

Estudio de la pareja infértil

Danny Mendoza G., Catalina Hitchfeld B., María Inés Luco M., Francisco Vargas B., Rodrigo Carvajal G.

Unidad de Medicina Reproductiva, Departamento de Obstetricia y Ginecología, HCUCH

OBJETIVOS DE LA GUÍA CLÍNICA

1. Conocer la definición, epidemiología y clasificación de la infertilidad conyugal.
2. Identificar las principales etiologías de infertilidad femenina y masculina.
3. Proporcionar criterios de pesquisa y manejo inicial de las principales etiologías de infertilidad.
4. Identificar los principales criterios de derivación a especialista en medicina reproductiva.

¿A QUIÉNES VA DIRIGIDA ESTA GUÍA CLÍNICA?

La presente guía está dirigida a estudiantes de medicina, médicos internos, becados y residentes, ginecólogos generales, matronas(es) y quienes tengan interés en el manejo de la pareja con problemas de fertilidad.

NIVEL DE EVIDENCIA Y GRADO DE RECOMENDACIÓN

Para el desarrollo de la presente guía se utilizará la clasificación de evidencia y grado de recomendación propuesta por Harbour *et al*:

NIVEL DE EVIDENCIA

- 1++:** Metaanálisis de alta calidad, revisiones sistemáticas de estudios randomizados controlados (ERC) o ERC con riesgo muy bajo de sesgo
- 1+:** Metaanálisis bien diseñados, revisiones

sistemáticas de ERC o ERC con riesgo bajo de sesgo

- 1-:** Metaanálisis, revisiones sistemáticas de ERC o ERC con alto riesgo de sesgo
- 2++:** Revisiones sistemáticas de estudios caso-control o cohorte de alta calidad o estudios de caso-control o cohorte de alta calidad con riesgo muy bajo de factores confundentes o con alta probabilidad de que la relación sea causal
- 2+:** Caso-control o cohortes bien desarrollados con bajo riesgo de factores confundentes, y una probabilidad moderada de que la relación sea causal
- 2-:** Estudios caso-control o cohorte con alto riesgo de factores confundentes, y riesgo significativo de que la relación no sea causal
- 3:** Estudios no analíticos, por ejemplo, reporte de casos o serie de casos
- 4:** Opinión de expertos

GRADOS DE RECOMENDACIÓN

- A:** Al menos un metaanálisis, revisión sistemática o ERC en categoría 1++, y directamente aplicable a la población objetivo o una revisión sistemática de ERC o un nivel de evidencia consistente principalmente de estudios en categoría 1+ directamente aplicable a la población objetivo y demostrando consistencia global en los resultados.
- B:** Cantidad de evidencia que incluya estudios en categoría 2++ directamente aplicable a la población objetivo y demostrando consistencia global de los resultados o evidencia extrapolada de estudios en categoría 1++ o 1+.
- C:** Cantidad de evidencia que incluye estudios en categoría 2+ directamente aplicable a la población objetivo y demostrando consistencia global de los resultados o evidencia extrapolada de estudios en categoría 2++.
- D:** Evidencia nivel 3 o 4 o evidencia extrapolada de estudios 2+.

CERTEZA DE LA EVIDENCIA

Alta: Existe una alta confianza de que la evidencia identificada es apropiada para formular una recomendación.

Moderada: Existe una confianza moderada de que la evidencia identificada es apropiada para formular una recomendación.

Baja: Existe incertidumbre respecto de que la evidencia identificada es apropiada para formular una recomendación, ya sea porque existe poca evidencia o porque esta tiene limitaciones.

Muy baja: Existe considerable incertidumbre respecto de que la evidencia identificada es apropiada

para formular una recomendación, ya sea porque existe muy poca evidencia o porque esta tiene limitaciones importantes.

INTRODUCCIÓN

La infertilidad puede deberse a dolencias que afectan tanto al hombre como a la mujer y su incidencia ha presentado un aumento consistente en las últimas décadas. Las razones de este incremento son diversas e incluyen cambios socio-demográficos como la postergación de la maternidad y estilos de vida poco saludables como el tabaquismo, la obesidad y el aumento de enfermedades de transmisión sexual. La Organización Mundial de la Salud (OMS) en el 2009 reconoce la infertilidad como una enfermedad del sistema reproductivo, definiendo la salud sexual y reproductiva como una condición de bienestar físico, mental y social en los aspectos relacionados al sistema reproductivo en todas las etapas de la vida⁽¹⁾. Por tanto, las parejas que consultan por alteraciones en su fertilidad deben ser abordadas de manera multidisciplinaria en un ambiente cálido y con un servicio de calidad que les brinden herramientas, tratamientos y el apoyo necesario para incrementar las posibilidades de éxito ante el objetivo de tener un hijo sano en casa.

DEFINICIÓN Y EPIDEMIOLOGÍA

¿Cuál es la definición de pareja infértil?

- La infertilidad fue definida por la OMS en el 2009 como una enfermedad del sistema reproductivo, caracterizada por la incapacidad de lograr un embarazo clínico después de 12 meses o más de relaciones sexuales no protegidas⁽²⁾. (*Grado de recomendación A*)
- La infertilidad afecta entre 8-12% de las parejas⁽³⁾ y se debe ofrecer una evaluación a cualquier paciente que por definición tenga infertilidad o esté en alto riesgo de tenerla: mujeres

mayores de 35 años deben recibir una evaluación expedita y someterse a un tratamiento después de 6 meses de intentos fallidos de quedar embarazada o antes. En mujeres mayores de 40 años se justifica una evaluación y tratamientos más inmediatos⁽⁴⁾. (*Grado de recomendación A*)

La fecundabilidad se ha definido como la probabilidad de embarazo durante un ciclo menstrual en una mujer sin uso de anticoncepción, que culmina en un embarazo. En los humanos tiene una tasa promedio de un 20 a 25%⁽³⁾ y varía principalmente según la edad de la mujer, siendo cercana a un 25% en menores de 30 años y llegando a valores inferiores a un 5-10% en mujeres mayores de 40 años⁽⁴⁾.

En condiciones normales, una pareja en edad fértil y con coitos regulares tiene entre un 20-30% de posibilidades de conseguir un embarazo al primer mes, lo que se traduce en que, 8 a 9 de cada 10 parejas lograrán un embarazo en un año (esto es un 85%). Durante el segundo año, el 50% de las parejas logrará el embarazo y a los dos años, las

tasas acumulativas de embarazo serán del 92% y a los tres años del 93%⁽¹⁾.

La infertilidad se define como la incapacidad de lograr un embarazo clínico después de 12 meses o más de relaciones sexuales no protegidas⁽⁵⁾. Hablamos de infertilidad primaria cuando la pareja nunca ha tenido evidencias de concepción y de infertilidad secundaria cuando ha habido evidencia de al menos una concepción, aunque ésta haya terminado en aborto. Está última tiene en general mejor pronóstico, ya que la fertilidad de la paciente ha sido probada y se hacen menos probables algunas etiologías, como enfermedades genéticas o alteraciones anatómicas severas.

Así, se identifica un grupo cuyas probabilidades de lograr el embarazo en forma espontánea ha disminuido significativamente y será beneficiado de un estudio y eventual tratamiento. Existen, sin embargo, condiciones de riesgo que justifican no esperar el año de exposición e iniciar el estudio de forma inmediata y otras, a los 6 meses o antes de ser necesario (Tabla 1).

Tabla 1. Condiciones para iniciar el estudio de forma inmediata y a los 6 meses.

| Iniciar de forma inmediata | Grado de recomendación |
|---|-------------------------------|
| Mujeres > 40 años | A |
| Pérdida reproductiva recurrente | A |
| Existencia de enfermedades genéticas | A |
| Ciclos menstruales irregulares | B |
| Parejas con antecedentes de esterilización tubaria y/o vasectomía | A |
| Cirugía pélvica femenina previa o sospecha de patología tuboovárica | A |
| Antecedente de endometriosis | A |
| Iniciar a los 6 meses | Grado de recomendación |
| Mujeres > de 35 años | A |
| Enfermedades de transmisión sexual | B |
| Varones con patología o cirugías genitales previas | |

Tabla 2. Porcentaje de infertilidad al año

| Edad de la mujer | Con frecuencia coital 2/3 veces x semana | Con frecuencia coital 1 vez x semana |
|------------------|--|--------------------------------------|
| 19-26 | 8% | 15% |
| 27-34 | 13-14% | 22-24% |
| 35-39 | 18% | 29% |

Se estima que en la actualidad 48.5 millones de parejas alrededor del mundo sufren de infertilidad⁽⁶⁾. No obstante, estas cifras pueden variar debido a la heterogeneidad en su definición, diferencias poblacionales y la forma como se cuantifica, entre otros factores. Se estima que afecta a entre 8-12% de las parejas en edad reproductiva en todo el mundo, con un promedio global probable del 9%⁽³⁾; sin embargo, en algunas regiones del mundo puede escalar a cifras tan altas como un 30%⁽³⁾. En Chile afecta a un 10,4% de las parejas⁽⁷⁾. Los enfoques más actualizados en el reconocimiento de esta enfermedad han cuestionado la utilidad y costo-eficiencia de algunos procedimientos diagnósticos utilizados hasta hace poco tiempo, por lo que es necesario establecer protocolos de estudio claros respaldados por la evidencia y que reflejarán más ciertamente la incidencia de esta patología.

