



11204
6

TESIS

PREVALENCIA DE INFECCION SEMINAL Y ALTERACION ESPERMATICA EN PAREJAS INFERTILES EN EL CENTRO MEDICO NACIONAL "20 NOVIEMBRE" ISSSTE

TESISTA

Dra. Leticia Cortes Espinosa.

Residente de Segundo año de Biología de la Reproducción Humana.

DIRECTOR DE TESIS

Dr. Luciano Francisco Saucedo González

Profesor titular del curso de subespecialización de Biología de la
Reproducción Humana

Jefe de departamento de Biología de la Reproducción

ASESOR

Dr. Juan Carlos Falcon Martinez

Residente de Biología de la Reproducción Humana.

**ISSSTE
CENTRO MEDICO NACIONAL 20 NOVIEMBRE
COORDINACION GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA
SERVICIO DE BIOLOGIA DE LA REPRODUCCION HUMANA**





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.

INDICE

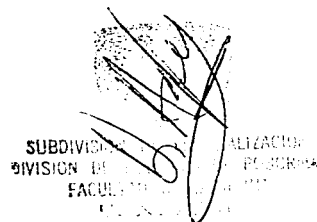
| | | |
|-------|------------------------------------|----|
| I. | TITULO | 3 |
| II. | RESUMEN | 4 |
| III. | MARCO TEORICO CONCEPTUAL | 6 |
| IV. | PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA | 14 |
| V. | JUSTIFICACION | 14 |
| VI. | HIPOTESIS | 15 |
| VII. | OBJETIVOS | 15 |
| VIII. | MATERIAL, MÉTODOS Y PROCEDIMIENTO. | 15 |
| | A) TIPO DE ESTUDIO | |
| | B) LIMITE DE ESPACIO | |
| | C) DISEÑO DEL ESTUDIO | |
| | D) TAMAÑO DE LA MUESTRA | |
| | E) DESCRIPCION DEL ESTUDIO | |
| | F) LABORATORIOS | |
| IX. | ANALISIS ESTADISTICO | 19 |
| X. | RESULTADOS | 20 |
| XI. | CONCLUSIONES Y DISCUSION | 23 |
| XII. | BIBLIOGRAFIA | 25 |



I.

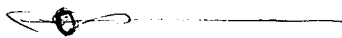
TITULO

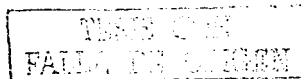
**PREVALENCIA DE INFECCION SEMINAL Y
ALTERACION ESPERMATICA EN PAREJAS
INFERTILES EN EL CENTRO MEDICO
NACIONAL "20 NOVIEMBRE" ISSSTE**



**TESIS
AUTORIZACION**


Dr. Mauricio Di-Silvio López


Dr. Francisco Luciano
Sauceda González
Director de Tesis



RESUMEN

PREVALENCIA DE INFECCION SEMINAL Y ALTERACION ESPERMATICA EN PAREJAS INFERTILES EN EL CENTRO MEDICO NACIONAL "20 NOVIEMBRE" ISSSTE

SINOPSIS DEL PROYECTO

Las terapias eficaces están disponibles para el tratamiento de pacientes con infertilidad de etiología específica. La mayoría de los desequilibrios hormonales puede identificarse tratado prontamente y con éxito. El tratamiento de hombres con infertilidad idiopática inexplicada permanece difícil. La disponibilidad de una multitud de agentes que van de las hormonas a los suplementos nutritivos da énfasis en el hecho de que ningún tratamiento es consistentemente eficaz.

La dirección inicial en el tratamiento de estos pacientes deberá dirigirse a mejorar la calidad de semen para facilitar la concepción natural, por lo que es de suma importancia realizar un estudio completo y bien dirigido de estos pacientes para poder ofrecerles una posibilidad de lograr la concepción, uno de nuestros parámetros importantes para el inicio de el estudio de la pareja con esterilidad es la valoración de la Espermato BIOSCOPIA directa (EBD) y el Espermocultivo, sabiendo que la concentración de espermatozoides se encuentra alterada con la presencia de procesos infecciosos y pueden estar relacionados con la infertilidad. Deben corregirse las anomalías específicas. Si la terapia farmacológica empírica se usara, el tratamiento debe durar 3 a 6 meses por lo menos para incorporar un ciclo de espermatogénesis de 74 días.

DISEÑO DEL ESTUDIO: Estudio transversal, descriptivo, homodémico. En pacientes masculinos con y sin infección seminal. Se estudiaron pacientes que acudieron a consulta al servicio de Reproducción Humana del Centro Médico Nacional "20 de Noviembre" del ISSSTE. Muestra con enfoque cualitativo aleatorio.

DESCRIPCION DEL ESTUDIO: A los pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión se les aplicará cuestionario, se realizó historia clínica, exploración física, espermocultivo y espermato BIOSCOPIA directa.



- **ANALISIS ESTADISTICO:** Se calcularán medidas de tendencia central y dispersión para las variables cuantitativas. Y para las variables Cualitativas se calcularon Proporciones de Exposición, Razones de Prevalencia.

OBJETIVO DEL PROYECTO: Determinar si la infección seminal se encuentra asociada a las alteraciones de concentración y movilidad espermática.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

III. MARCO TEORICO CONCEPTUAL

Muchos adelantos ha habido en la medicina reproductiva en la ultima década. Las técnicas de reproducción asistida han sido de gran importancia para el tratamiento de las parejas con infertilidad. Los pacientes que eran considerados intratables ahora tienen una opción reproductiva.

El factor masculino está involucrado en un 50% de casos de infertilidad, por lo que es de suma importancia identificar la patología y tratar al varón para permitirles a las parejas lograr la concebir.

La dirección médica específica de infertilidad es basada en identificar las causas reversibles de infertilidad y tratarlos con las medicaciones apropiadas para lograr un embarazo. A pesar de los avances en la metodología de diagnóstico, en el 25% de varones infecundos la causa no puede encontrarse¹. Estos pacientes se tratan con las medicaciones de los no específicos en un esfuerzo por mejorar parámetros seminales y la fertilidad.

Causas de infertilidad y tratamiento específico

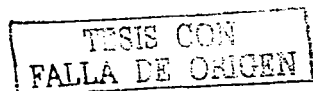
Hipogonadismo Hipogonadotrófico

El hipogonadismo hipogonadotrófico congénito es asociado con el síndrome de Kallman. La anosmia es un hallazgo característico en estos pacientes. También pueden encontrarse paladar hendido, sordera, anomalías renales, criptorquidia, y micropene. El defecto hormonal primario es un fracaso de los pulsos de hormona gonadotropina (GnRH) en el hipotálamoⁱⁱ. El hipogonadismo hipogonadotrófico adquiridos pueden ser causado por tumores pituitarios, deficiencia del gonadotropina aislada, panhipopituitarismo, o el trauma pituitario.

