en 9 pacientes (40.9%) más frecuentemente encontrados en el lado derecho (22.7%). El diagnóstico ultrasonográfico de varicocele se realizó en 7 casos (31.8%), no se observó ninguno en testículo derecho, 4 casos en testículo izquierdo y 3 casos con varicocele bilateral. (Tabla II – V)

En cuanto al volumen testicular las medidas descriptivas se presentan en la tabla VI, pero el hallazgo principal fue la observación de hipotrofia testicular bilateral en 10 pacientes (45%), no se observó hipotrofia testicular unilateral.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

En la determinación basal de hormonas se encontró que 16 pacientes tuvieron inversión en la relación LH – FSH y 3 de ellos con niveles de testosterona por debajo de los límites inferiores a los establecidos por el laboratorio de endocrinología (8.5 pg/ml), 5 pacientes con hiperprolactinemia. (Tabla VII- VIII)

Se realizó prueba dinámica en 19 pacientes, uno con hCG (4.3%) y a los 18 restantes (81.8%) con CC. A 3 pacientes (13.6%) no se les realizó prueba dinámica. Evaluada como buena respuesta un aumento del 100% del valor basal de LH, hubo respuesta a la prueba dinámica en 7 de 18 pacientes con CC (38.9%) encontrándose en la mayoría respuesta adecuada de FSH y consecuentemente aumento en niveles de estradiol, lo que apuntó a falla selectiva de células de Leydig. Hubo seis sujetos a los que se les realizó una segunda prueba dinámica, cinco con hCG y uno con ketoconazol. Por lo que sólo uno de ellos exhibió respuesta evaluada como incremento de LH en un 100% al menos. (Tabla IX y X)

Se contaron 18 cultivos negativos (81.8%) y 4 positivos (18.2%): uno a enterobacterias, uno a Klebsiella, uno a Morganella y otro a Mycoplasma; Con controles negativos posteriores a tratamiento antimicrobiano.

En cuanto a los parámetros seminales iniciales, los rangos de volumen fueron de uno a 5 ml, con una moda de 3 ml; cuatro pacientes tuvieron volúmenes seminales menores a 2 ml (18.2%). El aspecto fue amarillento en 17 (77.3%), lechoso en 4 (18.2%) y transparente en 1 (4.5%). Con respecto a las características físicoquímicas, todos tuvieron pH normal,

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

solo uno tuvo licuefacción incompleta y llama la atención en 14 de ellos (63.6%) viscosidad aumentada, sin otros parámetros para datos de infección.

Hubo un paciente azoospermico, el cual se excluirá del resto de la descripción y cálculos. Pero se dio tratamiento como adyuvante en alteraciones de la función sexual y libido.

Los datos referentes a densidad, índice de motilidad, morfología y volumen, así como el ICR en cada paciente se resumen en la Tabla XI, Baste mencionar que los valores de densidad fueron de 1-96 mill/ml, con mediana de 28.0 mill/ml, rango intercuartílico de 20.5 y 69.0 mill/ml. Se contaron 4 (19.0%) con oligozoospermia, dos de ellos criptoospermia de 1 mill/ml, y dos con oligozoospermia moderada de 5 mill/ml.

En cuanto a la motilidad, 20 pacientes tuvieron astenozoospermia relativa y sólo en uno se reportó movilidad A de 2%; el índice de motilidad (IM) > 0.5 se reportó en sólo 3 (13.6%) casos. La astenozoospermia se clasificó como leve en 6/21 (28.6%), moderada en 7/21 (33.3%) y severa en 5/21 (23.8%). Todos tuvieron teratoospermia. El cálculo de ICR fue desde 0.007 mill/ml el mas bajo, hasta 10 mill/ml el mayor. Aunque se reportó aglutinación inespecífica en 4 casos (19.0%) y específica del 5% en otro caso, no se corroboró en ninguno factor inmunológico.

En cuatro pacientes el control seminal posterior fue por prueba de capacitación, 2 de ellos por documentarse embarazo, ya no se realizaron control posterior a tratamiento. Por lo

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

tanto solo contamos con 15 EBD subsecuentes cuyos datos resumidos se muestran en la tabla XII.

