

# VARICOCELE E INFERTILIDAD

ANA ISABEL FERRER LÓPEZ

R2, UROLOGÍA

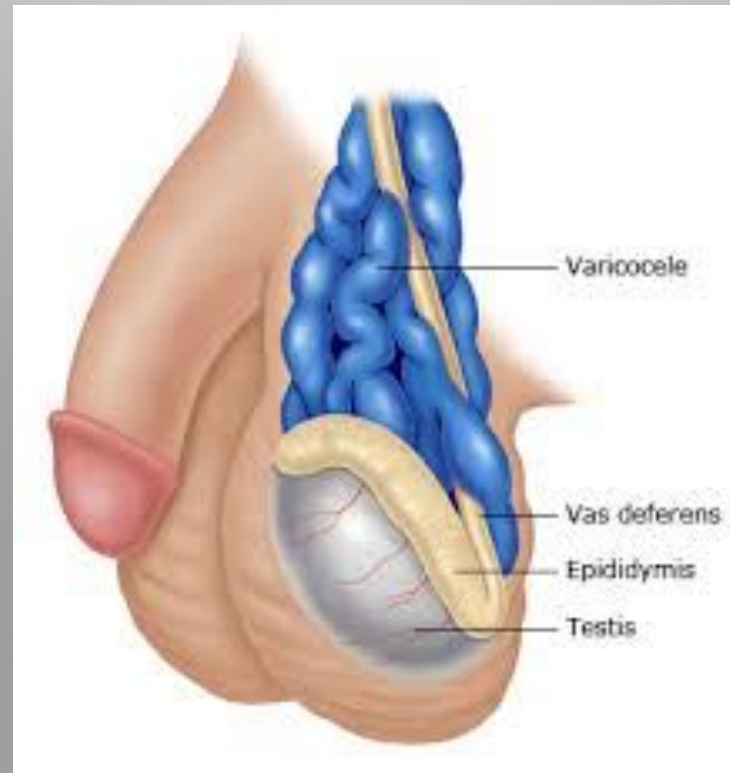
HSPA

# ÍNDICE

- 1. VARICOCELE, GENERALIDADES
- 2. PATOGENIA DE INFERTILIDAD EN VARICOCELE
- 3. FRAGMENTACIÓN DEL ADN
- 4. NIVEL DE FRAGMENTACIÓN DE ADN EN VARICOCELE
- 5. ANGIOGÉNESIS COMO FACTOR PROTECTOR
- 6. EVIDENCIA SOBRE RESULTADOS DE VARICOCELECTOMÍA
- 7. INDICACIONES CLÁSICAS Y ACTUALES DE VARICOCELECTOMÍA
- 8. NUEVOS ESTUDIOS SOBRE RESULTADOS DE INFERTILIDAD
- 6. BIBLIOGRAFÍA

# 1. Varicocele: definición

- **DILATACIÓN DE LA VENA ESPERMÁTICA INTERNA** Y EL **REFLUJO SANGUÍNEO** SECUNDARIO A DICHA DILATACIÓN A NIVEL DEL **PLEXO PAMPINIFORME** QUE PROVOCA CONGESTIÓN VENOSA A NIVEL DEL POLO SUPERIOR

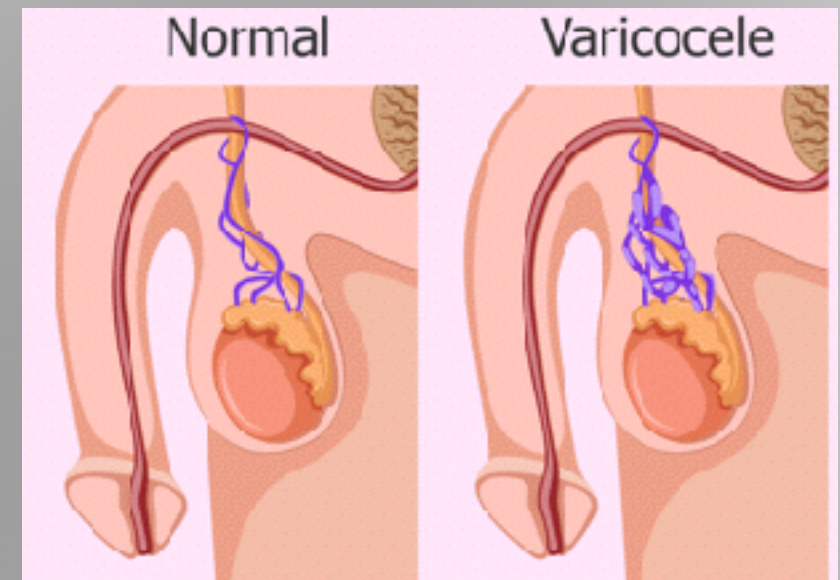


# 1.1. VARICOCELE: GENERALIDADES

- **INCIDENCIA:** 4,4%-22.6% (media del 15%)
- **PREVALENCIA GENERAL** 15.7% (en 7035 hombres de 6 países europeos diferentes)
- **PREVALENCIA EN INFERTILIDAD SECUNDARIA MASCULINA:** 80%
  - En un estudio de prevalencia la OMS donde se estudiaron 9038 varones de parejas infértiles, el varicocele estaba presente en **el 25.4% de hombres con anomalías seminales** frente al 11.7% de hombres con semen normal.

## Anomalías testiculares producidas:

- Detención de la maduración
- Disminución de la espermatogénesis
- Engrosamiento tubular
- Activación de la angiogénesis
- Lesiones anatomopatológicas en testículo **izquierdo** (sólo el 1.1% tienen afectación bilateral)



# 1.2. Varicocele: causas

- **La vena espermática interna izquierda (VEII)** ingresa en la vena renal izquierda formando un **ángulo recto**.

- El lado derecho ingresa en la vena cava e

## Sd. del cascaneques:

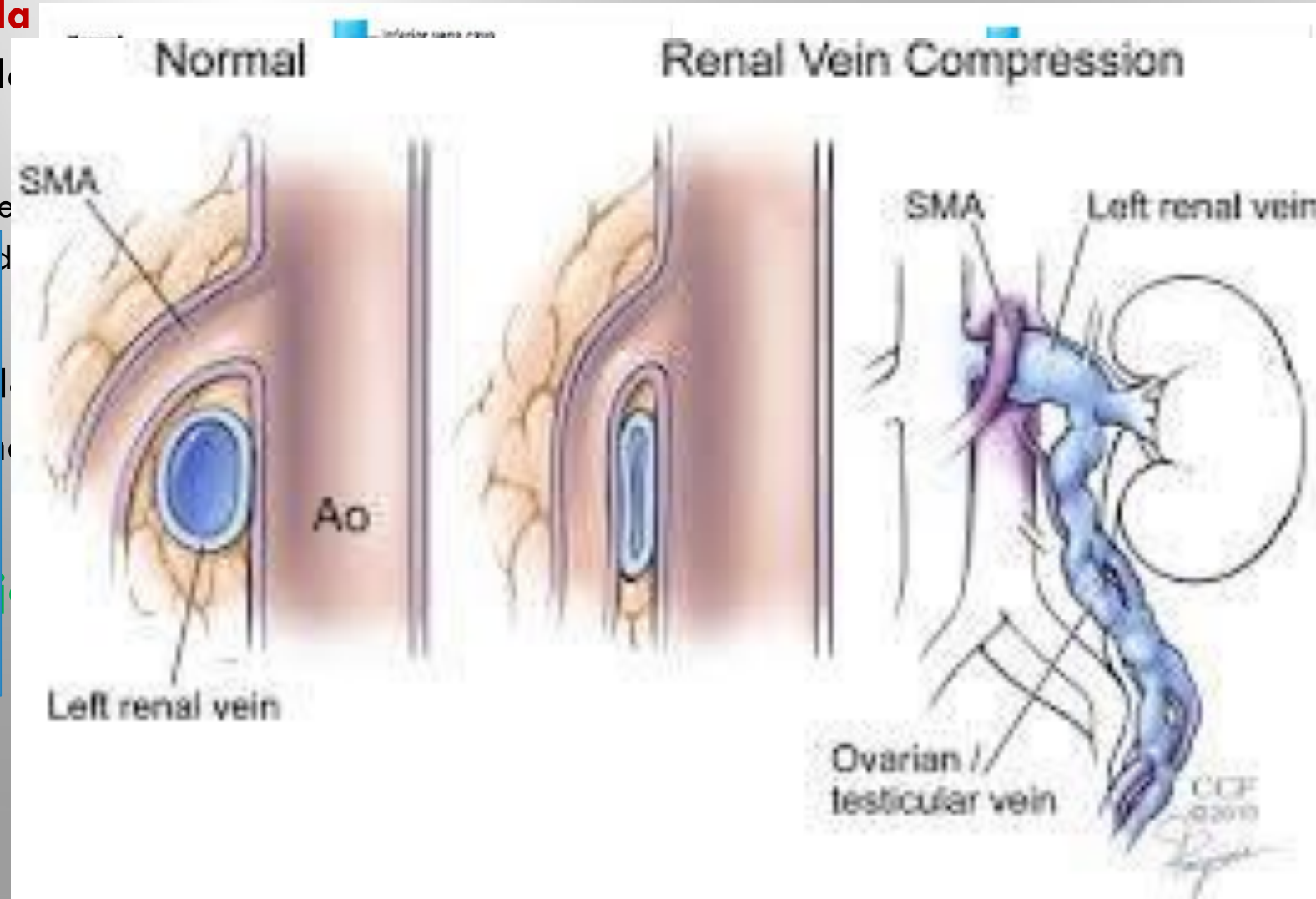
- Dilatación de la vena renal izquierda por la compresión de esta a su paso entre la aorta y la mesentérica superior.

