

El diagnóstico de la pareja infértil

14 de septiembre de 2020

[Amanda Kallen, MD](#) , [Sandra Ann Carson, MD](#)

Volumen Vol 65, Edición No 09

Este artículo revisado por pares analiza las principales causas de infertilidad, incluida la enfermedad de las trompas, el factor uterino, el factor cervical y la disfunción ovulatoria y la anovulación.

Introducción

Muchas parejas optan por no tener hijos; nadie elige ser infértil. En un estudio clásico de 1956 realizado por Alan Guttmacher que examinó las tasas de concepción entre 5.574 mujeres que intentaban quedar embarazadas, el 85% concibió dentro de los 12 meses. ¹

Sin embargo, también ha quedado cada vez más claro que el tiempo hasta la concepción está fuertemente influenciado por factores relacionados con la edad, incluida la disminución de la cantidad y calidad de los ovocitos con el tiempo. De hecho, Guttmacher también informó que se duplicó el tiempo medio de concepción de los 24 a los 44 años. ¹

Por lo tanto, si bien la infertilidad es más la falta de un resultado fisiológico "normal" que una enfermedad en sí, un estudio exhaustivo de la infertilidad es esencial para identificar la enfermedad subyacente. Además, los problemas de estilo de vida y los factores ambientales pueden afectar negativamente a la infertilidad.

Es importante destacar que la infertilidad puede ser un marcador de enfermedad no reproductiva y, a menudo, presagia problemas de salud graves. **Esta discusión destacará cómo cada uno de estos factores afecta la fisiología normal, su diagnóstico y el tratamiento diseñado para lograr el parto de un bebé sano a término.**

Evaluación y diagnóstico

La asombrosa fisiología de la reproducción puede desviarse en cualquier aspecto y provocar infertilidad. La evaluación de esa aberración, seguida de un tratamiento específico para el diagnóstico, es quizás la forma más rentable de ayudar a una pareja a concebir. Este es un momento oportuno para agregar el tamizaje prenatal a la evaluación diagnóstica básica de la pareja infértil (**Tabla 1**).

INFERTILIDAD TUBAL Y PERITONEAL

La enfermedad tubárica es una causa común de infertilidad, con tasas informadas entre el 25 y el 35% de los diagnósticos de infertilidad ², aunque estos números pueden variar ampliamente ³ según la población que se esté evaluando. Se sospecha obstrucción tubárica en mujeres con antecedentes de infecciones de transmisión sexual, displasia cervical, cirugía abdominal o infección intraabdominal previa (p. Ej., Ruptura del apéndice).

Mientras que la laparoscopia con cromotubación a menudo se considera el "estándar de oro" para la evaluación de la enfermedad tubárica, la histerosalpingografía (HSG), con una sensibilidad y especificidad del 65% y el 83%, respectivamente ^{4,5}, se considera la herramienta de diagnóstico de primera línea. ^{6,7}

Se inyecta un tinte radiopaco en el útero y se sigue a través de las trompas de Falopio con fluoroscopia. Un procedimiento similar que utiliza ultrasonido en lugar de fluoroscopia, la sonohisterografía (SHG), es menos confiable para determinar la permeabilidad tubárica, aunque es más precisa para la evaluación uterina ⁶ con una sensibilidad y especificidad del 76% y 67%. ⁸

Las opciones de tratamiento para la infertilidad tubárica incluyen la canulación tubárica (para la obstrucción tubárica proximal) ⁹, la cirugía para reanastomosis tubárica o la fertilización in vitro (FIV), que evita el bloqueo tubárico, y la FIV se emplea con frecuencia debido a las tasas de éxito y los costos comparables con la cirugía.

