

TRABAJO ORIGINAL

Características de una cohorte de varones que consultan por infertilidad en Chile: ¿qué podemos saber antes del espermograma?

Characteristics of a group of men that consulted about infertility in Chile. What can we know before the spermogram (semen analysis)?

Alvaro I. Vera Veliz (1); Alejandro Mercado (1, 2); Juan Fulla (1); Marcelo Marconi (3); Cristian Palma Ceppi (1, 2).

1. Departamento de Urología, Clínica Las Condes. 2. Servicio de Urología, Hospital Clínico Universidad de Chile. 3. Departamento de Urología, Pontificia Universidad Católica de Chile.

RESUMEN

INTRODUCCION: Aproximadamente el 15% de las parejas son infértiles, estando presente el factor masculino en la mitad de los casos. En la evaluación inicial de estos pacientes se deben identificar factores de riesgo o hábitos que afecten la fertilidad mediante una detallada anamnesis médica y sexual. Muchas veces la información anamnésica pasa a segundo plano y la atención se centra en los análisis hormonales y espermograma de estos pacientes. El objetivo de este trabajo fue describir por primera vez en Chile las características anamnésicas de una cohorte de varones que consultan por infertilidad. **MATERIAL Y METODO:** Se confeccionó una encuesta para recopilar antecedentes vinculados a infertilidad. La encuesta se aplicó en la primera consulta y de forma prospectiva a 80 varones chilenos que consultaron por infertilidad entre Diciembre de 2013 y Julio de 2015. Los datos fueron analizados utilizando el programa estadístico SPSS. **RESULTADOS:** La mediana de edad de los pacientes fue de 33 años (24-57 años) y el 88% presentaba infertilidad primaria. Respecto a sus parejas, la mediana de edad fue de 31 años (21-43 años), 23% tenía sobre 34 años y aproximadamente la mitad ya había sido evaluada por infertilidad previamente. La mediana del tiempo de búsqueda del embarazo fue de 36 meses (6-180 meses). El 4% de los pacientes era diabético y el 5% hipertenso. El antecedente de criptorquidia y varicocele estuvo presente en un 15% y 13% de la cohorte, respectivamente. El 11% había sufrido un episodio postpuberal de orquitis u orquiepididimitis y el 24% de los pacientes refirió algún grado de disfunción sexual. Un tercio reportó ser fumador, mientras que 1 de cada 10 consumía marihuana. El 44% de los encuestados era sedentario y el 30% manifestó exposición a algún agente tóxico. **CONCLUSIONES:** La infertilidad masculina es una enfermedad compleja en la que participan diversas causas o factores de riesgo que a menudo actúan conjuntamente. Por estos motivos es perentorio realizar un adecuado interrogatorio que permita la pesquisa precoz de estas condiciones, como ocurrió en esta cohorte al identificar el antecedente de criptorquidia, varicocele y disfunción sexual, entre otros.

Palabras clave: infertilidad, epidemiología, espermograma.

ABSTRACT

INTRODUCTION: Approximately 15% of couples are infertile, with the masculine factor being present in half the cases. In the initial evaluation of these patients, risk factors or habits which affect fertility must be identified using a detailed medical and sexual anamnesis. Many times, the amamnestic information takes second place and the attention is focused on the hormonal analysis and spermogram of these patients. The goal of this work was to describe, for the first time in Chile, the amamnestic characteristics of a group of men who consulted about infertility. The survey was applied in the first consultation prospectively to 80 Chilean men who asked about infertility between December 2013 and July 2015. The data was analyzed using the SPSS statistical program.

RESULTS: The median age of the patients was 33 (24-57) and 88% presented primary infertility. In regards to their partners, the median age was 31 (21-43), 23% were over 34 and approximately half had already been evaluated for infertility previously. The median time looking to become pregnant was 36 months (6-180 months). 4% of the patients were diabetic

and 5% suffered from hypertension. The precedent of cryptorchidism and varicocele was present in 15% and 13% of the group, respectively. 11% had suffered a post-puberal episode of orchitis or epididymo-orchitis and 24% of the patients referred some level of sexual dysfunction. A third said they were smokers, while 1 in 10 consumed marijuana. 44% of those surveyed were sedentary and 30% manifested having being exposed to some toxic agent.

