

CARACTERÍSTICAS METODOLÓGICAS DE LOS ESTUDIOS DE INFERTILIDAD. PARÁMETROS DE ÉXITO TERAPEÚTICO. ¿CUÁNDO CONSIDERAR QUE HA HABIDO UN CAMBIO EN LA CALIDAD SEMINAL DE UN VARÓN?

Juan I. Martínez-Salamanca, Carlos Hernández, José Jara, Ramiro Cabello e Ignacio Moncada.

Servicio de Urología y Unidad de Andrología. Hospital General Universitario "Gregorio Marañón". Madrid. España.

Resumen.- *OBJETIVO:* La cirugía del varicocele se ha indicado largamente con la intención de mejorar los parámetros seminales en pacientes con subfertilidad o infertilidad masculina. Sin embargo, los criterios de éxito terapéutico en los que se ha basado la utilidad de esta intervención nunca han sido claros. Nuestro objetivo ha sido analizar los criterios existentes de éxito terapéutico tras la cirugía del varicocele, ahondar sobre la posible influencia del varicocele en la calidad seminal, su impacto en la fertilidad, así como las posibles ventajas o no de su tratamiento.

MÉTODO: Para ello hemos realizado una revisión de un nutrido grupo de artículos originales, revisiones sistemáticas y metaanálisis sobre el tema, a través de

Medline. Nos centramos principalmente en artículos randomizados, controlados con placebo y prospectivos cuyo objetivo fuera evaluar la mejoría en la calidad seminal y/o tasa de embarazo en parejas sub/infértiles tras tratamiento del varicocele.

RESULTADOS/CONCLUSIONES: Existe gran heterogeneidad en los estudios, tanto en su método como en la posible interpretación de los resultados. Aunque parece que el tratamiento del varicocele puede mejorar algunos parámetros de la calidad seminal, dicha reparación no parece representar un tratamiento efectivo sobre la subfertilidad masculina.

Palabras clave: Varicocele. Infertilidad. Subfertilidad. Semen.

Summary.- *OBJECTIVES:* Surgery has been largely indicated for varicocele with the aim of improving semen parameters in male patients with subfertility or infertility. However, the criteria for therapeutic success in which its usefulness has been based on have never been clear. Our objective was to analyze current criteria for therapeutic success after surgical treatment of varicocele, studying in depth the possible influence of varicocele on semen quality, its impact on fertility, and possible advantages of treatment.

METHODS: We reviewed a group of original articles, systematic reviews, and metanalysis on the issue after MEDLINE search. We mainly focus on randomized placebo-controlled prospective studies the aim of which

Correspondencia

Juan I. Martínez-Salamanca
Servicio de Urología
H. Gral. Universitario Gregorio Marañón
Doctor Esquerdo, 46
28007 Madrid. (España).

was to evaluate the improvement in semen quality and/or pregnancy rates in subfertile/infertile couples after treatment of varicocele.

CONCLUSIONS: There is great study heterogeneity, both in methods and possible interpretation of results. Although it seems treatment of varicocele may improve some semen quality parameters, it does not seem to represent an effective treatment for male subfertility.

Keywords: *Varicocele. Infertility. Subfertility. Semen.*

INTRODUCCIÓN

Durante años, el término varicocele se ha propugnado como la causa más común de infertilidad masculina, siendo objeto de debate y controversia en la literatura científica.

La asociación del varicocele con alteraciones testiculares se conoce desde hace más de 2000 años. En el siglo primero, el famoso médico griego Celsus ya decía en su *De Medicina*: "Las venas que se enrollan e ingurgitan alrededor del testículo, pueden hacerlo más pequeño que su compañero y alterar su nutrición incluso haciéndolo inservible" (1,2).

A finales del siglo XIX y principios del XX, se especulaba sobre la posible relación entre varicocele e infertilidad masculina y la influencia de la reparación quirúrgica en la mejoría de la calidad seminal. En 1955, Tulloch (3) describe el caso de un varón con varicocele bilateral y azoospermia que tras la corrección del mismo obtuvo unas cifras de 27 millones de espermatozoides y pudo concebir un hijo. Desde entonces los estudios en relación al diagnóstico, tratamiento y su impacto en la fertilidad han sido numerosos.