Tumores

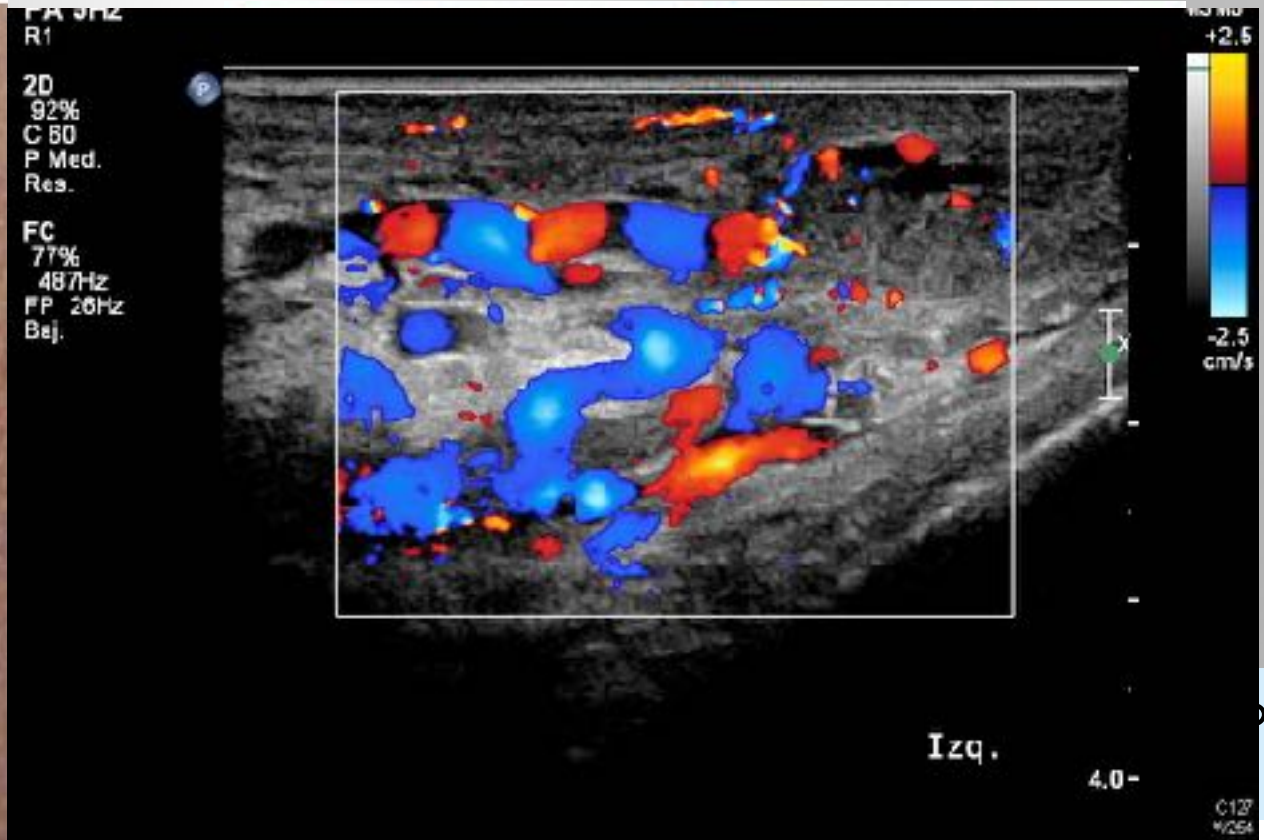
Malformaciones anatómicas

- En el lado derecho ocurre en el 23%.

- **Compresión la V. renal izquierda**

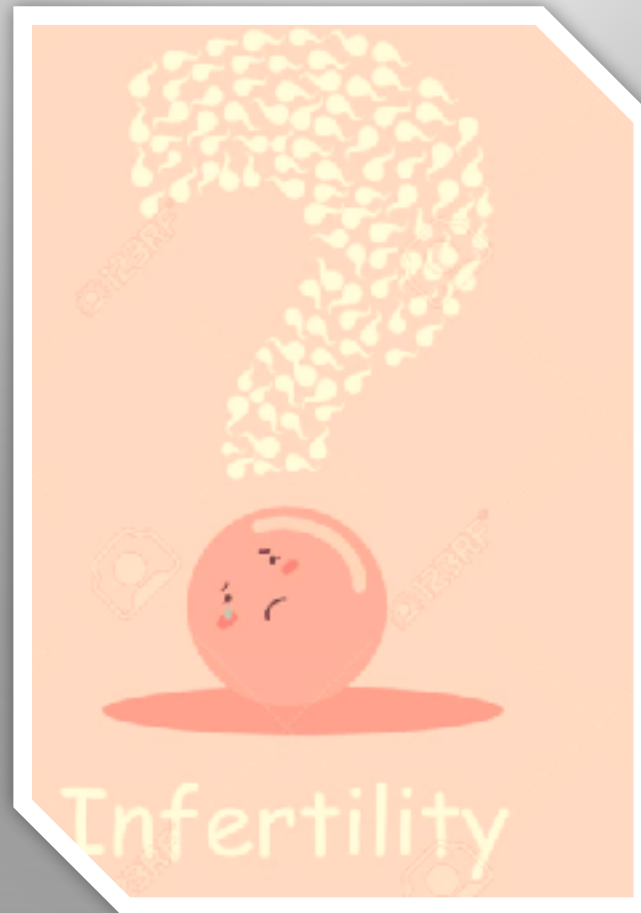


## Confirmación diagnóstica con ECO- Doppler



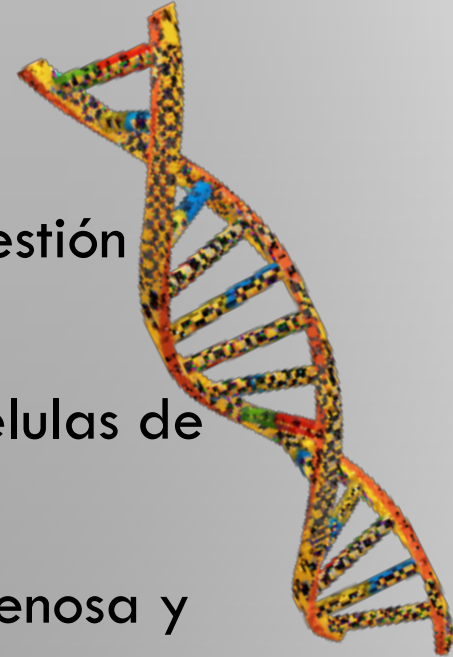
Se observa el aumento del flujo vascular en las venas del cordón espermático.