La evaluación rutinaria de pacientes incluye una resonancia magnética MR. La deficiencia hormonal puede tratarse con la administración de gonadotropinas exógenas o GnRH. Dando gonadotropina del corionica humana (el hCG) 2000 IU tres veces por semana, la espermatogenesis comienza en la mayoría de los pacientes con el hipogonadismo hipogonadotrófico adquirido. Esta terapia se puede combinar con FSH a una dosis de 37.5 a 75 IU tres veces por semana después de aproximadamente 3 meses de terapia del hCGⁱⁱⁱ. Se deberá realizar cuantificación de observan los niveles de testosterona de suero, y se realizan los análisis de semen. Cuando las densidades de esperma alcanzan un nivel adecuado, FSH puede discontinuarse, y pueden mantenerse la espermatogenesis con el hCG^{iv}. La Oligospermia con las cuentas debajo de 10 millones de espermatozoides/ml es común en estos pacientes; sin embargo, la motilidad de esperma y morfología son normalmente buenas.

La terapia normalmente recomendada es la administración de hCG seguido por FSH recombinante humano como el tratamiento primario. La terapia con GnRH es reservada para pacientes que no responden adecuadamente.

La deficiencia de hormona luteinizante



La deficiencia hormona luteinizante (LH). A menudo llamado el "síndrome del eunuco fértil," esta condición se caracteriza por una concentración sérica de testosterona baja, habitus eunucoides, testículos grandes, y disminución en el volumen eyaculado^v. Aunque un grado mínimo de espermatogenesis está presente, se facilita por terapia del hCG que produce mejoría en la concentración intratesticular de testosterona y en suero.

La deficiencia de la hormona foliculo-estimulante

Las alteraciones en la concentración de LH, y los niveles de la testosterona caracterizan este desorden raro. La deficiencia de FSH produce oligospermia o azospermia. La administración de hMG^{vi} o FSH recombinante humano es el tratamiento adecuado.

Hipotiroidismo

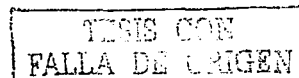
El Hipotiroidismo es responsable de 0.6% de casos de infertilidad masculinos^{vii}. Normalmente, los pacientes tienen niveles de gonadotropinas séricas normales con una prolactina sérica elevada y la testosterona baja. El análisis de semen revela el oligoastenospermia. Estos resultados pueden causarse por el efecto directo de hormonas tiroideas en el testículo y epidídimo^{viii ix}. El reemplazo tiroideo restaura a menudo la fertilidad. Un estudio reciente encontró hipotiroidismo latente en 3% de hombres con infertilidad y demostró que el trastorno tiroideo subclínico no tiene impacto en la densidad de los espermatozoides, motilidad, o morfología^x. Dado la incidencia baja de el hipotiroidismo latente en la infertilidad masculina y la falta de impacto en los parámetros seminales, el tratamiento no está justificado para mejorar la infertilidad

Hiperandrogenismo

Los andrógenos inhiben la producción del gonadotropinas a través de la regeneración negativa al nivel del hipotálamo e hipófisis. Normalmente, los niveles de testosterona intratesticular es muy superior a los niveles sericos. Los andrógenos elevados pericos inhiben la espermatogénesis. El exceso del andrógeno puede causarse por la administración de andrógenos exógenos (esteriodes anabólicos). El retiro de andrógenos exógenos restaura a menudo la espermatogénesis, la infertilidad puede persistir mucho tiempo después de que se han discontinuado los andrógenos.

Los andrógenos endógenos también pueden inhibir la espermatogénesis, como en la hiperplasia suprarrenal congénito. La deficiencia del cortisol en la hiperplasia suprarrenal congénito produce la concentraciones elevadas de hormona adrenocorticotropica (ACTH) que lleva a una producción del andrógeno suprarrenal aumentada que a su vez causa una depresión en las gonadotropinas pituitarias y en la espermatogénesis. La infertilidad masculina secundario a la hiperplasia suprarrenal congénito se trata con el reemplazo del glucocorticoides.

Hiperestrogenismo



Los estrógenos periféricos inhiben la secreción de gonadotropinas pituitarias. La actividad disminuida de las gonadotropinas produce una disminución en la producción de la testosterona por las células de Leydig. El hiperestrogenismo inhibe la espermatogenesis. El exceso del estrógeno puede resultar de tumores suprarrenales o del testículo, trastorno hepático, u obesidad. También se observa hiperestrogenismo en pacientes con obesidad mórbida debido a la conversión de andrógeno periférico a estrógeno por la enzima aromatasa en el tejido adiposo.

Hiperprolactinemia

El exceso de Prolactina puede producir trastorno eréctil e infertilidad en el varón. La Prolactina inhibe la secreción de GnRH hipotalámica.

La Hiperprolactinemia puede causarse por un macroadenoma pituitario o microadenoma, hipotiroidismo, el estrés, las drogas como las fenotiazidas, antidepresivos del tricíclicos, y algunos antihipertensivos, o las causas idiopáticas.

El tratamiento de hiperprolactinemia esta basado en la causa.

La mayoría de los pacientes con hiperprolactinemia idiopáticos o los adenomas pituitarias secretores de prolactina no requieren de cirugía, y la terapia médica es el tratamiento inicial de opción^{xi}. La bromocriptina agonista de dopaminérgico ha sido la piedra angular de tratamiento. Las dosis va de 2.5 a 7.5 mg/día dos a cuatro veces por día. El Mancini et al^{xii} trató a nueve pacientes con hiperprolactinemia con bromocriptina durante 90 días. Los niveles sericos de prolactina se normalizaron en todos los pacientes, con los aumentos resultantes en la densidad de espermatozoides en cinco de seis pacientes. La cabergoline también puede usarse para tratar la hiperprolactinemia y se ha demostrado ser tan eficaz como el bromocriptine^{xiii}. Cabergoline tiene la ventaja de presentar menos efectos colaterales sobre la bromocriptina.

Tratamiento No Específico

En un 25% de la población masculina con infertilidad la causa no es posible determinarla. Estos hombres son clasificados como infertilidad masculina idiopática.

La historia clínica, el examen físico, incluyendo el testicular según tamaño y consistencia es normal, la evaluación hormonal es normal, sin embargo el seminograma puede mostrar una gama amplia de anormalidades. A menudo se encuentra oligospermia idiopática o astenospermia la mayoría de estos pacientes tiene anormalidades de todos los parámetros de semen u oligoastenoteratospermia.

En la ausencia de una clara fisiopatología, se manejan los pacientes de forma empírica. Algunos estudios placebo-controlados han mostrado las mejoras en los parámetros seminales en pacientes que recibieron tratamiento comparado con un grupo que recibió placebo^{xiv xv xvi}. Además, la infertilidad idiopática ocurre en una población heterogénea con una variedad ancha de anormalidades de semen. La mayoría de los estudios no controla estas variables, y no hay ningún criterio uniforme de la selección de pacientes entre los varios estudios. El uso de la medicación varía en la dosis, elección del momento adecuado, y duración del estudio. Actualmente se exigen estudios placebo-controlado, aleatorizados, doble-ciego, para determinar la eficacia terapéutica de los tratamientos

médicos. Desgraciadamente, ninguna terapia médica ha demostrado la eficacia en un estudio bien-controlado^{xvii xviii xix}. Se informan casos aislados en series pequeñas de estudios que demuestran eficacia de algunos agentes, los cuales pueden ser eficaces en el subpoblaciones selectas de hombres con el trastorno reproductor idiopático.