CONCLUSIONS: Masculine infertility is a complex illness in which diverse causes or risk factors participate, often acting together. For these reasons it is pressing to make a suitable cross-examination which allows making an early investigation of these conditions, as occurred in this group on identifying the background of cryptorchidism, varicocele and sexual dysfunction, among others.

Keywords: Infertility, epidemiology, spermogram.

INTRODUCCIÓN

Se estima que entre el 15 y 20% de las parejas sufre de infertilidad (1), la cual se define como la incapacidad de lograr

Grafico 1. Distribución de frecuencia según tipo de infertilidad.

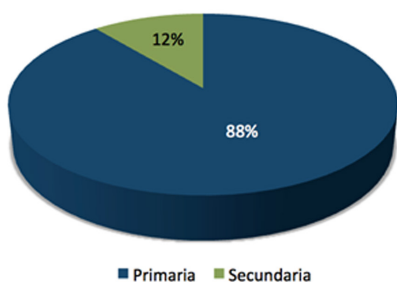
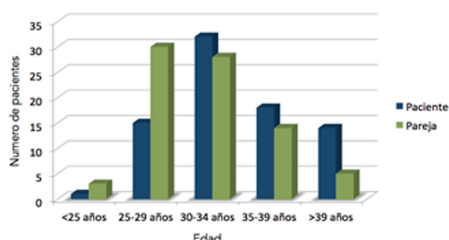


Grafico 2. Distribución de frecuencia según grupo etario del paciente y su pareja.



un embarazo espontaneo después de 12 meses de actividad sexual sin el uso de métodos anticonceptivos (2). El hombre tiene un rol protagónico en aproximadamente el 50% de la infertilidad conyugal, ya que el factor masculino es el único responsable en el 20% de los casos y esta asociado en un 30-40% de las veces a un factor femenino (3).

La infertilidad masculina es una patología multifactorial, estando entre las principales causas el antecedente de varicocele, hipogonadismo, infección urogenital y criptorquidia (4), las cuales mediante un adecuado enfoque diagnostico pueden ser pesquisadas en la evaluación urológica inicial. Es por ello que a través de la anamnesis incluimos una completa historia reproductiva, médico-quirúrgica y sexual, además de antecedentes farmacológicos, alergias, exposiciones a agentes gonadotóxicos, estilo de vida, historia familiar y antecedentes de enfermedades de transmisión sexual e

infecciones respiratorias, entre otros (5), podremos identificar aquellos factores de riesgo y patrones de comportamiento que puedan tener un impacto significativo en la fertilidad masculina. A través de este exhaustivo interrogatorio no solo lograremos una aproximación a un diagnostico etiológico, sino que también podremos identificar aquellos factores pronósticos como lo son la duración de la infertilidad, el tipo de infertilidad (primaria o secundaria), edad y patología asociada de la mujer (6).

No es infrecuente que esta información anamnésica pase a segundo plano, y que a pesar de su importancia en la evaluación básica de un paciente infértil, la atención se centre en el resultado de los espermogramas y/o en su estudio andrológico. Este punto es probable que se refleje no solo en la evaluación urológica realizada en la primera consulta sino también en los reportes de las publicaciones y trabajos científicos nacionales sobre infertilidad masculina, donde destaca la escasa información acerca de las características demográficas de este tipo de pacientes.

OBJETIVO

Describir por primera vez en Chile las características demográficas de una cohorte de pacientes chilenos que consultan por infertilidad. Además, comparar la prevalencia de aquellos factores de riesgo y patologías asociadas a la infertilidad masculina con los reportados en la literatura internacional.

Tabla 1. Distribución de frecuencia según antecedentes mórbidos.

Antecedentes Mórbidos	Numero	Porcentaje
Sin antecedentes	59	74 %
Hipertensión Arterial	4	5 %
Enfermedades neurológicas	4	5 %
Diabetes Mellitus tipo 2	3	4 %
Insulinorresistencia	3	4 %
Hipotiroidismo	3	4 %
Enfermedades reumatológicas o autoinmune	3	4 %
Hipogonadismo	3	4 %
Fibrosis Quística	2	3 %
Infecciones Respiratorias	2	3 %
Asma	2	3 %
Otras	4	5 %

Tabla 2. Distribución de frecuencia según antecedentes genitourinarios.