El varicocele se define como la dilatación anormal del plexo pampiniforme venoso del cordón espermático. Ocurre en el lado izquierdo en el 78-93% de los casos (2). Comienza a desarrollarse durante la pubertad y afecta a un 15% de los varones (1,4,5,6). En el estudio que realizó el WHO (7) en varones subfértiles de 24 países, 12% de 3468 con seminograma normal y 25% de 3626 con seminogra-

ma alterado presentaban varicocele. El varicocele se asocia a disminución del volumen testicular y a recuentos bajos de espermatozoides, pero no a movilidad o morfología anormal (8).

La asociación entre varicocele y subfertilidad esta ampliamente aceptada (9), pero los mecanismos fisiopatológicos por los que la fertilidad se ve afectada no están bien aclarados (10).

Otros puntos de controversia se centran en la necesidad o no de tratamiento profiláctico del varicocele para prevenir una infertilidad en el futuro y si el tamaño del mismo puede tener significación pronóstica.

Nuestro objetivo ha sido analizar las publicaciones más relevantes de la literatura incluyendo metanálisis y revisiones sistemáticas recientes, centrándonos en los datos relativos al impacto del tratamiento del varicocele en la calidad seminal y en la fertilidad.

¿Es el varicocele el hallazgo más común como factor de infertilidad masculina? Varicocele y subfertilidad.

El diagnóstico más frecuente que se realiza a un varón en un estudio de infertilidad es el de subfértiles, entendido como la existencia de una o más alteraciones en los parámetros seminales sin causa identificable (11,12). Si se excluye este grupo de varones, el principal hallazgo en varones infértiles sería el varicocele. Sin embargo esto no prueba que el varicocele sea la causa de subfertilidad o infertilidad.

Otro dato que no debemos olvidar, es el hecho de que varones con seminograma normal y varicocele conciben descendencia sin ninguna aparente dificultad.

En relación al varicocele como factor de infertilidad o subfertilidad hemos seleccionado dos artículos de revisión que resumen muy bien los datos más importantes. En el primero de ellos, Jarow del Johns Hopkins Hospital (13), analiza tres hechos:

- La asociación entre varicocele e infertilidad masculina
- La posibilidad de que el varicocele tenga un efecto negativo a largo plazo sobre la fertilidad
- La relación entre el tamaño y el seguimiento tras la reparación del mismo

Llega a la conclusión de que existe una asociación evidente entre la existencia de varicocele y su efecto deletéreo sobre la función testicular. Este efecto parece bilateral, incluso en hombres con varicocele unilateral. Asimismo afecta progresivamente la función testicular durante la adolescencia. Sin embargo esto no está tan claro cuando se analiza el posible efecto sobre este deterioro en adultos con seminograma normal.

Parece asimismo, según este autor (13), que la varicocelectomía podría estar indicada en adolescentes para prevenir el daño testicular posterior y en adultos para mejorar la fertilidad. Acerca de la influencia del tamaño del varicocele, los de mayor tamaño se beneficiarían más del tratamiento, en cuanto a parámetros de mejora en la calidad seminal, que los más pequeños.

En el segundo trabajo seleccionado (14) se plantean tres posibilidades de relación entre varicocele e infertilidad:

- Que el varicocele no tenga ningún efecto sobre la fertilidad masculina
- Que pueda estar asociado a dicha subfertilidad, pero que no sea la causa principal
- Que represente una causa directa de subfertilidad

La conclusión fundamental después de revisar un gran número de trabajos es que no existe evidencia para negar o confirmar ninguna de las tres hipótesis.

Sin embargo, señalan los autores, que muchos hombres con varicocele conciben hijos, y que estudios controlados no parecen hallar una relación clara entre tratamiento de varicocele y aumento en el número de embarazos. El efecto sobre los testículos no sigue la ley del todo o nada. Puede afectar a la calidad seminal, pero a pesar de ello, estos pacientes pueden ser capaces de fecundar sin problemas. Indudablemente, muchas de las discrepancias existentes entre los diferentes estudios, pueden ser explicadas por la gran heterogeneidad de los mismos así como de los métodos clínicos y estadísticos para su análisis. Señalan también la importancia, de que la principal variable de estos estudios en su diseño deber ser llegar a conocer el número de hijos a término, como fin último por todos perseguido.