La licuefacción fue incompleta en 2 pacientes. La viscosidad estuvo disminuida en 3 pacientes y aumentada en 6 pacientes, el pH normal en todos, sin embargo no se realizaron estudios posteriores por controles de espermocultivo negativos.

La densidad tuvo valores desde 1 mill/ml hasta 101 mill/ml, con una mediana de 48 mill/ml, y rango intercuartílico de 19.5 a 62 mill/ml. Uno con criptozoospermia y otro con oligozoospermia moderada y otro oligozoospermia leve.

En cuanto a la motilidad, en esta segunda ocasión, se observó astenozoospermia relativa en 12 casos y hubo 5 pacientes con motilidad tipo A, el IM > 0.5 estuvo presente en 3 pacientes, (16.7%). La astenozoospermia se clasificó como leve en 6/18 (33.3%), moderada en 4/18 (22.2%) y severa en 5/18 (27.8%). Todos con teratozoospermia (rango de 1 a 20%).

De forma general se resume que no hubo datos de infección en controles posteriores, y no se documentó factor inmunológico.

Sólo se documentaron en los expedientes embarazo en 2 parejas, posterior al tratamiento con andriol (8.7%).

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

DISCUSION

Aunque actualmente es bien sabido y se le da un importante lugar al factor masculino como causa de infertilidad, a diferencia de la mujer, aun hay mucho por investigar y avanzar en cuanto al conocimiento de la fisiología de la espermatogénesis, maduración espermática y de los procesos ocurridos en cada uno de los órganos y glándulas accesorias involucradas en la funcionalidad integral y capacidad reproductiva del hombre, quizá derivado de ello son las numerosas publicaciones acerca del empleo de tratamientos en el afán de mejorar los parámetros en las variables de estudios diagnósticos utilizados en la valoración del varón, sin embargo quizá, aún no existe el conocimiento de aquellas alteraciones moleculares o reacciones bioquímicas que nos evoquen la clave en la infertilidad masculina.

Aunque recientes técnicas de recombinación y mapeo genético nos ayudan a realizar diagnósticos relacionados con alteraciones seminales o endocrinas severas, dichas pruebas no son accesibles para la población que acude a Instituciones Públicas de Atención (INPer), y por consecuencia no se llega a diagnósticos que nos permitan realizar selección homogénea de pacientes, y dar tratamientos bien definidos para cada patología.

De fundamental importancia es no perder de vista que todos los expedientes revisados correspondían a pacientes candidatos a técnicas de reproducción asistida (inseminación artificial intrauterina homóloga, fertilización in Vitro con transferencia de embriones, algunos con indicación por factor femenino agregado; o bien Inyección intracitoplásmica de espermias). En la descripción de serie de casos realizada nos encontramos con que todos

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

los pacientes además de la alteración endócrina tenían patología agregada que por sí sola también puede alterar las variables seminales dependientes de testosterona, y que asociadas a la disfunción de Células de Leydig las pudieran llevar a los grados de severidad observados, como la concomitancia de epididimitis en la mas de la mitad de los expedientes revisados (alteración en maduración, motilidad, forma y almacenamiento de espermatozoides), en su mayoría bilateral; hidrocele en hasta 31.8% de casos; aunque el varicocele se ha relacionado con deterioro seminal, solo se encontró en 7 casos, que no son por supuesto, un reflejo real de su incidencia en la clínica de Andrología; en 10 casos, 45.5%, hubo hipotrofia testicular bilateral, mismos que tenían alteración endócrina sugestiva de falla testicular. No hubo en éstos casos factor infeccioso importante agregado.