Enfermedad genital y/ o urinaria	Numero	Porcentaje
Sin antecedentes	40	50 %
Criptorquidia	12	15 %
Traumatismo testicular	12	15 %
Varicocele	10	13 %
Tumor testicular	7	9 %
Papera + Orquitis	6	8 %
Epididimitis	4	5 %
Orquitis	3	4 %
Enfermedad de transmisión sexual	5	6 %
Infección urinaria	4	5 %
Otras	4	5 %

Tabla 3. Distribución de frecuencia según antecedentes quirúrgicos.

Cirugía	Numero	Porcentaje
Sin antecedentes	42	53 %
Varicolectomía	8	10 %
Orquiectomía	7	9 %
Cirugía abdominal	6	8 %
Biopsia testicular	6	8 %
Circuncisión por fimosis	5	6 %
Hernioplastia o herniorrafia Inguinal	4	5 %
Vasectomía	1	1 %
Hidrocelectomía	1	1 %
Quistectomía epidídimo	1	1 %
Otras	9	11 %

MATERIAL Y METODO

Se confeccionó una encuesta para recopilar antecedentes vinculados a infertilidad conyugal, la cual se aplicó en la primera consulta y de forma prospectiva a 80 varones chilenos que consultaron por infertilidad entre Diciembre de 2013 y Julio de 2015. Esta encuesta, compuesta por alrededor de 100 preguntas, hace referencia a la historia reproductiva previa, antecedentes medico quirúrgicos, hábitos y disfunciones sexuales, exposición a agentes gonadotóxicos, etc. Los datos fueron tabulados y analizados utilizando el programa estadístico SPSS.

RESULTADOS

En relación a la historia reproductiva de los pacientes evaluados, el 88% consulto por infertilidad primaria y solo 10 por infertilidad secundaria (Grafico 1). La mediana de edad de los pacientes y de sus parejas fue de 33 años (24-57 años) y 31

Grafico 3. Distribución de frecuencia según frecuencia de actividad sexual.

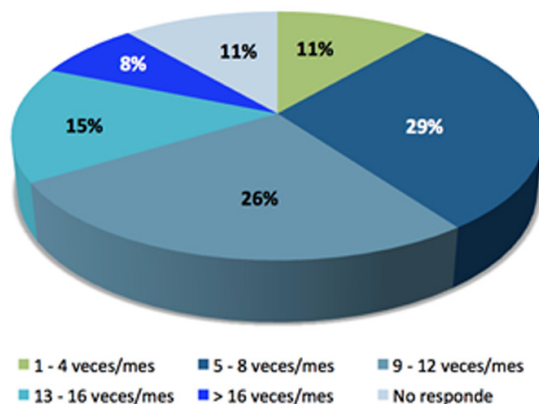


Tabla 4. Distribución de frecuencia según tipo de disfunción sexual.

Disfunción sexual	Número	Porcentaje
Disfunción sexual	19	24 %
Disfunción eréctil	3	4 %
Trastorno de la eyaculación	5	6 %
Libido disminuida	13	16 %

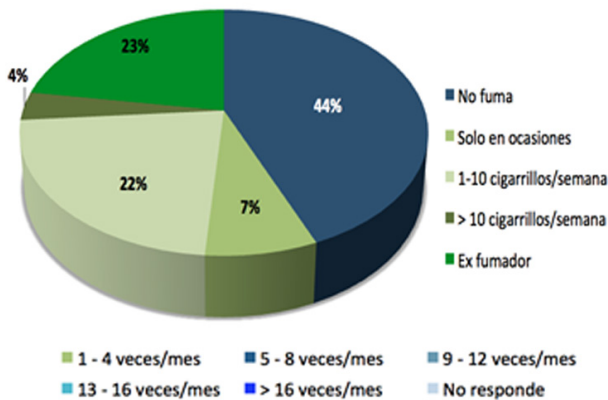
años (21-43 años) respectivamente. La mediana del tiempo de convivencia con sus parejas fue de 5 años (1-22 años) y la mediana del tiempo duración de la infertilidad al momento de la primera consulta fue de 36 meses (6-180 meses). El 23% de las parejas de los pacientes de la cohorte tenían sobre 34 años (Grafico 2) y mas de la mitad (62%) ya había tenido una evaluación ginecológica previa por infertilidad. Veintitrés pacientes refirieron haber sido estudiados y/o tratados anteriormente por infertilidad, a 3 de los cuales se les realizó a su pareja inseminación con semen propio y/o fecundación in vitro, pero sin éxito. De los 10 pacientes que consultaron por infertilidad secundaria, ninguno de los embarazos de su pareja fue concebido por alguna técnica de reproducción asistida.