A continuación se describen algunas terapias utilizadas como tratamiento no específico de infertilidad masculina.

Los Andrógenos

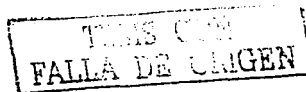
A pesar del hecho que la administración del andrógeno suprime la espermatogenesis en presencia de un eje intacto hipotálamo-hipófisis-gonadal, se han usado los andrógenos para tratar la infertilidad hidropática en base a los estudios no controlados^{xx xxi xxii xxiii}. Mesterolone, un sintético derivado de la testosterona, ha sido el andrógeno ampliamente usado para tratar la infertilidad masculina a dosis oral que va de 2 a 150 mg/día. A la fecha, existen nueve estudios aleatorizado, placebo-controlado, doble-ciego que se han realizado^{xxiv xxv xxvi xxvii xxviii xxix}. Ninguno de los ensayos ha mostrado un efecto significativo en las proporciones del embarazo. La Organización Mundial de la Salud estudió dosis de 75 y 100 mg de mesterolone diario comparado con un grupo placebo durante 6 meses^{xxx}. Las proporciones del embarazo eran 11% en el grupo placebo, 12% en los pacientes que recibieron 75 mg de mesterolone y 19% en los que recibieron una dosis de 150 mg de mesterolone. Las diferencias entre los grupos no eran estadísticamente significantes. Dos recientes meta-análisis no han mostrado un efecto significativo e los pacientes que utilizaron andrógenos con respecto a mejorar la tasa de embarazo^{xxxi}. No hay ninguna razón y ninguna evidencia clara, para justificar el uso andrógenos para la infertilidad masculina idiopática.

La terapia con testosterona

Los regímenes comunes incluyen 50 mg de propionato de testosterona una vez al día tres veces por semana o 200 mg de enanthato de testosterona por semana durante 12 a 20 semanas por inyección intramuscular, con seguimientos continuos de seminograma durante 6 meses^{xxxii}.

Varios estudios no controlados informaron éxito con esta terapia. Charn y Gordon^{xxxiii} trataron a 255 hombres con el oligospermia idiopático e informó una mejoría en 52% de la cuenta espermática y en un 25% mejoró la tasa de embarazo; sin embargo, en 4% de pacientes, la cuenta de espermatozoides permanecía baja y no devolvió a su nivel basal pretratamiento. Otros investigadores han confirmado el riesgo de azoospermia persistente después de la cesación de administración de la testosterona^{xxxiv}. En el único estudio placebo-controlado hasta la fecha, Wang et al^{xxxv} no mostró la mejora seminal en, y ningún embarazo comenzó por, los 15 pacientes estudiaron. Los datos no apoyan el uso de terapia de rebote de testosterona, sobre todo en la luz del potencial para sostuvo o la azoospermia permanente.

Gonadotropinas



Se ha usado gonadotropina corionica humano y hMG para tratar a pacientes con oligospermia idiopática desde 1960.

Varios estudios no controlados que usan el hCG han demostrado que los parámetros seminales mejoran en 22% a 69% de pacientes así como mejoras en las tasas de embarazo de 6% a 36%^{xxxvi xxxvii}.

SCS^{xxxviii} analizo 39 ensayos no controlados que usan el hCG/hMG e informó eficacia limitada, con una media proporción del embarazo de 8% a 14%. En contraste con estos estudios, en el único estudio disponible aleatorizado doble-ciego, placebo-controlado, estudiaron el tratamiento del hCG/hMG en hombres normogonadotropicos con oligoastenoteratospermia idiopático, los Knuth et al no demostraron efecto benéficos en los parámetros seminales o en la tasa embarazo^{xxxix}.

Un meta-análisis confirmó y mostró que la FSH no ofrece ninguna influencia significativa en la tasa de embarazo (la proporción de desigualdades, 1.45; 95% intervalo de confianza, 0.78–2.70)^{xl}. Debido a la eficacia incierta, y el costo alto de estas medicaciones, estas terapias no pueden recomendarse para los hombres sin una anomalía hormonal demostrable.

GnRH

GnRH es un medio de aumentar las gonadotropinas pituitarios endógenos en lugar de usar el hCG/hMG exógeno. Varios investigadores no han demostrado una mejora en los parámetros de seminales o la tasa embarazo usando la terapia de GnRH^{xlii xliii}. Wagner y Warsch^{xliii} sugirieron que los oligoastenoteratospermia vistos en los hombres infecundos con las elevaciones apacibles de FSH pueden ser causados por una anomalía en los pulsos GnRH y podrían mejorarse con la administración de pulsos de GnRH. En un estudio no controlado longitudinal, Bals-Pratsch et al^{xliv} trataron a 16 pacientes oligospermicos con niveles sericos elevados FSH con la administración hipodérmica de 5 µg de GnRH cada 90 a 120 minutos usando una bomba de infusión portátil, no encontrando ninguna mejora en los parámetros de semen. En otro estudio no controlado Aulitzky y colaboradores^{xlv} trató a 14 hombres con la infertilidad idiopática, FSH elevado. Ellos notaron la densidad de esperma mejorada en ocho pacientes y embarazo en las parejas de tres de ellos.

Dado el costo elevado, molestia, y falta de eficacia, la terapia de GnRH no se recomienda para el tratamiento de pacientes con la infertilidad idiopática.

Antiestrogenos

Antiestrogenos son la terapia médica normalmente usada para la infertilidad idiopática. Estas drogas ligan competitivamente a los receptores del estrógeno en el hipotálamo y la hipófisis. El efecto inhibitorio de estrógeno en estos órganos se bloquea eficazmente, mientras produciendo secreción aumentada de GnRH, FSH, y LH. El efecto mayor es el estímulo de células de Leydig para producir la testosterona y, a en grado menor, para facilitar la producción de esperma.

El Citrato de Clomifeno, normalmente es utilizada en los pacietes con infertilidad ideopatica a una dosis de 25-mg dosis oral diaria. Las dosis anormalmente utilizadas es de 12.5 a 400 mg/day; sin embargo, dosis de 200 mg/dia suprimen la espermatogenesis^{xlvi}. Deben supervisarse los niveles de gonadotropinas y testosterona sericas para debido a que los niveles superiores pueden tener una influencia negativa en la espermatogenesis. Además, porque un número pequeño de pacientes demuestra un declive en los parámetros de semen con la terapia antiestrogenica, los análisis de semen frecuentes son esenciales.

Los numerosos estudios no controlados han apoyado la eficacia de el citrato de clomifeno en el tratamiento de infertilidad masculina idiopática desde los estudios iniciales por el Jungck et al^{xlvii} y Mellinger y Thompson^{xlviii} en los años sesenta. Sin embargo nueve estudios bien-diseñados, aleatorizados, placebo-controlados de citrato del clomifeno, no han identificado alguna eficacia por encima del placebo^{xlix}. Un estudio multicentrico bien-diseñado incluyo a 190 parejas las cuales no mostraron ningún efecto de tratamiento del con citrato de clomiofeno (25 mg/day), con una 8% proporción del embarazo en el brazo del tratamiento comparado con una 12% proporción del embarazo en el brazo del placebo^l.