¿CÚAL ES EL ROL DE LA EDAD Y LA FRECUENCIA COITAL EN LA INFERTILIDAD?

La edad de la mujer y en menor medida, la del hombre, juegan un rol fundamental en las tasas de infertilidad. En un estudio de Dunson y Col. en el 2004 en centros europeos, se estimó el porcentaje del efecto del envejecimiento sobre la infertilidad al cabo de un año con relaciones sexuales no protegidas y se observó que las tasas de embarazo disminuyen constantemente con el aumento en la edad de la mujer. Así entre los 19 y 26 años el porcentaje de infertilidad se estimó en 8%; entre los 27 y 34 años, en 13-14% y entre los 35 y 39 años, 18%. De igual manera se vio que al presentar una frecuencia sexual de al menos 2 o 3 veces por semana, las ta-

sas de infertilidad disminuyen en todos los grupos etarios (Tabla 2). Esto ocurre porque el intervalo fértil de cada ciclo menstrual es de 5 a 6 días y las parejas con una frecuencia menor a ésta tienen una mayor probabilidad de perder esta ventana de tiempo⁽⁸⁾.

Por otra parte, las tasas de embarazo también declinan a medida que avanza la edad materna. Así entre los 20-28 años, la tasa es del 65-70% a los 6 meses, de 90% al año y de 93% a los dos años. Después de los 33 años es del 50% a los seis meses; al año es del 75% y a los dos años, del 80%⁽⁹⁾.

Debemos considerar que, con el aumento de la edad en especial la materna, no sólo disminuye la probabilidad de embarazo al disminuir la reserva y calidad ovocitaria, sino que aumenta también el riesgo de cromosomopatías y, por ende, de abortos espontáneos y fetos con malformaciones. Si bien es un continuo, estos riesgos se acentúan después de los 35 años y en particular, en mayores de 40 años⁽¹⁰⁾, a las que se agrega además una mayor frecuencia de patología obstétrica, como parto prematuro, bajo peso al nacer y mortineonatos⁽¹¹⁾. Se observa también una mayor incidencia de inducciones médicas del parto y tasa de cesárea, especialmente en nulíparas, siendo un grupo poblacional de riesgo obstétrico que requiere una atención prenatal adecuada⁽¹²⁾. En Chile, según datos del Departamento de Estadística e Información de salud (DEIS), el porcentaje de partos en mujeres mayores de 35 años aumentó del 14,8% en el año 2000 de un total de 248.893 nacimientos y al 18,8% en el 2016 de 231.749 nacimientos inscritos.

CAUSAS DE INFERTILIDAD

Trastornos ovulatorios 25%

Daño tuboperitoneal 20%

Factor masculino 30%

Factor uterino 10%

Infertilidad inexplicada (ISCA) 25%

En el 40% de los casos la causa es mixta (hombres y mujeres)⁽¹³⁾

ESTUDIO INICIAL DE LA PAREJA INFÉRTIL

La evaluación de la infertilidad está indicada en aquellas parejas que cumplen con el criterio de definición descrito anteriormente o frente a situaciones clínicas de sospecha que justifiquen adelantar el estudio, tal como se describió anteriormente.

¿Cuándo iniciar el estudio básico de la pareja infértil?

- Debe iniciarse cuando no se consigue gestación tras un año de relaciones sexuales no protegidas en ausencia de cualquier causa de infertilidad. *(Grado de recomendación B)*
- Una referencia previa al especialista en reproducción es apropiada cuando la mujer es >35 años y hay una causa conocida de infertilidad o factores predisponentes tales como enfermedades genéticas, secuelas de enfermedades de transmisión sexual, antecedentes quirúrgicos pélvicos. *(Grado de recomendación B)*

Los principales factores pronósticos serían la edad de la mujer, la reserva ovárica y el tiempo de infertilidad. La probabilidad de embarazo es mayor en mujeres menores de 37 años y probablemente sea el marcador más fiable del potencial fértil de la mujer. Existe una relación proporcionalmente inversa entre la edad y la fertilidad femenina⁽⁹⁻¹⁴⁻¹⁵⁾ y se la considera un indicador indirecto de la calidad ovocitaria⁽¹⁶⁻¹⁷⁾. Se sabe que las aneuploidías de ori-

gen meiótico aumentan drásticamente a medida que avanza la edad materna y la mayoría de estos errores ocurren en la meiosis I por un deterioro de la cohesión de las cromátidas hermanas⁽¹⁸⁾. Del mismo modo, la reserva ovárica se ve disminuida con la edad y este *pool* de folículos está directamente relacionado con la posibilidad de concebir⁽¹⁹⁻²⁰⁾. Por último, se ha observado una mayor tasa de embarazo acumulada en parejas con menos de 3 años de infertilidad. Muchos trabajos desaconsejan la inseminación intrauterina en aquellas parejas que estén en ese escenario⁽¹⁶⁻¹⁹⁾ y se recomienda técnicas de alta complejidad.

¿Cómo iniciar el estudio?

- Se iniciará el estudio con una adecuada historia clínica, reproductiva de ambos miembros de la pareja y el examen físico, complementando con la historia familiar. *(Grado de recomendación A)*
- Solicitar estudio de reserva ovárica (recuento de folículos antrales y hormona antimülleriana). *(Grado de recomendación A)*
- Evaluación inicial masculina con un espermio-grama *(Grado de recomendación A)*

Los componentes esenciales de un estudio inicial incluyen una historia clínica detallada, examen físico y pruebas adicionales que en la mujer se centran en la evaluación de la reserva ovárica, la función ovulatoria y las anomalías estructurales, mientras que en el hombre evaluaremos su función espermática a través del espermiograma. Se puede referir a la pareja masculina a un especialista en medicina reproductiva masculina (andrólogo) para evaluación en aquellos casos donde el espermio-grama presente alteraciones severas, condiciones clínicas que puedan ser candidatas de algún estudio y tratamiento. Ejemplos de ello: oligoasteno-teratoespermia, varicocele sintomático, disfunción eyaculatoria o erétil⁽²¹⁾.

Para poder lograr una concepción y embarazo exitoso se debe contar con ciertos parámetros básicos, tales como una adecuada producción de espermatozoides y menstruaciones regulares, lo cual nos indica una posibilidad del 97% de ovulación y con ello, un ovocito maduro capaz de ser fertilizado. Se requiere de una anatomía pélvica femenina indemne que permita el ascenso de los gametos masculinos, trompas permeables para su posterior encuentro con el femenino, una cavidad endometrial anatómicamente normal y receptiva para la implantación embrionaria y posterior desarrollo del embarazo.

La evaluación básica (Tabla 3) debe partir por una adecuada historia clínica, enfatizando en los antecedentes médicos y quirúrgicos de ambos miembros de la pareja en búsqueda de factores de riesgo que puedan disminuir la reserva ovárica. Así preguntaremos por desarrollo infantil, traumatismos, antecedentes de enfermedades crónicas, cánceres, tratamientos recibidos y actuales, cirugías pélvicas y abdominales, quimioterapia, radioterapia o exposición a radiación, consumo de alcohol, tabaco u otras drogas recreativas, además de los riesgos laborales⁽¹³⁾. En este último punto existen muchos productos químicos y agentes físicos que podrían estar implicados en la fertilidad humana, aunque la

mayoría no han sido estudiados⁽²²⁾. La exposición a productos químicos ambientales tóxicos y otros factores estresantes tienen un efecto profundo y duradero en la salud reproductiva a lo largo de la vida⁽²³⁾.

Se debe investigar la historia familiar, preguntar por antecedentes de menopausia precoz, retraso mental, infertilidad, cromosomopatías o anomalías congénitas en la descendencia y en especial aquellas genitourinarias en las hermanas. Otro parámetro en el cual ahondar es la historia reproductiva de la pareja, relaciones anteriores, hijos con otras parejas, duración de la infertilidad, frecuencia coital; en la mujer, edad de la menarquía, características del ciclo menstrual, presencia o no de dismenorrea o dispareunia, número de parejas sexuales, uso y tipos de métodos anticonceptivos y si ha tenido hijos previamente. Saber si hubo intervención de terapias de reproducción asistida para lograrlo, antecedentes de abortos y si fueron espontáneos o no. En mujeres mayores de 40 años que padezcan de diabetes, hipertensión u alguna otra patología crónica, se debería realizar las medidas preventivas y de control adecuado, además de asesorar sobre los riesgos que implica el embarazo en presencia de comorbilidades.

Luego realizaremos un examen físico detallado de la mujer que incluya el desarrollo de los caracteres sexuales secundarios, el índice de masa corporal, tensión arterial, evaluación de la glándula tiroides, signos que nos orienten a la presencia de hiperandrogenismo o hiperprolactinemia. El examen ginecológico debe considerar las mamas, la existencia de feminización normal de los órganos sexuales externos, evaluación del cérvix uterino a través de la especuloscopia. Si no tiene Papanicolaou vigente se puede aprovechar la instancia y realizarlo.