En relación a los antecedentes mórbidos, el 26% de la co-

Tabla 5. Distribución de frecuencia según exposición a agentes tóxicos.

Tipo de agente expuesto	Numero
Disolventes	10
Temperaturas muy elevadas	9
Derivados del petróleo	3
Radiación o radioactividad	3
Pesticidas o plaguicidas agrícolas	2
Radioterapia por cáncer	1
Baños calientes o saunas con frecuencia	1

Grafico 5. Distribución de frecuencia según tabaquismo.



horte tenía el diagnóstico de alguna enfermedad sistémica concomitante, siendo más frecuente la hipertensión arterial. La diabetes mellitus tipo 2, la insulinorresistencia y el hipotiroidismo estuvieron presentes en el 4%. Al momento de la primera consulta, ya se les había realizado a 3 y 2 pacientes el diagnóstico de hipogonadismo y de fibrosis quística respectivamente (Tabla 1).

La mitad de los pacientes no refirió antecedente de algún tipo de patología genitourinaria (Tabla 2). El 16% de los encuestados refirió haber presentado algún episodio de orquitis u orquiepididimitis, de los cuales 9 ocurrieron después de la pubertad y 6 fueron atribuidos a un cuadro de orquitis viral (papera) entre los 8 y 14 años. El 15% tenía antecedente de criptorquidia, de los cuales 2 aun persistían con la falta de descenso testicular. Independientemente de la magnitud, el 15% tuvo algún traumatismo testicular durante su vida. Si bien el antecedente de varicocele estuvo presente en el 13% de la cohorte, solo dos pacientes aun no tenían resolución quirúrgica de esta patología. Cinco manifestaron haber presentado algún episodio compatible con enfermedad de transmisión sexual (uretritis, condilomas genitales, gonorrea, etc.) y cuatro algún episodio de infección urinaria (Prostatitis, ITU baja o alta).

El 47% de la cohorte tenía algún antecedente quirúrgico, siendo la varicocelectomía la cirugía más frecuente (Tabla 3). Siete pacientes fueron orquiectomizados por tumor testicular y al 8% se les había realizado una biopsia testicular. Al 5% se les realizó una cirugía de reparación de hernia inguinal. Solo un paciente se había realizado como control de natalidad una vasectomía (sin cirugía de reversión a la fecha).

El 24% manifestó síntomas sugerentes de disfunción sexual (Tabla 4): 13 pacientes deseo sexual disminuido (bajo o ninguno), 5 problemas de la eyaculación, 3 disfunción eréctil y ninguno declaró dificultad en la penetración vaginal. El 76% mantenía actividad sexual con su pareja sobretodo durante los días de ovulación de su pareja, mientras que un 11% lo hacía una o menos veces a la semana (Gráfico 3). Solo un paciente utilizaba durante el coito algún tipo de lubricante genital. El 28% tenía educación primaria o secundaria, manifestando el 31% cierto grado de exposición ambiental a algún agente

toxico (Tabla 5), principalmente a disolventes y temperaturas muy elevadas. Solo un paciente refirió haber recibido radioterapia por una patología neoplásica (cáncer testicular). En relación al uso de fármacos este estuvo presente en un 27%, aunque solo en dos casos fueron relevantes para el estudio de infertilidad, ya que uno de los pacientes estaba en tratamiento con testosterona y otro con citrato de clomifero. Aunque el 44% de los encuestados era sedentario, la mediana de horas semanales de actividad física de los pacientes que si realizaban algún tipo de actividad física era de 2 horas (1 – 18 horas).

Dentro de las actividades más frecuentes encontramos el fútbol, running, caminata y ciclismo.