Varicocele. Correlación con la calidad seminal

En relación a la influencia del varicocele en la calidad seminal, varios estudios han intentado demostrar esta asociación. Algunos se refieren a todos los parámetros de manera global, y otros, los intentan relacionar con algunos de ellos de manera aislada.

MacLeod y Gold en 1951 (15,16), fueron los primeros en demostrar que la concentración y movilidad del esperma aumenta con el tiempo en varones con oligozoospermia o astenozoospermia a pesar de no recibir tratamiento. Es una peculiaridad matemática que habla de la gran variabilidad natural en el número de espermatozoides.

Este sorprendente hecho fue descrito ampliamente años después por Baker (17-19) (, definiéndolo como "regresión respecto a la media". Realizaron un estudio doble ciego de grupos paralelos en pacientes con astenozoospermia. Un grupo recibía eritromicina y otro placebo. Pudieron observar mediante seminogramas repetidos a lo largo del tiempo, como aumentaba la movilidad y el número total de espermatozoides. Este aumento se producía de igual modo en los dos grupos, concluyendo que la eritromicina no tenía influencia alguna en este hecho.

Posteriormente este mismo grupo hizo una observación similar en pacientes con varicocele recibieran o no tratamiento del mismo (20-23).

El estudio del WHO en 1992 que incluía 9034 varones de 34 centros en 24 países pertenecientes a parejas infértiles, demostraba una disminución en el volumen testicular y en número total de espermatozoides por eyaculado en pacientes con varicocele (7). Sin embargo, otros parámetros como la motilidad o la morfología no parecen verse afectados por la presencia de varicocele.

El número de embarazos espontáneos fue similar entre las parejas en las cuáles el varón tenía varicocele y en las que no era así.

Otro estudio, demuestra también de manera prospectiva en dos grupos de adolescentes que no existen diferencias según la presencia o no de varicocele (24). Las motilidad y morfología espermática no diferirían en ambos grupos, y solamente el número

total de espermatozoides y el volumen del testículo izquierdo fueron significativamente menores en los pacientes con varicocele.

Villanueva-Díaz describen una disminución significativa en todos los parámetros del seminograma al comparar 40 pacientes con varicocele con 40 sujetos fértiles, pero no en relación con el grado del varicocele (25).

Chehval y Purcell, presentan un estudio en el cuál encuentran un empeoramiento de todos los datos del seminograma a lo largo del tiempo, en un grupo de 13 varones que inicialmente presentaban infertilidad, varicocele y seminograma normal (26). Sin duda, este tipo de estudios tienen una crítica clara, debido al bajo número de sujetos incluidos, que limita las conclusiones globales .

En una comparación retrospectiva realizada por Naftulin y cols. (27), las características globales de 100 pacientes infértiles con o sin varicocele diferían tan sólo en el porcentaje de espermatozoides de morfología anormal, que era mucho mayor en los pacientes con varicocele. Hay estudios contrarios a estas conclusiones. Un estudio prospectivo, evaluó las características morfológicas del espermatozoide de 56 varones con varicocele, y 126 sin él, las conclusiones fueron que no encontraban diferencias en la morfología, entre ambos grupos.

Otros trabajos demuestran resultados totalmente contradictorios. Por ejemplo, en un estudio prospectivo y longitudinal realizado por Lund y Larsen (29), se investiga un grupo de varones con varicocele no tratado y otro grupo control sin varicocele tras 8 años de seguimiento. Hubo una disminución en el número total de espermatozoides en los varones sin varicocele, y no fue así en los otros. Además no encontraron diferencias en cuanto a la motilidad espermática en ambos grupos. También se ha sugerido la idea (30) de que la infertilidad en pacientes con varicocele sea una manifestación de defectos en la estructura de los espermatozoides y en la función molecular, debido a la exposición excesiva al cadmio.

En conclusión, muchos estudios demuestran la peor calidad seminal en pacientes con varicocele y algunos incluso alteración en la función de los espermatozoides (27-30). Sin embargo, hay muchos datos

claramente contradictorios como para poder sacar conclusiones plenamente satisfactorias.

Varicocele y Fertilidad. Cambios en el seminograma.