El estudio inicial de la infertilidad busca estudiar en esencia la reserva ovárica, la función ovulatoria, anatomía reproductiva (útero y permeabilidad tubárica) y la función espermática.

Tabla 3. Evaluación básica en infertilidad

| Mujer | Hombre |
|--|--|
| Historia clínica | Historia clínica |
| Examen físico | Examen físico |
| Evaluación preconcepcional | Evaluación: Espermiograma Separación espermática |
| Evaluación: Reserva ovárica Disfunción ovulatoria Factor tubárico Factor uterino | |

ESTUDIO DEL FACTOR FEMENINO

Reserva ovárica

La reserva ovárica (RO) constituye la cantidad y calidad de los folículos primordiales máximos fecundables. Traduce el potencial reproductivo femenino, el mismo que queda establecido en la vida intrauterina y que empieza a disminuir desde antes del nacimiento hasta la menopausia, donde ya es casi indetectable, por lo que está muy relacionada con la edad e influye en la probabilidad de quedar embarazada⁽¹³⁾. Este proceso de envejecimiento reproductivo está dado por una disminución gradual en la cantidad de los ovocitos que residen dentro de los folículos presentes en la corteza ovárica a través de un proceso de apoptosis que se inicia en la segunda mitad de la vida fetal y que aumenta constantemente a medida que la mujer envejece (Figura 1). Junto con la disminución en la cantidad, hay también una disminución en la calidad de estos ovocitos, que se debe principalmente a un aumento de la no disyunción meiótica y lo que resulta en una tasa creciente de aneuploidías en el embrión⁽²⁴⁾. Por tanto, la reserva ovárica representa el número de ovocitos disponibles para la posible fertilización en ese momento y puede ser evaluada por pruebas séricas o ultrasonográficas (cantidad del *pool* folicular) y sus resultados deben ser considerados en el contexto de la edad⁽³⁴⁾ (marcador de la calidad del *pool* folicular). Hay que considerar que estas pruebas son buenos predictores de respuesta a la estimulación ovárica, pero no predicen necesariamente la capacidad de lograr un nacimiento vivo⁽²¹⁾.

¿Existe forma de saber cuál es la reserva ovárica en una mujer independiente de su edad?

- La determinación basal de FSH (hormona folículo estimulante) y estradiol en el día 3 del ciclo no presenta una adecuada sensibilidad

para predecir resultados. Valores superiores de FSH 10 mUI/ml son patológicos sobre todo asociados a estradiol mayor de 60 pg/ml. (*Grado de recomendación B*)

- Una historia de mala respuesta a la estimulación para FIV (fecundación *in vitro*), con obtención de menos de 4 ovocitos en el momento de la aspiración folicular. (*Grado de recomendación B*)
- La medición de los niveles de hormona antimülleriana (AMH) en sangre y la medición por ultrasonido transvaginal del recuento de folículos antrales (AFC) son los parámetros mejores para medir la reserva ovárica. (*Grado de recomendación B*)
- El AFC es un test certero, reproducible y predice más fácilmente la respuesta ovárica y, por ende, la RO. Se considera un recuento bajo de folículos antrales por debajo de 6, entre ambos ovarios. (*Grado de recomendación A*)
- Niveles < 1 ng/ml de AMH en suero se han asociado a baja reserva ovárica y a respuesta deficiente a la estimulación ovárica. (*Grado de recomendación B*)

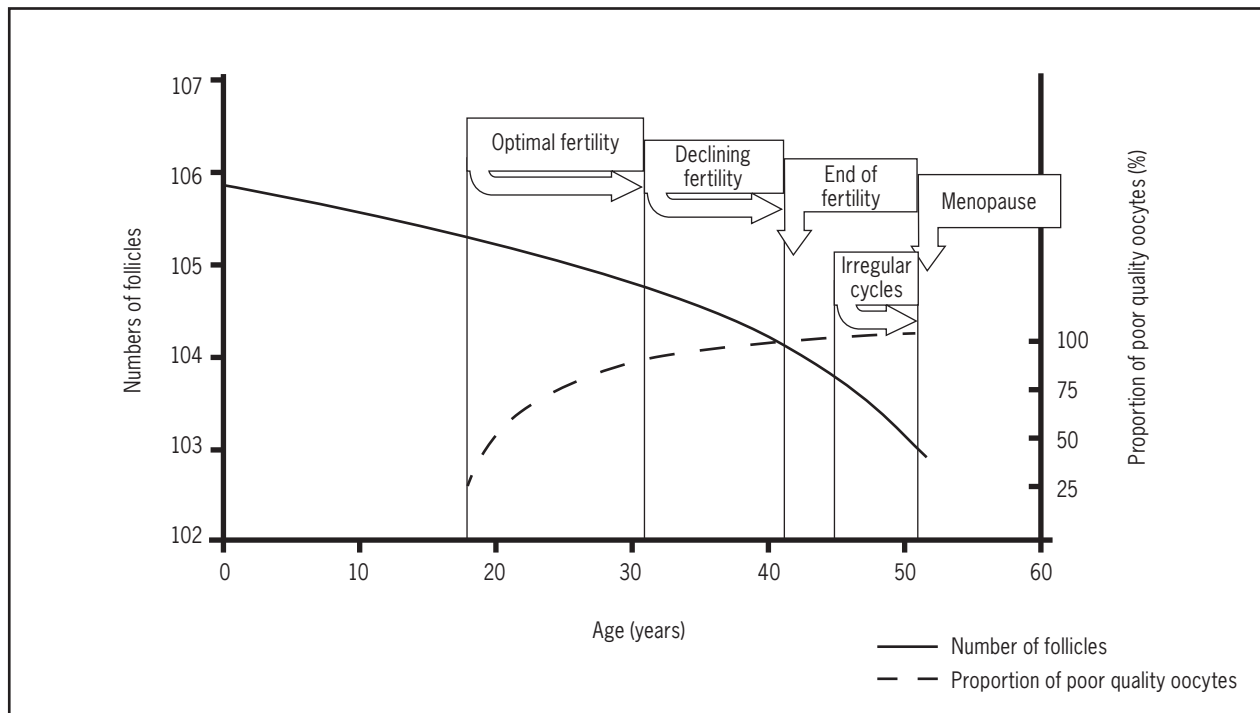
Las pruebas séricas de RO incluyen medidas basales de FSH, estradiol, AMH e inhibina B, y pruebas dinámicas como el test de estimulación con citrato de clomifeno que en la actualidad ya no se utilizan⁽²⁵⁾.

¿Por qué la medición de FSH y estradiol no es útil para la medición de reserva ovárica?

La prueba de FSH se propuso como marcador de RO hace 30 años como una herramienta para predecir la respuesta ovárica a la fertilización *in vitro* (FIV)⁽²⁶⁾. Se basa en la retroalimentación negativa de la secreción hipofisaria por factores ováricos, como el estradiol y la inhibina B. Las mujeres normales tienen cantidades adecuada de hormonas ováricas en la fase folicular temprana,

Figura 1. Representación esquemática del número de folículos primordiales presentes en los ovarios y la calidad cromosómica de los ovocitos en relación con la edad femenina y los eventos reproductivos correspondientes.

(Adaptado de Broekmans. *Endocrine reviews* 2009;30:465-493)



lo que mantiene los niveles de FSH en rangos de normalidad (< 10 UI/L) y en las mujeres con reserva ovárica disminuida presentan elevación de sus niveles basales⁽²⁷⁾. Sin embargo, no es adecuadamente sensible para su empleo clínico, ya que es un marcador tardío del declive de la reserva ovárica en comparación a la hormona antimülleriana o el recuento de folículos antrales, los que son mucho más sensibles y precoces para determinar reserva ovárica disminuida. Además, presenta baja sensibilidad para la respuesta ovárica a la estimulación hormonal (Tabla 5). Es dependiente del eje funcional hipotálamo-hipófisis-ovario y es menos preciso dada la variabilidad inter-intraciclo que presenta⁽²⁶⁾. Su principal utilidad es más marcada en el estudio de menopausia o fallo ovárico oculto. Por su parte, el estradiol sirve como ayuda para interpretar los resultados de la FSH. Los niveles basales de estradiol deben ser inferiores a 60-80 pg/ml.

Por encima de estos rangos hay un efecto supresor sobre los niveles de FSH y son indicativos también de una disminución de la RO⁽²¹⁻²⁵⁾.

¿Por qué el recuento de folículos antrales y la medición de hormona antimülleriana es de utilidad como marcador de reserva ovárica?

El recuento de folículos antrales es la suma de los folículos antrales en ambos ovarios, observados a la ultrasonografía transvaginal durante la fase folicular temprana. Por definición miden entre 2 a 10 mm de diámetro medio en el plano bidimensional más grande. Se considera un recuento bajo cuando hay menos de 5 a 6 folículos antrales totales y se asocia con una respuesta deficiente a la estimulación ovárica durante la fertilización *in vitro*⁽²⁰⁾. Si bien no predice de manera confiable el fracaso para concebir, tiene una buena confiabilidad entre ciclos y entre observadores en centros de experiencia. La

AFC tiende a aumentar en mujeres con síndrome de ovario poliquístico (PCOS) y disminuye con hormonas exógenas como los anticonceptivos orales⁽²⁵⁾.