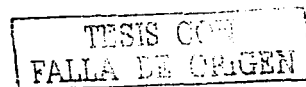
También se ha empleado el Tamoxifen en el tratamiento de infertilidad masculina. Las dosis van oralmente de 10 a 30 mg por día. Aunque los estudios no controlados iniciales informaron los resultados impresionantes, con las densidades de esperma crecientes y el embarazo tasa^{li}, los estudios bien controlados no apoyan la terapia del tamoxifen para la infertilidad masculina idiopática^{lii}.

El O'Donovan realizó un meta-análisis de terapia del antiestrogenos (el citrato clomifeno y tamoxifen) usando diez ensayos placebo-controlados aleatorizados. El embarazo era el único resultado medido. La terapia parecía ser eficaz en las proporciones del embarazo crecientes con una proporción de desigualdades de 2.47 (95% intervalo de confianza, 1.53-3.97); sin embargo, el efecto benéfico no era significativo.

Los Antiestrogenos son los medicamentos orales relativamente más baratos y seguros; sin embargo, su eficacia permanece en la duda, y la controversia existe con respecto a su uso en la infertilidad masculina idiopática.

Bromocriptina

Bromocriptina se ha usado con éxito en el tratamiento de pacientes con el hiperprolactinemia. Basado en la asunción de que prolactina pueden tener un papel directo en la espermatogenesis, se ha usado como la terapia empírica en los pacientes con infertilidad idiopática. Aunque los estudios iniciales parecían indicar algún beneficio^{liv}, tres estudios aleatorizados, controlado y doble-ciego no mostraron ningún efecto de la bromocriptina en los parámetros seminales o en la tasa de embarazo por encima del placebo^{lv}. O'Donovan y col^{lvii} realizaron una meta-análisis en donde concluyeron que el uso de bromocriptin en la infertilidad masculina idiomatica carece de utilidad.



Pentoxifilina

Pentoxifilina es un inhibidor del fosfodiesterasa y se ha usado para tratar la claudicación en los pacientes con enfermedad vascular periférica. El uso inicial de pentoxifilina en la infertilidad masculina era basado en la posibilidad de mejorar la micro circulación testicular.

Los estudios no controlados iniciales de pentoxifilina a una dosis de 1200 mg/día sugirieron su uso^{lviii}. Marrama y col^{lix} encontraron una mejoría en la cuenta espermática en más de la mitad de los pacientes, motilidad mejorada en 41%, y una proporción del embarazo de 17%. En el contraste, en un estudio controlado, realizado por Wang y col^{lx} no encontraron ningún efecto de la pentoxifilina en la densidad de espermatozoides, la motilidad, o el embarazo comparados con el efecto del placebo.

Los tratamientos misceláneos

Se han usado otras terapias médicas en el tratamiento de pacientes con infertilidad masculina idiopática. La mayoría de estas terapias no se ha probado en los estudios aleatorizados, placebo-controlados.

La tiroxina, arginina, los esteroides, los antibióticos, zinc, la medicina herbolaria, y las vitaminas A, C, y E tienen poco o ningún beneficio en la terapia de estos pacientes. Se han usado los inhibidores de síntesis de prostaglandinas en el tratamiento de la infertilidad masculina idiopática. Un estudio no aleatorizado pero controlado de indometacina demostraron la mejoría en los parámetros seminales y en la tasa de embarazo^{lxi}.

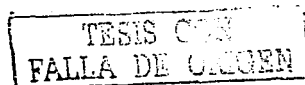
Las perspectivas futuras

Una variedad de medicamentos se han usado en un esfuerzo por mejorar la infertilidad masculina. El éxito se ha limitado por una falta de factor etiológico en muchos casos de infertilidad masculina. Durante la última década, los adelantos significativos han tenido lugar en el conocimiento genético de la espermatogénesis.

En Resumen

Las terapias eficaces están disponibles para el tratamiento de pacientes con infertilidad de etiología específica. La mayoría de los desequilibrios hormonales puede identificarse y tratarse prontamente y con éxito. El tratamiento de hombres con infertilidad idiopática inexplicada permanece difícil. La disponibilidad de una multitud de agentes que van de las hormonas a los suplementos nutritivos da énfasis en el hecho de que ningún tratamiento es consistentemente eficaz. No hay forma de predecir qué pacientes responderán a un tratamiento específico. La infertilidad idiopática puede ser el resultado de los defectos discretos múltiples en la generación de espermatozoides y maduración que son todavía no identificados. Un entendimiento adecuado de estos defectos mejorará las opciones del tratamiento para esta población de pacientes.

Las técnicas de reproducción asistida siguen siendo una opción para los pacientes con la infertilidad masculina idiopática; sin embargo, es un procedimiento caro. Las gestaciones



múltiples y otras complicaciones son frecuentes. La dirección inicial en el tratamiento de estos pacientes deberá dirigirse a mejorar la calidad de semen para facilitar la concepción natural. Deben corregirse las anomalías específicas. Si la terapia farmacológica empírica se usara, el tratamiento debe durar 3 a 6 meses por lo menos para incorporar un ciclo de espermatogénesis de 74 días.

Cuando la terapia empírica se elige, pueden usarse los antiestrogénicos y estos pueden ser eficaces en un subconjunto de pacientes. O también se puede usar el citrato del clomifeno, 25 mg por día. La dosis puede aumentarse a 50 o 75 mg para elevar los niveles de la testosterona al rango normal. Falta de una mejora significativa en los parámetros de semen o de un embarazo después de un período de tratamiento de 3 a 6 meses, es una indicación para sugerir al paciente las técnicas de reproducción asistida.

IV. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La infertilidad de pareja constituye un problema frecuente de salud, en la mayoría de los casos se debe a múltiples causas, siendo el factor masculino uno de los mas frecuentes representado hasta el 40% de los casos.

Una de las causas más importantes en las alteraciones en los parámetros seminales lo constituyen las infecciones genitales y es bien conocida su posible asociación causal.

Esto parece ser el resultado del incremento en factores de riesgo específicos que ocurre como consecuencia de la actividad sexual y periodos prolongados de exposición a la infección.

Parece existir un deterioro en los parámetros seminales, sobre todo en aquellos pacientes con infecciones recurrentes o refractarias a tratamientos.

Algunas de estas anomalías pueden ser causa o efecto de alteraciones específicas en la espermatogénesis, sin embargo su asociación no ha sido evaluada en el servicio de reproducción humana.

Constituye la infección seminal un riesgo para presentar alteración en los parámetros seminales expresada como alteración en la concentración y movilidad. Esta es una asociación que no ha sido esclarecida en los pacientes atendidos en nuestro servicio.

V. JUSTIFICACION

No se ha estudiado la frecuencia de infección seminal, alteración de la cuenta y movilidad espermática, así como el tipo de asociación.

No se dispone de información que permita identificar los efectos específicos en las cuentas espermáticas en los casos de pacientes con infecciones seminales agudas o crónicas. Por lo que su identificación en un estudio transversal es indispensable, para el adecuado planteamiento de hipótesis y futuras líneas de investigación

No se conocen las diferencias expresadas en razones de prevalencias en nuestra población derechohabiente, en el servicio de reproducción humana.