El tabaquismo estuvo presente en un tercio de los encuestados (Gráfico 5), con un promedio de consumo de $131,2 \pm 92,2$ meses. Dieciocho pacientes eran fumadores en promedio desde hace $7,1 \pm 7,9$ años. El 11% declaró fumar marihuana, de los cuales uno lo hacía más de 4 veces a la semana, y solo un 5% consumía otro tipo de drogas, principalmente cocaína. Prácticamente la totalidad de los padres de los pacientes (95%) eran de nacionalidad chilena y en el 6,25% estos eran parientes consanguíneos entre si. El antecedente familiar de infertilidad estuvo presente en el 11,3%.

DISCUSION

Sabemos que el factor masculino es multifactorial, esta presente en a lo menos la mitad de los casos de infertilidad y que casi siempre existirá una alteración de uno o más parámetros seminales (7). No por esto debemos restarle importancia a la información que podemos recabar en una detallada anamnesis y en un examen físico dirigido, ya que con una completa evaluación clínica podremos revelar tempranamente aquellos factores que han causado o contribuido a disminuir el potencial reproductivo masculino.

Cuando hablamos de infertilidad conyugal, tanto la mujer como el hombre, deben ser considerados como una sola entidad, es por esto que en aquellos casos en que exista una historia previa de estudio por infertilidad y que conozcamos los factores de riesgo, ya sea femeninos y/o masculinos, se tiene que realizar una evaluación integral antes del año, idealmente de forma simultánea con el ginecólogo (5,8). En nuestra serie el 6% de los casos fueron derivados a nuestro policlínico antes de cumplir los 12 meses de infertilidad, porque ya tenían un diagnóstico etiológico probable o algún factor de mal pronóstico. Prácticamente un cuarto de las mujeres (parejas) de nuestra serie tenían 35 años o más al momento de la primera consulta, rango etario en el que se ve disminuido a un 50% la posibilidad de embarazarse en comparación con una paciente en el peak de su edad fértil, esta es la variable aislada más importante que influye en el resultado de la reproducción asistida pensando un tratamiento a futuro (9).

El 12% de la cohorte tenía antecedente de un embarazo previo, independientemente si este fue o no con su pareja actual, la importancia radica en que algunos etiologías serán menos probables en aquellos pacientes masculinos con infertilidad

secundaria como por ejemplo los trastornos congénitos graves, oligozoospermia extrema o azoospermia, y al contrario, otras causas serán mas comunes, como infecciones genitourinarias o varicocele (10). El 46% de nuestra cohorte había buscado a lo menos por 36 meses un embarazo, factor pronostico relevante ya que la posibilidad de que una pareja logre un embarazo al cabo de 3 años de actividad sexual regular no protegida debiera ser de un 93%.

Prácticamente en la mitad de los pacientes masculinos infértiles se podrá detectar alguna o mas condiciones que sean potencialmente corregibles, ya sea mediante un tratamiento médico o a través de algún manejo quirúrgico (15). Aunque la mayoría de los hombres infértiles son asintomáticos, muchas enfermedades sistémicas pueden contribuir negativamente a la fertilidad masculina. Tanto las patologías neurológicas como las endocrinológicas pueden estar asociadas a infertilidad al contribuir con disfunción sexual y/o disminución de la calidad espermática (10,11). Se ha reportado que algunas endocrinopatías pueden encontrarse en hasta el 10% de los hombres que se someten a una evaluación de la infertilidad masculina integral (12), cifra levemente menor a lo encontrado en nuestra cohorte (15%). Somos conscientes que algunas entidades, además de una adecuada anamnesis y un minucioso examen físico, requerirán un mayor análisis para realizar su diagnóstico, como un estudio hormonal o pruebas genéticas, no obstante en nuestra evaluación se pesquió el antecedente de fibrosis quística, patología asociada a agenesia de los conductos deferentes presente en el 2% de los hombres con azoospermia obstructiva (16), y de hipogonadismo, responsable del 8,9% de la infertilidad masculina (3). Incluso fue posible en uno de estos pacientes, tener anticipadamente el diagnóstico de síndrome de Klinefelter (47 XXY), principal causa genética de azoospermia que esta presente en el 3% de los hombres infértiles (17). Una eventual transmisión genética a la futura descendencia puede resultar en abortos espontáneos, malformaciones congénitas, infertilidad masculina, etc., por lo que es fundamental realizar en estos casos una adecuada consejería genética a ambos padres.