La AMH forma parte de la familia de los factores de crecimiento transformantes-beta (TGF- β). Es producida por las células de la granulosa de los folículos en crecimiento en etapa preantral y antral hasta que alcanzan los 4-6 mm y su expresión disminuye a medida que crecen los folículos y casi se pierde en aquellos mayores de 8 mm⁽²⁸⁾. Su papel fisiológico principal en el ovario parece estar dirigido a la inhibición del reclutamiento folicular primordial, evitando así el agotamiento demasiado temprano de la reserva folicular⁽²⁹⁾. Sus niveles son independientes de las gonadotropinas, por lo que permanecen consistentes inter e intraciclos menstruales⁽³⁰⁾, por lo tanto, se puede obtener en cualquier día del ciclo menstrual. Se sabe que pueden disminuir sus niveles en sangre con el uso de anticonceptivos orales, agonistas de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH), obesidad e hipogonadismo hipogonadotrópico y aumenta 2 a 3 veces sus niveles en mujeres con PCOS⁽³¹⁾. La mayoría de los estudios randomizados muestran que es mejor parámetro que la edad y la FSH para determinar la baja respuesta ovárica. El problema es que no existe una pauta de estandarización y los niveles de normalidad varían según la edad (Tabla 6). No obstante, niveles > 3.5 ng/ml han sido asociados a hiperrespuesta y niveles < 1 ng/ml, a pobre respuesta ovárica, pobre calidad embrionaria y pobres resultados en terapia de reproducción asistida⁽³²⁾.

Especial atención hay que darle al incremento del riesgo de aneuploidías en relación al aumento de la edad materna en especial por sobre de los 35 años⁽³³⁾. En menores de 35 años el porcentaje de embriones con aneuploidías es entre el 20- 30%, pero aumenta exponencialmente después de los 35 años, llegando a 60-70% a los 40 años y, más del 90% a los 45 años.

Tabla 5. Porcentaje de sensibilidad y especificidad para mala respuesta ovárica

| Marcador | Sensibilidad | Especificidad |
|----------|--------------|---------------|
| FSH | 11-86 | 9-73 |
| AFC | 45-100 | 73-97 |
| AMH | 44-97 | 41-100 |

Tabla 6. Valores de AMH según grupo de edad a intervalos de 5 años

| Edad | Límite inferior EN NG/ML |
|---------|--------------------------|
| 25 años | 3.0 |
| 30 años | 2.5 |
| 35 años | 1.5 |
| 40 años | 1.0 |
| 45 años | 0.5 |

Factor ovulatorio

La historia menstrual puede ser suficiente para evaluar la función ovulatoria, ya que aquellas que tienen menstruaciones mes a mes de forma regular (definido como ciclos que varían entre 25 y 35 días) tienen una probabilidad de hasta un 97% de ovulación⁽²¹⁾. La ovulación implica la luteinización del folículo maduro y la liberación del ovocito; ambos hechos son provocados por la oleada de hormona luteinizante (LH). La determinación de la ovulación mediante exámenes puede realizarse de diversas maneras:

1. A través de la observación de la ruptura del folículo y presencia de líquido libre mediante ecografía, la que resulta poco práctica. A pesar de ello, este estudio otorga la mayor certeza de ovulación y de las características del ciclo ovulatorio en el seguimiento folicular ecográfico, ya que permite determinar de forma seriada el número y el tamaño de los folículos en crecimiento y día de la ovulación, el desarrollo endometrial y obtiene evidencia postovulatoria⁽³⁴⁾.

2. Medición de progesterona sérica producida después de la luteinización del cuerpo lúteo en la fase lútea media, aproximadamente el día 21 en un ciclo de 28 días⁽¹³⁾. Es la que tiene mayor utilidad especialmente ante la duda en relación a la función ovulatoria.

La disfunción ovulatoria es definida clínicamente como la presencia de oligomenorrea (ciclos que duran más de lo habitual: se produce a intervalos de 36 a 90 días) o amenorrea (ausencia de menstruaciones por más de 3 meses, cuando ya ha tenido ciclos previos). Los métodos diagnósticos de disfunción ovulatoria son variados, siendo pocos los utilizados en la práctica clínica diaria:

- Detección de niveles de progesterona en fase lútea media inferiores a 3 ng/ml de forma repetida⁽²¹⁾.
- Aumento de la temperatura basal en segunda fase del ciclo, sin suficiente evidencia para demostrar que haya existido ovulación.
- Kits para detección de LH en orina que identifican el *peak* preovulatorio. A las mujeres que deseen determinar con precisión su ventana de fertilidad se les indica que registren varios ciclos menstruales para estimar el posible momento de la ovulación. A partir del día 10 al 11 de un nuevo ciclo (el día 1 se define como el primer día de sangrado menstrual) o 4 días antes del día estimado de la ovulación, las mujeres pueden medir su LH en orina una o dos veces al día⁽³⁵⁾ y tienen muchos falsos negativos⁽³⁶⁾.
- La biopsia endometrial y su evaluación histológica puede demostrar el desarrollo secretor del endometrio que resulta de la acción de la progesterona y, por ende, de la formación del cuerpo lúteo durante la ovulación. Sin embargo, este examen no se utiliza de rutina, ya que no distingue con exactitud la insuficiencia lútea⁽³⁶⁾ y el valor pronóstico de las biopsias de endometrio podría ser limitado. Algunos autores afirman

que se debe abandonar la datación histológica del endometrio durante la evaluación de rutina de la pareja infértil⁽³⁷⁾.

¿Cómo se puede detectar la ovulación?

- Una historia de ciclos menstruales regulares (25-35 días) por lo general es indicativo de ovulación en un 97% de los casos; por lo que una historia de alteraciones menstruales es fuertemente predictiva de anovulación. (*Grado de recomendación B*)
- A las mujeres que se someten a estudio de infertilidad se les debe ofrecer un análisis de sangre para medir la progesterona sérica en la fase lútea media de su ciclo (día 21 de un ciclo de 28 días) para confirmar la ovulación. (*Grado de recomendación B*)
- En mujeres con ciclos irregulares es posible que la prueba deba realizarse más adelante en el ciclo, utilizando el promedio del largo del ciclo menos 7 días (por ejemplo, el día 28 de un ciclo de 35 días). (*Grado de recomendación C*)
- Niveles de progesterona superiores a 3 ng/ml son indicativos de ovulación y niveles entre 2 y 3 deberían repetirse. Niveles superiores a 10 ng/ml son indicativos de una adecuada producción de progesterona por parte del cuerpo lúteo. (*Grado de recomendación B*)
- El seguimiento folicular ecográfico es el estudio que tiene mayor certeza de ovulación. (*Grado de recomendación B*)
- Los *kits* rápidos para la detección de LH en orina identifican el pico preovulatorio. (*Grado de recomendación B*)

¿Qué otros exámenes se pueden solicitar en el estudio?

- La determinación de prolactina no debería realizarse en pacientes con ciclos menstruales regulares y sí en aquéllas con ciclos irregulares,

galactorrea o sospecha de tumor hipofisario.
(Grado de recomendación B)

- La hormona estimulante de la tiroides (TSH) en suero se debe solicitar sólo en casos de sospecha de enfermedad tiroidea o alteraciones menstruales. (Grado de recomendación B)

La oligo/anovulación puede estar relacionada con la presencia de obesidad, disfunción hipotalámica e hipofisaria, hipotiroidismo, hiperprolactinemia, PCOS y otros⁽³⁸⁾. Estos trastornos de la ovulación representan el 25% de las causas de infertilidad conyugal y deben ser estudiados.

Factor tubárico. Permeabilidad tubárica

Como se ha mencionado, se necesita de la integridad anatómica del aparato reproductor femenino para poder llevar a cabo la concepción. Parte de ello es tener las trompas de Falopio permeables que permitan el paso de los espermatozoides, lograr la captación ovocitaria y el transporte del embrión y nutrición del embrión camino a la cavidad endometrial previo a la implantación. Adicionalmente, se ha estimado que el daño tubárico ocupa hasta un 20% de las causas de infertilidad en la mujer especialmente por el aumento de las enfermedades de transmisión sexual⁽³⁹⁾.

Dentro de los factores de riesgo de daño tubárico, la enfermedad inflamatoria pélvica (EIP) constituye una de las principales causas de infertilidad. Se origina por diseminación bacteriana ascendente desde el cuello uterino. Algunos de los microorganismos más frecuentemente asociados son la *Neisseria gonorrhoeae*, flora vaginal aeróbica y anaeróbica, y en especial la *Chlamydia trachomatis*⁽⁴⁰⁾. Esta última puede dañar el epitelio tubárico, generar adherencia intratubáricas y peritoneales, comprometiendo significativamente la función de las trompas⁽⁴¹⁾ y llegando a tener una prevalencia de hasta un 40% entre las parejas que consultan por

obstrucción de las trompas. EL riesgo de infertilidad por factor tubárico después del EIP se asoció con el número y la gravedad de los episodios, duplicando el riesgo de infertilidad con cada nuevo evento: 8% después del primer evento, 20% en el segundo y 40% en el tercero⁽⁴²⁾.