Varios estudios demuestran la mejoría en la calidad seminal tras la corrección del varicocele. En un estudio llevado a cabo por Parikh y cols. (31), utilizan un método de análisis seminal asistido por ordenador (CASA) en 49 varones antes y después de varicocelelectomía; todos los parámetros incluyendo número total, motilidad y morfología mejoraron significativamente. Otros estudios demuestran este mismo hecho, como el de Pierik y cols. (32) realizado en 139 pacientes después de tratamiento quirúrgico del varicocele.

En una revisión retrospectiva de la movilidad espermática realizada mediante CASA en 34 varones que fueron sometidos a varicocelelectomía, sólo algunos parámetros seminales experimentaron mejoría (33). Se observó mejoría en varios de ellos, pero sólo la movilidad espermática variaba tras el tratamiento de manera estadísticamente significativa.

La variabilidad de estos resultados puede explicarse en base a la diferencia del número de sujetos incluidos así como a los diferentes métodos de diagnóstico del varicocele utilizados. Otro factor que tiene influencia clara en los resultados, y que limita las conclusiones, es que las formas de tratamiento son distintas en los trabajos (embolización, microcirugía, ligadura alta o baja de la vena espermática) (34). En relación a la calidad espermática y el número de embarazos posteriores, la ligadura alta de la vena espermática (Técnica de Ivanissevich) tiene aparentes mejores resultados que la ligadura baja o la embolización (35).

El efecto beneficioso de la corrección temprana del varicocele en adolescentes se demostró en un estudio comparativo de la calidad seminal después de 2-8 años de seguimiento. Diecinueve pacientes seleccionados de este estudio, sometidos a ligadura alta de la vena espermática izquierda por el mismo equipo y la misma técnica; los parámetros seminales de motilidad y morfología (pero no concentración) fueron significativamente mayores en el grupo tratado respecto al grupo control (36).

El tratamiento en los casos de varicocele subclínico es controvertido. Otro estudio randomizado, controlado y prospectivo, demostró un beneficio parcial en las características seminales en pacientes infértiles con varicocele subclínico tratado (37). Observaron un aumento significativo en la densidad y en la movilidad espermática, pero no así en otros parámetros, un año después del tratamiento.

Un estudio singular realizado por Abdelrahim y cols. (38), muestra los cambios post-tratamiento mediante biopsia testicular en 30 varones, tres a seis meses después de varicocelectomía. Observaron cambios en la biopsia junto a un aumento en la espermatogénesis.

Además de los mencionados anteriormente existen otros tres importantes estudios que avalan el efecto beneficioso de la corrección del varicocele en la fertilidad

El primero de ellos de Marmar y Kim (39), revisa retrospectivamente una serie de 466 varicocelectomías y 19 controles. De las 466 parejas sometidas a tratamiento del varicocele, se obtuvo embarazo en 186 de ellas (Tasa embarazo 35,6%). En el pequeño grupo control la tasa fue de 15,8%. Sin duda el bajo número de pacientes en el grupo control, impone al estudio un importante sesgo de selección.

El segundo de ellos, se trata de un estudio controlado, llevado a cabo por Giraldi y Goldstein (40) en 1500 hombres infértiles sometidos a varicocelectomía y 47 controles con varicocele sin tratamiento. Se presenta un problema similar al estudio anterior, por el bajo número de sujetos en el grupo control. Refieren una tasa de embarazo de 43% en el grupo tratado frente a un 17% en el grupo control. Asimismo parece producirse una mejora en la calidad seminal, aumentando el número total de 40 a 47 millones espermatozoides/ml. Este hecho del aumento en la concentración de espermatozoides podría ser explicado por el fenómeno de "regresión a la media" descrito por Baker (19). Sin duda tiene un importante sesgo de selección, al representar el grupo control tan sólo un 3% de los pacientes.