No se dispone de información integrada sobre los datos sociodemográficos de los pacientes con factor masculino alterado.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

VI. HIPOTESIS

Hipótesis

La infección seminal constituye un factor de riesgo en el desarrollo de alteraciones en la cuenta y movilidad espermática.

Hipótesis alterna

La infección seminal No constituye un factor de riesgo el desarrollo de alteraciones en la cuenta y movilidad espermática.

VII. OBJETIVOS

A) Generales

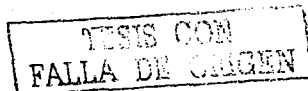
Investigar la posible asociación entre la infección seminal y las alteraciones espermáticas.

Determinar la Prevalencia de la infección seminal en los pacientes que acuden a consulta en el servicio de reproducción humana del CMN 20 Noviembre.

Determinar la Prevalencia de alteración espermática en pacientes con y sin infección seminal.

B) Específicos

1. Determinar los promedios de edad y desviación estándar de las pacientes.
2. Conocer el tiempo de evolución de infertilidad de dicha población.
3. Medir e Investigar el tipo de asociación entre la infección seminal y las alteraciones espermáticas expresadas en términos concentración y número, mediante razones de Prevalencia.
4. Registrar las frecuencia de las distintas alteraciones espermática.



VIII. MATERIAL, METODOS Y PROCEDIMIENTO

Tipo de estudio: Transversal descriptivo.

Visión arquitectónica:

1. Propósito general de estudio: Descriptivo
2. Tipo de agente: Sin agente de investigación.
3. Asignación del agente: Sin agente
4. Dirección temporal: Transversal
5. Componentes de Grupo: Homodémico.

Límite de espacio

Se estudiaron pacientes de la consulta de reproducción humana del Centro Médico Nacional "20 de Noviembre" del ISSSTE, en total 101, durante el segundo cuatrimestre del año 2003 (Mayo – Agosto), que reunieron los criterios para ingresar al estudio

Diseño del estudio

a.- Grupo de hombres con infertilidad:

1. **Criterios de inclusión:**
 - a. Paciente Masculino con Infertilidad de pareja de 1 año de evolución.
 - b. Sin uso de método de planificación familiar.
 - c. Se les haya realizado: Espermatobioscopia directa y Espermocultivo al ingreso al estudio.
 - d. Con expediente clínico completo.
2. **Criterios de exclusión:**
 - a. Paciente con varicocele, antecedente de exposición a gonadotóxicos, alcoholismo, tabaquismo.
 - b. Paciente con expediente clínico incompleto.
3. **Criterios de eliminación:** Por el tipo de estudio se consideró que no había criterios de eliminación.

Tamaño de la muestra

Por su flexibilidad se llevo a cabo un enfoque cualitativo del tamaño muestral, captada en forma aleatoria. Se determino la inclusión de los pacientes que acudieron a consulta externa al servicio de reproducción humana durante el segundo Cuatrimestre del presente año (Mayo – Agosto).

Operacionalización de Variables

Infertilidad. Incapacidad de lograr embarazo durante un periodo de 12 meses, con vida sexual activa y regular, sin método de planificación familiar.

Categoría: Cualitativa

Escala: Nominal dicotómica

Unidad de Medición: Infértil – Fértil

1. Variable independiente:

a. Infección seminal:

- i. Categoría:** Cualitativa
- ii. Escala:** Nominal dicotómica
- iii. Unidad de medición:** (Presente o Ausente)

2. Variable dependiente:

a. Concentración de Espermatozoides/ml:

- i. Categoría:** Cualitativa
- ii. Escala:** Ordinal
- iii. Unidad de medición:**
 - 1. Normal:** concentración de espermatozoides de 20 millones o más por ml.
 - 2. Oligozoospermia:** concentración de espermatozoides menor al valor de referencia.
 - 3. Azoospermia:** ausencia de espermatozoides en el eyaculado.

b. Movilidad Espermática:

- i. Categoría:** Cualitativa
- ii. Escala:** Ordinal
- iii. Unidad de medición:**
 - 1. A:** motilidad progresiva rápida

2. **B:** motilidad progresiva lenta
 3. **C:** motilidad no progresiva
 4. **D:** inmóviles
- iv. Para fines de análisis se utilizo para esta variable otra escala nominal dicotómica con unidades de medición: normal, anormal.

Descripción del estudio

A los pacientes que ingresan a el servicio de reproducción humana se les realiza historia clínica, que incluye:

- Ficha de identificación.
- Antecedentes familiares:
- Antecedentes no patológicos: escolaridad, actividad física, exposición a agentes gonadotóxicos, toxicomanías.
- Exploración física: peso, talla, exploración genital,
- Se solicitan Espermatobiosocopia ditrecta y espermocultivo.

Laboratorio

Espermocultivo:

- La muestra será obtenida por masturbación, en un medio lo menos hostil posible, la cual se depositará en un frasco estéril de boca ancha.
- se utiliza para el espermocultivo la misma muestra que la espermatobiosocopia directa.
- Se utilizan medios de cultivo de AGAR, MAC CONKEY, AGAR SANGRE Y AGAR CHOCOLATE.
- Se estria la muestra, por técnica de estria cruzada en el medio de cultivo de y AGAR SANGRE y MAC CONKEY, se dejan incubando a 37°C por un tiempo de 24 horas.
- El AGAR CHOCOLATE se coloca en una jarra de anaerobiosis con una vela encendida, se tapa y se incuba a 37°C por 48 horas.
- Se realizan las lecturas de las placas.
- En caso de encontrar microorganismos positivos se procede a realizar identificación de los mismos para dar un reporte específico
- Y proceder a la realización de el antibiograma.

Espermatobioscopia:

- Se recoge la muestra de semen idealmente posterior a las 48 horas y no más de 7 días de abstinencia sexual, etiquetando de forma clara la muestra.
- La muestra se recoge en un recipiente de boca ancha el cual deberá estar a una temperatura entre 20 y 40°C para evitar una reducción en la motilidad de los espermatozoides.
- Examen microscópico inicial:
- Licuefacción, aspecto, volumen, viscosidad, pH.
- Durante el exámen microscopico inicial de la muestra se realiza una estimación de la concentración, la motilidad, la aglutinación de los espermatozoides y de la presencia de elementos celulares distintos de los espermatozoides.
- Se analiza la concentración espermática, con el campo microscópico o con la cámara de conteo, explorando el portaobjetos y estimando el número de espermatozoides por campo, equivalente a 1 nL se obtiene la concentración aproximada de espermatozoides de 1000000/ml
- Graduación de la motilidad: se evalúan por lo menos 5 campos microscópicos de forma sistemática para clasificar 200 espermatozoides, la motilidad de cada espermatozoide es clasificada como "a", "b", "c", "d". de acuerdo a la progresión de la muestra.

IX. ANALISIS ESTADISTICO

- Debido a perfil del estudio se utilizo estadística descriptiva.
- Separa las variables Cualitativas:
 - Se calcularon Proporciones de Exposición (frecuencia en 1 punto).
 - Como medida de asociación se calcularon Razones de Prevalencia.
 - Representación en tablas de contingencia.
- Calcularon medidas de tendencia central y de dispersión para las variables cuantitativas.