La endometriosis puede implicar distorsiones anatómicas en la pelvis, adherencias, endometriomas o la producción de sustancias (prostaglandinas, citocinas y factores de crecimiento) que alteran la motilidad de las fimbrias, principalmente en las etapas III y IV⁽⁴³⁾. Otras causas de daño tubárico son los pólipos intraluminales y los traumatismos quirúrgicos.

Existen diferentes métodos complementarios y no mutuamente excluyentes para evaluar la permeabilidad tubárica. El diagnóstico preciso y el tratamiento efectivo de la obstrucción tubárica a menudo requieren más de una técnica, siendo el *gold standart* la cromopertubación laparoscópica; sin embargo, no se usa de primera línea para no someter a la paciente a riesgos quirúrgicos y anestésicos cuando se disponen de otros métodos con menos riesgos, quedando reservada para aquellas pacientes que tengan diagnóstico por ultrasonografía de hidrosalpinx, endometriomas de gran tamaño y tumores ováricos de benignidad incierta, momento en el cual se realizará la observación de la permeabilidad de las trompas.

¿Cuál es el método más eficaz para estudiar el factor tubárico?

- Mujeres en las que no se conoce comorbilidades, tales como enfermedad inflamatoria pélvica, embarazo ectópico previo o endometriosis. Se les debe ofrecer una histerosalpingografía (HSG) para detectar oclusión tubárica, ya que sigue siendo el método de elección costo-eficaz. (Grado de recomendación A)

- La laparoscopia (LPC) con cromoperturbación es la prueba definitiva y se considera el *gold standard* para demostrar existencia de patología tubárica. (Grado de recomendación B)
- Se debe ofrecer LPC en aquellas pacientes con sospecha de patología previa mediante ecografía, HSG o test de *Chlamydia* anormal. (Grado de recomendación B)
- Antes de someter a la paciente a una instrumentación uterina, se debe ofrecer pruebas de detección de *Chlamydia trachomatis*. (Grado de recomendación B)
- Se debe considerar los antibióticos profilácticos antes de la instrumentación uterina, si no se ha realizado la detección de *Chlamydia*. (Grado de recomendación B)
- Cuando se disponga de la experiencia adecuada, se debe considerar la detección de la oclusión tubárica, mediante histerosonosalpingografía de contraste (HyCoSy) en mujeres que no tengan comorbilidades o histerosonosalpingografía con espuma (HyFoSy). (Grado de recomendación B)
- Los resultados del análisis de semen y la evaluación de la reserva ovárica deberían ser conocidos antes de que se realice una prueba de permeabilidad. (Grado de recomendación B)
- En los casos en que, por cualquier causa, exceptuando el hidrosalpinx, se decida el tratamiento de la infertilidad con técnicas de fecundación *in vitro*, el factor tubárico puede quedar sin ser valorado. (Grado de recomendación B)

La histerosalpingografía es el mejor método costo-eficacia para evaluar la permeabilidad tubárica, mediante la inyección de contraste radiopaco a través del cuello uterino durante la radiografía. A pesar de que es incómodo y molesto para la mujer, puede observarse oclusión proximal y distal, adherencias peritubales y salpingitis ítmica nodosa, con una sensibilidad del 93% y

una especificidad del 90%, con valor predictivo positivo estimado en 38% y un valor predictivo negativo de 94%⁽²¹⁾. Dado su valor predictivo positivo bajo una HSG que no demuestre permeabilidad que sugiera obstrucción tubárica proximal (por artefactos resultantes de contracciones uterinas o tubáricas o problemas de colocación del catéter), requiere una evaluación adicional para confirmar la oclusión. La HSG se realiza entre el día 2 a 5 tras cesar la regla. El riesgo de infección es del 1-3% y está relacionado con la presencia de *Chlamydia trachomatis* que se puede prevenir con la administración de 1 gr de azitromicina en dosis única, 12 horas antes o doxiciclina 100 mg cada 12 horas por 5 días previos a su realización.

La laparoscopia a pesar de ser el método *gold standard* para demostrar la existencia de patología tubárica al combinarla con la cromoperturbación, ya que tiene menor variabilidad intra e interobservador⁽⁴⁴⁾, se considera de segunda línea en el estudio y queda reservada para los casos en los que existe sospecha de patología previa mediante ecografía, HSG como el hidrosalpinx y/o test anormal de *Chlamydia trachomatis*⁽⁴⁵⁾.

El riesgo de desarrollar infertilidad por factor tubárico tras una enfermedad pélvica inflamatoria está entre el 10-20% y cuando un test de detección de anticuerpos contra *Chlamydia* es positivo, se estima un riesgo de un 4,6% de desarrollar infertilidad tubárica⁽⁴⁶⁾.

La determinación serológica de anticuerpos anti *Chlamydia trachomatis* IgG mediante ELISA tiene una sensibilidad para diagnosticar la patología tubárica del 20%, especificidad del 100%, valor predictivo positivo (VPP) del 100% y valor predictivo negativo (VPN) del 78.9%. Dada esta alta especificidad se puede utilizar esta prueba para identificar pacientes con mayores posibili-

dades de patología tubárica que requieran intervención quirúrgica⁽⁴⁸⁾. En todo caso, se considera una prueba secundaria por parte de la ESHRE y debería realizarse antes de iniciar cualquier instrumentación cervical para evitar alguna enfermedad pélvica iatrogénica. Si su determinación resulta positiva, se debe tratar a ambos miembros de la pareja⁽¹³⁾.

Una técnica diagnóstica que ha venido en voga en los últimos años es la histerosonosalpingografía de contraste (HyCoSy) o con espuma (HyFoSy), que consiste en la visualización del útero y los anexos, mediante ultrasonografía. Se utiliza una infusión de solución salina o espuma a través de un catéter transcervical que nos ayuda a determinar la permeabilidad de las trompas⁽⁴⁹⁾. Tiene una sensibilidad que oscila entre 76 y 96% y especificidad, entre el 67 y el 100%⁽²¹⁾. Esta técnica evita la radiación propia de la HSG y el riesgo de una reacción alérgica al contraste yodado. Tiene mejor tolerancia, ya que no produce dolor. En algunos casos podría causar molestias, reflejo vasovagal, náuseas o vómitos⁽⁵⁰⁾ y se considera una prueba alternativa a la HSG. La permeabilidad tubárica se puede demostrar con el seguimiento del contraste a medida que avanza a través de la cavidad uterina y las trompas. La existencia de líquido en el fondo de saco nos confirma este hecho; es más sensible que la HSG para detectar patología intracavitaria. Recientemente ha mejorado su rendimiento, mediante el uso de la evaluación tridimensional y ha demostrado ser un método confiable, ambulatorio, simple, bien tolerado por la paciente y parece tener un efecto terapéutico, ya que favorece la aparición de embarazos espontáneos⁽⁵¹⁻⁵²⁾. Su limitante es que requiere de personal entrenado.

El estudio de permeabilidad tubárica no es necesario realizarlo ante un factor masculino severo, reserva ovárica muy disminuida, endometriosis se-

vera u otras indicaciones de FIV, en las cuales no hacemos uso de las trompas.

Factor uterino-cervical

Los factores uterinos son responsables de infertilidad en pocos casos y están asociados básicamente a pólipos endometriales, sinequias, anomalías müllerianas y miomas, los que han sido encontrados entre un 10-15% de las mujeres que están en tratamiento por problemas de fertilidad. El factor cervical suele ser muy raro y podemos encontrar pólipos, estenosis, incompetencia, etc. Su evaluación se realiza en una primera instancia con una ecografía transvaginal que nos permita la evaluación morfológica tanto del útero como del canal cervical y además realizar el recuento de folículos antrales. Se puede complementar con ultrasonografía 3D, histerosonografía y/o histeroscopia ambulatoria⁽¹³⁾.