# ¿Cómo afecta el varicocele a la fertilidad y a la espermatogénesis?



## 2. Patogenia de la infertilidad en el varicocele clásico

- **ESTRÉS OXIDATIVO** → al causar una cascada de inflamación
- **ESTRÉS TÉRMICO** → por aumento de temperatura testicular tras la congestión venosa disminuye la espermatogénesis.
- **ALTERACIÓN HORMONAL** → se altera el normal funcionamiento de las células de Leydig disminuyendo así la secreción de testosterona
- **HIPOPERFUSIÓN TISULAR Y ACUMULACIÓN DE TOXINAS** → por la ectasia venosa y las alteraciones de flujo.

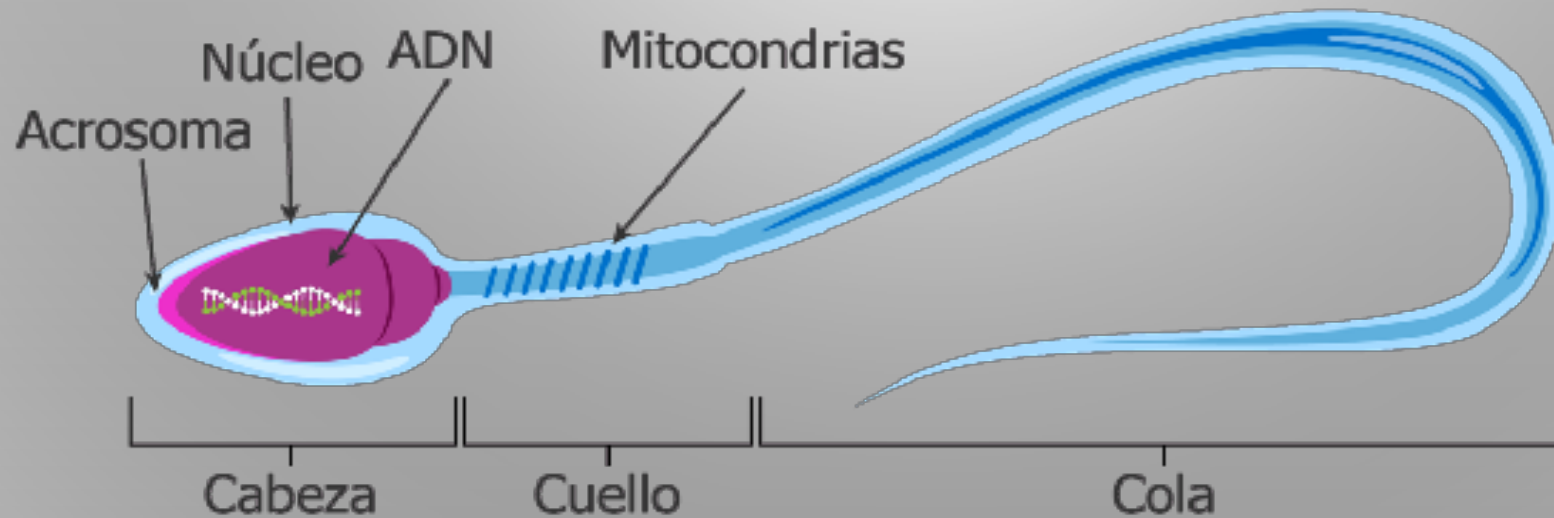


**Fragmentación del ADN**



# 3. FRAGMENTACIÓN DE ADN EN ESPERMATOZOIDES: CONCEPTOS

- **ESPERMATOZOIDE** → célula diseñada para garantizar la transmisión de su genoma haploide **INTEGRO**
  - Poseen escaso citoplasma debido al superenrollamiento de las cadenas de ADN en su maduración



- **Tendencia a la esterilidad 2º** → proporción aumentada de espermatozoides con ADN fragmentado
  - Varicocele, infecciones, cáncer, obesidad, estrés

# 3. FRAGMENTACIÓN DE ADN en espermatozoides: mecanismos

- Hipótesis reconocidas como factor causante de fractura de ADN
- **1- APOPTOSIS POR CASPASAS**
- **2- ROTURA EN LAS CADENAS NO REPARADAS POR LA TOPOISOMERASA**
- **3- EXCESO DE ESTRÉS OXIDATIVO EN EL TRACTO REPRODUCTIVO**

Los 3 mecanismos mencionados **NO SON EXCLUYENTES** unos de otros.

## Fragmentación del ADN espermático

Jaime Gosálvez Berenguer<sup>a</sup>, Pedro Caballero Peregrín<sup>b</sup>, C. López Fernández<sup>b</sup>, J.L. Fernández<sup>c</sup> y Rocío Núñez Calonge<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Unidad de Genética, Facultad de Biología, Universidad Autónoma de Madrid, Madrid, España.

<sup>b</sup>Clínica Timbra, Madrid, España.

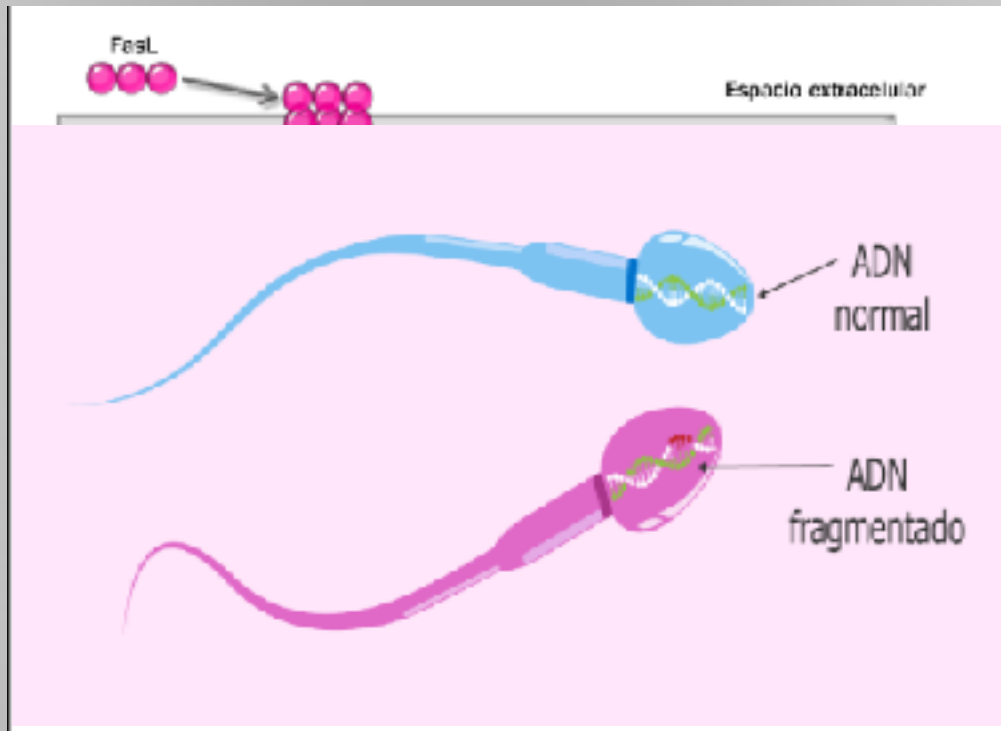
<sup>c</sup>Unidad de Genética, INIBIC-Complejo Hospitalario Universitario Juan Canalejo, A Coruña, España.