X. RESULTADOS

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Se estudio una población de 101 pacientes los cuales a su ingreso contaban con espermotobioscopia directa y espermocultivo.

Las variables cuantitativas, edad del paciente y tiempo de evolución de la infertilidad fueron evaluadas y se obtuvo por cada grupo el promedio y la desviación estándar.

1.- No se observaron diferencias significativas en el grupo de edad en la población de pacientes que presentaron infección positiva con respecto a el grupo de edad de los pacientes sin infección.

Lo mismo sucedió con el tiempo de evolución de pacientes que presentaron infección positiva, como en el grupo de pacientes sin infección.

2.- En el grupo de edad, los pacientes que presentaron alteraciones en la concentración no hubo diferencias estadísticamente significativa de la edad con respecto a el grupo de pacientes que presentaron alteraciones en la movilidad espermática, así como no se observaron diferencias estadísticamente significativas con respecto a el tiempo de evolución.

Estos resultados se muestran en la tabla 1

| Población total | Edad | Tiempo |
|------------------------------|-------------|---------------|
| Infectados | 35+- 4.4 | 4+-2.2 |
| No infectados | 34+-4.2 | 4+-2.3 |
| Concentración anormal | 35+-4 | 4+-2 |
| Movilidad anormal | 34+-2 | 4+-1.09 |
| | | |

Tabla I. La comparación de los hallazgos entre ambos grupos no revelan diferencias significativas.

| | | | |
|--|----------|-----------|--|
| | C | NC | |
|--|----------|-----------|--|

| | | | |
|-----------|-----------|-----------|-----------|
| E | a | b | n1 |
| NE | c | d | n0 |
| | m1 | m0 | |

E: Expuestos

NE: No Expuestos.

C: Casos.

NC: No Casos.

n1: a/a+b

n0: c/c+d

TABLA 2

| | An1 | N1 | |
|----------------------|---------------|----------------|-----------|
| INFECCION (+) | 5 a | 63 b | n1 |
| INFECCION (-) | 3 c | 30 d | n0 |
| | | | |

Medidas de frecuencia:

La prevalencia acumulada en las alteraciones sobre concentración fue de 0.07.

La prevalencia de las alteraciones en la concentración de espermatozoides en pacientes expuestos fue de 0.073.

La prevalencia de alteraciones en la concentración espermática en el grupo de pacientes no expuestos fue de 0.90

Medidas de asociación

Y la razón de prevalencias fue de 0.81

Tabla 3

| | AnI | NI | |
|--------------------------|----------------|----------------|-----------|
| INFECCION (+) | 29 a | 39 b | n1 |
| INFECCION (-) | 16 c | 17 d | n0 |
| | | | |

Medidas de frecuencia

La prevalencia acumulada para las alteraciones en la movilidad espermática fue de 0.44

La prevalencia de las alteraciones en la movilidad de espermatozoides en pacientes expuestos fue de 0.42.

La prevalencia de alteraciones en la movilidad espermática en el grupo de pacientes no expuestos fue de 0.48

Medidas de asociación

La razón de prevalencia fue de 0.87

Interpretación de razón de prevalencia

>1= Exceso de riesgo

=1= No asociación

<1= protección

XI. CONCLUSIONES Y DISCUSION

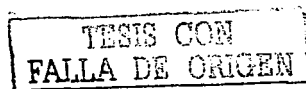


1. No se encontraron diferencias significativas en cuanto la edad de los pacientes según los diferentes grupos analizados.
2. no se encontraron diferencia en los grupos en los que se refiere al tiempo de evolución de infertilidad, por lo que los grupos son confiables.
Debido a que la muestra se selecciono en forma aleatoria, en un intento de brindar homogeneidad, el no encontrar diferencias en cuanto a las medias calculadas para estas variables cuantitativas, constituye un punto base para las conclusiones. Evita errores en la interpretación, al inferir que las diferencias en los grupos no pueden ser adjudicadas a estos mismos atributos (edad, tiempo de evolución de infertilidad).
3. se encontró como es de esperar para un centro de atención médica de tercer nivel, una alta prevalencia de infección seminal, que desde luego es mayor a la reportada no solo en la población objetivo, esto es hombres en edad reproductiva, sino que también fue mayor a la que pudiera reportarse en trabajos de investigación en el que estamos acostumbrados a observar prevalencias de casi el 50%. Lo que habla de que en esta muestra probablemente estan incluidas casos con infecciones crónicas o refractarias a tratamientos convencionales. Esto hubiera sido benéfico en términos de causalidad expresadas como gradiente dosis. Respuesta en el caso de existir una asociación entre la infección seminal y las alteraciones en la EBD.
4. no obstante no solo, no se encontró asociación entre las alteraciones en la concentración espermática, lo que hubiera correspondido a una Razón de Prevalencia con igualdad a 1 (RP). Si no que esta fue de 0.81, lo que expresa en términos estrictos un factor de protección de la infección para la presencia de alteraciones en la concentración. Para fines prácticos esta puede ser considerada como de No Asociación.
5. la prevalencia de alteraciones en la concentración espermática fue baja (7%) en relación a lo que podría ser esperado.
6. la prevalencia de alteraciones en la movilidad fue alta (44%).
7. la prevalencia para alteraciones en la EBD expresada por la intersección de alteraciones en lamovilidad y en la concentración fueron del 46%.

8. no existe asociación entre la infección seminal y las alteraciones en la movilidad espermática para fines prácticos, con una razón de prevalencia de 0.87 y también podría constituir un factor de protección.

La ventaja de los estudios encuesta, transversales analíticos o Cross Section es que pueden ser utilizados en el estudio de eventos o enfermedades frecuentes, como lo es en el caso de la infección seminal y las alteraciones en la EBD, como en el caso de nuestra muestra. Permiten la elaboración de hipótesis como: ¡No existe asociación entre la infección seminal y las alteraciones en la EBD!. Lo cual puede ser estudiado de diferentes formas, un estudio experimental no sería ético, un estudio de cohortes plantearía también el dilema ético de no dar tratamiento a un proceso infeccioso demostrado por cultivo y esperar el seguimiento para ver si ocasiona o no alteraciones en la EBD. Además podría tratarse de periodos de latencia prolongados entre la exposición y el evento sin mencionar sus costos y consumo de tiempo. El enfoque en un estudio de casos y controles no brindaría mucho mayor certeza en cuanto a la asociación temporal correcta, aunque desde luego permitiría el estudio de las múltiples causas asociadas a las alteraciones en la EBD. Aunque queda sometida a sesgos de medición. El presente estudio brinda evidencia sobre medidas de **frecuencia** expresadas como riesgo o prevalencia y de **asociación** expresadas como Razón de prevalencia en la muestra. Antes de que sus resultados puedan ser transpolados a la población en término de validez externa, es necesario con futuras investigaciones ya sea de casos y controles o transversal analítico, con grupos de comparación adecuados, control de variables extrañas, muestra aleatoria y probabilística, y un adecuado control de las fuentes de error, que permitan dar validez interna.