Por ser un estudio observacional descriptivo, no es válido hacer comparaciones entre promedios de variables en EBD al inicio y promedios posteriores al tratamiento, mucho menos en promedios de ICR que por ser un valor obtenido de un cálculo de otras variables, metodológicamente no procede la aplicación de medidas de tendencia central, ni desviaciones estándar, por lo que me referiré con respecto a ellos, a una observación de forma individual de antes y después del tratamiento de cada paciente. Tomando en cuenta de forma separada solo IM, morfología e ICR; en 4 casos no hubo mejoría en ninguno de ellos; en 5 hubo mejoría en ICR, IM pero no en morfología; en otros 3 aumentó el ICR, la morfología pero no el IM, en otros 2 solo se observó aumento en IM y morfología, no en ICR y en el resto no se correlacionó con ningún patrón de los anteriores.

Posterior a esto podemos decir que no existe suficiente evidencia con las observaciones para validar el uso de Andriol como terapia en pacientes infértiles por falla de células de

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Leydig, sin embargo si hay en la literatura protocolos con metodología validada que soportan el uso del mismo como alternativa en pacientes con oligozoospermia.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

CONCLUSIONES

Posterior a la revisión de la literatura y tomando en cuenta la experiencia en la clínica de andrología en el INPer, no existe evidencia suficiente para una recomendación clínica en pacientes con características semejantes a las de los pacientes de andrología quienes además de tener parámetros seminales severamente alterados, no se cuenta en todos los casos con diagnósticos genéticos o que requieren de tecnología avanzada, por lo tanto, y en función de las limitantes técnicas y prácticas que se encontraron durante la presente revisión se propone que los protocolos de estudio que se realicen en forma subsiguiente contemplen la inclusión de pacientes con características en lo posible homogéneas, que se pruebe con la dosis y duración de tratamiento recomendada en la literatura o estudios previos (120 mg/día, por lo menos 3 meses), para poder comparar nuestros resultados con los ya existentes, y aunque el diseño ideal es de un ensayo clínico aleatorizado, en nuestro medio por cuestiones éticas y factibilidad se deben idear diseños alternativos aplicables, como un diseño de antes y después.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Pomerol JM, Aredondo JL: Recuerdo anatomofisiológico del testículo y vía seminal. En: Práctica Andrológica. Ediciones Científicas y Técnicas, SA, Barcelona 1994:3-13.
- 2.- Speroff L; Glass R; Kase N; Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility. Lippincott Williams and Wilkins. 6 ed. Washington, US 1999:1075-96
- 3.- Veldhuis JD: The hypothalamic-pituitary-testicular axis. In Yen SSC and Jaffe RV, editors: Reproductive endocrinology, Wb Saunders, ed 3, Philadelphia 1991.
- 4.- Veldhuis JD: Male Hypothalamic-Pituitary-gonadal Axis. In Lipshultz L, Howards, S; Infertility in the male. Mosby, ed 3, St. Louis, Missouri 1997:23-58
- 5.- Kaler LW. Neaves WB: Attrition of the human Leydig cell, population with advancing age. Anat Rec 1978; 192:513
- 6.- Wing T-Y, Wwing LL, Zinkin BR: Effects of luteinizing hormone withdrawal on Leydig cell smooth endoplasmic reticulum and steroidogenic reactions which convert pregnenolone to testosterone. Endocrinology 1984; 115:2290
- 7.- Paniagua R et. Al: Ultrastructure of the aging human testis, J Electron Microsc Tech 1991; 19:241.

TESIS CON
FALLA DE CUBRIR

- 8.- Anders J, Skakkebaek N; Androgens and the ageing male. Hum Rep 2002;8:423-33.
- 9.- Roelants R, Scheneider F, Goritzpermatogonial Proliferation in Roe Deer, Demonstrated by flow citometric analysis of C-Kit Receptor, in Relation to Follicle-Stimulating Hormone, Luteinizing Hormone, and testosterone. Biology of Reproduction 2002;66:305-12.
- 10.- Kwon CH, Kim KH, Joo KJ; Alcohol induces apoptosis on Leydig cell line. BJU Int 2002;90:221-27.
- 11.- Castellet R. Estudio endocrinológico. En: Pomerol JM, Aredondo JL; Práctica Andrológica. Ediciones Científicas y Técnicas, SA, Barcelona 1994:154-67.
- 12.- Pitteloud N, Hayes F, Dwyer A; Predictors of Outcome of long-Term GnRH therapy in men with Idiopathic Hypogonadotropic Hypogonadism. J Clin Endocrinol Metab 2002;87:4128-36.
- 13.- O'Donovan PA, Vandekerckhove P, Lilford RJ, Hughes E. Treatment of male infertility. Is it Effective? Review and Meta-Analysis of published randomized controlled trials. Hum Rep 1993;8:1209-22.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