Apoptosis en espermatozoides

Blasco P, López-Tinófiad, Mira Kornisberg F<sup>1</sup>, Alejandro Avraam-Rodríguez<sup>2</sup>, Alberto Rodríguez-Tokés<sup>3</sup>, Emérito Rodríguez-Cabrera<sup>4</sup>, Fabiola M. Ramos R<sup>5</sup> y Edith Arévalo Pizarro<sup>6</sup>  
Maestría en Biología Experimental<sup>1</sup>, Departamento de Ciencias de la Salud<sup>2</sup>, Departamento de Producción Agrícola y Animal<sup>3</sup>, Departamento de Biología de la Reproducción<sup>4</sup>, Maestría en Biología de la Reproducción<sup>5</sup>  
Universidad Autónoma Metropolitana-Iztapalapa<sup>6</sup>  
Universidad Autónoma Metropolitana Xochimilco<sup>7</sup>  
CINVESTAV-IPN, Unidad de México, C. LOMA, México

# 3.1- APOPTOSIS POR CASPASAS

Para regular la sobreproducción de espermatozoides → proceso fisiológico con **Endonucleasas** y **caspasas 8, 1 y 3** → provocan numerosas **rupturas del ADN** durante la espermatogénesis .



Las células de Sertoli eliminan las células con ADN

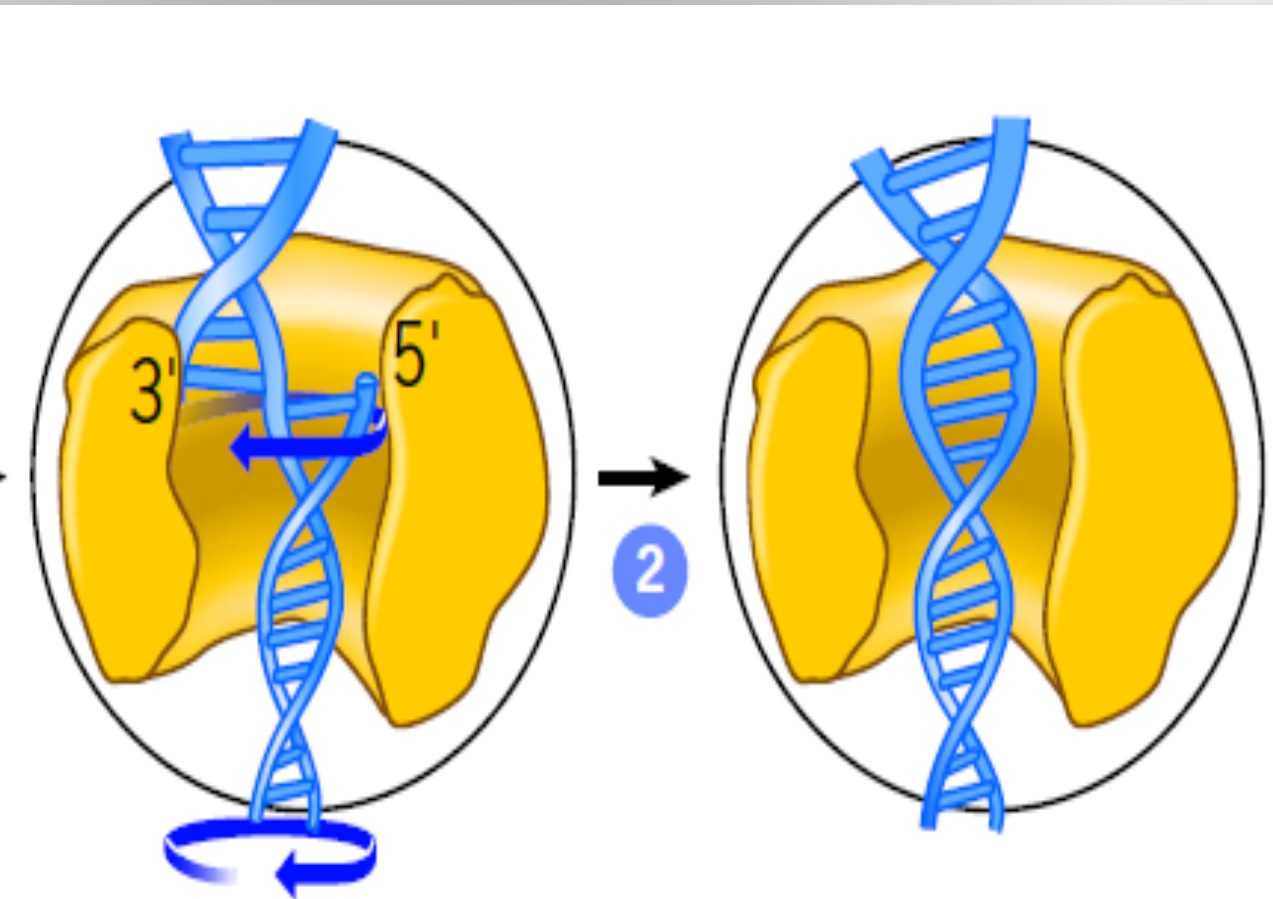
Remodelación de la espermiogénesis:  
Existencia de espermatozoides maduros con  
marcadores de apoptosis: **Fas, Bcl-x, p53**

En caso de fecundación

la probabilidad de **aborto** o **Sd incompatibles con la vida** DN ciones.

## 3.2- ROTURA EN LAS CADENAS DURANTE EL SUPERENROLLAMIENTO NO REPARADAS

El ADN en los espermatozoides *se enrolla en protaminas* en lugar de en histonas para una **supercompactación** que protege la información y ocupa menor espacio