- El factor uterino se estudia realizando en primera instancia una ecografía transvaginal 2D y se puede complementar en algunos casos con HSG, HyCoSy/HyFoSy o histeroscopia por ser costo efectiva y menos invasiva. (*Grado de recomendación B*)
- La histeroscopia es la prueba *gold estandar* para evaluar las anomalías intrauterinas, puesto que permite el acceso directo a la cavidad endometrial. (*Grado de recomendación B*)
- No se debería ofrecer histeroscopia por sí sola como parte de la investigación inicial. Solo se indica ante la sospecha ecográfica de patología susceptible de tratamiento, pues es más costosa e invasiva. No debe realizarse de rutina. (*Grado de recomendación B*)
- En la actualidad se debe ofrecer una vaginohisteroscopia de oficina, tanto diagnóstica como terapéutica en casos de adherencias, pólipos < 1cm, sangrado uterino anormal con menos molestias durante la exploración que la histeroscopia convencional. (*Grado de recomendación B*)

- No se recomienda el uso de test postcoital por ser engorroso, subjetivo y no tener valor predictivo sobre las tasas de embarazo. *(Grado de recomendación B)*
- Un test postcoital patológico no tiene por qué ser causa de infertilidad de origen cervical. *(Grado de recomendación A)*
- Para evitar retrasos en el tratamiento de fertilidad, se debe tener actualizado el frotis cervical de acuerdo al Programa Nacional. *(Grado de recomendación A)*

La ecografía transvaginal es el método más eficiente para detectar patologías uterinas⁽¹⁾. Ayuda a detectar todos los miomas submucosos o intramurales mayores de 4 cm que deformen la cavidad endometrial; ambos han demostrado disminuir las probabilidades de embarazo. El uso de la ecografía tridimensional (USTV 3D) mejora la detección de anomalías müllerianas, dentro de las cuales podemos encontrar al útero tabicado completo e incompleto que se asocia con peor resultado reproductivo, con pérdidas del embarazo de más del 60% y tasas de supervivencia fetal entre 6 y 28%. Es por ello que en este caso está recomendada la corrección quirúrgica a través de histeroscopia⁽⁵³⁾. La USTV 3D es comparable a la resonancia nuclear magnética pélvica en precisión diagnóstica para esta condición.

ESTUDIO DEL FACTOR MASCULINO

Es fundamental en el estudio de la pareja infértil conocer los parámetros seminales, en especial el número y la motilidad de los espermatozoides. Esto nos orientará primeramente a determinar, si existe alguna causa masculina de infertilidad, la que se encontraría hasta en el 40-50% de los casos, ya sea como factor independiente o asociado a otro y segundo, para evaluar cuál es el mejor tratamiento de reproducción medicamente asistida a seguir. Dada la alta prevalencia del factor mascu-

lino, se debe realizar una historia clínica básica que incluya su pasado reproductivo y la solicitud de un análisis de semen en la primera consulta conyugal⁽⁵⁴⁾.

La evaluación microscópica cuantitativa de los parámetros espermáticos realizados en el espermio-grama debe basarse en los criterios de la OMS del 2020⁽⁵⁵⁾ (Tabla 7). Idealmente la muestra se obtiene por masturbación en una sala de recolección del laboratorio. También dado el caso, es posible recolectar la muestra en casa y transportarla a temperatura ambiente o corporal para su evaluación dentro de una hora. La abstinencia requerida es entre 2 a 5 días. Si el análisis de la muestra sale alterado se justifica su repetición en el plazo ideal de 72 días (tiempo que toma un ciclo completo de espermatogénesis).

La azoospermia es uno de los hallazgos más importantes del espermio-grama que nos debe orientar hacia una evaluación por parte del andrólogo. Estos pacientes pueden tener una etiología obstructiva o no obstructiva y su tratamiento variará drásticamente dependiendo de las pruebas adicionales⁽⁵⁶⁾.

¿Cómo se estudia el factor masculino?

- Debe solicitarse en la primera consulta de evaluación de la pareja infértil un espermio-grama, basados en los estándares de la OMS 2010. *(Grado de recomendación B)*
- Si el resultado del espermio-grama es anormal, debe repetirse un segundo espermio-grama en 3 meses y/o derivar a andrología. *(Grado de recomendación B)*
- El análisis seminal es sencillo; por eso debería preceder a cualquier valoración invasiva en la mujer, ejemplo HSG. *(Grado de recomendación C)*

¿En qué momento se deriva a un andrólogo?

- Si hay alteraciones severas del análisis del semen (azoospermia, oligozoospermia severa, leucocitoespermia, teratoospermia severa, globozoospermia). *(Grado de recomendación B)*
- Cuando hay una historia de fallos de fecundación y fragmentación del DNA espermático elevado. *(Grado de recomendación B)*
- Varicocele, en especial de tercer grado, o asociados a espermiograma alterado. *(Grado de recomendación B)*
- Se ha tratado sin éxito los factores femeninos en una pareja infértil. *(Grado de recomendación C)*
- Se recomienda análisis de cariotipo, de microdelecciones del cromosoma Y en hombres infértiles

con una concentración de espermios <5 millones. *(Grado de recomendación A)*

- Se recomienda evaluación del gen de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística (CFTR) en caso de sospecha de obstrucción congénita del conducto deferente. *(Grado de recomendación A)*

Estos valores de referencia no establecen a partir de qué valores un hombre puede considerarse infértil, ya que no se ha establecido qué cantidad es necesaria para la concepción y solo podríamos hablar de valores de referencia de la población. El análisis básico del semen, de acuerdo a los valores de la OMS, es una prueba con una sensibilidad del 89,6% (detecta nueve de cada diez hombres que tienen un verdadero semen alterado), pero

Tabla 7. Valores de referencia de espermiograma según OMS 2020⁽⁵⁵⁾

| | CENTILES | | | | | | | | | | |
|--|----------|-------------------|-----------------|-----------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|--------------------|
| | N | 2.5 th | 5 th | (95% CI) | 10 th | 25 th | 50 th | 75 th | 90 th | 95 th | 97.5 th |
| Semen volumen (ml) | 3586 | 1.0 | 1.4 | (1.3-1.5) | 1.8 | 2.3 | 3.0 | 4.2 | 5.5 | 6.2 | 6.9 |
| Sperm concentration (10 ⁶ per ml) | 3587 | 11 | 16 | (15-18) | 22 | 36 | 66 | 110 | 166 | 208 | 254 |
| Total sperm number (10 ⁶ per ejaculate) | 3584 | 29 | 39 | (35-40) | 58 | 108 | 210 | 363 | 561 | 701 | 865 |
| Total motility (PR + NP, %) | 3488 | 35 | 42 | (40-43) | 47 | 55 | 64 | 73 | 83 | 90 | 92 |
| Progressive motility (PR, %) | 3389 | 24 | 30 | (29-31) | 36 | 45 | 55 | 63 | 71 | 77 | 81 |
| Non-progressive motility (NP, %) | 3387 | 1 | 1 | (1-1) | 2 | 4 | 8 | 15 | 26 | 32 | 38 |
| Immotile spermatozoa (IM, %) | 2800 | 15 | 20 | (19-20) | 3 | 30 | 37 | 45 | 53 | 58 | 65 |
| Vitality (%) | 1337 | 45 | 54 | (50-56) | 60 | 69 | 78 | 88 | 95 | 97 | 98 |
| Normal forms (%) | 3335 | 3 | 4 | (3.9-4.0) | 5 | 8 | 14 | 23 | 32 | 39 | 45 |

tiene poca especificidad (un resultado alterado no siempre significa que hay un verdadero semen anormal). Por eso repetir el análisis proporciona una mayor especificidad en la identificación de anomalías del semen. Un análisis identificará 10.4% de falsos negativos, pero repetir la prueba lo reduce al 2%⁽¹³⁾. Se aconseja repetirlo dentro de 3 meses, tiempo en que tarda completarse el ciclo de la espermatogénesis o en casos de azoospermia, dentro de 2 a 4 semanas por la ansiedad que genera al paciente.

¿La edad del hombre importa?

- Aunque la edad del hombre afecta en menor grado, a partir de los 35 años algunos parámetros seminales se alteran y aunque no está aún claro el motivo después de los 40 años, la fertilidad del hombre empieza a disminuir. (*Grado de recomendación B*)

La edad paterna avanzada (EPA) a diferencia de la materna no está bien definida. Ciertos estudios lo definen entre los 35 y 50 años. Se la ha asociado con una disminución en el volumen seminal, el conteo espermático total y la motilidad progresiva, pero además con el aumento de la fragmentación del DNA espermático por acumulación de radicales libres en las células germinales que conducen al estrés oxidativo. Este aumento en el daño del DNA afecta negativamente las tasas de éxito de los resultados de las terapias de reproducción medicamente asistidas y al desarrollo embrionario temprano. No se han determinado los mecanismos exactos subyacentes a la disminución de la fertilidad masculina asociada con la edad, pero podrían atribuirse a cambios normales en el tracto reproductivo que ocurren con el envejecimiento, la disminución de la capacidad de reparación celular y tisular del daño inducido por la exposición a sustancias tóxicas o enfermedades. A medida que los hombres envejecen hay disminución en el

número de células germinales, células de Leydig y Sertoli, así como estrechamiento de los túbulos seminíferos. Por otro lado las concentraciones de testosterona disminuyen constantemente con el aumento de la edad, lo que lo que llevaría a un hipogonadismo primario, independiente de la edad materna. La EPA se asocia con mayores tasas de aborto espontáneo probablemente por mutaciones del DNA, así como por cambios genéticos y epigenéticos en los espermatozoides⁽⁶¹⁾.