Por último, existe un tercer estudio llevado a cabo por el WHO (9) de manera multicéntrica, que nunca ha llegado a ser publicado de forma original por

problemas de variaciones en el protocolo (41,42). Sin duda es una empresa muy costosa poner de acuerdo a muchos centros para el cumplimiento de un protocolo estricto, pero si esto no se produce, va en detrimento de la credibilidad del estudio. Un grupo que se salió del estudio del WHO, publicó sus datos de manera independiente sobre 45 parejas de 210 totales, que a su vez formaban parte de las 9034 parejas de todo el estudio, de las cuales 1326 tenían varicocele clínico. Llegan a la conclusión del efecto beneficioso sobre la tasa de embarazo de la varicocelectomía, pero sus 45 parejas tan sólo representan el 3% del total, existiendo de nuevo, un importante sesgo de selección (43).

Frecuentemente, sólo los casos en los que se demuestra alteración en el seminograma se consideran candidatos a corrección del varicocele. Kim y cols. (44), comunican su experiencia en varones azoospermicos tras tratamiento del varicocele; 43% de los pacientes presentaban espermatozoides en el eyaculado una vez realizado el tratamiento.

En cambio, existen otros estudios que propugnan la ausencia de efecto beneficioso sobre la calidad seminal de la corrección del varicocele. Un estudio randomizado y controlado (45), no encontró diferencias en ningún parámetro del seminograma en un grupo de 96 varones con varicocele, con o sin corrección quirúrgica.

El grupo de Nieschlag (41,42) realizó varios estudios controlados muy meticulosos para evaluar la eficacia de la varicocelectomía. Estudiaron 125 parejas infértiles con varicocele, en 62 se realizó varicocelectomía y en 63 consejo psicológico. No encontraron diferencias en cuanto a la tasa de embarazos en el tiempo entre ambos grupos. Es más, tampoco encontraron significación pronóstica ni en los parámetros seminales, ni en las cifras de hormonas, ni en el grado del varicocele ni en la edad de los varones. La única variable que parecía influir en la tasa de embarazos fue la edad de la madre.

Este mismo dato de la influencia del factor femenino (edad de la madre) lo demuestra Silber (46) evaluando la tasa de embarazo tras técnica de ICSI en parejas azoospermicas. La tasa de parto en mujeres menores de 30 años era del 44%; 34% en mujeres menores de 30-36 años; 13% entre 37-39 años; y sólo un 4% en mujeres mayores de 40 años. Por tanto, en

mujeres con una buena reserva ovárica (menores de 37 años) obtenían una tasa de embarazo de alrededor del 42%. Por tanto parece que cualquier forma de tratamiento de la infertilidad masculina en relación con el número de espermatozoides y el varicocele, puede verse influenciada en sus resultados (tasa de embarazo) por la edad de la mujer y la reserva ovárica de la misma.

Otro estudio realizado por el grupo de Baker (22) sobre 651 parejas infértiles con varicocele, analizó la tasa de embarazos con o sin varicocelectomía. De estas parejas, 324 tenían una concentración espermática menor de 20 millones/ml y 327 mayor de 20 millones. No encontraron diferencias ni el volumen total ni en la movilidad tras la varicocelectomía así como tampoco en la tasa de embarazos.

Los estudios de Nieschalg (41,42) y Baker (22) una década antes, han hecho disminuir el entusiasmo de los profesionales especialistas en infertilidad sobre la potencial utilidad de la varicocelectomía. En 1986, Vermeulen (47) publica una serie con 90 pacientes sometidos a varicocelectomía frente a 25 sin tratamiento. Ambos grupos eran comparables en cuanto a duración de la infertilidad, edad, concentración de espermatozoides y movilidad de los mismos. La tasa acumulativa de embarazos en ambos grupos fue similar durante un periodo de seguimiento de 12 meses. Sorprendentemente, en ambos grupos se demuestra una mejoría de la calidad seminal (47).

Una comparación realizada entre tres grupos de varones infértiles demostró mejor morfología espermática en el grupo de pacientes sin varicocele. Pero, si seleccionamos el grupo de pacientes con varicocele y se analizan solamente las características morfológicas, son peores en el grupo de pacientes tratados quirúrgicamente. Estos resultados deben ser interpretados con precaución, ya que el estudio contiene un grupo control de pacientes infértiles, no randomizados, mientras que los pacientes candidatos a cirugía suelen presentar un seminograma más alterado (48).