Table 1**Basic Infertility Evaluation**

<p>Historical Highlights (in addition to standard ROS, Medicines, Allergies, PMH & PSH)</p>	<p>Couple</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ Coital frequency and timing ■ Length of time attempting pregnancy ■ Occupational exposures ■ Exposure to nicotine, alcohol recreational drug <p>Female</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ Menstrual regularity ■ Dysmenorrhea ■ Past pelvic infections ■ Past abdominal surgery <p>Male</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ Prior fertility ■ Erectile or ejaculatory dysfunction ■ Anabolic steroid use ■ Previous abdominal or scrotal surgery ■ Sexually transmitted disease
<p>Female Physical Examination Highlights</p>	<ul style="list-style-type: none"> ■ BMI ■ Thyroid enlargement ■ Breast secretions ■ Acne ■ Hirsutism ■ Pelvic abnormalities including ■ Cervical stenosis ■ Enlarged uterus, ■ Adnexal masses ■ Nodularity in the cul de sac
<p>Pre-Conception Testing</p>	<p>Pap and HPV</p> <p>Genetic Screening based on ethnicity</p> <p>Infectious Disease screening</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ Gonorrhea ■ Chlamydia ■ HIV ■ Syphilis <p>Screening for needed immunizations</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ Rubella ■ Varicella ■ Hepatitis B and C
<p>Ovarian Reserve</p>	<p>FSH, E2 on Day 3 of cycle; AMH, Ultrasound Antral Follicle Count on</p>
<p>Ovulation Detection</p>	<p>Progesterone on Day 21 of cycle; OR Positive Ovulation Predictor Kit</p>
<p>Uterine Evaluation</p>	<p>Sonohysterogram OR Hysteroscopy</p>
<p>Tubal Evaluation</p>	<p>Hysterosalpingogram</p>
<p>Male Evaluation</p>	<p>Semen analysis</p>

Tabla 1: Evaluación básica de infertilidad

La endometriosis es una condición compleja caracterizada por la presencia de tejido endometrial en sitios fuera de la cavidad uterina. La endometriosis se presenta con frecuencia con dolor y afecta al 25-40% de las mujeres con infertilidad.¹⁰ Los mecanismos propuestos para la relación entre endometriosis e infertilidad incluyen distorsión de la anatomía pélvica, obstrucción tubárica, alteración de la calidad de los ovocitos, liberación y captación, y receptividad endometrial alterada, aunque existe una relación causa-efecto definida entre cualquiera de estas patologías y polémica en la infertilidad relacionada con la endometriosis.

Si bien se ha demostrado que la cirugía de escisión mejora las tasas de embarazo espontáneo en mujeres con endometriosis¹¹, no se recomienda la cirugía para la evaluación de rutina de la infertilidad en mujeres sin otros síntomas de endometriosis.¹²

FACTOR UTERINO

Los pólipos endometriales, los leiomiomas intracavitarios, las sinequias intrauterinas y las anomalías mullerianas con distorsión asociada de la cavidad endometrial pueden estar asociados con la infertilidad.

Superior a la HSG en la detección de anomalías uterinas, la sonohisterografía detecta pólipos o leiomiomas intrauterinos con una sensibilidad y especificidad del 91% y 84%, respectivamente.¹³ Se puede utilizar la visualización directa mediante histeroscopia para confirmar el diagnóstico (Figura 1). El tratamiento para eliminar la masa deformante es quirúrgico.

FACTOR CERVICAL

El cuello uterino es la entrada al tracto reproductivo superior. Su moco alcalino protege a los espermatozoides de la acidez de la vagina y los guía hacia el tracto reproductivo superior.

Las alteraciones estructurales del cuello uterino, ya sean congénitas o posquirúrgicas (por ejemplo, después de un procedimiento de escisión electroquirúrgica con asa (LEEP) o una biopsia de cono cervical grande) pueden causar estenosis cervical y evitar la entrada de espermatozoides.¹⁴

La estenosis postoperatoria se diagnostica por no pasar una sonda de 1 mm a la cavidad uterina. La prueba poscoital, realizada después del coito para evaluar la viabilidad de los espermatozoides en el moco, se ha utilizado para evaluar la función cervical; sin embargo, el limitado valor predictivo de esta prueba la ha relegado a la historia (tabla 2).

En ausencia de moco y en presencia de estenosis cervical, la inseminación intrauterina es una terapia exitosa, asumiendo que todos los demás factores son normales.