TERAPIAS EN REPRODUCCIÓN ASISTIDA

Existen dos tipos de tratamientos en medicina reproductiva:

- Tratamientos de baja complejidad que consisten en lograr la reproducción a través de la inducción de ovulación, estimulación ovárica controlada, desencadenamiento de la ovulación, inseminación intrauterina, con semen de la pareja o de un donante. En este grupo se incluye también al coito programado⁽²⁾.
- Tratamiento de alta complejidad que incluye todas las intervenciones que incluyan el manejo *in vitro* de ovocitos y espermatozoides humanos o de embriones para el propósito de la reproducción. Esto incluye, entre otros, FIV y transferencia embrionaria (ET), inyección intracitoplasmática de espermatozoides (ICSI), biopsia embrionaria, prueba genética preimplantacional (PGT), eclosión asistida, transferencia intratubárica de cigotos (GIFT), criopreservación de gametos y embriones, de semen, ovocitos y embriones donados y ciclos de gestación⁽⁵⁾.

Indicaciones principales de baja complejidad

La inseminación artificial (IA) sigue siendo una de las técnicas más frecuentemente utilizadas en infertilidad. Puede llevarse a cabo en un

Tabla 8. Criterios para derivación a médico especialista en infertilidad

| MUJERES | HOMBRES |
|---|--|
| Edad: <ul style="list-style-type: none"> • < 35 años con más de 12 meses de infertilidad o > 35 años con 6 meses de infertilidad | Alteraciones en el espermiograma (parámetros por debajo del percentil 5 de la OMS del 2010). |
| Alteraciones en los ciclos menstruales | Hallazgos anormales en la exploración física |
| Historia clínica: <ul style="list-style-type: none"> • Antecedentes de embarazo ectópico, enfermedad inflamatoria pélvica, cirugía pélvica, endometriosis, aborto recurrente • Anomalías del desarrollo • Enfermedad de transmisión sexual | Historia clínica: <ul style="list-style-type: none"> • Cirugía urogenital • Criptorquidea, varicocele • Uso de anabólicos/testosterona • Estilos de vida, obesidad, tabaco • Enfermedad sistémica • Quimioterapia/radioterapia |
| Más de 3 años de infertilidad | Ausencia de conductos deferentes |
| Indicadores de reserva ovárica anormales | Ansiedad o petición de los miembros de la pareja |

a través de culdocentesis. Estos ovocitos maduros en metafase II (MII) son inseminados con espermatozoides para que ocurra la fecundación (FIV) o por selección para ser inyectados dentro del citoplasma del ovocito maduro (ICSI). Los embriones resultantes pueden ser transferidos al útero, a las trompas de Falopio (ZOFT) o vitrificados para una transferencia diferida.

Adicionalmente, se puede ofrecer diagnóstico genético previo a la implantación (PGT) con el fin de establecer presencia de patologías cromosómicas o genéticas que puedan afectar la descendencia sobretodo en pacientes mayores de 37-38 años.

Dentro de las indicaciones de FIV se encuentran⁽¹³⁾: factor masculino severo (recuento mótils totales <3 millones) enfermedad tubárica bilateral, endometriosis severa, edad materna avanzada (> 38 años), duración de la infertilidad (>3 años), fallos de IIU (>4 ciclos).

CONCLUSIONES

En la presente guía sobre manejo inicial de la pareja infértil, hemos tratado de englobar los puntos de mayor relevancia en cuanto a la identificación de causales y manejo inicial de las distintas patologías que afectan la fertilidad conyugal, basándonos en la evidencia proporcionada hasta el momento en la literatura científica, apoyándonos además en las guías de las distintas sociedades internacionales de mayor renombre dedicadas al área reproductiva, tal como la Sociedad Europea de Reproducción Humana y Embriología (ESRHE), la Sociedad Americana de Medicina Reproductiva (ASMR) y el National Institute for Health and Care Excellence (NICE) de Reino Unido.

A modo de facilitar el manejo de estas parejas que muchas veces no logran un diagnóstico con prontitud, —ya que ha quedado establecido claramente, por lo demás, que disminuiría la posibilidad de un embarazo exitoso, en especial en

aquel grupo de pacientes del cual debemos tener un estudio y manejo de forma más inmediata—adjuntamos Figura 2 que resume cuándo derivar al médico especialista en Medicina Reproductiva

e Infertilidad; así como también, en Tabla 8 un algoritmo de estudio y manejo, resumiendo los pasos a seguir ante la sospecha de una pareja con problemas de fertilidad.

REFERENCIAS

1. Subsecretaría de Salud Pública, División Prevención y Control de Enfermedades. MINSAL. Guía para el estudio y tratamiento de la infertilidad. Programa Nacional Salud de la Mujer - 2015. Consultado en: <https://bit.ly/3uxlGbn>
2. Zegers-Hochschild F, Adamson GD, de Mouzon J, Ishihara O, Mansour R, Nygren K et al. International Committee for Monitoring Assisted Reproductive Technology (ICMART) and the World Health Organization (WHO) revised glossary of ART terminology, 2009. *Fertil Steril* 2009;92:1520-4.
3. Inhorn MC, Patrizio P. Infertility around the globe: New thinking on gender, reproductive technologies and global movements in the 21st century. *Hum Reprod Update* 2014;21:411-26.
4. Ariel Fuentes G. Fecundidad y fertilidad: aspectos generales. *Rev Méd Clín Las Condes* 2010;21:337-46.
5. Zegers-Hochschild F, Adamson GD, Dyer S, Racowsky C, de Mouzon J, Sokol R et al. The international glossary on infertility and fertility care. *Fertil Steril* 2017;108:393-406.
6. Mascarenhas MN, Flaxman SR, Boerma T, Vanderpoel S, Stevens GA. National, regional, and global trends in infertility prevalence since 1990: A Systematic analysis of 277 health surveys. *PLoS Med* 2012;9:1-12.
7. Fuentes A, Devoto L. Infertility after 8 years of marriage: A pilot study. *Hum Reprod* 1994;9:273-8.
8. Dunson DB, Baird DD, Colombo B. Increased infertility with age in men and women. *Obstet Gynecol* 2004;103:51-6.
9. Van Balen F, Verdurmen JEE, Ketting E. Age, the desire to have a child and cumulative pregnancy rate. *Hum Reprod* 1997;12:623-7.
10. Schmidt L, Sobotka T, Bentzen JG, Andersen AN. Demographic and medical consequences of the postponement of parenthood. *Hum Reprod Update* 2012;18:29-43.
11. Fuentes A, Jesam C, Devoto L, Angarita B, Galleguillos A, Torres A et al. Postergación de la maternidad en Chile: Una realidad oculta. *Rev Med Chil* 2010;138:1240-5.
12. Heras Pérez B, Gobernado Tejedor J, Mora Cepeda P, Almaraz Gómez A. La edad materna como factor de riesgo obstétrico. Resultados perinatales en gestantes de edad avanzada. *Progresos Obstet y Ginecol* 2011;54:575-80.
13. O'Flynn N. Assessment and treatment for people with fertility problems: NICE guideline. *Br J Gen Pract* 2014;64:50-1.
14. Goverde AJ, McDonnell J, Schats R, Vermeiden JPW, Homburg R, Lambalk CB. Ovarian response to standard gonadotrophin stimulation for IVF is decreased not only in older but also in younger women in couples with idiopathic and male subfertility. *Hum Reprod* 2005;20:1573-7.
15. Scheffer JAB, Scheffer B, Scheffer R, Florencio F, Grynberg M, Lozano DM. Are age and anti-müllerian hormone good predictors of ovarian reserve and response in women undergoing IVF? *J Bras Reprod Assist* 2018;22:215-20.
16. Nuojua-Huttunen S. Intrauterine insemination treatment in subfertility: an analysis of factors affecting outcome. *Hum Reprod* 1999;14:698-703.
17. Younis JS, Ben-Ami M, Ben-Shlomo I. The Bologna criteria for poor ovarian response: A contemporary critical appraisal. *J Ovarian Res* 2015;8:1-10.