En 1978, Rodríguez-Rigau y cols. (28), publican un estudio con un amplio grupo de pacientes controlados, aunque no prospectivo ni randomizado, unos tratados mediante varicocelectomía y otros no. Observan un ligero aumento en la movilidad espermática en el grupo tratado. Sin embargo, no encuen-

tran diferencias significativas en las tasas de embarazo entre ambos grupos. Además señalan que no encuentran asociación entre la mejoría en la calidad seminal y el número de embarazos. Los pacientes que pudieron concebir tras la varicocelectomía tenían una media de 28 millones espermatozoides/ml y los que permanecieron infértiles, 26 millones espermatozoides/ml.

Recientemente se ha publicado una revisión sistemática con método de metaanálisis que intenta valorar la potencial eficacia de la corrección del varicocele como tratamiento de la subfertilidad masculina. Evers y Collins (8), revisan un total de 7 estudios controlados y randomizados que tenían como objeto cuantificar la tasa de embarazos o la tasa de nacimiento tras corrección de varicocele. Los autores concluyen que el tratamiento del varicocele no parece tener ningún efecto beneficioso sobre la subfertilidad masculina.

CONCLUSIONES

Tras una revisión de los trabajos más representativos sobre el tema, parece que existe una clara limitación a la hora de establecer conclusiones sólidas, debido a la metodología de la mayoría de los trabajos.

Existe una gran variabilidad tanto en la selección de los individuos tratados, diferentes métodos de diagnóstico del varicocele (exploración, eco-doppler, etc), inclusión de pacientes con distintos grados (subclínico, clínico) y con tratamientos también diferentes (técnicas abiertas clásicas, microcirugía, embolización etc).

Asimismo se detecta también una gran heterogeneidad en el diseño y análisis estadístico de muchos de los trabajos, con muestras muy pequeñas, o sin grupo control (43). Intentos anteriores de estudios multicéntricos con criterios de inclusión, seguimiento y resultado comunes, resultaron infructuosos, como por ejemplo el trabajo patrocinado por el WHO, del que nunca sus resultados globales han sido publicados, debido a problemas entre los diferentes centros participantes.

Acercas del título de nuestro trabajo, y por tanto del intento de conocer cuándo se puede considerar que ha existido un cambio significativo en el semi-

nograma tras el tratamiento, diremos lo siguiente; en muchos de los trabajos faltan los datos concretos de mejoría en los parámetros seminales y no debemos olvidar la poca o nula correlación que refleja la literatura, entre la potencial mejoría del esperma y un aumento en la tasa de embarazo.

Por tanto, aunque se llegaran a establecer unas cifras de cambio en el número total de espermatozoides o en la movilidad de los mismos o en cualquier otro dato, el objetivo último siempre deberá ser la obtención de un embarazo a término.

Para finalizar y a la luz de la literatura actual, parece no existir un beneficio claro en el tratamiento del varicocele como solución de la subfertilidad masculina, aunque, sin duda, son necesarios más estudios, clínica y estadísticamente valorables para aportar nuevas perspectivas a este apasionante tema.

BIBLIOGRAFIA y LECTURAS RECOMENDADAS (*lectura de interés y **lectura fundamental)