Table 2. Tests no Longer needed in the Routine Initial Infertility Evaluation

- Post Coital Test
- Parental Karyotypes
- Serum Prolactin
- Endometrial Biopsy
- Diagnostic Laparoscopy
- Sperm DNA Fragmentation
- Systemic Lupus Erythematosus screening
- Rheumatoid Arthritis screening
- Anti-phospholipid screening

Tabla 2: Pruebas que ya no son necesarias en la evaluación inicial de infertilidad de rutina

DISFUNCIÓN OVULATORIA Y ANOVULACIÓN

La falta de ovulación se debe a una variedad de influencias no reproductivas que incluyen enfermedad tiroidea, enfermedad pituitaria, andrógenos elevados por hiperplasia suprarrenal, obesidad y estrés. La anovulación se diagnostica por una concentración sérica de progesterona lútea media <3 ng / ml, aunque los niveles de progesterona sérica lútea media suelen ser superiores a 7 ng / ml, ¹⁵ y se debe sospechar cuando los ciclos son irregulares y ocurren con más frecuencia que cada 21 días y con menos frecuencia que cada 36 días.

La causa más común de anovulación es una enfermedad metabólica, el síndrome de ovario poliquístico (SOP) en el que existen múltiples folículos en varias etapas de desarrollo y son simultáneamente el resultado y la causa de un medio hormonal alterado que incluye resistencia a la insulina, aumento de LH y andrógenos elevados ^{dieciséis}

Las mujeres que no ovulan no producen progesterona y, por lo tanto, corren el riesgo de sufrir las consecuencias del estrógeno sin oposición: hiperplasia y cáncer de endometrio.

De manera similar, las mujeres con SOP pueden experimentar trastornos no reproductivos, en particular, acné, hirsutismo e hiperinsulinemia. Las consecuencias metabólicas del SOP aumentan el riesgo de diabetes mellitus, hiperlipidemia, hipertensión gestacional y diabetes gestacional de una mujer.

La corrección de la deficiencia de tiroides, la disminución de la prolactina elevada, el bloqueo de la producción de andrógenos suprarrenales elevados a menudo estimula la ovulación. La pérdida de peso del 15% del peso corporal a menudo hace que se reanude la ovulación. ¹⁷

La infertilidad asociada con la anovulación se trata mejor con la inducción de la ovulación, a menos que estén presentes otros factores, como una reserva ovárica disminuida y factores masculinos.

ENVEJECIMIENTO OVÁRICO (RESERVA OVÁRICA DISMINUIDA)

La fecundidad femenina (la capacidad de concebir y llevar un embarazo a término) disminuye con el aumento de la edad, disminuyendo más rápidamente después de los 35, ^{18,19} reflejando, en parte, la pérdida progresiva de ovocitos (la "reserva ovárica") que ocurre con la edad. Los ovocitos envejecidos también acumulan defectos meióticos y daño en el ADN, lo que provoca el deterioro de la calidad de los gametos y aumenta el riesgo de embriones aneuploides y aborto espontáneo. ^{20,21}

Por lo tanto, a las mujeres mayores de 35 años que no hayan podido concebir durante seis meses se les debe ofrecer una evaluación y un tratamiento rápidos; para las mujeres mayores de 40 años, se justifica una evaluación inmediata. ¹⁹

La reserva ovárica se refiere a la cantidad de ovocitos disponibles para la estimulación y la ovulación. Puede evaluarse utilizando concentraciones séricas de FSH y estradiol en los días 3-5 de un ciclo menstrual, hormona antimülleriana (AMH) sérica y / o ecografía de los ovarios para el recuento de folículos antrales y la determinación del volumen ovárico (Tabla 3). ²²⁻²⁶

Table 3		Tests to Assess Ovarian Reserve		
Test	Timing	Decreased Ovarian Reserve	Comments	Cost
Follicle stimulating hormone Estradiol	Day 3-5 of menstrual cycle	< 10 mIU/ml >60 pg/ml	Estradiol is useful in interpreting FSH concentrations. As ovarian reserve diminishes, Day 3 estradiol rises and inhibits FSH elevation	\$95-125
Antimüllerian hormone ²⁹⁻³²	Any cycle day	<1.66 ng/mL ³³	<ul style="list-style-type: none">High predictive value for ovarian response to stimulationLow inter-cycle variability	\$76-95
Antral follicle count ²²	First week of menstrual cycle	<4 follicles 2-10 mm in both ovaries	<ul style="list-style-type: none">Less variability from cycle to cycleLimited ability to evaluate overweight/obese women	\$300-500

Tabla 3: Pruebas para evaluar la reserva ovárica

En particular, estas pruebas pueden predecir la respuesta a la estimulación ovárica exógena y no predicen los nacidos vivos o incluso la fertilidad natural. La pérdida acelerada de ovocitos puede resultar en pérdida de fertilidad y menopausia precoz (antes de los 40 años).

Si bien la mayoría de estos casos son idiopáticos, ²⁷ la reserva ovárica debe controlarse en mujeres con antecedentes de cirugía ovárica previa, quimioterapia, radioterapia o con antecedentes familiares de menopausia prematura. Estas mujeres pueden correr el riesgo de portar la pre-mutación de X frágil (FMR1) y también las consecuencias de la privación de estrógenos.

FACTOR MASCULINO

Los trastornos de la fisiología masculina ocurren en el 35% de las parejas infértiles y son el único factor en el 17% de las parejas. ²⁸ Al igual que en la mujer, en el hombre, la FSH y la LH estimulan los testículos para producir testosterona y desarrollar los gametos inmaduros. A diferencia de los ovocitos, los espermatozoides maduran durante tres meses en el aparato reproductor masculino antes de ser eyaculados.

La *disfunción hormonal* masculina puede surgir de todas las áreas de la fisiología reproductiva masculina. Cuando la testosterona es baja pero no está ausente, la disfunción eréctil y la disminución de la libido suelen acompañar a los parámetros alterados del semen ²⁹, lo que resulta en infertilidad.

La *insuficiencia testicular* también produce azoospermia. Además, la falta concomitante de testosterona da como resultado una disminución de la libido y disfunción eréctil. A medida que disminuyen las concentraciones de testosterona en el hombre, aumenta el riesgo de enfermedad cardíaca, hiperlipidemia, osteopenia y pérdida de masa muscular.

La insuficiencia de testosterona se diagnostica por niveles bajos de testosterona sérica y niveles elevados de LH y FSH. Por supuesto, la corrección de cualquier anomalía hormonal y la detección de trastornos relacionados deben preceder al tratamiento.

El diagnóstico de infertilidad por factor masculino comienza con un análisis de semen completo y bien recolectado realizado en un laboratorio de andrología certificado (Tabla 4). La muestra de semen se recolecta mejor en el laboratorio, pero cuando debe recolectarse en casa, debe entregarse al laboratorio a temperatura corporal dentro de los 30 a 60 minutos posteriores a la eyaculación.

Table 4	World Health Organization Lower Limits of Normal Semen Parameters*
Ph	7.2 - 7.8
Volume	1.5 cc
Total Sperm Count	39 million
Concentration	≥ 15 million sperm/ml
Motility	≥ 40% forward progression
Morphology	≥ 4% normal forms (By Kruger criteria) ³⁴
White Blood Cells	≤ 1 million/microliter

*Samples from men who had fathered a pregnancy in the previous year and taken after 2-7 days of ejaculation abstinence. Values represent the 5%ile

Tabla 4: Límites inferiores de los parámetros normales del semen de la Organización Mundial de la Salud *

El diagnóstico de un análisis de semen “anormal” solo debe realizarse después de que se haya realizado un análisis de semen confirmatorio y debe interpretarse en el contexto de la evaluación general de fertilidad de la pareja. Se encuentran disponibles otras pruebas de la

función de los espermatozoides, pero su valor diagnóstico práctico está sujeto a interpretación y no son clínicamente tan útiles.

La azoospermia es la ausencia de espermatozoides en el eyaculado, lo que no indica necesariamente una ausencia de espermatozoides en el tracto reproductivo superior o en los testículos.

Cuando el conducto deferente es permeable, la eyaculación retrógrada se puede diagnosticar extrayendo el espermatozoide de la orina después del orgasmo y se puede lavar y utilizar para la inseminación intrauterina. Si el conducto deferente está bloqueado, los espermatozoides pueden aspirarse del epidídimo (MESA) o extraerse quirúrgicamente de los testículos (TESA) y utilizarse para la inyección intracitoplasmática de espermatozoides (ICSI) en la FIV.

En los casos de azoospermia en los que los espermatozoides deben extraerse de los testículos, la prueba de una mutación en el gen DAZ (Deleted in Azoospermia) puede ser un predictor útil de la presencia de espermatozoides testiculares, ya que la presencia de la mutación DAZ-c predice un valor de casi 0 % de probabilidad de encontrar espermatozoides en los testículos.³⁰ Estos genes también pueden transmitirse a la descendencia; los pacientes varones afectados pueden optar por utilizar un espermatozoide de donante para prevenir este resultado.

De manera similar, los hombres con ausencia de conducto deferente pueden tener un alelo mutado para la fibrosis quística o una variante 5-T y si se aspiran espermatozoides del epidídimo o los testículos para su uso en la FIV, el niño resultante puede heredar la fibrosis quística.³¹ Por lo tanto, se recomienda el cribado de mutaciones cuando se detecta la ausencia de un conducto deferente.

Oligozoospermia, o menos de 15 millones de espermatozoides / ml, y puede indicar eyaculación retrógrada parcial, alteración hormonal o condiciones genéticas. Si los niveles de testosterona son normales o bajos y la LH y FSH son normales, un tratamiento empírico con citrato de clomifeno durante 6 a 12 meses puede aumentar el recuento de espermatozoides.³²

Se recomienda monitorizar la testosterona y el análisis de semen después de tres meses. *La asenozoospermia* se diagnostica cuando la motilidad es <40%, mientras que la *teratospermia* se refiere a la presencia de $\leq 4\%$ de espermatozoides formados normalmente.

La infertilidad por factor masculino puede tratarse mediante inseminación intrauterina, posiblemente combinada con la inducción de la ovulación de la mujer (COH-IUI) como se describe a continuación. Sin embargo, las tasas de éxito con ICSI en la FIV superan con creces las de COH-IUI, especialmente cuando la morfología normal es <4% o el recuento es <2 millones de espermatozoides / cc.

Traducción y adaptación: Dra. Patricia Cingolani

Sobre los autores

Dr. Kallen

El Dr. Kallen es profesor asistente de Obstetricia, Ginecología y Ciencias Reproductivas en la División de Endocrinología Reproductiva e Infertilidad dentro del Departamento de Obstetricia, Ginecología y Ciencias Reproductivas de la Facultad de Medicina de Yale, Universidad de Yale.

Dr. Carson

El Dr. Carson es profesor de Obstetricia, Ginecología y Ciencias Reproductivas en el Jefe de División, División de Endocrinología Reproductiva e Infertilidad dentro del Departamento de Obstetricia, Ginecología y Ciencias Reproductivas de la Facultad de Medicina de Yale, Universidad de Yale.

Referencias

1. Guttmacher AF. Factores que afectan la expectativa normal de concepción. *J Am Med Assoc* [Internet]. 30 de junio de 1956; 161 (9): 855–860. Disponible en: <https://doi.org/10.1001/jama.1956.02970090081016>
2. Sociedad Estadounidense de Medicina Reproductiva: Evaluación diagnóstica de la mujer infértil. *Fertil Steril* [Internet]. Elsevier Inc .; 2015; 103 (6): e44 – e50. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2015.03.019>
3. Audu BM, Massa AA, Bukar M, El-Nafaty AU, Sa'Ad ST. Prevalencia de infertilidad útero-tubárica. *J Obstet Gynaecol (Lahore)*. 2009; 29 (4): 326–328. PMID: 19835502
4. Broeze KA, Opmeer BC, Van geloven N, Coppus SFPJ, Collins JA, Den hartog JE, Van der Linden PJQ, Marianowski P, Ng EHY, Van der Steeg JW, Steures P, Strandell A, Van der Veen F, Mol BWJ. ¿Las características del paciente están asociadas con la precisión de la histerosalpingografía en el diagnóstico de patología tubárica? Un metanálisis de datos de pacientes individuales. *Actualización de Hum Reprod*. 2011; 17 (3): 293–300.
5. Swart P, Mol BWJ, Van der Veen F, Van Beurden M, Redekop WK, Bossuyt PMM. La precisión de la histerosalpingografía en el diagnóstico de patología tubárica: un metaanálisis. *Fertil Steril* [Internet]. Elsevier Masson SAS; 1995; 64 (3): 486–491. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/S0015-0282\(16\)57781-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0015-0282(16)57781-4) PMID: 7641899
6. Kodaman P, Arici A, Seli E. Diagnóstico y manejo de la infertilidad por factor tubárico. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2004; 16 (3): 221–229.
7. Comité de Práctica de la Sociedad Americana de Medicina Reproductiva. Papel de la cirugía de trompas en la era de la tecnología de reproducción asistida: una opinión del comité. *Fertil Steril* [Internet]. Elsevier Inc .; 2015; 103 (6): e37 – e43. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2015.03.032>
8. Maheux-Lacroix S, Boutin A, Moore L, Bergeron ME, Bujold E, Laberge P, Lemyre M, Dodin S. Histerosalpingosonografía para diagnosticar la oclusión tubárica en mujeres subfértiles: una revisión sistemática con metanálisis. *Hum Reprod*. 2014; 29 (5): 953–963.
9. De Silva PM, Chu JJ, Gallos ID, Vidyasagar AT, Robinson L, Coomarasamy A. Cateterismo de la trompa de Falopio en el tratamiento de la obstrucción tubárica proximal: una revisión sistemática y un metanálisis. *Hum Reprod*. 2017; 32 (4): 836–852.
10. Ozkan S, Murk W, Arici A. Endometriosis e infertilidad: epidemiología y tratamientos basados en evidencia. *Ann NY Acad Sci*. 2008; 1127: 92–100.
11. Brown J, Farquhar C. Endometriosis: una descripción general de las revisiones Cochrane. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014; 2014 (3). PMID: 24610050
12. Comité de Práctica de la Sociedad Estadounidense de Medicina Reproductiva: Endometriosis e infertilidad. *Fertil Steril* [Internet]. Sociedad Americana de Medicina Reproductiva; 2012; 98 (3): 591–598. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2012.05.031>
13. Bittencourt CA, dos Santos Simões R, Bernardo WM, Fuchs LFP, Soares Júnior JM, Pastore AR, Baracat EC. Precisión de la sonohisterografía de contraste salino en la detección de pólipos endometriales y leiomiomas submucosos en mujeres en edad reproductiva con hemorragia uterina anormal: revisión sistemática y metanálisis. *Ultrasonido Obstet Gynecol*. 2017; 50 (1): 32–39.
14. Boss EA, Van Golde RJT, Beerendonk CCM, Massuger LFAG. Embarazo tras traquelectomía radical: ¿una opción real? *Gynecol Oncol*. 2005.
15. Carmina E, Stanczyk F, Lobo R. Evaluación de laboratorio. En: Strauss J, Barbieri R, editores. *Reprod Endocrinol Physiol Pathophysiol Clin Manag* de Yen Jaffe. Octavo. Elsevier; 2019. p. 887–915.
16. Sirmans SM, Pate KA. Epidemiología, diagnóstico y manejo del síndrome de ovario poliquístico. *Clin Epidemiol*. 2013; PMID: 24379699
17. Clark AM, Ledger W, Galletly C, Tomlinson L, Blaney F, Wang X, Norman RJ. La pérdida de peso produce una mejora significativa en las tasas de embarazo y ovulación en mujeres obesas anovulatorias. *Hum Reprod*. 1995; 10 (10): 2705–2712. PMID: 8567797

18. Laing LM. La disminución de la fertilidad en un aislamiento religioso: la población huterita de Alberta, Canadá. *Hum Biol.* 1980; 52 (2): 289–310.
19. Sociedad Estadounidense de Medicina Reproductiva: Disminución de la fertilidad femenina relacionada con la edad. *Fertil Steril* [Internet]. Sociedad Americana de Medicina Reproductiva; 2014; 101 (3): 633–634. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2013.12.032>
20. Jones KT. Meiosis en ovocitos: predisposición a la aneuploidía y su mayor incidencia con la edad. *Actualización de Hum Reprod.* 2008; 14 (2): 143–158. PMID: 18084010
21. Oktay K, Turan V, Titus S, Stobezki R, Liu L. Mutaciones BRCA, deficiencia de reparación del ADN y envejecimiento ovárico. *Biol Reprod.* 2015; 93 (3): 1–10. PMID: 26224004
22. Tal R, Seifer DB. Prueba de reserva ovárica: guía del usuario. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. Elsevier Inc.; 2017; 217 (2): 129–140. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2017.02.027>
23. Steiner AZ, Pritchard D, Stanczyk FZ, Kesner JS, Meadows JW, Herring AH, Baird DD. Asociación entre biomarcadores de reserva ovárica e infertilidad en mujeres mayores en edad reproductiva. *Jama.* 2017; 318 (14): 1367–1376. PMID: 29049585
24. Hawkins Bressler L, Steiner A. Hormona antimülleriana como predictor del potencial reproductivo. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2018; 25 (6): 385–390.
25. Pfeifer S, Butts S, Dumesic D, Fossum G, Giudice L, Gracia C, La Barbera A, Odem R, Pisarska M, Rebar R, Richard R, Rosen M, Sandlow J, Vernon M, Widra E. Testing y Interpretación de las medidas de reserva ovárica: una opinión del comité. *Fertil Steril* [Internet]. Sociedad Americana de Medicina Reproductiva; 2015; 103 (3): e9 – e17. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2014.12.093>
26. Opinión Nº 773 del Comité ACOG: El uso de hormona antimülleriana en mujeres que no buscan atención para la fertilidad. *Obstet Gynecol.* 2019; 133 (4): e274 – e278.
27. Bachelot A, Rouxel A, Massin N, Dulon J, Courtillot C, Matuchansky C, Badachi Y, Fortin A, Paniel B, Lecuru F, Lefrere-Belda MA, Constancis E, Thibault E, Meduri G, Guiochon-Mantel A, Misrahi M, Kuttann F, Touraine P. Fenotipado y estudios genéticos de 357 pacientes consecutivas que presentaban insuficiencia ovárica prematura. *Eur J Endocrinol.* 2009; 161 (1): 179–187.
28. Odisho AY, Nangia AK, Katz PP, Smith JF. Tendencias temporales y geoespaciales en la infertilidad por factor masculino con tecnología de reproducción asistida en los Estados Unidos de 1999 a 2010. *Fertil Steril.* 2014;
29. Nikoobakht MR, Aloosh M, Nikoobakht N, Mehri A, Biniyaz F, Karjalainen MA. El papel del hipotiroidismo en la infertilidad masculina y la disfunción eréctil. *Urol J.* 2012; PMID: 22395839
30. Ferlin A, Tessari A, Ganz F, Marchina E, Barlati S, Garolla A, Engl B, Foresta C. Asociación o delecciones parciales de la región AZFc con alteración espermatogénica e infertilidad masculina. *J Med Genet.* 2005;
31. Chillón M, Casals T, Mercier B, Bassas L, Lissens W, Silber S, Romey MC, Ruiz-Romero J, Verlingue C, Claustres M, Nunes V, Férec C, Estivill X, Estivill X. Mutaciones en el quístico gen de la fibrosis en pacientes con ausencia congénita de los conductos deferentes. *N Engl J Med.* 1995;
32. Willets AE, Corbo JM, Brown JN. Clomifeno para el tratamiento de la infertilidad masculina. *Ciencias de la reproducción.* 2013.
33. La Marca A, Sighinolfi G, Radi D, Argento C, Baraldi E, Arsenio AC, Stabile G, Volpe A. Hormona antimülleriana (AMH) como marcador predictivo en tecnología de reproducción asistida (ART). *Actualización de Hum Reprod.* 2009; 16 (2): 113–130.
34. Kruger TF, Acosta AA, Simmons KF, Swanson RJ, Matta JF, Oehninger S. Valor predictivo de la morfología anormal de los espermatozoides en la fertilización in vitro. *Fertil Steril.* 1988; PMID: 3335257

Fuente: <https://www.contemporaryobgyn.net/view/the-diagnosis-of-the-infertile-couple>