Aunque las infecciones urogenitales y de las glándulas sexuales accesorias son una causa tratable de infertilidad masculina (18), cuyo antecedente estuvo presente en el 28% de nuestra cohorte, hay que poner especial cuidado al antecedente de epididimitis, ya que este tipo de infecciones pueden provocar un daño sustancial e irreversible, reflejado en la disminución de la calidad espermática y de su capacidad de fecundación (19) o también manifestarse con oligo o azoospermia consecuencia de una obstrucción ductal parcial (20). Solo aquellos episodios postpuberales de papera y orquitis, son los que realmente interfieren en la fertilidad masculina (21), por lo tanto, de los 6 casos reportados en nuestra serie, solo tendrían relevancia clínica un tercio de los casos. Otro factor que esta asociado a infertilidad es la presencia de anticuerpos antispermáticos, presentes en el 9-36% de la parejas infértiles (22), los cuales pueden ser consecuencia de la perdida de indemnidad de la barrera hemato-testicular

secundario a una obstrucción ductal, infección-inflamación urogenital, cirugía y/o trauma testicular, aunque este ultimo antecedente fue el mas frecuente en la cohorte, por si solo, es raro que sea causa de infertilidad (23).

Al 9% de nuestros pacientes se les había realizado una orquiectomía unilateral como tratamiento de un cáncer testicular. Dato interesante, no solo por la conducta a seguir ante la eventual necesidad de criopreservación espermática (24) sino por que mas del 50% de estos pacientes tendrá una alteración de espermograma antes de comenzar el tratamiento para su cáncer, y también podrían presentar un aumentado la fragmentación del ADN espermático (25). Como bien sabemos la criptorquidia esta asociada a una disminución de la tasa de paternidad, aunque esta es mucho mas significativa cuando es bilateral (26). Prácticamente en la totalidad de los reportes europeos el antecedente de criptorquidia esta presente en aproximadamente un 7,8% de los casos de infertilidad (3), no obstante dicho antecedente se duplica en nuestra serie, al igual que lo reportado en otro estudio sudamericano (15). Otro antecedente relevante es el de varicocele, que esta presente en aproximadamente el 15-20% de la población general y puede aumentar incluso a un 40% en hombres infértiles (3,27). Se considera la causa modificable quirúrgicamente más frecuente de infertilidad masculina (5), aunque los resultados de su corrección siguen siendo controversiales en relación a si existe o no mejoría de la probabilidad de un embarazo espontaneo (28,29), punto importante a considerar ya que el 80% de nuestros pacientes con varicocele ya había sido tratado quirúrgicamente.

El antecedente de cirugías previas, sobretodo las inguinales o genitales, puede levantar sospecha de que estamos ante algún origen iatrogénico que este contribuyendo a la disminución reproductiva del hombre. El antecedente quirúrgico inguinoescrotal estuvo presente en el 35% de nuestros casos, lo que infrecuentemente podría explicar el origen de una azoospermia obstructiva (30). Si bien el antecedente de una vasectomía previa claramente orienta hacia el origen etiológico de una infertilidad, es importante determinar en estos casos el tiempo de evolución ya que si la reversión de la vasectomía se realiza antes de los 10 años tiene tasas de éxito sobre el 90% (31).

Es importante tener en cuenta que el estudio y tratamiento de una pareja infértil puede ser emocionalmente exigente y dar lugar a problemas de depresión, disfunción sexual y problemas de relación (32). Las disfunciones sexuales pueden ser, tanto causa, como consecuencia de infertilidad, llegando a estar presente al igual que en nuestra cohorte en un 20 a 25% de las parejas infértiles (33). Tener una frecuencia de actividad sexual de 1 vez a la semana, tal como la tenia el 11% de nuestra serie, disminuye la posibilidad de embarazo a un año a un 16.7% (34). Algunos estudios sugieren una frecuencia coital cada 2 días iniciándola 1 semana antes de la ovulación, incluyendo el día pre y post ovulación (35). Desaconsejamos este tipo de recomendaciones, ya que el uso de un estricto calendario coital, además de perder la espontaneidad de la pareja, puede desencadenar un mayor estrés conyugal (36).