1. Durante la torsión y el superenrollamiento  
→ **Estrés del las cadenas de ADN**

2. Para eliminar tensión → **micro-roturas (nicks) de 1 de las 2 cadenas**

3. Complejo **noisome** donde se detectan roturas → **reparación** de cadenas para **reparación** de la información

**DELECCIÓN** específica de los alelos de la topoisomerasa I y II

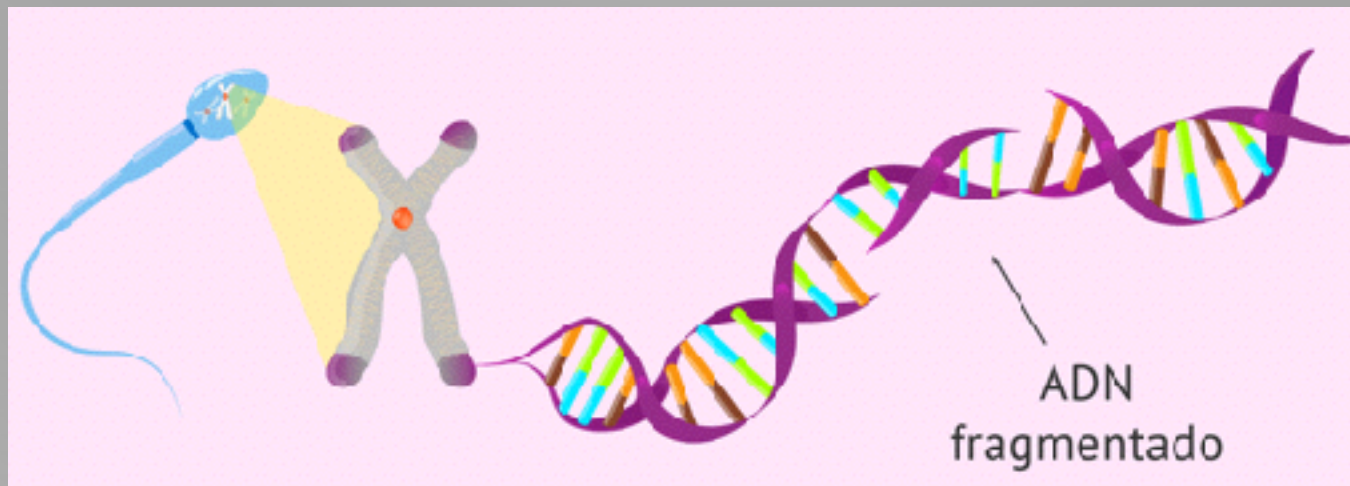


**Aumento de la frecuencia de espermatozoides con ADN dañado**

**Daño en zonas aisladas de 1 de las 2 cadenas del ADN**



la probabilidad de **gestación espontánea**



## 3.3- EXCESO DE ESTRÉS OXIDATIVO EN EL TRACTO REPRODUCTIVO

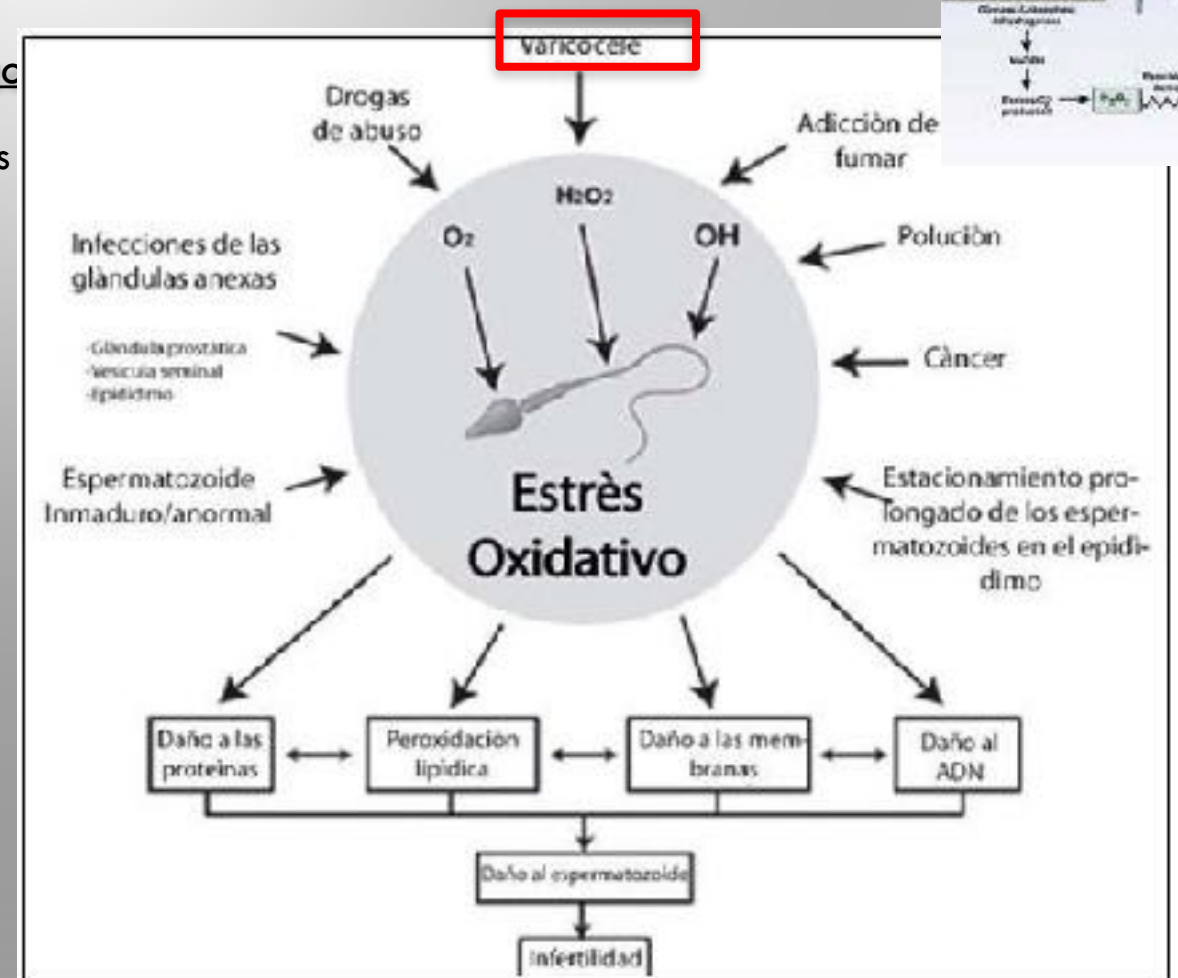
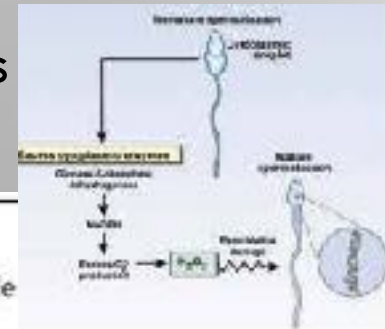
- Niveles altos de especies reactivas del Oxígeno (ROS) en forma de radicales libres consecuencia de:

- Proceso exógeno** → Liberación por *leucc*
- Proceso endógeno** → Células inmaduras provocan altos niveles de bases oxidadas

**Disregulación entre ROS y agentes antioxidantes del plasma seminal.**  
(catalasa, superóxido dismutasa, glutación peroxidasa)

**Daño en sólo 1 de las 2 cadenas del ADN**

la probabilidad de **gestación espontánea**



- Estos mecanismos no explicaban del todo la patogenia de la disminución de embarazos en hombres con varicocele.

*“A pesar de la alta incidencia de infertilidad y varicocele, llama la atención que no se conozcan los mecanismos exactos responsables de las modificaciones de la función espermática”*

**Fragmentación del ADN  
¿Dónde, a qué nivel?**

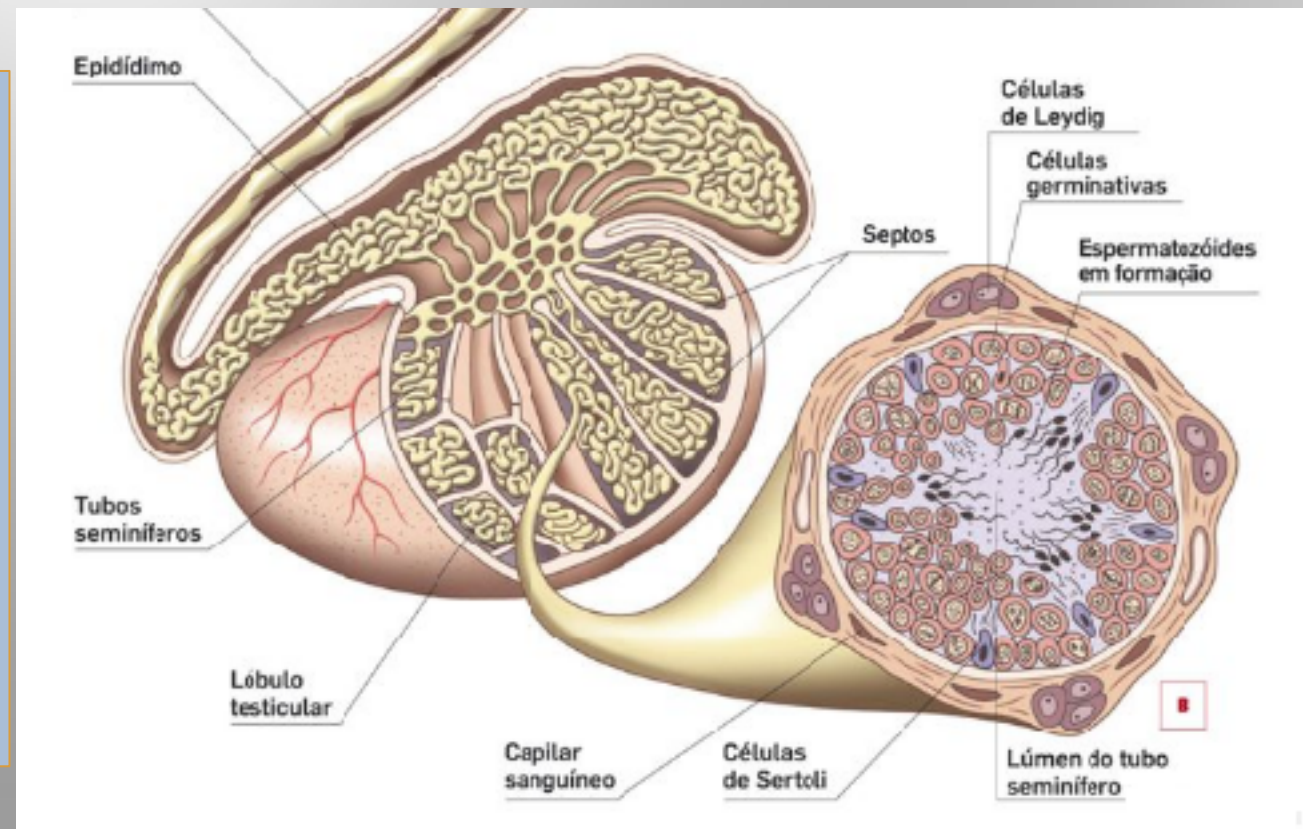
## ¿A qué nivel se produce la fragmentación del ADN en pacientes infértiles con varicocele?