14.-VandekerckhoveP, Lilford R, Hughes E. The medical treatment of oligo/athenospemia: anti-oestrogens (clomiphene or tamoxifen) versus placebo or no treatment. In: Subfertility Module of the Cochrane database of Systematic Reviews. The Cochrane Library. The cochrane Collaboration. Issue 2. Update Software. Oxford.

15.- Adamopoulos DA, Nicopoulou S, Kapolla N, Karamertzanis M, Andreou E. The combination of testosterone undecanoate with tamoxifen citrato enhances the effects of each agent given independently on seminal parameters in men with idiopathic oligozoospermia. Fertil Steril 1995;64:818-24.

16.- Adamopoulos DA; Present and future therapeutic strategies for idiopathic oligozoospermia. Review. Int J Androl 2000;23:320-31.

17.- Adamopoulos DA, NicopoulouS, Kapolla N, Vassilopoulos P. Endocrine effects of testosterone undeanoate as a supplementary treatment to menopausal gonadotropins or tamoxifen citrate in idiopathic oligozoospermia. Fertil Steril 1995;64:818-24

18.- Kamischke A Nieschlag E. Analysis of medical treatment of male infertility. Hum Rep 1999;14:1-23.

19.- Szollosi J; Koloszar, S; Our experiences with andriol treatment in male infertility. Int J Androl 1997;20:31-37.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA

20.- Gu, Yi-Qun, Wang, Xing-Hai; Xu, Dwo: A multicenter contraceptive efficacy study of injectable testosterone undecanoate in healthy chinese men. J Clin Endocrinol Metab 2003;88:562-68.

21.- Kamischke A, Heuermann T, Kruger K, et al: An effective hormonal male contraceptive using testosterone undecanoate with oral or injectable norethisterone preparations. J Clin Endocrinol Metab 2002;87:530-39.

22.-Meriggiola M, Bremner W, Constantino A, Pavani A. An oral regimen of cyproterone acetate and testosterone undecanoate for spermatogenic supresión in men. Fertil Steril 1997;68:844-50.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

TABLAS

CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS

TABLA I. Ocupación

OCUPACIÓN	FRECUENCIA	PORCENTAJE
Profesionistas	6	27.3
Empleado	6	27.3
Comerciante	4	18.2
Chofer	3	13.7
Campesino	1	4.5
Cerrajero	1	4.5
Técnico	1	4.5

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

HALLAZGOS EN ULTRASONIDO

TABLA II. Epididimitis

Afección	Frecuencia	Porcentaje
Izquierdo	1	4.5
Derecho	1	4.5
Bilateral	14	63.6
Ninguno	6	27.3

TABLA III. Hidrocele

Afección	Frecuencia	Porcentaje
Izquierdo	1	4.5
Derecho	0	0.0
Bilateral	7	31.8
Ninguno	14	63.6

TABLA IV. Quistes

Afección	Frecuencia	Porcentaje
Izquierdo	1	4.5
Derecho	5	22.7
Bilateral	3	13.6
Ninguno	13	59.1

TABLA V: Varicocele

Afección	Frecuencia	Porcentaje
Izquierdo	4	18.2
Derecho	0	0.0
Bilateral	3	13.6
Ninguno	15	68.2

TABLA VI. Volumen testicular

Medida	Izquierdo (cc)	Derecho (cc)
Mínimo	2.9	4.4
Máximo	23.3	23.4
Q1	8.8	9.8
Mediana	12.7	13.0
Q3	14.0	15.0
Vol < 12 cc	Número = 10	45.5% Todos bilateral