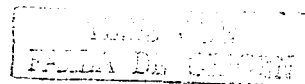
Bibliografía



- ⁱ Greenberg S, Lipshultz L, Wein A. Experience with 425 subfertile male patients. *J Urol* 1978;119:501.
- ⁱⁱ Hoffman AR, Crowley Jr. WF. Induction of puberty in men by long-term pulsatile administration of low-dose gonadotropin releasing hormone. *N Engl J Med* 1982;307:1237.
- ⁱⁱⁱ C Hoffman AR, Crowley Jr. WF. Induction of puberty in men by long-term pulsatile administration of low-dose gonadotropin releasing hormone. *N Engl J Med* 1982;307:1237.
- ^{iv} Finkel DM, Phillips JL, Snyder PJ. Stimulation of spermatogenesis by gonadotropins in men with hypogonadotropic hypogonadism. *N Engl J Med* 1985;313:651.
- ^v Sherins R. Evaluation and management of men with hypogonadotropic hypogonadism. Philadelphia: BC Decker; 1984.
- ^{vi} Al Ansari AA, Khalil TH, Kelani Y, et al. Isolated follicle-stimulating hormone deficiency in men: successful long-term gonadotropin therapy. *Fertil Steril* 1984;42:618.
- ^{vii} Dubin L, Amelar R. Etiologic factors in 1294 consecutive cases of male infertility. *Fertil Steril* 1971;22:489.
- ^{viii} Arulldhes M, Valivullah H, Govindarajulu P. Specific effect of the thyroid on testicular enzymes involved in carbohydrate metabolism. I. Hypothyroidism. *Int J Androl* 1982;5:196.
- ^{ix} Del-Rio AG, Blanco AM, Pignataro O, et al. High-affinity binding of T3 to epididymis nuclei. *Arch Androl* 2000;44:187.
- ^x Trummer H, Ramschak-Schwarzer S, Haas J, et al. **Thyroid hormones and thyroid antibodies in infertile males.** *Fertil Steril* 2001;76:254.
- ^{xi} Molitch ME. Advances in pituitary tumor therapy: medical treatment of prolactinomas. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1999;28:143.
- ^{xii} Mancini A, Guitelman A, Levalle O, et al. Bromocriptine in the management of infertile men after surgery of prolactin secreting adenoma. *J Androl* 1984;5:294.
- ^{xiii} Verhelst J. Cabergoline in the treatment of hyperprolactinemia: a study in 455 patients. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:2518.
- ^{xiv} Gerris J, Comhaire F, Hellemsans P, et al. Placebo-controlled trial of high-dose mesterolone treatment of idiopathic male infertility. *Fertil Steril* 1991;55:603.
- ^{xv} Knuth U, Honigl W, Bals-Pratsch M, et al. Treatment of severe oligospermia with human chorionic gonadotropin/human menopausal gonadotropin: a placebo-controlled, double-blind trial. *J Clin Endocrinol Metab* 1987;65:1081.
- ^{xvi} Sokol RZ, Steiner BS, Bustillo M, et al. A controlled comparison of the efficacy of clomiphene citrate in male infertility. *Fertil Steril* 1988;49:685.
- ^{xvii} Howards SS. Treatment of male infertility. *N Engl J Med* 1995;332:312.
- ^{xviii} Kamischke A, Nieschlag E. Analysis of medical treatment of male infertility. *Hum Reprod* 1999;14(Suppl 1):1.
- ^{xix} O'Donovan P, Vandekerckhove P, Lilford R, et al. Treatment of male infertility: is it effective? Review and meta-analysis of published randomized controlled trials. *Hum Reprod* 1993;8:1209.
- ^{xx} Jackaman F, Ansell I, Ghanadian R, et al. The hormonal response to a synthetic androgen (mesterolone) in oligospermia. *Clin Endocrinol* 1977;6:339.

- ^{xxi} Nikannen V. The effects of mesterolone on the male accessory sex organs, on spermogram, plasma testosterone, and FSH. *Andrologia* 1977;10:299.
- ^{xxii} Schellen T, Beck J. The influence of high doses of mesterolone on the spermogram. *Fertil Steril* 1972;23:712.
- ^{xxiii} Szollosi J, Falkay G, Sas M. Mesterolone treatment of patients with pathospermia. *Int Urol Nephrol* 1978;10:251.
- ^{xxiv} Aafjes J, VanDer Vijver J, Brugman F. Double blind cross-over treatment with mesterolone and placebo of subfertile men: value of testicular biopsy. *Andrologia* 1983;15:531.
- ^{xxv} Comhaire F. Treatment of idiopathic testicular failure with high-dose testosterone undecanoate: a double-blind pilot study. *Fertil Steril* 1990;54:689.
- ^{xxvi} Comhaire F, Schoonjans F, Abdelmassih R, et al. Does treatment with testosterone undecanoate improve the in-vitro fertilizing capacity of spermatozoa in patients with idiopathic testicular failure. *Hum Reprod* 1995;10:2600.
- ^{xxvii} Gregoriou O, Papadias C, Gargaropoulos A, et al. Treatment of idiopathic infertility with testosterone undecanoate: a double-blind study. *Clin Exp Obstet Gynecol* 1993;20:9.
- ^{xxviii} Mauss J. Ergebnisse der Behandlung von Fertilitätsstörungen des Mannes mit Mesterolone oder einem Placebo. *Arzneimittelforschung* 1974;24:1338.
- ^{xxix} Scottish Infertility Group (SIG). Randomized trial of mesterolone versus vitamin C for male infertility. *Br J Urol* 1984;56:740.
- ^{xxx} World Health Organization Task Force on the Diagnosis and Treatment of Infertility. Mesterolone and idiopathic male infertility: a double-blind study. *Int J Androl* 1989;12:254.
- ^{xxxi} Kamischke A, Nieschlag E. Analysis of medical treatment of male infertility. *Hum Reprod* 1999;14(Suppl 1):1.
- ^{xxxii} Sigman M, Vance ML. Medical treatment of idiopathic infertility. *Urol Clin North Am* 1977;14:459.
- ^{xxxiii} Charny CW, Gordon JA. Testosterone rebound therapy: a neglected modality. *Fertil Steril* 1978;29:64.
- ^{xxxiv} Amelar R, Dubin L. The management of idiopathic male infertility. *J Reprod Med* 1977;18:191.
- ^{xxxv} Wang C, Chan C, Wong K, et al. Comparison of the effectiveness of placebo, clomiphene citrate, mesterolone, pentoxifylline, and testosterone rebound therapy for the treatment of idiopathic oligospermia. *Fertil Steril* 1983;40:358.
- ^{xxxvi} Chehval MJ, Mehan DJ. Chorionic gonadotropins in the treatment of the subfertile male. *Fertil Steril* 1979;31:666.
- ^{xxxvii} Homonnai ZT, Peled M, Paz GF. Changes in semen quality and fertility in response to endocrine treatment of subfertile men. *Gynecol Obstet Invest* 1978;9:244.
- ^{xxxviii} Schill W. Medical treatment of male infertility. In: Inslerv, LunenfeldB, editors. *Infertility: male and female* Edinburgh: Churchill Livingstone; 1986. p. 533.
- ^{xxxix} Knuth U, Honigl W, Bals-Pratsch M, et al. Treatment of severe oligospermia with human chorionic gonadotropin/human menopausal gonadotropin: a placebo-controlled, double-blind trial. *J Clin Endocrinol Metab* 1987;65:1081.
- ^{xl} Kamischke A, Nieschlag E. Analysis of medical treatment of male infertility. *Hum Reprod* 1999;14(Suppl 1):1.