El uso de testosterona esta reservado para un grupo específico de pacientes, por lo que debemos reevaluar la real necesidad de su uso como tratamiento en aquellos pacientes infértiles, ya que el uso de testosterona exógena inhibe la espermatogénesis (37). Sólo en unos determinados agentes, algunos pesticidas y disolventes orgánicos, esta claramente documentado su efecto sobre la fertilidad masculina ante una eventual exposición ambiental,. Los datos sobre las exposiciones ocupacionales y del estilo de vida deben ser parte importante de la historia clínica (9,38).

El tabaquismo masculino está asociado a una disminución del 18% del recuento total de espermatozoides y también a menores tasas de embarazos espontáneos (39,40). El consumo de marihuana y cocaína, entre otros mecanismos, disminuyen la motilidad espermática, no obstante, aun no se logra determinar su real efecto sobre la fertilidad (41,42). La historia medica familiar, incluyendo datos sobre el estado de fertilidad de los padres, hermanos y otros familiares, proporciona información esencial sobre una posible causa genética de la infertilidad (3).

CONCLUSION

La infertilidad masculina es una enfermedad compleja en la que participan diversas causas o factores de riesgo que a menudo actúan conjuntamente. Por estos motivos es perentorio realizar un adecuado interrogatorio que permita la pesquisa precoz de estas condiciones, sobretodo de aquellas que son potencialmente modificables o corregibles, como lo fue el antecedente de varicocele, criptorquidia y disfunción sexual. A pesar de no utilizar formularios estandarizados para el diagnóstico de las diferentes DS, proponemos que una anamnesis exhaustiva realizada en la primera consulta permite identificar aquellos pacientes con una disfunción sexual no diagnosticada. Por la fuerte asociación de infertilidad y DS descrita en la literatura, el tratamiento de esta última o solo corregir algunas conductas sexuales, como mejorar la frecuencia de la actividad sexual, permitirán al urólogo general ser parte del tratamiento inicial de una pareja infértil.

REFERENCIAS

1. Te Velde ER et al. Variation in couple fecundity and time to pregnancy, an essential concept in human reproduction. *Lancet* 2000;355:1928-9.
2. World Health Organization. WHO Manual for the Standardised Investigation and Diagnosis of the Infertile Couple. Cambridge: Cambridge University Press, 2000.
3. Campbell, Walsh. *Urology*, tenth edition 2012.
4. Nieschlag E, Behre HM (eds). *Andrology: Male reproductive health and dysfunction*. 3er edition, Completely revised abd update edition, 2010.
5. Jarow J, Sigman M, Kolettis P, et al. The Optimal Evaluation of the Infertile Male: AUA Best Practice Statement. American Urological Association Education and Research 2011.
6. Jungwirth A, Giwercman A, Tournaye H, et al. European Association of Urology guidelines on Male Infertility: the 2012 update. *Eur Urol* 2012; 62:324-32.
7. Palma C, Vinay J. Infertilidad masculina; rev. med. clin. condes - 2014; 25(1) 122-128.
8. Sabanegh E. *Current Clinical Urology: Male Infertility: Problems and Solutions*, 2011.
9. Rowe T. Fertility and a woman's age. *J Reprod Med* 2006 Mar;51(3);157-63.
10. Schill W; Comhaire F; Hargreave T. *Andrology for the Clinician*, 2006.
11. Fode M et al. Male sexual dysfunction and infertility associated with neurological disorders; rev. *Asian Journal of Andrology* 2012 14, 61-68 .
12. Sigman M, Jarow JP. Endocrine evaluation of infertile men. *Urology* 1997 50:659-664.
13. Esteves S. et al. An update on the clinical assessment of the infertile male. *Clinics (Sao Paulo)*. 2011 apr; 66(4): 691-700.
14. Donat R, McNeill AS, Fitzpatrick DR, Hargreave TB (1997) The incidence of cystic fibrosis gene mutation in patients with congenital bilateral absence of the vas deferens in Scotland. *Br J Urol* 79:74-77.
15. Bojesen A, Gravholt CH. Klinefelter syndrome in clinical practice. *Nat Clin Pract Urol*. 2007;4(4):192-204.
16. Weidner W, Krause W, Ludwig M. Relevance of male accessory gland infection for subsequent fertility with special focus on prostatitis. *Hum Reprod Update* 1999 Sep-Oct;5(5):421-32.
17. Vicari E (2000) Effectiveness and limits of antimicrobial treatment on seminal leukocyte concentration and related reactive oxygen species production in patients with male accessory gland infection. *Hum Reprod* 15:2536 - 2544.
18. Dohle GR, van Rooijen JH, Pierik FH, Vreeburg JT, Weber RF (2003) Subtotal obstruction of the male reproductive tract. *Urol Res* 31:22 - 24
19. Rowe PJ, Comhaire FH, Hargreave TB, Mahmoud AMA (2000) WHO Manual for the standardized investigation, diagnosis and management of the infertile male. Cambridge University Press, Cambridge, pp 10-11.
20. Naz RK (2004) Modalities for treatment of antisperm antibody mediated infertility: novel perspectives. *Am J Reprod Immunol* 51:390 - 397.
21. Van der Horst C, Martinez Portillo FJ, Seif C, et al. Male genital injury: diagnostics and treatment. *BJU Int*. 2004;93(7):927-930.
22. Ministerio de salud. Guía clínica cáncer de testículo en personas de 15 años y más. Santiago: MINSAL, 2010.
23. Williams DH, Karpman E, Sander JC, Spiess PE, et al. Pretreatment semen parameters in men with cancer. *J Urol*. 2009;181(2):736-740.
24. Lee PA. Fertility after cryptorchidism: epidemiology and other outcome studies. *Urology*. 2005;66(2):427-431.
25. Madgar I, Weissenberg R, Lunenfeld B, et al. Controlled trial of high spermatic vein ligation for varicocele in infertile men. *Fertil Steril* 1995; 63: 120-124.
26. A, Belzile E, Ciampi A, et al. Varicocele and male factor infertility treatment: a new metaanalysis and review of the role of varicocele repair. *Eur Urol* 2011; 60:796-808.