Juan Pablo Campos Hernández<sup>a,\*</sup>, Rafael Prieto Castro<sup>a</sup>,  
Francisco Javier Márquez López<sup>a</sup>, Alberto Alonso Carrillo<sup>a</sup>, José Luis Carazo Carazo<sup>a</sup>,  
Francisco José Anglada Curado<sup>a</sup>, Ana María Blanca Pedregosa<sup>b</sup>, Antonio López Beltrán<sup>b</sup>  
y María José Requena Tapia<sup>a</sup>

Descrito → 5 mecanismos de inducción al daño del ADN; intratesticular o posttesticular.

**El más importante** → a nivel de la vía seminal durante el paso de los espermatozoides por el epidídimo.  
Trabajos anteriores de 1999 y 2001 corroboraban que la FADN es más alta en espermatozoides del epidídimo y los eyaculados que en testiculares.

Greco et al comprobaron en 2010 que el uso de **espermatozoides testiculares** como tratamiento de la **esterilidad** en parejas infértiles con tasas elevadas de FADN en semen, aumentaba las probabilidades de embarazo.





# ¿A qué nivel se produce la fragmentación del ADN en pacientes infértiles con varicocele?

Juan Pablo Campos Hernández<sup>a,\*</sup>, Rafael Prieto Castro<sup>a</sup>,  
Francisco Javier Márquez López<sup>a</sup>, Alberto Alonso Carrillo<sup>a</sup>, José Luis Carazo Carazo<sup>a</sup>,  
Francisco José Anglada Curado<sup>a</sup>, Ana María Blanca Pedregosa<sup>b</sup>, Antonio López Beltrán<sup>b</sup>  
y María José Requena Tapia<sup>a</sup>

2012 → **No siempre se resolvía la esterilidad con espermatozoides testiculares**

Se plantea la posibilidad de que el mecanismo más importante de lesión de ADN ocurriera a nivel de los túbulos seminíferos. **INTRATESTICULAR**

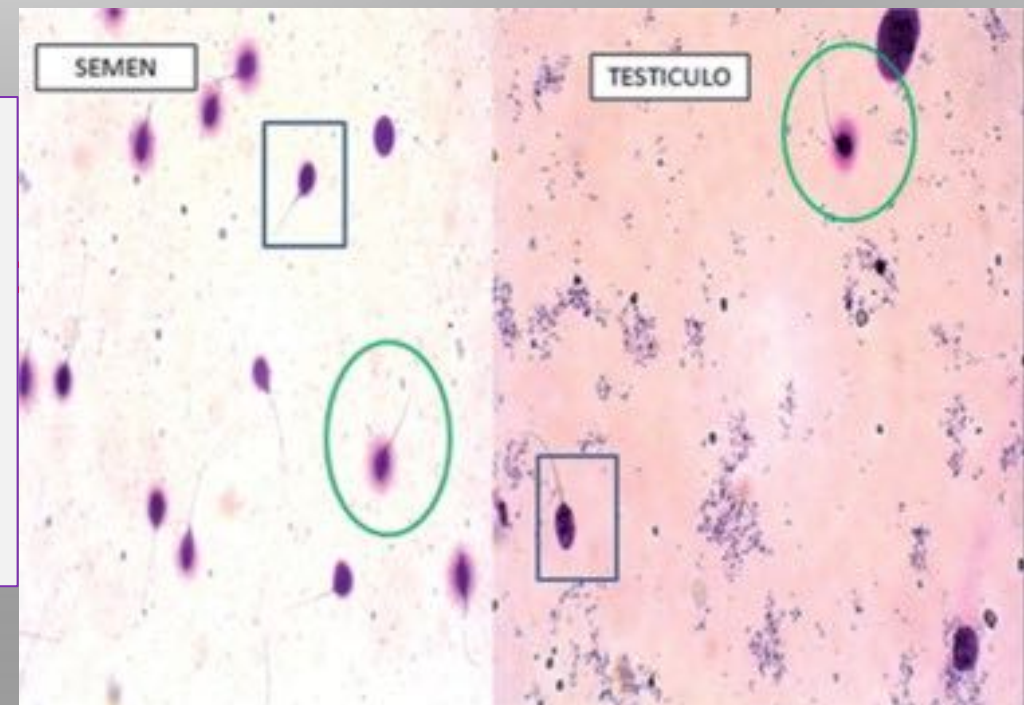
En este estudio es la primera vez que se mide la **FADN en testículo** de varones con varicocele.

## FADN en semen y testículo.

- 15 y  
- Al me  
alterac

\***Círculo** → ADN intacto  
(espermatozoides que conservan el halo de dispersión)

\***Rectángulo** → ADN fragmentado  
(sin halo).



eral (TESE)  
biopsia  
cular

## ¿A qué nivel se produce la fragmentación del ADN en pacientes infértiles con varicocele?

Juan Pablo Campos Hernández<sup>a,\*</sup>, Rafael Prieto Castro<sup>a</sup>,  
Francisco Javier Márquez López<sup>a</sup>, Alberto Alonso Carrillo<sup>a</sup>, José Luis Carazo Carazo<sup>a</sup>,  
Francisco José Anglada Curado<sup>a</sup>, Ana María Blanca Pedregosa<sup>b</sup>, Antonio López Beltrán<sup>b</sup>  
y María José Requena Tapia<sup>a</sup>

Tabla 2 Fragmentación de ADN en semen y muestra de testículo

Casos #	FADN semen (%)	FADN testículo
a	52,0	60,0
b	33,5	72,7
c	59,2	83,3
d	35,3	75,0
e	27,7	60,6
f	50,3	47,6
g	12,7	65,9
h	26,4	32,2
i	43,8	57,2
j	38,8	51,3
k	42,5	64,7
l	50,2	72,1
m	28,8	39,0
n	42,4	58,5
o	51,5	64,1
Total (n = 15)	39,7 (12,7-59,2)	60,3 (32,2-83,3)

FADN: fragmentación del ácido desoxirribonucleico.

- Se confirma la relación entre varicocele y FADN
- Probablemente, **El mecanismo** mas importante **de FADN** estaría a nivel **intratesticular**
- La mayoría de **los espermatozoides dañados en el testículo son reparados** o mueren por **apoptosis** y no aparecen en semen
- De confirmarse: otorga mayor valor a la utilización de **test de dispersión de la cromatina (FADN) como marcador** para seleccionar qué pacientes se beneficiarán de la intervención

# 5. Angiogénesis en el varicocele

- ESTÁ BIEN DEMOSTRADO QUE EL VARICOCELE FAVORECE LA **ANGIOGÉNESIS**
- **NO** SE HA DEMOSTRADO CÓMO AFECTA A LA ESPERMATOGÉNESIS

## CONCLUYERON:

2014 →

- La espironolactona inhibe la angiogénesis PERO **empeora la espermatogénesis** en el grupo tratado con la misma
- **La angiogénesis podría presentar un papel protector de la espermatogénesis en varicocele**