1. SAYPOL, D.C.: "Varicocele" *J. Androl.*, 61, 1981.
2. SAYPOL, D.C.; LIPSCHULTZ, L.I.; HOWARDS, S.S.: "Infertility in the male". (ed). Ed. Churchill Livingstone, New York.
3. TULLOCH, W.S.: "Varicocele in subfertility: results of treatment". *Br. Med. J.*, 6:356, 1955.
4. CLARKE, B.G.: "Incidence of varicocele in normal men and among men of different ages". *JAMA.*, 198: 1121:22, 1966.
5. OSTER, J.: "Varicoceles in children and adolescents". *Scan J. Urol. Nephrol.*, 5:27, 1971.
- *6. ZINI, A.; GIRDARDI, SK.; GOLDSTEIN, M.: "Varicocele In: Hellstrom WJG (ed). Male infertility and dysfunction. Springer-Verlag, New York 1997.
- *7. WHO. "The influence of varicocele on parameters of fertility in a large group of men presenting to infertility clinics". *Fertil. Steril.*, 57:1289, 1992.
- **8. EVERS, J.; COLLINS, J.A.: "Assesment of efficacy of varicocele repair of male subfertility: a sistematic review" *Lancet.*, 361:1849, 2003.
9. RUSSEL, J.K.: "Varicocele in groups of fertile and subfertile males". *Br. Med. J.* 1:1231, 1954.
10. HARGREAVE, T.B.: "Varicocele: overview and commentary on the results of the World Health Organization varicocele trial". In: Waites GMH, Frick J, Baker HWG (eds). *Current advances in andrology: proceedings of the VIth international congress of andrology, Salzburg, Austria, May 25, 1997.* Monduzzi Editore, Bologna 1997.
- **11. BAKER, H.W.: "Male infertility". *Endocrinol. Metab. Clin. North. Am.*, 23:783, 1994.
12. SJAKKEBAEK, N.E.; GIWERCMAN, A.; KRETSER, D.: "Pathogenesis and management of male infertility". *Lancet.*, 343:1473, 1994.
- **13. JAROW, J.: "Effects of varicocele on male fertility". *Hum. Reprod. Update.*, 7:59, 2001.
- **14. REDMON, J.B.; CAREY, P.; PRYOR, J.L.: "Varicocele. The most common cause of male infertility?". *Hum. Reprod. Update.*, 8:53, 2002.
15. MACLEOD, J.; GOLD, R. Z.; MALLI, W. y cols.: "The male factor in fertility and infertility II. Spermatozoon counts in 1000 men of known fertility and in 1000 cases of infertile marriage". *J. Urol.*, 66:436, 1992.
- *16. MACLEOD, J.; GOLD, R.Z.: "The male factor fertility and infertility VI. Semen quality and other factors in relation to ease of concepccion". *Fertil. Steril.*, 4:10, 1953.
- *17. BAKER, G.: "The use of the semen analysis in predicting fertility outcome". *Aust. NZ. J. Obstet. Gynecol.*, 32:1545, 1992.
- *18. BAKER, H.W.G.: "Requirements for controlled therapeutic trials in male infertily". *Clin. Reprod. Fertil.*, 4:13, 1986.
- **19. BAKER, H.W.G.; KOWACS, G.T.: "Spontaneous improvement in semen quality: regression toward the mean". *Int. J. Androl.*, 8:421, 1985.
20. BAKER, H.W.G.; BURGER, H.G.; DE KRETSER, D.M. y cols.: "Factors affecting the variability of semen analysis results in infertile men". *Int. J. Androl.*, 4:609, 1981.
21. BAKER, H.; STRAFFON, W.; MCGOWAN, M.P. y cols.: "A controlled trial of the use of erythromycin results in infertile men". *Int. J. Androl.*, 7:383, 1984.
22. BAKER, H.W.G.; BURGER, H.G.; DE KRETSER, D.M. y cols.: "Testicular vein ligation and fertility in men with varicoceles". *Br. Med. J.*, 291:1678, 1985.
23. BAKER, H.W.G.; LIU, D.Y.; BOURNE, H.: "Diagnosis of sperm defects in selecting patients for assisted fertilization". *Hum. Reprod.*, 8:1779, 1993.
24. HAANS, L.C.; LAVEN, J.S.E.; MALLI, W.P.: "Testis volumes, semen quality, and hormonal patterns in adolescents with and without a varicocele". *Fertil. Steril.*, 56:731, 1991.
25. VILLANUEVA-DIAZ, C.E.; VEGA-HERNANDEZ, E.A.; DIAZ PEREZ, M.A.: "Sperm dysfunction in subfertile patients with varicocele and marginal semen analysis". *Andrologia.*, 31:263, 1999.
26. CHEHVAL, M.J.; PURCELL, M.H.: "Deterioration of semen parameters over time in men with untreated varicocele: evidence of progressive testicular damage". *Ferti. Steril.*, 57:174, 1992.
- *27. NAFTULIN, B.N.; SAMUELS, S.J.; HELLSTORM, W.J.G.: "Semen quality in varicocele patients in characterised by tapered sperm cells". *Fertil. Steril.*, 56:149, 1991.
28. RODRIGUEZRIGAU, L.J.; SMITH, K.D.; STEINBERGER, E.: "Varicocele and morphology of espermatozoa". *Fertil. Steril.*, 35:54, 1981.
29. LUND, L.; LARSEN, S.B.: "A follow-up study of semen quality and fertility in men with varicocele testis and in control subjects". *Br. J. Urol.*, 82:682, 1998.
30. BENOFF, S.; HURLEY, I.R.; BARCIA, M.: "A potencial role for cadmium in the etiology of varicocele-associated infertility". *Fertil. Steril.*, 67:336, 1997.
- *31. PARIKH, F.R.; KAMAT, S.A.; KODWANNEY, G.C.;