27. Ficarra V, Cerruto MA, Iguori G et al. Treatment of varicocele in subfertile men: The Cochrane review - a contrary opinion. *Eur Urol* 2006 Feb;49(2):258-63.
28. Stahl P, Stember D, Goldstein M. *Annu Rev Med* 2012; 63:525-540.
29. Herrel LA, Goodman M et al. Outcomes of microsurgical vasovasostomy for vasectomy reversal: a meta-analysis and systematic review. *Urology*. 2015 Apr;85(4):819-25.
30. Shindel AW, et al. Sexual function and quality of life in the male partner of infertile couples: prevalence and correlates of dysfunction. *J Urol*. 2008;179(3):1056-1059.
31. Meldrum D, Wisot A, Yee B, et al. *J. Assist. Reprod, 1998, Genet.* 15: 418-21
32. MacLeod I. et al. *Fertil Steril* 4:10-14, 1953.
33. Wilcox AJ, et al. Likelihood of conception with a single act of intercourse: providing benchmark rates for assessment of post-coital contraceptives. *Contraception*. 2001;63(4):211-215.
34. Lenzi A, et al. Stress, sexual dysfunctions, and male infertility. (2003) *J Endocrinol Invest*, 26 [Suppl 3]:72 – 76.
35. Torres-Calleja J et al. Effect of androgenic anabolic steroids on sperm quality and serum hormone levels in adult male bodybuilders. (2001) *Life Sci* 68:1769 – 1774.
36. Miyamoto T, et al. Male infertility and its causes in human. *Adv Urol*. 2012; 2012:384520.
37. Zitzmann M, et al. Male smokers have a decreased success rate for in vitro fertilization and intracytoplasmic sperm injection. *Fertil Steril* 79 [Suppl 3]:1550 – 1554 (2003).
38. Kunzle R, et al. Semen quality of male smokers and nonsmokers in infertile couples. *Fertil Steril*. 2003;79(2): 287-291.
39. Rossato M, et al. The cannabinoid system and male reproductive functions. *J Neuroendocrinol*. 2008;20 (Suppl 1):90-93.
40. Yang GS, et al. Effect of cocaine on germ cell apoptosis in rats at different ages. *Asian J Androl*. 2006;8(5):569-575.