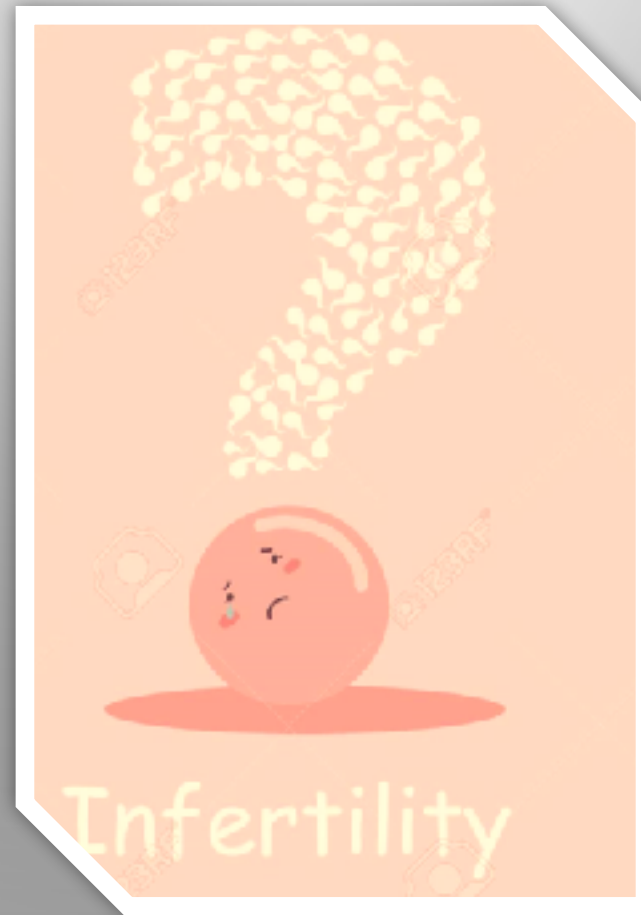
ción podría

atas con

**La inhibición de la angiogénesis deteriora la morfología testicular en modelo de rata con varicocele izquierdo experimental**

M. Gökhan-Köse<sup>a,\*</sup>, Ş.R. Erdem<sup>b</sup>, Ç.L. Peşkirçioğlu<sup>a</sup> y B. Çaylak<sup>c</sup>

# ¿Varicocelelectomía? ¿A quién? ¿Por qué?



# Varicocele Repair in Patients With Nonobstructive Azoospermia: A Meta-Analysis

2010

XV Congreso Nacional de Andrología, Medicina Sexual y Reproductiva  

2011

Revista Internacional de Andrología, 2011-04-01, Volumen 9, Número 2, Páginas 62-83, Copyright © 2011 Sociedad Española de Andrología

## Varicocele and Male Factor Infertility Treatment: A New Meta-analysis and Review of the Role of Varicocele Repair

2011

[Abdulaziz Baazeem](#)  , [Eric Belzile](#), [Antonio Ciampi](#), [Gert Dohle](#), [Keith Jarvi](#), [Andrea Salonia](#), [Wolfgang Weidner](#), [Armand Zini](#)

## Does Varicocele Repair Improve Male Infertility? An Evidence-Based Perspective From a Randomized, Controlled Trial

2011

[Taha A. Abdel-Meguid](#)  , [Ahmad Al-Sayyad](#), [Abdulmallk Taylb](#), [Hasan M. Farsl](#)



# Varicocele repair for infertility: what is the evidence?



20

## Treatment of varicoceles: techniques and outcomes

You treat

Dane Johnson, M.D. and Jay Sandlow, M.D.

Department of Urology, Medical College of Wisconsin, Milwaukee, Wisconsin

2017

Effect of varicocele repair on sperm DNA fragmentation: a systematic review and meta-analysis 

M. Roque, G. Bedoschi y S.C. Esteves

Fertility and Sterility, 2018-09-01, Volumen 110, Número 4, Páginas e162-e162, Copyright © 2018

2018

future fertility?

2017

Deborah L. Jacobson, M.D.<sup>a,h</sup> and Emilie K. Johnson, M.D., M.P.H.<sup>a,h</sup>

<sup>a</sup> Division of Pediatric Urology, Ann & Robert H. Lurie Children's Hospital of Chicago; and <sup>h</sup> Department of Urology, Northwestern University Feinberg School of Medicine, Chicago, Illinois

# Conclusiones comunes:

- No existen diferencias en la técnica utilizada para la intervención
- La complicación más frecuente es el hidrocele ipsilateral
- La preservación linfática ha demostrado disminuir las tasas de hidrocele tras IQ
- La Varicocelectomía
  - Está asociada con **aumento** significativo de la **concentración y la movilidad** de espermatozoides
  - **Reduce** el **estrés oxidativo**, la **fragmentación de ADN** y los cambios **anatomopatológicos** del testículo



**En pacientes con varicocele sintomático**

- **No hay evidencia suficiente de mejora en las tasas de embarazo espontáneo**

# INDICACIONES CLARAS DE VARICOCELECTOMÍA EN BASE A LA EVIDENCIA

- **Varicocele palpable y/o doloroso**
- **Pareja con infertilidad documentada** → mujer con fertilidad normal
- **Uno o más parámetros anormales en el seminograma**
- **Prevención o reversión de la atrofia testicular en adolescentes**



Platinum Priority – Review – Pediatric Urology

*Editorial by XXX on pp. x–y of this issue*

## Treatment of Varicocele in Children and Adolescents: A Systematic Review and Meta-analysis from the European Association of Urology/European Society for Paediatric Urology Guidelines Panel

Mesrur Selcuk Silay<sup>a,\*</sup>, Lisette Hoen<sup>b</sup>, Josine Quadackaers<sup>c</sup>, Shabnam Undre<sup>d</sup>, Guy Bogaert<sup>e</sup>, Hasan Serkan Dogan<sup>f</sup>, Radim Kocvara<sup>g</sup>, Rien J.M. Nijman<sup>c</sup>, Christian Radmayr<sup>h</sup>, Serdar Tekgul<sup>f</sup>, Raimund Stein<sup>i</sup>

Indicaciones del futuro

- **Altas tasas de FADN en seminograma**
- **Varicocele asintomático para prevenir**
  - Infertilidad
  - Atrofia
  - Dolor

# Estudios sobre calidad del semen y su significación en la fertilidad 2018

## The Impact of Microsurgical Repair of Subclinical and Clinical Varicoceles on Total Motile Sperm Count: Is There a Difference?

[Nannan Thirumavalavan](#)   , [Jason M. Scovell](#), [Adithya Balasubramanian](#), [Taylor P. Kohn](#), [Byung Ji](#), [Asad Hasan](#), [Alexander W. Pastuszak](#), [Larry I. Lipshultz](#)

## Varicocele Management Strategies and Resulting Paternity Rates in a Cohort of Young Adults

[Guy Verhovsky](#) <sup>a, b, c</sup>, [Amos Neheman](#) <sup>b, c</sup>, [Yishai Hode Rappaport](#) <sup>b, c</sup>, [Ron Kedem](#) <sup>a</sup>, [Azik Hofman](#) <sup>a</sup>, [Amnon Zisman](#) <sup>b, c</sup>, [Miki Haifler](#) <sup>b, c</sup>  

# The Impact of Microsurgical Repair of Subclinical and Clinical Varicoceles on Total Motile Sperm Count: Is There a Difference?

[Nannan Thirumavalavan](#)  , [Jason M. Scovell](#), [Adithya Balasubramanian](#), [Taylor P. Kohn](#), [Byung Ji](#), [Asad Hasan](#), [Alexander W. Pastuszak](#), [Larry I. Lipshultz](#)

Aumento de la Motilidad Total (MT) → predictor de embarazo espontáneo

- Entre 2009 y 2017: **190** varones con **infertilidad + varicocele**

- Análisis de semen **pre y post IQ**

- Varicocele **palpable** (144) y **SUBCLINICO** (46)



**Análisis cada 3 meses**

3 grupos según aumento de motilidad:

< 5 mil MT → in vitro IVF

5-9 mil MT → inseminación artificial IUI

>9 mil MT → embarazo NATURAL



# Varicocele Management Strategies and Resulting Paternity Rates in a Cohort of Young Adults

Guy Verhovsky<sup>a, b, c</sup>, Amos Neheman<sup>b, c</sup>, Yishai Hode Rappaport<sup>b, c</sup>, Ron Kedem<sup>a</sup>, Azik Hofman<sup>a</sup>,  
Amnon Zisman<sup>b, c</sup>, Miki Haifler<sup>b, c</sup>  

Cohorte retrospectiva → TODOS los militares jóvenes con varicocele desde 1970 a 2015 (tanto intervenidos como no intervenidos)