18. Chiang T, Schultz RM, Lampson MA. Meiotic origins of maternal age-related aneuploidy. *Biol Reprod* 2012;86:1-7.
19. Tomlinson MJ, Amissah-Arthur JB, Thompson KA, Kasraie JL, Bentick B. Prognostic indicators for intrauterine insemination (IUI): Statistical model for IUI success. *Hum Reprod* 1996;11:1892-6.
20. Ferraretti AP, La Marca A, Fauser BCJM, Tarlatzis B, Nargund G, Gianaroli L.ESHRE consensus on the definition of 'poor response to ovarian stimulation for in vitro fertilization: The Bologna criteria. *Hum Reprod* 2011;26:1616-24.
21. Workup I, Specialist H. Infertility Workup for the Women's Health Specialist. *Obstet Gynecol* 2019;133:1294-5.
22. González Utor AL, Martínez Moya M, Fontes Jiménez J, Martínez Navarro ML, Molini Rivera JL, Castilla Alcalá JA *et al.* Estilo de vida y esterilidad. En: Matorras R, Hernández J (eds). Estudio y tratamiento de la pareja infértil: Recomendaciones de la Sociedad Española de Fertilidad con la colaboración de la Asociación Española para el Estudio de la Biología de la Reproducción, de la Asociación Española de Andrología y de la Sociedad Española de Contracepción. Ediciones Adalia, Madrid, 2007:7-13.
23. Committee A, No O. Exposure to toxic environmental agents. *Fertil Steril* 2013;100:931-4.
24. Broekmans FJ, Soules MR, Fauser BC. Ovarian aging: Mechanisms and clinical consequences. *Endocr Rev* 2009;30:465-93.
25. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Testing and interpreting measures of ovarian reserve: A committee opinion. *Fertil Steril* 2015;103:e9-e17.
26. Tal R, Seifer DB. Ovarian reserve testing: a user's guide. *Am J Obstet Gynecol* 2017;217:129-40.
27. Rasool S, Shah D. Fertility with early reduction of ovarian reserve: the last straw that breaks the Camel's back. *Fertil Res Pract* 2017;3:1-12.
28. David Vantman B, Margarita Vega B. Fisiología reproductiva y cambios evolutivos con la edad de la mujer. *Rev Med Clin Las Condes* 2010;21:348-62.
29. Zec I, Bu Z, Kucak I. Review Anti-Müllerian hormone: A unique biochemical marker of gonadal development and fertility in humans. *Biochem Med (Zagreb)* 2011;21:219-30.
30. Dewailly D, Andersen CY, Balen A, Broekmans F, Dilaver N, Fanchin R *et al.* The physiology and clinical utility of anti-Müllerian hormone in women. *Hum Reprod Update* 2014;20:370-85.
31. Bhide P, Homburg R. Anti-müllerian hormone and polycystic ovary syndrome. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2016;37:38-45.
32. Tal R, Tal O, Seifer BJ, Seifer DB. Antimüllerian hormone as predictor of implantation and clinical pregnancy after assisted conception: A systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril* 2015;103:119-130.e3.
33. Nicolaides KH, Falcón O. La ecografía de las 11-13+6 semanas. Fetal Medicine Foundation, 2004.
34. Tarlatzis BC, Laufer N, Decherney AH. The use of ovarian ultrasonography in monitoring ovulation induction. *J Vitro Fertil Embryo Transf* 1984;1:226-32.
35. Su HW, Yi YC, Wei TY, Chang TC, Cheng CM. Detection of ovulation, a review of currently available methods. *Bioeng Transl Med* 2017;2:238-46.

36. M C Batista, T P Cartledge, M J Merino, C Axiotis, M P Platia, G R Merriam et al. Midluteal phase endometrial biopsy does not accurately predict luteal function. *Fertil Steril* 1993;59:294-300.
37. Strowitzki T, Germeyer A, Popovici R, von Wolff M. The human endometrium as a fertility-determining factor. *Human Reproduction Update* 2006;12:617-30.
38. Torpy JM, Lynn C, Glass RM. Polycystic ovary syndrome. *J Am Med Assoc* 2007;297:554.
39. Instituto Mexicano del Seguro Social. Guía de práctica clínica: Diagnóstico de la pareja infértil y tratamiento con técnicas de baja complejidad. Disponible en: <https://bit.ly/3VZA3kE>
40. Crossman SH. The challenge of pelvic inflammatory disease. *Am Fam Physician* 2006;73:859-64.
41. Gonzalo Duque A, Jaime Albornoz V. El factor tubario en la era de la fertilización in vitro. *Rev Med Clin Las Condes* 2010;21:397-402.
42. Haggerty CL, Gottlieb SL, Taylor BD, Low N, Xu F, Ness RB. Risk of sequelae after Chlamydia trachomatis genital infection in women. *J Infect Dis* 2010;201(S2):134-55.
43. Hickey M, Ballard K, Farquhar C. Endometriosis. *BMJ* 2014;348:333-5.
44. Dun EC, Nezhat CH. Tubal Factor Infertility. Diagnosis and management in the era of assisted reproductive technology. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2012;39:551-66.
45. ESHRE Capri Workshop Group Diagnosis and management of the infertile couple: Missing information. *Hum Reprod Update* 2004;10:295-307.
46. Land JA, Van Bergen JEAM, Morré SA, Postma MJ. Epidemiology of Chlamydia trachomatis infection in women and the cost-effectiveness of screening. *Hum Reprod Update* 2009;16:189-204.
47. Bahareh Hajikhani, Tayebeh Motallebi, Jamileh Norouzi, Abbas Bahador, Rezvan Bagheri, Soheila Asgari *et al.* Classical and molecular methods for evaluation of chlamydia trachomatis infection in women with tubal factor infertility. *J Reprod Infertil* 2013;14:29-33.
48. Singh S, Bhandari S, Agarwal P, Chittawar P, Thakur R. Chlamydia antibody testing helps in identifying females with possible tubal factor infertility. *Int J Reprod Biomed* 2016;14:187-192.
49. S Maheux-Lacroix, A Boutin, L Moore, M-E Bergeron, E Bujold, P Laberge, M Lemyre *et al.* Hysterosalpingosonography for diagnosing tubal occlusion in subfertile women: A systematic review with meta-analysis. *Hum Reprod* 2014;29:953-63.
50. Ayida G, Kennedy S, Barlow D, Chamberlain P. A comparison of patient tolerance of hysterosalpingo-contrast sonography (HyCoSy) with Echovist®-200 and x-ray hysterosalpingography for outpatient investigation of infertile women. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1996;7:201-4.
51. Sarah Maheux-Lacroix, Catherine Bergeron, Lynne Moore, Marie-Ève Bergeron, Jessica Lefebvre, Iseult Grenier-Ouellette, Sylvie Dodin. Hysterosalpingosonography is not as effective as hysterosalpingography to increase chances of pregnancy. *J Obstet Gynaecol Canada* 2019;41:593-8.
52. Lo Monte G, Capobianco G, Piva I, Caserta D, Dessole S, Marci R. Hysterosalpingo contrast sonography (HyCoSy): Let's make the point! *Arch Gynecol Obstet* 2015;291:19-30.
53. Abrao MS, Muzii L, Marana R. Anatomical causes of female infertility and their management. *Int J Gynecol Obstet* 2013;123(SUP-PL. 2):S18-S24.

54. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Diagnostic evaluation of the infertile male: A committee opinion. *Fertil Steril* 2015;103:e18-e25.
55. WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen. Sixth edition. Geneva: World Health Organization; 2021.
56. Farber NJ, Madhusoodanan VK, Gerkowicz SA, Patel P, Ramasamy R. Reasons that should prompt a referral to a reproductive urologist: guidelines for the gynecologist and reproductive endocrinologist. *Gynecol Pelvic Med* 2019;2:20-20.
57. Wosnitzer MS. Genetic evaluation of male infertility. *Transl Androl Urol* 2014;3:17-26.
58. G M Colpi, S Francavilla, G Haidl, K Link, H M Behre, D G Goulis et al. European Academy of Andrology guideline Management of oligo-astheno-teratozoospermia. *Andrology* 2018;6:513-24.
59. Weidner W, Colpi GM, Hargreave TB, Papp GK, Pomerol JM. EAU guidelines on male infertility. *Eur Urol* 2002;42:313-22.
60. Kohn TP, Kohn JR, Ramasamy R. Effect of sperm morphology on pregnancy success via intrauterine insemination: a systematic review and meta-analysis. *J Urol* 2018;199:812-22.
61. Durairajanayagam D. Lifestyle causes of male infertility. *Arab J Urol* 2018;16:10-20.
62. Carmona Ruiz IO, Saucedo de la Llata E, Moraga-Sánchez MR. Estimulación ovárica controlada para inseminación intrauterina, una revisión. *Rev Iberoam Fert Rep Hum* 2020;37:3-8.
63. Hughes EG. The effectiveness of ovulation induction and intrauterine insemination in the treatment of persistent infertility: A meta-analysis. *Hum Reprod* 1997;12:1865-72.
64. De Geyter C, Calhaz-Jorge C, Kupka MS, Ch De Geyter, M S Kupka, T Motrenko *et al.* ART in Europe, 2015: results generated from European registries by ESHRE. *Hum Reprod Open* 2020;2020:1-17.
65. González Cantó J, Estela Burriel PL, Espejo Catena MR, Naranjo de la Puerta F, Fabregat Bolufer A, Jover García J. Resultados de la inseminación artificial conyugal en un centro hospitalario no especializado durante los años 2001 y 2017. *Med Reprod y Embriol Clínica* 2018;5:132-9.
66. Kandavel V, Cheong Y. Does intra-uterine insemination have a place in modern ART practice? *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2018;53:3-10.
67. ESHRE Capri Workshop Group. Intra-uterine insemination. *Hum Reprod Update* 2009;15:265-77.
68. Traeger-Synodinos J. Pre-implantation genetic diagnosis. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2017;39:74-88.
69. Brezina PR, Brezina DS, Kearns WG. Preimplantation genetic testing. *BMJ*. 2012;345(7875).
70. Latinoamericano R. Reporte Nacional Procedimientos de Reproducción Medicamente Asistida realizados en 2016.

CORRESPONDENCIA

Dr. Rodrigo Carvajal Gavilán
 Unidad de Medicina Reproductiva,
 Departamento de Obstetricia y Ginecología
 Hospital Clínico Universidad de Chile
 Dr. Carlos Lorca Tobar 999
 Independencia, Santiago
 E-mail: dr.rodrigocarvajal@gmail.com