- ^{xlii} Aparicio N, Schwarzstein L, Turner E, et al. Treatment of idiopathic normogonadotropic oligoasthenospermia with synthetic luteinizing hormone-releasing hormone. *Fertil Steril* 1976;27:549.
- ^{xliii} Badenoch DF, Waxman J, Boorman L, et al. Administration of a gonadotropin releasing hormone analogue in oligospermic infertile males. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1988;117:265.
- ^{xliiii} Wagner ROF, Warsch F. Pulsatile LHRH therapy of 'slow pulsing oligospermia': indirect evidence for a hypothalamic origin of the disorder. *Acta Endocrinol* 1984;105(Suppl 264):142.
- ^{xliv} Bals-Pratsch M, Knuth U, Honigl W, et al. Pulsatile GnRH-therapy in oligozoospermic men does not improve seminal parameters despite decreased FSH levels. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1989;30:549.
- ^{xlv} Aulitzky W, Frick J, Hadziselimovic F. Pulsatile LHRH therapy in patients with oligozoospermia and disturbed LH pulsatility. *Int J Androl* 1989;12:265.
- ^{xlvi} Heller CG, Rowley MJ, Heller GV. Clomiphene citrate: a correlation of its effects on sperm concentration and morphology, total gonadotropins, ICSH, estrogen and testosterone excretion and testicular cytology in normal men. *J Clin Endocrinol* 1969;29:638.
- ^{xlvii} Jungck E, Roy S, Greenblatt R, et al. Effect of clomiphene citrate on spermatogenesis in the human: a preliminary report. *Fertil Steril* 1964;15:40.
- ^{xlviii} Mellinger R, Thompson R. Effect of clomiphene citrate in male infertility. *Fertil Steril* 1966;17:94.
- ^{xlix} Foss G, Tindall V, Birkett J. The treatment of subfertile men with clomiphene citrate. *J Reprod Fertil* 1973;32:16
- ⁱ Scottish Infertility Group (SIG). The effect of clomiphene citrate and vitamin C for male infertility. *Br J Urol* 1982;54:780.
- ⁱⁱ World Health Organization. A double-blind trial of clomiphene citrate for the treatment of idiopathic male infertility. *Int J Androl* 1992;15:299.
- ⁱⁱⁱ Buvat J, Ardaens K, Lemaire A, et al. Increased sperm counts in 25 cases of idiopathic normogonadotropic oligospermia following treatment with tamoxifen. *Fertil Steril* 1983;39:700.
- ⁱⁱⁱⁱ Ainmelk Y, Belisle S, Carmel M, et al. Tamoxifen citrate therapy in male infertility. *Fertil Steril* 1987;48:113.
- ^{lv} Saidi K, Wenn R, Sharif F. Bromocriptine for male infertility. *Lancet* 1977;1:250.
- ^{lv} Ainmelk Y, Belisle S, Kandlaft N, et al. Bromocriptine therapy in oligozoospermic men. *Arch Androl* 1982;8:135.
- ^{lvi} Glatthaar C, Donald R, Smith R, et al. Pituitary function in normoprolactinemic infertile men receiving bromocriptine. *Clin Endocrinol* 1980;13:455.
- ^{lvii} O'Donovan P, Vandekerckhove P, Lilford R, et al. Treatment of male infertility: is it effective? Review and meta-analysis of published randomized controlled trials. *Hum Reprod* 1993;8:1209.
- ^{lviii} Aparicio N, Schwarzstein L, Turner E, et al. Pentoxifylline (BL 191) by oral administration in the treatment of asthenozoospermia. *Andrologia* 1980;12:228.
- ^{lix} Marrama P, Baraghini G, Carani C, et al. Further studies on the effects of pentoxifylline on sperm count and sperm motility in patients with idiopathic oligoasthenozoospermia. *Andrologia* 1985;17:612.



^{lviii} Aparicio N, Schwarzstein L, Turner E, et al. Pentoxifylline (BL 191) by oral administration in the treatment of asthenozoospermia. *Andrologia* 1980;12:228.

^{lix} Marrama P, Baraghini G, Carani C, et al. Further studies on the effects of pentoxifylline on sperm count and sperm motility in patients with idiopathic oligoasthenozoospermia. *Andrologia* 1985;17:612.

^{lx} Wang C, Chan C, Wong K, et al. Comparison of the effectiveness of placebo, clomiphene citrate, mesterolone, pentoxifylline, and testosterone rebound therapy for the treatment of idiopathic oligospermia. *Fertil Steril* 1983;40:358.

^{lxi} Barkay J, Harpaz-Kerpel S, Ben-Ezra S, et al. The prostaglandin inhibitor effect of anti-inflammatory drugs in the therapy of male infertility. *Fertil Steril* 1984;42:406.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Dedicatorias:

En mi vida académica ha habido mucha gente importante, maestros, compañeros, amigos, pacientes a los cuales yo agradezco todas sus enseñanzas, su paciencia y dedicación, sin embargo nombrar a cada uno de ellos sería imposible e injusto porque podría olvidar a alguno de ellos.

Pero a todos aquellos que me ayudaron en estos pasos hacia la realización de un sueño el de ser médico, posteriormente especialista en Ginecología y Obstetricia y ahora en Biología de la Reproducción a todos ellos Gracias.

A ti Mamita de todo mi corazón, que has sido el pilar de nuestra familia, a ti que con tu apoyo incondicional y tus cuidados no habría logrado cumplir esta meta en mi vida. A ti mamá linda te dedico todo mi trabajo y dedicación.

A ti Papá que con tus ejemplos en la vida, tu gran esfuerzo, tus siempre atinadas frases de superación y todo tu apoyo tampoco habría logrado este sueño, que considero un triunfo familiar.

A todas mis hermanas que también han sufrido un poco de las consecuencias de mi ausencia en casa, a todos ustedes gracias por su apoyo. A ti Julián que me ayudaste en este último impulso y por haber sido siempre mi amigo y consejero Gracias.

Al pequeño más hermoso de este planeta que es mi adorado hijo a Ti Marcos con todo mi amor, y agradecimiento que con tus hermosos 8 añitos has vivido cada una de estas etapas en mi vida, e increíblemente has entendido este camino hacia el éxito de nuestras vidas juntos. Te amo cielo mío.

A ese Angelito que Dios me envió en la etapa en que más lo necesitaba, para ayudarme con su amistad, consejos, enseñanzas, y protección. A ti Angelito de mi corazón por que sin ti definitivamente no habría continuado por esta meta y tú sabes por que. A Ti angelito mío Gracias por haber aparecido en mi vida y haberme mostrado infinidad de caminos y opciones y por el valor que le diste a la misma. Y sobre todo por ese gran ejemplo de superación en todos los ámbitos. GRACIAS Te quiero mucho.