-Ratio de embarazo aumento en 1.47 en paciente intervenidos vs no intervenidos

Valores significativos

\*NO IQ vs IQ en subclínico  
\*NO IQ vs IQ clínico  
\*IQ subclínico vs IQ clínico

	n	Live Birth, n (%)	Time from Marriage to First Birth, Mean (Range)
Preventive surgery	63	50 (79)	2.15 (2.0-3.6)
Secondary surgery	24	14 (58)	3.0 (1.4-4.6)
Nonsurgical	1758	1252 (71)	2.23 (1.8-2.5)
Control	9286	7090 (76)	1.89 (1.2-1.9)

**La Varicolectomía preventiva en varicocele SUBCLÍNICO en jóvenes proporciona tasas de fertilidad similares a la población general.**

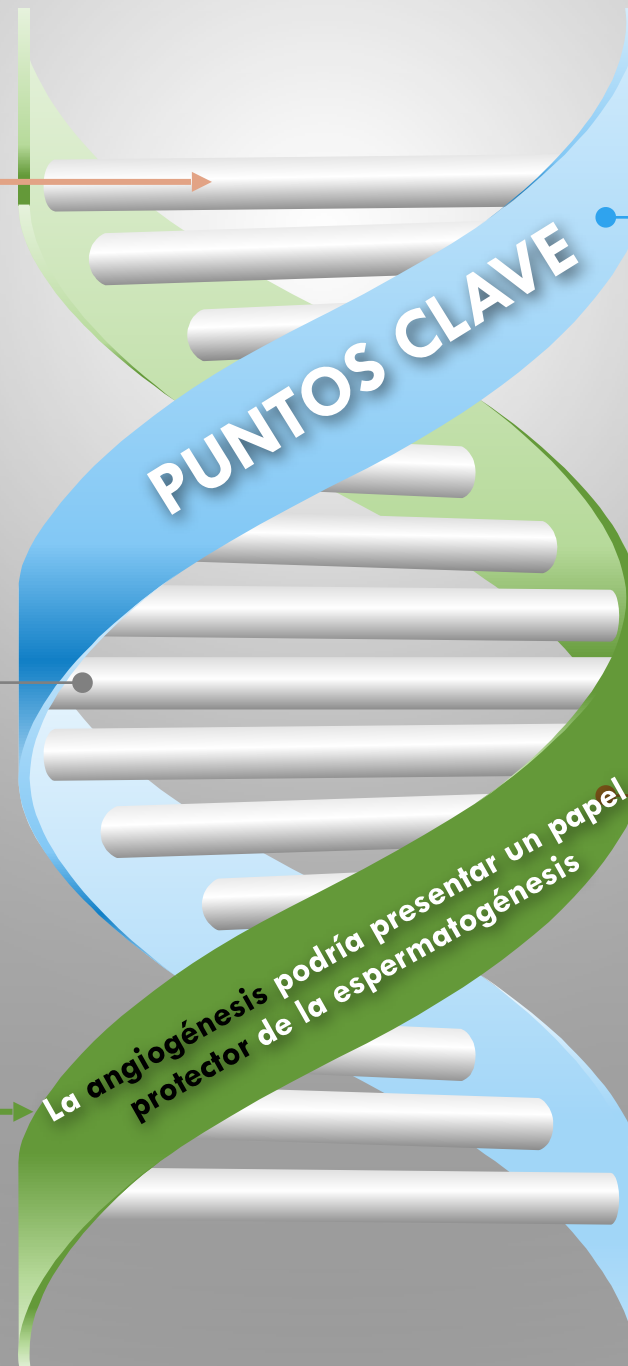
**Prevalencia:** 12-15% de la población.

El varicocele está presente en el **30-40% de infertilidad primaria** y el **80% de los infertilidad secundaria**

#### TRATAMIENTO

Practicar **varicolectomía preventiva** en pacientes asintomáticos puede incrementar las **tasas de paternidad**

Varicolectomía mejora los parámetros en semen

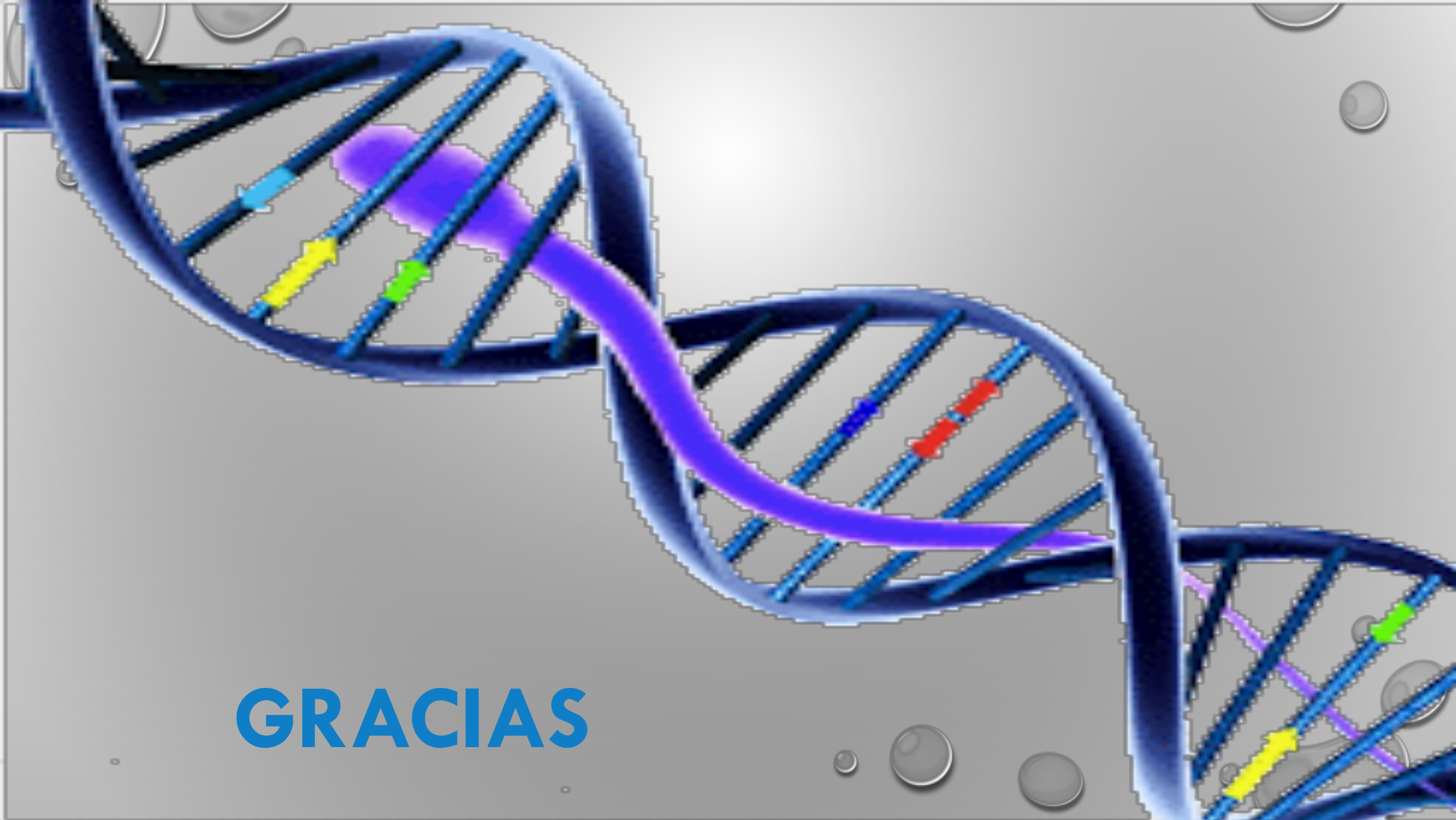


#### FERTILIDAD

La fragmentación del ADN tiene un papel crucial en la fertilidad masculina

#### FRACTURAS

El mecanismo principal de FADN en el varicocele ocurre a nivel **intratesticular**



**GRACIAS**