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

DETERMINACIONES HORMONALES

TABLA VII. Perfil hormonal basal (n=22):

Hormona	Mínimo	Máximo	P25	Mediana	P75
LH mUI/ml	0.8	7.1	1.7	2.9	4.9
FSH mUI/ml	1.1	10.9	2.7	3.7	6.6
TL pg/dl	5.5	50.0	11.8	15.3	18.6
E2 pg/dl	3	63	20	20	34.2
PRL ng/dl	5.9	40.6	7.3	8.4	13.7

TABLA VIII. Perfil hormonal basal. Descritos en función de un punto de corte para anomalía:

Parámetro	Número	Proporción (%)
Inversión LH/FSH	16	72.7
TL < 8.5	3	13.6
E2 > 40	3	13.6
Prl > 15	5	22.7

TABLA IX. Basales en prueba dinámica con Citrato de Clomifeno

Hormona	Mínimo	Máximo	Q1	Mediana	Q3
LH (n=18)	1.5	8.8	2.0	3.7	5.7
FSH (n=18)	1.3	14.1	3.4	5.2	10.7
TL (n=18)	3.4	28.0	10.4	16.1	23.1
E2 (n=17)	3.3	71.7	20.9	29.2	36.0

Valores posteriores en prueba dinámica con citrato de clomifeno

Hormona	Mínimo	Máximo	Q1	Mediana	Q3
LH (n=18)	1.5	8.8	2.1	3.7	5.7
FSH (n=18)	1.3	14.1	3.4	5.2	10.7
TL (n=18)	3.4	28.0	10.4	16.1	23.1
E2 (n=17)	3.3	71.7	20.9	29.2	36.0

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

TABLA X. Pruebas dinámicas complementarias. VALORES BASALES

Paciente-Tx	LH	FSH	TL	E2
hCG	1.9	1.5	6.8	20
Ketoconazol	3.3	1.5	6.0	22
hCG	2.4	3.6	15.1	26
hCG	1.6	1.8	5.2	20
hCG	1.9		4.8	84
hCG			3.6	24

VALORES POSTESTIMULACION :

Paciente-Tx	LH	FSH	TL	E2
hCG	1	0.45	8.9	68
Ketoconazol	8	6.40	.5	26
hCG	2	2.90	19.5	35
hCG	2	1.50	15.4	66
hCG	2		2.6	10
hCG			13.5	44

TESIS CON
FALLA DE GUARDIA

RESULTADOS EBD

TABLA XI. .EBD inicial

VOL	DENS	IM	MORFO	ICR
4	96	.29	9	10.0000
2	57	.34	17	7.2400
3	51	.28	10	4.5600
4	25	.20	24	4.8000
3	30	.53	18	7.1500
3	80	.32	12	9.2100
3	24	.14	5	.4200
3	21	.41	16	5.0000
2	60	.31	15	5.5800
1	88	.56	8	3.9400
3	1	.11	4	.0110
3	28	.19	4	.6300
1	94	.51	10	4.7900
3	5	.25	4	.7100
3	20	.24	14	1.6800
3	78	.20	24	9.3600
4	21	.45	15	4.9600
1	22	.35	16	1.4700
4	1	.06	3	.0072
2	5	.04	8	.0300
5	37	.29	6	3.2000

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

TABLA XII . EBD post- tratamiento

VOL	DENS	IM	MORFO	ICR
2	51	.11	9	10.0000
2	30	.53	19	6.0400
4	47	.38	8	5.7100
3	68	.23	12	6.2500
4	60	.43	10	8.2500
2	49	.23	6	1.0100
2	51	.36	10	5.7100
2	59	.39	6	2.3400
3	1	.11	18	.0400
5	20	.20	10	2.0000
2	101	.60	5	6.2600
4	7	.41	12	1.3100
3	79	.15	19	6.3000
4	32	.65	12	9.7300
2	70	.27	20	7.5600
5	1	.01	1	.0005
2	23	.12	8	.3300
4	18	.31	10	2.2300

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN