

4. Pruebas diagnósticas en el estudio básico de esterilidad

INTRODUCCIÓN

La complejidad creciente en el enfoque de la esterilidad humana ha cuestionado la utilidad y la eficiencia de algunos procedimientos diagnósticos que hasta hace poco tiempo eran básicos y hasta cierto punto rutinarios. La aplicación de nuevas herramientas del conocimiento científico basadas en la medicina de la evidencia, y que conocemos como “Guías de excelencia clínica”, ha permitido descartar algunas de las pruebas consideradas como clásicas y, al mismo tiempo, convertir en protagonistas emergentes a otros enfoques más novedosos.

En este capítulo, ni intentaremos rescatar del olvido a las que ya se retiraron por falta de evidencia científica, ni profundizar en estudios especiales para casos muy seleccionados; nuestro cometido a lo largo de este capítulo será el de abordar críticamente aquellas técnicas o test que en la actualidad parecen ocupar un papel relevante, aunque todavía complementario, en el enfoque diagnóstico inicial de la pareja.

OTRAS PRUEBAS EN EL ESTUDIO DEL FACTOR FEMENINO

Función ovárica

La posibilidad de encontrar disfunciones o desordenes ovulatorios que pudieran explicar el fracaso reproductivo supone un aliciente para profundizar en el estudio y en el conocimiento de patologías teóricamente implicadas. Sin embargo, es preciso ser muy ponderado en esta tentación, pues tal incitación conlleva también el riesgo de aplicar determinaciones de difícil justificación, que lo único que consiguen es encarecer y complicar el estudio básico sin aportarle nada interesante.

Estudio tiroideo

En la actualidad no disponemos de datos fiables de prevalencia de hipotiroidismo subclínico en la población infértil/estéril, aunque sí estamos en condiciones de afirmar, según observaciones epidemiológicas recientes, que el hipotiroidismo únicamente provoca perturbaciones leves en la menstruación y en los niveles de prolactina⁽¹⁻³⁾.

Tradicionalmente la hiperprolactinemia secundaria al incremento de la TRH había sido sugerida como causa de infertilidad en los hipotiroidismos⁽⁴⁾, pero todo apunta a que los

pulsos de LH, FSH y prolactina no están alterados en las mujeres con hipotiroidismo⁽⁵⁾. Los datos de cómo pueden modular las hormonas tiroideas el control de la LH y FSH sobre la granulosa, son en el momento actual contradictorios, estimulantes para algunos⁽⁶⁾ e inhibidores para otros^(7,8).

Las mujeres con problemas de fertilidad no han demostrado tener más patología tiroidea que las de la población general, pero aquellas que poseen niveles normales de anticuerpos antimicrosomales y antitiroglobulina logran mejores índices de embarazos y menos pérdidas abortivas que las que tienen niveles anormales⁽⁹⁾.

Se desaconseja la determinación rutinaria de la función tiroidea en un estudio de reproducción, reservándolo solamente para las mujeres con clínica de enfermedad tiroidea⁽¹⁰⁾.

C

Prolactinemia

Se ha sugerido que la determinación de prolactina (PRL) en la esterilidad inexplicada podría ser importante⁽¹¹⁾, pero la facilidad con la que numerosos factores influyen sobre las cifras de prolactinemia (estrés, momento horario, yatrogenicidad), y la posibilidad de un ascenso transitorio durante las fases folicular tardía y lútea, tanto en ciclos naturales como en estimulados⁽¹²⁾, justifican una interpretación crítica de la hiperprolactinemia antes de considerarla como causa de oligo-anovulación o de una fase lútea inadecuada.

La determinación de prolactina no debe realizarse de manera rutinaria en ciclos regulares o en ausencia de galactorrea ya que no ha demostrado utilidad alguna. Por ello debería reservarse solamente para los casos con desordenes ovulatorios, galactorrea o tumor hipofisario.

C

Reserva ovárica

El *pool* de folículos primordiales en el ovario determina su reserva y, consiguientemente, traduce su potencialidad de fertilidad. El interés creciente para predecir la capacidad de respuesta a los tratamientos de estimulación ovárica en base a la reserva ovárica, ha impulsado el desarrollo de diversos marcadores bioquímicos (inhibina B, FSH basal, estradiol, hormona antimulleriana), test dinámicos (test del clomifeno, EFORT (*exogenous FSH ovarian reserve test*), GAST (*gonadotropin agonist stimulation test*), estudios morfométricos (volumen ovárico, recuento de folículos antrales, flujo sanguíneo del estroma ovárico), e incluso procedimientos quirúrgicos (biopsia ovárica).

Sin embargo, la marcada variabilidad individual en el deterioro cuantitativo y cualitativo de dicha dotación folicular como consecuencia de la edad (envejecimiento ovárico), patologías ováricas previas o yatrogenicidad, provoca una incertidumbre clínica en la respuesta individual a tales pruebas, cuestionándose su potencial predictivo, tanto aisladamente como en combinación.

La biopsia ovárica no ha demostrado utilidad como método para predecir la reserva ovárica debido a la amplia variación en la distribución de los folículos a lo largo de la superficie ovárica⁽¹³⁾ y su uso, por consiguiente no está recomendado.

La inhibina B, un producto de las células de la granulosa de la cohorte de los folículos primarios y antrales tempranos, cuando está disminuida (< 45 pg/ml) podría estar reflejando una pobre respuesta a la superovulación para FIV⁽¹⁴⁾ o una menor dotación de estas subpoblaciones⁽¹⁵⁾, aunque este dato está cada vez más cuestionado⁽¹⁶⁾.

La determinación de FSH basal en el tercer día es un buen indicador de la respuesta ovárica y parece guardar mayor valor predictivo que la edad⁽¹⁷⁾, pero la falta de un valor de corte, la variabilidad mensual en su secreción, y la dispersión interlaboratorio, le limitan su valor pronóstico. Por eso, cuando los niveles plasmáticos sobrepasan 20 mUI/mL en una mujer de <35 años, y nos encontramos con la posibilidad de estar frente a un fallo ovárico oculto o ante una baja respuesta para una pauta de estimulación, es frecuente la solicitud de nuevos test para completar la información.

La medida del estradiol basal asociado a la de la FSH, mejora la información predictiva aportada por la FSH sola. Una determinación de <80 pg/ml con FSH normal en una mujer de 38-42 años, supone un buen dato pronóstico para el éxito del tratamiento⁽¹⁸⁾. La hormona anti-mulleriana (AMH) es una glicoproteína, miembro de la familia de del TGF-Beta, producida en la granulosa de los folículos en crecimiento inicial e implicada en la regulación de la foliculogénesis⁽¹⁹⁾. Declina con la edad y guarda estrecha correlación con el número de folículos antrales^(20,21). Se trata de un marcador prometedor pero no ha demostrado aún su eficacia para el uso individual⁽²²⁾.

De los estudios ecográficos morfométricos, merece destacarse la determinación del número de folículos antrales (entre 2-10 mm) medidos por ecografía transvaginal durante la primera fase folicular. Este parámetro guarda mejor correlación con el envejecimiento ovárico que los marcadores bioquímicos (FSH, estradiol, inhibina B)⁽²³⁾ y que el resto de los morfométricos⁽²⁴⁾.

Los test dinámicos relacionan los niveles de FSH y estradiol antes y después de estimular el eje hipotálamo-hipófisis-ovario con diversos fármacos: citrato de clomifeno (test de clomifeno o test de Navot)⁽²⁵⁾, FSH (EFORT)⁽²⁶⁾, o acetato de leuprolide (GAST)⁽²⁷⁾. Por sus

resultados variables y su uso clínico controvertido, ninguno de ellos ha demostrado suficiente capacidad de predicción.

El valor de confianza de la Inhibina B para predecir la reserva ovárica es insuficiente y su determinación no está recomendada.	C
Los test de reserva ovárica no deberían usarse como pruebas excluyentes para tratamientos que conlleven estimulación ovárica ya que poseen una sensibilidad y especificidad limitada para predecir el potencial de fertilidad.	C
Aquellas mujeres que obtuvieran resultados anormales en los test de reserva sí deberían ser informadas de que poseen una fertilidad disminuida.	C

Evaluación de la funcionalidad anatómica

Laparoscopia

La histerosalpingografía (HSG) es un test clasificado de categoría I según la ESHRE⁽²⁸⁾, posee grado de recomendación A para la exploración de la permeabilidad tubárica, pero presenta limitaciones para asegurar una normalidad tubárica (65% sensibilidad y 83% especificidad de obstrucción tubárica) y más aún para la valoración del factor tuboperitoneal⁽²⁹⁾.

La laparoscopia ha sido considerada como un test estándar para la función tubárica con capacidad para reducir la incidencia de esterilidad inexplicada entre 3-10%⁽³⁰⁾, e incluso valorada como exploración necesaria para que un diagnóstico sea correcto⁽³¹⁾. Sin embargo, indicar una laparoscopia cuando datos aportados por la HSG y ecografía pélvica son normales, y no existen antecedentes inflamatorios pélvicos ni de enfermedades de transmisión sexual, carece actualmente de sentido.

Aún en el caso de estar frente a una endometriosis no diagnosticada, por ser de grado I-II, la laparoscopia resultaría criticable si consideramos la controvertida utilidad de la cirugía en estos estadios.

Solamente en los casos en que existe la sospecha de un factor peritoneal o tubárico, la laparoscopia con cromopertubación o en combinación con procedimientos quirúrgicos endoscópicos, se convierte en una técnica de indudable utilidad.	B
--	----------

Salpingoscopia

Mediante el cateterismo tubárico perlaparoscópico con endoscopio rígido o flexible, se pueden identificar pacientes con mucosa tubárica normal y también detectar anomalías que podrían haber pasado desapercibidas por la laparoscopia. Basándose en la extensión de la lesión tubárica observada, diversas clasificaciones⁽³²⁻³⁵⁾ han pretendido conferirle un valor pronóstico al hallazgo laparoscópico.

Los grados de normalidad/anormalidad (I-V), según la clasificación de Puttemans⁽³⁶⁾, han demostrado de manera significativa su correlación con el futuro reproductivo, de tal manera que hasta un 76-80% de casos con adherencias perianexiales y 35-42% con hidrosalpinx podrían beneficiarse con el uso técnicas quirúrgicas reconstructivas apropiadas⁽³⁷⁻³⁹⁾.

Solamente las mujeres jóvenes, con mucosa tubárica normal y que precisasen de salpingoovariolisis o salpingosneostomía, serían candidatas propicias para beneficiarse del empleo de la salpingoscopia. Si el embarazo no ocurriese en el plazo de un año, habría que considerar el empleo las técnicas de reproducción asistida.

RSAA

Faloposcopia

En 1990 Kerin describió la faloposcopia como una técnica microendoscópica para la exploración visual de la trompa de Falopio mediante abordaje transvaginal a través del *ostium* tubárico⁽⁴⁰⁾.

La faloposcopia es un procedimiento que permite la visión directa del interior de las trompas de Falopio. Se realiza con un endoscopio flexible de 0,5 mm de diámetro que se introduce por el *ostium*, y posibilita maniobras terapéuticas de dilatación durante su ejecución.

Con fecha de junio de 2004 el *National Institute for Clinical Excellence* ha editado una "Guía para la faloposcopia con cateter coaxial", en la que hace una serie de recomendaciones provisionales y valoraciones sobre eficacia, indicaciones y complicaciones. Según esta guía⁽⁴¹⁾, en la actualidad no existen estudios controlados o con calidad suficiente para otorgarle un nivel de utilidad, pero es destacable que en un estudio comparativo con la HSG, solamente el 15% de las obstrucciones diagnosticadas por ésta fueron confirmadas por faloposcopia. Aunque este porcentaje ascendía hasta el 46% en otros trabajos, la crítica sobre la utilidad de la HSG para la patología tubárica sigue siendo un hecho consistente⁽⁴²⁾.

De los trabajos disponibles se deduce que esta exploración es posible en el 83-85% de los casos, se consiguen recanalizar mediante el balón endotubárico entre el 41 al 96% de las obstrucciones y las complicaciones de perforación tubárica son raras (1-4%). Como crítica se resalta la pobre calidad de las imágenes conseguidas, la imprecisión sobre los criterios de normalidad, y las frecuentes limitaciones técnicas que hacen que su uso quede relegado sólo para casos seleccionados⁽⁴³⁾.

En la actualidad no existen estudios controlados o con calidad suficiente para otorgarle a la faloposcopia un nivel de utilidad.

RSAA

Hidrolaparoscopia transvaginal (THL)

Se trata de una nueva técnica exploradora de la cavidad pélvica que requiere de un micro-endoscopio introducido transvaginalmente bajo condiciones de anestesia local, y distensión pélvica mediante hidroflocación, con solución salina o de Ringer. Su uso combinado con minihisteroscopia, fimbrioscopia, cromopertubación o salpingoscopia ha sido denominado como fertiloscopia.

Ha demostrado capacidad para ser reproducible entre distintos centros^(44,45), más eficacia y mejor tolerancia que la HSG para el diagnóstico de la permeabilidad tubárica^(46,47) y superioridad para la valoración de la patología adherencial ovárica⁽⁴⁸⁾. En este sentido es comparable y menos agresiva que la laparoscopia, pero tiene la limitación inherente a la imposibilidad de inspeccionar la cavidad pélvica anterior.

La hidrolaparoscopia transvaginal puede realizarse en régimen ambulatorio, posibilita la inspección detallada de las estructuras tuboováricas y su manipulación. En la actualidad son necesarios estudios prospectivos y randomizados para justificar su uso como técnica de primera línea.

RSAA

Histeroscopia

La histeroscopia es el procedimiento ideal para la evaluación de la cavidad uterina. En la actualidad es posible el uso de histeroscopios de <3,5 mm de diámetro externo (minihisteroscopia) que disminuyen notablemente las molestias producidas durante la exploración.

Para la ESHRE⁽¹¹⁾, la histeroscopia no debe ser ofrecida como parte de la investigación inicial, sino que debe ser solicitada solamente para confirmar dudas diagnósticas. En este

mismo sentido se pronuncia el *National Collaborating Centre for Women's and Children's Health*⁽¹⁰⁾.

La histeroscopia no debe realizarse a menos que exista una sospecha clínica de patología uterina susceptible, tras su tratamiento, de mejorar las expectativas de fertilidad.

B

Histerosonosalpingografía

La histerosonosalpingografía con contraste ha surgido como una alternativa a la HSG y a la laparoscopia con hidrotubación, para mejorar la relación coste/beneficio en el estudio morfológico del útero y trompas.

En la actualidad existen estudios prospectivos con suficiente nivel de evidencia⁽⁴⁹⁾ que conceden la misma eficacia a ambos procedimientos cuando se testan mediante exploración laparoscópica complementaria.

El uso de la histerosonosalpingografía parece estar justificado como recurso de primera línea diagnóstica aunque no haya desplazado aún a la HSG.

B

Despistaje de infecciones: detección de *Chlamydia trachomatis*

El despistaje de la infección por *Chlamydia trachomatis* (C.T.) para reducir procesos inflamatorios pélvicos es un tema controvertido.

Estudios basados en técnicas de alta sensibilidad con amplificación de DNA (PCR, o LCR), confirman que es escasa la prevalencia de infección endocervical por C.T. en mujeres infértiles/estériles (<2%)^(50,51) a pesar de la elevada presencia (hasta un 30-60%)⁽⁵²⁾ de anticuerpos IgG para esta población (infecciones ya pasadas), deduciéndose de ello la falta de correlación entre ambos acontecimientos.

No obstante, también se ha demostrado que la C.T. puede permanecer activa durante algún tiempo en los tractos genitales superiores, o reactivarse, aunque se haya seguido un tratamiento antibiótico⁽⁵³⁾, tras ciertos estímulos (v.g.: instrumentación intrauterina), aun cuando la determinación endocervical en ese momento resultase negativa. Por eso es por lo que la presencia de anticuerpos positivos debe considerarse como una situación de riesgo de reactivación.

Aunque estudios epidemiológicos consideran que este estudio sólo está justificado desde el punto de vista coste/beneficio cuando la prevalencia de C.T. en la población es mayor o igual al 4%⁽⁵⁴⁾, el *Royal Collage of Obstetricians and Gynaecologist*⁽⁵⁵⁾ ya recomendaba en 1996 que todas las mujeres que fueran a sufrir instrumentación intrauterina deberían hacerse un despistaje de *Chlamydia*s o recibir profilaxis antibiótica, y en su última actualización del 2004⁽¹⁰⁾ vuelve a considerar esta determinación como una de las pruebas prioritarias que debe implementarse en las consultas de reproducción. La profilaxis con azytromicina (1g oral monodosis) o doxiciclina (100 mg/12 h, 7 días) ha sido recomendada por estas razones.

A todas las mujeres que vayan a sufrir instrumentación intrauterina se debe ofrecer un despistaje de Clamidias.	C
En el caso de no disponer de este despistaje, se debería realizar profilaxis antibiótica.	RSAA
Si el resultado es positivo, ambos miembros de la pareja deberían ser tratados.	C

OTRAS PRUEBAS PARA EL FACTOR MASCULINO

Estudio seminal mediante sistemas computerizados (CASA)

Los sistemas computerizados del análisis seminal (CASA) permiten determinaciones de recuento y motilidad espermática superiores en términos de reproducibilidad y documentación de resultados, pero no aportan ninguna ventaja respecto a las técnicas convencionales en el estudio del pronóstico para la fertilidad⁽⁵⁶⁾ ni se justifica su adquisición para el estudio del recuento, morfología o proporción de espermatozoides móviles⁽⁵⁷⁾.

Los sistemas computerizados del análisis seminal (CASA) no aportan ninguna ventaja respecto a las técnicas convencionales en el estudio del pronóstico para la fertilidad.	RSAA
--	-------------

Pruebas funcionales: *HOST test*

El estudio de la membrana plasmática del espermatozoide mediante choque hiposmótico, ha sido usado como test funcional para valorar su potencial fertilizante⁽⁵⁸⁻⁶¹⁾; aunque existen también suficientes trabajos que no han demostrado tal correlación^(62,63).

El <i>HOST test</i> no debe usarse como test rutinario. Su utilidad se reduce a la de seleccionar espermatozoide viables para ICSI en casos de astenozoospermia severa.	RSAA
---	-------------

Anticuerpos antiespermatozoide

El estudio de anticuerpos antiespermatozoides no debe ser ofrecido de inicio ya que no existe evidencia de que su tratamiento mejore la fertilidad.	RSAA
Es recomendable que la pareja conozca la dudosa importancia clínica de estos anticuerpos y la escasa eficacia del tratamiento con corticoides.	A

Estudios hormonales plasmáticos

A pesar de que los niveles plasmáticos de FSH guardan estrecha correlación con el número de espermatogonias (un número bajo de éstas se asocia con niveles elevados de FSH), su determinación no nos aporta información útil sobre la normalidad de la espermatogénesis ya que niveles normales de FSH podrían coexistir con bloqueos completos en los estadios de espermatocito o de espermátide⁽⁶⁴⁻⁶⁶⁾.

Niveles bajos de Inhibina B si que parecen asociarse con daños en la espermatogénesis⁽⁶⁷⁾.

En la actualidad no está indicada la realización sistemática de determinaciones hormonales en los varones de parejas estériles.	RSAA
---	-------------

Estudios genéticos

En función de los factores de riesgo detectados o diagnosticados antes, durante o después de la realización de técnicas de reproducción asistida, es importante informar y debatir adecuadamente con la pareja las implicaciones del tratamiento⁽¹¹⁾.

Una buena práctica clínica nos obliga a solicitar estudios genéticos pertinentes a la pareja en el momento considerado como oportuno.	C
El consejo genético es obligado en parejas con anomalías genéticas detectadas y en pacientes que posean potencial de heredar esta anomalía.	RSAA
El consejo genético debe ofrecerse en los casos de factor masculino severo que precisasen ICSI para detectar posibles anomalías.	RSAA
Ninguna ICSI por factor masculino severo debería llevarse a cabo sin conocer el cariotipo masculino.	C
Cuando un hombre tiene anomalías estructurales en los conductos deferentes es importante estudiar las posibles mutaciones de los genes de la fibrosis quística, y si se detectan en el varón se deben estudiar también en la mujer.	RSAA

Microdeleciones del cromosoma Y

Las microdeleciones del cromosoma Y son la segunda causa genética más frecuente de fallo en la espermatogénesis, después del Síndrome de Klinefelter. Aunque no se han encontrado microdeleciones en hombres normozoospermicos, la fertilidad puede ser compatible con éstas⁽⁶⁸⁾.

Existe evidencia de que ciertos genes localizados en la región eucromática del brazo largo del cromosoma Y juegan un papel esencial en la espermatogénesis y de que microdeleciones en estas regiones (conocidas como AZFa, AZFb, AZFc) pueden estar relacionadas con azoospermias y oligozoospermias severas⁽⁶⁹⁻⁷⁰⁾.

Aunque la frecuencia esperada de microdeleciones en estos hombres infértiles se estima en un 7%⁽⁷¹⁾, la amplia dispersión del 1-55% referida en la literatura^(72,73) cuestiona nuestros conocimientos sobre el alcance de estas alteraciones y la fiabilidad de las técnicas empleadas.

El hallazgo de una microdeleción no implica necesariamente que ésta sea la causa de la infertilidad ya que la función de estos genes es desconocida y muchos se expresan en tejidos distintos de los testículos.

En la actualidad no existen criterios absolutos para indicar qué pacientes son candidatos al análisis molecular, pues tanto estos hombres como sus hijos varones, probablemente no tengan ninguna anomalía fenotípica (salvo este defecto en la espermatogénesis); y ya que el coste y las limitaciones de la técnica son evidentes, llegar a un acuerdo con la pareja parece ser lo más conveniente.

No parece oportuno que antes de una ICSI se haga de rutina el estudio de microdeleciones del cromosoma Y.	C
El estudio de microdeleciones del cromosoma Y sería deseable cuando el fallo en la espermatogénesis fuera severo, pues una significativa proporción de hombres infértiles lo son por anomalías génicas en este cromosoma.	RSAA

Estudios de fragmentación del DNA

La integridad del DNA nuclear es de capital importancia para la transmisión eficaz del componente paterno al ovocito. Conviene tener en cuenta que el DNA del cromosoma Y es especialmente vulnerable por su estructura genética y que su normalidad no es posible conocerla mediante el análisis rutinario del semen.

El índice de fragmentación del DNA espermático es considerado como buen predictor de fertilidad, habiéndose comprobado relación directa entre el incremento en la fragmentación de DNA y el empobrecimiento de la calidad seminal⁽⁷⁴⁻⁷⁶⁾. Evaluar este índice antes de comenzar una TRA podría ser de una enorme importancia ya que no sólo evitaría gastos, sino también conflictos emocionales consecuentes a intentos fallidos. En un estudio para predecir su eficacia en la IUI, el grado de fragmentación fue significativamente más bajo en los casos en los que se logró embarazo⁽⁷⁷⁾.

Aunque todavía se desconoce la medida en la que esta fragmentación afectaría al índice de fertilización o desarrollo embrionario, los conocimientos actuales parecen otorgarle un papel etiológico importante en los abortos de repetición⁽⁷⁸⁾.

Las estrategias basadas en la utilización de espermatozoides de mejor calidad genómica serían de capital importancia en técnicas como la ICSI.

Los test que analizan la calidad del DNA espermático podrían formar parte del análisis rutinario del semen.	RSAA
---	-------------

Selección de espermatozoides móviles

Las técnicas de lavado seminal no son en sí mismas pruebas diagnósticas, sino que forman parte de los métodos de tratamiento del semen. Según la *European Association of Urology*⁽⁷⁹⁾, la realización de investigaciones andrológicas sólo está indicada cuando al menos dos seminogramas resultan anormales.

Estos procedimientos permiten mejorar la calidad inicial espermática (al disminuir la liberación de citokinas, linfocinas y la concentración de radicales libres de oxígeno) y seleccionar un conjunto de espermatozoides móviles libres de prostaglandinas, agentes infecciosos, leucocitos, proteínas antigénicas y células inmaduras.

La inseminación intrauterina (IIU) es una técnica básica de reproducción asistida, eficaz, barata y con escasas complicaciones cuando está bien indicada. El recuento de espermatozoides móviles tras el lavado seminal (REM) se ha convertido en un referente de enorme utilidad para sentar la indicación de la IUI, ya que el valor pronóstico que aporta un seminograma anormal es insuficiente. En general se considera de buen pronóstico un REM $>5 \times 10^6$ mientras que no se aconseja la IIU cuando el REM obtenido en 0,35 ml de medio capacitante para inseminar intraútero es $<1 \times 10^6$ ^(80,81).

Cuando los parámetros seminales son normales el recuento de espermatozoides móviles tras la preparación seminal no aporta información adicional en el estudio de la pareja estéril.

RSAA

Biopsia testicular

La biopsia testicular es el mejor procedimiento para conocer el diagnóstico histológico y para encontrar espermatozoides en situaciones límites (alrededor del 60% en pacientes con azoospermia no obstructiva)⁽⁸²⁾.

La biopsia testicular diagnóstica debiera realizarse en condiciones que permitan criopreservar los espermatozoides que pudieran obtenerse, para la realización de un posterior ciclo de ICSI.

RSAA

Estudios citogenéticos en células germinales

Los estudios citogenéticos meióticos empleados para detectar anomalías exclusivas de la línea germinal han permitido constatarlas entre el 6-17,5% de los pacientes con seminogramas patológicos y cariotipo somático normal⁽⁸¹⁻⁸⁶⁾. Como estos pacientes son candidatos a ICSI, esta tecnología permitiría detectar a aquellos que poseen alto riesgo cromosómico y ofrecerles consejo genético o diagnóstico preimplantacional⁽⁸⁶⁾.

La aplicación de técnicas de hibridación *in situ* con sondas DNA fluorescente (FISH) específicas en cabezas espermáticas descondensadas tienen el inconveniente de que sólo

permiten analizar un escaso número de cromosomas en un determinado espermatozoide y que en casos de oligoastenozoospermia severa su realización es difícil por la baja concentración espermática. Sin embargo, la posibilidad de combinar diferentes técnicas FISH (Multi-FISH y Multiplex-FISH) posibilita información de toda la dotación genética desde las espermatogonias hasta los espermatozoides. Son técnicas costosas que sin embargo permiten profundizar en el mecanismo de las anomalías meióticas y mejorar el consejo reproductivo.

<p>En varones candidatos a ICSI por oligoastenozoospermia severa, el estudio de las anomalías meióticas en células germinales permitiría la detección de los casos que poseen alto riesgo cromosómico y la oferta de consejo genético o diagnóstico preimplantacional.</p>	<p>C</p>
--	-----------------

ESTUDIO PSICOLÓGICO DE LA PAREJA

Según el *National Collaborating Centre for Women's and Children's Health*⁽¹⁰⁾:

<p>La pareja debe ser informada de que el estrés puede contribuir negativamente en su fertilidad al reducir la libido y la frecuencia de sus relaciones sexuales.</p>	<p>C</p>
<p>El apoyo psicológico debería ser ofrecido a todas las parejas que afrontan una esterilidad, ya que tanto su situación inicial como las pruebas a que son sometidos y los fracasos inherentes a las mismas pueden agravarles su estrés.</p>	<p>C</p>
<p>El apoyo psicológico puede hacerse en cualquier momento, independientemente del resultado de los procedimientos, y por profesionales que no estén implicados directamente en el tratamiento médico.</p>	<p>RSAA</p>

BIBLIOGRAFÍA

1. Vanderpump MP, French JM, Appleton D, Tunbridge WM, Kendall-Taylor P. The prevalence of hyperprolactinaemia and association with markers of autoimmune thyroid disease in survivors of the Whickham Survey cohort. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1998; 48: 39–44.
2. Krassas GE, Pontikides N, Kaltsas T, Paunkovic J, Paunkovic N, Duntas LH. Disturbances of menstruation in hypothyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1999; 50: 655–9.
3. Raber W, Gessl A, Nowotny P, Vierhapper H. Hyperprolactinaemia in hypothyroidism: clinical significance and impact of TSH normalization. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2003; 58: 185–91.
4. Thomas R, Reid RL. Thyroid disease and reproductive dysfunction. A review. *Obstet Gynecol* 1987; 70: 789–98.
5. Tomasi PA, Fanciulli G, Zini M, Demontis MA, Detori A, Delitala G. Pulsatile gonadotrophin secretion in hypothyroid women of reproductive age. *Eur J Endocrinol* 1997; 136: 406–9.
6. Wakim AN, Polizotto SL, Burholt DR. Augmentation by thyroxine of human granulosa cell gonadotrophin-induced steroidogenesis. *Hum Reprod* 1995; 10: 2845–8.
7. Wakim AN, Polizotto SL, Buffo MJ, Marrero MA, Burholt DR. Thyroid hormones in human follicular fluid and thyroid hormone receptors in human granulosa cells. *Fertil Steril* 1993; 59: 1187–90.
8. Cecconi S, Rucci N, Scaldaferrri ML, Masciulli MP, Rossi G, Moretti C, D'Armiento M, Ulisse S. Thyroid hormone effects on mouse oocyte maturation and granulosa cell aromatase activity. *Endocrinology* 1999; 140: 1783–8.
9. Raber W, Nowotny P, Vytiska-Binstorfer E, Vierhapper H. Thyroxine treatment modified in infertile women according to thyroxine-releasing hormone testing: 5 year follow-up of 283 women referred after exclusion of absolute causes of infertility. *Hum Reprod* 2003; 18: 707–14.
10. National Collaborating Centre for Women's and Children Health. Fertility: assessment and treatment for people with fertility problems. Clinical Guideline. London: RCOG Press, 2004.
11. Crosignani PG, Rubin BL. Optimal use of infertility diagnostic tests and treatments. The ESHRE Capri Workshop Group. *Hum Reprod* 2000; 15: 723–32.
12. Doldi N, Papaleo E, De Santis L, Ferrari A. Treatment versus no treatment of transient hyperprolactinemia in patients undergoing intracytoplasmic sperm injection programs. *Gynecol Endocrinol* 2000; 14: 437–41.
13. Lambalk CB, De Koning CH, Flett A, Van Kasteren Y, Gosden R, Homburg R. Assessment of ovarian reserve: Ovarian biopsy is not a valid method for the prediction of ovarian reserve. *Hum Reprod* 2004; 19: 1055–9.
14. Seifer DB, Scott RT Jr, Bergh PA, Abrogast LK, Friedman CI, Mack CK, Danforth DR. Women with declining ovarian reserve may demonstrate a decrease in day 3 serum inhibin B before a rise in day 3 follicle-stimulating hormone. *Fertil Steril* 1999; 72: 63–5.
15. Klein NA, Illingworth PJ, Groome NP, McNeilly AS, Battaglia DE, Soules MR. Decreased inhibin B secretion is associated with the monotropic FSH rise in older, ovulatory women: a study of serum and follicular fluid levels of dimeric inhibin A and B in spontaneous menstrual cycles. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 2742–5.
16. Corson SL, Gutmann J, Batzer FR, Wallace H, Klein N, Soules MR. Inhibin-B as a test of ovarian reserve for infertile women. *Hum Reprod* 1999; 14: 2818–21.
17. Toner JP, Philput CB, Jones GS, Muasher SJ. Basal follicle-stimulating hormone level is a better predictor of in vitro fertilization performance than age. *Fertil Steril* 1991; 55: 784–91.
18. Buyalos RP, Daneshmand S, Brzechffa PR. Basal estradiol and follicle-stimulating hormone predict fecundity in women of advanced reproductive age undergoing ovulation induction therapy. *Fertil Steril* 1997; 68: 272–7.
19. Durlinger AL, Kramer P, Karels B, de Jong FH, Uilenbroek JT, Grootegoed JA, Themmen AP. Control of primordial follicle recruitment by anti-Mullerian hormone in the mouse ovary. *Endocrinology* 1999; 140: 5789–96.
20. De Vet A, Laven JS, de Jong FH, Themmen AP, Fauser BC. Antimullerian hormone serum levels: a putative marker for ovarian aging. *Fertil Steril* 2002; 77: 357–62.
21. Mulders AG, Laven JS, Eijkemans MJ, de Jong FH, Themmen AP, Fauser BC. Changes in anti-Mullerian

- hormone serum concentrations over time suggest delayed ovarian ageing in normogonadotrophic anovulatory infertility. *Hum Reprod* 2004; 19: 2036-42.
22. Wallace WH, Kelsey TW. Ovarian reserve and reproductive age may be determined from measurement of ovarian volume by transvaginal sonography. *Hum Reprod* 2004; 19: 1612-7.
 23. Scheffer GJ, Broekmans FJ, Looman CW, Blankenstein M, Fauser BC, teJong FH, teVelde ER. The number of antral follicles in normal women with proven fertility is the best reflection of reproductive age. *Hum Reprod* 2003; 18: 700-6.
 24. Tufan E, Elter K, Durmusoglu F. Assessment of reproductive ageing patterns by hormonal and ultrasonographic ovarian reserve tests. *Hum Reprod* 2004; 19: 2484-9.
 25. Navot D, Rosenwaks Z, Margalioth EJ. Prognostic assessment of female fecundity. *Lancet* 1987; 2: 645-7.
 26. Fanchin R, de Ziegler D, Olivennes F, Taieb J, Dzik A, Frydman R. Exogenous follicle stimulating hormone ovarian reserve test (EFORT): a simple and reliable screening test for detecting 'poor responders' in in-vitro fertilization. *Hum Reprod* 1994; 9: 1607-11.
 27. Winslow KL, Toner JP, Brzyski RG, Oehninger SC, Acosta AA, Muasher SJ. The gonadotropin-releasing hormone agonist stimulation test—a sensitive predictor of performance in the flare-up in vitro fertilization cycle. *Fertil Steril* 1991; 56(4): 711-7.
 28. Infertility revisited: the state of the art today and tomorrow. The ESHRE Capri Workshop. European Society for Human Reproduction and Embryology. *Hum Reprod* 1996; 11: 1779-807.
 29. Swart P, Mol BWJ, van der Veen F, van Beurden M, Redekop WK, Bossuyt PM. The accuracy of hysterosalpingography in the diagnosis of tubal pathology: a meta-analysis. *Fertil Steril* 1995; 64: 486-91.
 30. Drake T, Tredway D, Buchanan G, Takaki N, Daane T. Unexplained infertility. A reappraisal. *Obstet Gynecol* 1977; 50: 644-6.
 31. Speroff L, Glass RH, Kase NG. Female infertility. In: Speroff L, Glass RH, Kase NG, eds. *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility*. 6th edn. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 1999.
 32. Rock JA, Katayama KP, Martin EJ, Woodruff JD, Jones HW Jr. Factors influencing the success of salpingostomy techniques for distal fimbrial obstruction. *Obstet Gynecol* 1978; 52: 591-6.
 33. Hulka JF. Adnexal adhesions: a prognostic staging and classification system based on a five-year survey of fertility surgery results at Chapel Hill, North Carolina. *Am J Obstet Gynecol* 1982; 144: 141-8.
 34. Boer-Meisel ME, te Velde ER, Habbema JD, Kardaun JW. Predicting the pregnancy outcome in patients treated for hydrosalpinx: a prospective study. *Fertil Steril* 1986; 45: 23-9.
 35. The American Fertility Society classifications of adnexal adhesions, distal tubal occlusion, tubal occlusion secondary to tubal ligation, tubal pregnancies, mullerian anomalies and intrauterine adhesions. *Fertil Steril* 1988; 49: 944-55.
 36. Puttemans PJ, Brosens IA, Delattin PH. Salpingoscopy versus hysterosalpingography in hydrosalpinges. *Hum Reprod* 1987; 2: 535-40.
 37. Brosens IA. The value of salpingoscopy in tubal infertility. *Reprod Med Review* 1996; 5: 1-9.
 38. Marana R, Catalano GF, Caruana P. The role of salpingoscopy in tubal reconstructive surgery. In: Gomel V, Leung PCK, eds. *Proceedings of the 10th World Congress of In vitro Fertilization and Assisted Reproduction*. Bologna, Italy: Monduzzi Editore, 1997: 1051-7.
 39. Marana R, Catalano GF, Muzii L, Caruana P, Margutti F, Mancuso S. The prognostic role of salpingoscopy in laparoscopic tubal surgery. *Hum Reprod* 1999; 14: 2991-5.
 40. Kerin J, Daykhovsky L, Segalowitz J, Surrey E, Anderson R, Stein A, Wade M, Grundfest W. Falloposcopy: a microendoscopic technique for visual exploration of the human fallopian tube from the uterotubal ostium to the fimbria using a transvaginal approach. *Fertil Steril* 1990; 54: 390-400.
 41. Kerin JF, Williams DB, San Roman GA, Pearlstone AC, Grundfest WS, Surrey ES. Falloposcopic classification and treatment of fallopian tube lumen disease. *Fertil Steril* 1992; 57: 731-41.
 42. Rimbach S, Bastert G, Wallwiener D. Technical results of falloposcopy for infertility diagnosis in a large multicentre study. *Hum Reprod* 2001; 16: 925-30.
 43. Watrelot AA, Dreyfus JM, Andine JP. Evaluation of the performance of fertiloscopy in 160 consecutive infertile patients with no obvious pathology. *Hum Reprod* 1999; 14: 707-11.
 44. Moore ML, Cohen M. Diagnostic and operative transvaginal hydrolaparoscopy for infertility and pelvic pain. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 2001; 8: 393-7.

45. Cicinelli E, Matteo M, Causio F, Schonauer LM, Pinto V, Galantino P. Tolerability of the mini-pan-endoscopic approach (transvaginal hydrolaparoscopy and minihysteroscopy) versus hysterosalpingography in an outpatient infertility investigation. *Fertil Steril* 2001; 76: 1048–51.
46. Mol BWJ, Collins JA, Burrows, EA, van der Veen F, Bossuyt PMM. Comparison of hysterosalpingography and laparoscopy in predicting fertility outcome. *Hum Reprod* 1999;14:1237-42.
47. Shibahara H, Fujiwara H, Hirano Y, Suzuki T, Obara H, Takamizawa S, Idei S, Sato I. Usefulness of transvaginal hydrolaparoscopy in investigating infertile women with Chlamydia trachomatis infection. *Hum Reprod* 2001; 16: 1690–3.
48. Gordts S, Campo R, Puttemans P, Verhoeven H, Gianaroli L, Brosens J, Brosens I. Investigation of the infertile couple: a one-stop outpatient endoscopy-based approach. *Hum Reprod* 2002; 17: 1684-7.
49. Exacoustos C, Zupi E, Carusotti C, Lanzi G, Marconi D, Arduini D. Hysterosalpingo-contrast sonography compared with hysterosalpingography and laparoscopic dye perturbation to evaluate tubal patency. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 2003; 10: 367-72.
50. Land JA, Gijsen AP, Evers JL, Bruggeman CA. Chlamydia trachomatis in subfertile women undergoing uterine instrumentation. Screen or treat? *Hum Reprod* 2002; 17: 525–7.
51. Mol BWJ, Dijkman B, Wertheim P, Lijmer J, van der Veen F, Bossuyt PMM. The accuracy of serum chlamydial antibodies in the diagnosis of tubal pathology: a meta-analysis. *Fertil Steril* 1997; 67: 1031–7.
52. Patton DL, Askienazy-Elbhar M, Henry-Suchet J, Campbell LA, Cappuccio A, Tannous W, Wang S, Kuo C. Detection of Chlamydia trachomatis in fallopian tube tissue in women with postinfectious tubal infertility. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 171: 95–101.
53. Paavonen J, Puolakkainen M, Paukku M, Sintonen H. Cost-benefit analysis of first-void urine Chlamydia trachomatis screening program. *Obstet Gynecol* 1998; 92: 292–8.
54. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. The initial investigation and management of the infertile couple. London, UK: RCOG Press, 1996: 12.
55. Centers for Disease Control and Prevention. Guideline for treatment of sexually transmitted diseases. London: MMWR, 1998; 47, RR-1.
56. Krause W. Computer-assisted semen analysis systems: comparison with routine evaluation and prognostic value in male fertility and assisted reproduction. *Hum Reprod* 1995; 10(Suppl 1): 60-6.
57. Guidelines on the application of CASA technology in the analysis of spermatozoa. ESHRE Andrology Special Interest Group. European Society for Human Reproduction and Embryology *Hum Reprod* 1998; 13: 142-5.
58. Van der Ven HH, Jeyendran RS, Al-Hasani S, Pérez-Peláez M, Diedrich K, Zaneveld LJ. Correlation between human sperm swelling in hypoosmotic medium (hypoosmotic swelling test) and in vitro fertilization. *J Androl* 1986; 7: 190-6.
59. Check JH, Stumpo L, Lurie D, Benfer K, Callan CA. A comparative prospective study using matched samples to determine the influence of subnormal hypoosmotic test scores of spermatozoa on subsequent fertilization and pregnancy rates following in-vitro fertilization. *Hum Reprod* 1995; 10: 1197-200.
60. Oosterhuis GJ, Hampsink RM, Michgelsen HW, Vermees I. Hypo-osmotic swelling test: a reliable screening assay for routine semen specimen quality screening. *J Clin Lab Anal* 1996; 10: 209-12.
61. Barratt CL, Osborn JC, Harrison PE, Monks N, Dunphy BC, Lenton EA, Cooke ID. The hypo-osmotic swelling test and sperm mucus penetration test in determining fertilization of the human oocyte. *Hum Reprod* 1989; 4: 430-4.
62. Biljan MM, Taylor CT, Manasse PR, Joughin EC, Kingsland CR, Lewis-Jones DI. Evaluation of different sperm function tests as screening methods for male fertilization potential--the value of the sperm migration test. *Fertil Steril* 1994; 62: 591-8.
63. Buckett WM. Predictive value of hypo-osmotic swelling test to identify viable non-motile sperm. *Asian J Androl* 2003; 5: 209-12.
64. Hauser R, Temple-Smith PD, Southwick GJ, de Kretser DM. Fertility in cases of hypergonadotropic azoospermia. *Fertil Steril* 1995; 63: 631-6.
65. Martin-du-Pan RC, Bischof P. Increased follicle stimulating hormone in infertile men. Is increased plasma FSH always due to damaged germinal epithelium? *Hum Reprod* 1995; 10: 1940-5.
66. De Kretser DM, Burger HG, Hudson B. The relationship between germinal cells and serum FSH levels in males with infertility. *J Clin Endocrinol Metab* 1974; 38: 787-93.
67. Pierik FH, Vreeburg JT, Stijnen T, De Jong FH, Weber RF. Serum inhibin B as a marker of spermatogenesis. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 3110-4.

68. Krausz C, Forti G, McElreavey K. The Y chromosome and male fertility and infertility. *Int J Androl* 2003; 26: 70-5.
69. Edwards RG, Bishop CE. On the origin and frequency of Y chromosome deletions responsible for severe male infertility. *Mol Hum Reprod* 1997; 3: 549-54.
70. Vogt PH. Human chromosome deletions in Yq11, AZF candidate genes and male infertility: history and update. *Mol Hum Reprod* 1998; 4: 739-44.
71. Simoni M, Bakker E, Eurlings MCM, Matthijs G, Moro E, Muller CR, Vogt PH. Laboratory guidelines for molecular diagnosis of Y-chromosomal microdeletions. *Int J Androl* 1999; 22: 292-9.
72. van der Ven K, Montag M, Peschka B, Leygraaf J, Schwanitz G, Haidl G, Krebs D, Van der Ven H. Combined cytogenetic and Y chromosome microdeletion screening in males undergoing intracytoplasmic sperm injection. *Mol Hum Reprod* 1997; 3: 699-704.
73. Foresta C, Ferlin A, Garolla A, Moro E, Pistorello M, Barboux S, Rossato M. High frequency of well-defined Y-chromosome deletions in idiopathic Sertoli cell-only syndrome. *Hum Reprod* 1998; 13: 302-7.
74. Lopes S, Sun JG, Jurisicova A, Meriano J, Casper RF. Sperm deoxyribonucleic acid fragmentation is increased in poor-quality semen samples and correlates with failed fertilization in intracytoplasmic sperm injection. *Fertil Steril* 1998; 69: 528-32.
75. Sun JG, Jurisicova A, Casper RF. Detection of deoxyribonucleic acid fragmentation in human sperm: correlation with fertilization in vitro. *Biol Reprod* 1997; 56: 602-7.
76. Irvine D, Twigg J, Gordon E, Fulton N, Milne P, Aitken R. DNA integrity in human spermatozoa: relationships with semen quality. *J Androl* 2000; 21: 33-44.
77. Duran EH, Morshedi M, Taylor S, Oehringer S. Sperm DNA quality predicts intrauterine insemination outcome: a prospective cohort study. *Hum Reprod* 2002; 17: 3122-8.
78. Sharma RK, Said T, Agarwal A. Sperm DNA damage and its clinical relevance in assessing reproductive outcome. *Asian J Androl* 2004; 6: 139-48.
79. European Association of Urology. Guidelines on male infertility. Board EAU guidelines office, 2004.
80. Ombelet W, Vandeput H, Van de Putte G, Cox A, Janssen M, Jacobs P, Bosmans E, Steeno O, Kruger T. Intrauterine insemination after ovarian stimulation with clomiphene citrate: predictive potential of inseminating motile count and sperm morphology. *Hum Reprod* 1997; 12: 1458-63.
81. Wainer R, Albert M, Dorion A, Bailly M, Bergère M, Lombroso R, Gombault M, Selva J. Influence of the number of motile spermatozoa inseminated and of their morphology on the success of intrauterine insemination. *Hum Reprod* 2004; 19: 2060-5.
82. Jezek D, Knezevic N, Kalanj-Bognar S, Vukelic Z, Krhen I. From testicular biopsy to human embryo. *Verh Dtsch Ges Pathol.* 2004; 88:136-43.
83. Egozcue S, Blanco J, Vendrell JM, García F, Veiga A, Aran B, Barri PN, Vidal F, Egozcue J. Human male infertility: chromosome anomalies, meiotic disorders, abnormal spermatozoa and recurrent abortion. *Hum Reprod Update* 2000; 6: 93-105.
84. Vendrell JM, García F, Veiga A, Calderón G, Egozcue S, Egozcue J, Barri PN. Meiotic abnormalities and spermatogenic parameters in severe oligoasthenozoospermia. *Hum Reprod* 1999; 14: 375-8.
85. Sarrate Z, Blanco J, Antón E, Egozcue S, Egozcue J, Vidal F. Estudio de anomalías cromosómicas en células germinales masculinas mediante FISH. In: Gil Salom M, ed. Cuadernos de Medicina Reproductiva 2005; 11: 61-73.
86. Templado C, Marina S, Coll MD, Egozcue J. Meiotic studies in human semen. Report of 180 cases. *Hum Genet.* 1980; 53: 335-9.