- “Computer-assisted semen analysis parameters in men with varicocele: is surgery helpful?”. *Fertil. Steril.*,66:440, 1996.
32. PIERIK, F.H.; VREEBURG, J.T.M.; STIJNEN, T.H.: “Improvement of sperm count and motility after ligation of varicocele detected with coloured Doppler ultrasound”. *Int. J. Androl.*,21:256, 1998.
 33. ISMAIL, M.T.; SEDOR, J.; HIRSC,I.H.: “Are sperm motion parameters influenced by varicocele ligation?” *Fertil. Steril.*,71:886, 1999.
 - *34. YAVETZ, H.; LEVY,R.; PAPO, J.: “Efficacy of varicocele embolization versus ligation of the left internal spermatic vein for improvement of sperm quality”. *Int. J. Androl.* 15: 338, 1992.
 - **35. HAUSER, R.; PAZ, G.; BOTCHAN, A.: “Varicocele and male infertility. Effects on sperm function”. *Hum. Reprod. Update.*,7:482, 2001.
 36. LENZI, A.; GANDINI, L.; BAGOLAN, P.: “Sperm parameters after early left varicocele treatment”. *Fertil. Steril.*, 69:347, 1998.
 37. YAMAMOTO, M.; HIBI, H.; TSUJI, Y.: “The effect of varicocele ligation on oocyte fertilization and pregnancy after failure of fertilization in in vitro fertilization-embryo transfer”. *Hinyokika-Kiyō.*, 40: 683, 1994.
 38. ABDELRAHIM, F.; MOSTAFA, A.; HAMDY,A.: “Testicular morphology and function in varicocele patients: pre-operative and post-operative histopathology”. *Br. J. Urol.* 72:643, 1993.
 39. MARMAR, J.L.; KIM, Y.: “Subinguinal microsurgical varicocelectomy: A technical critique and statistical analysis of semen and pregnancy data”. *J. Urol.*,152: 1127, 1994.
 - *40. GIRALDI, S.K.; GOLDSTEIN, M.: “Varicocele”. *Curr. Ther. Endocrinol. Metab.*, 6:355, 1997.
 41. NIESCHALG, E.; HERTLE, L.; FISCHEDICK, A.: “Treatment of varicocele: counseling as effective as occlusion of the vena spermatica”. *Hum. Reprod.*, 10:347, 1995.
 42. NIESCHALG, E.; HERTLE, L.; FISCHEDICK, A.: “Update on treatment of varicocele: counseling as effective as occlusion of the vena spermatica”.*Hum. Reprod.*,13: 2147, 1998.
 - *43. MADJAR, I.; WEINSENCERG, R.; LUNENFELD, B.: “Controlled trial of high spermatic vein ligation for varicocele in infertile men”. *Fertil. Steril.*,63:120, 1995.
 44. KIM, E.D.; LEIBMAN, B.B.; GRINBLAT, D.M.: “Varicocele repair improves semen parameters in azoospermic men with spermatogenic failure”. *J. Urol.* 162:737, 1999.
 - **45. NILSSON, S.; EDVINSSON, A.; NILSSON, B.: “Improvement of semen and pregnancy rate after ligation and division of the internal spermatic vein: fact o fiction?”. *Br. J. Urol.* 51:591, 1979.
 46. SILBER, S.J.: “The varicocele dilemma”.*Hum Reprod Updates.*,7:70, 2001.
 47. VERMEULEN, A.: “Prognosis of subfertility in men with corrected or uncorrected varicocele”. *J. Androl.*, 7:147, 1986
 - **48. GERHARD, I.; LENHARD, K.; EGGERT-KRUSE, W.: “Clinical data which influence semen parameters in fertile men”. *Hum. Reprod.*, 7:830, 1992.