

3. Estudio básico de esterilidad

INTRODUCCIÓN

La especie humana tiene un bajo potencial reproductivo siendo la fecundidad mensual máxima de una pareja joven con menos de 30 años no superior al 30%⁽¹⁻³⁾. Por tanto en la población normal un 60% podría quedar gestante en 6 meses, el 80% en 12 meses y un 90% en 18 meses. En países industrializados se admite que unas 1200 nuevas parejas por cada millón de habitantes y año tienen problemas de fertilidad⁽⁴⁾. Ello supondría en España más de 44.000 nuevas parejas cada año. Muchas de ellas gestarían espontáneamente, pero no hay duda de que sus tasas mensuales de concepción espontánea son muy inferiores a las que las actuales técnicas de reproducción asistida podrían ofrecerles.

Las tasas de esterilidad son variables y distintos estudios epidemiológicos las sitúan entre un 14-16%^(5,6). Debería hablarse no de una esterilidad absoluta, sino de distintos grados de subfertilidad que pueden tener mayor o menor trascendencia en función del tiempo de evolución y de la edad de la mujer.

La investigación en esterilidad podría comenzar tras un año de relaciones sexuales sin protección. Distintos factores asociados podrían ser indicativos de iniciar a los 6 meses el estudio (más de 35 años en la mujer, anormalidades menstruales, historia de enfermedad pélvica, testicular o cirugías a estos niveles). La esterilidad ocasiona estrés y éste puede influir en el tratamiento. La expectación de las parejas al iniciar su estudio y posterior tratamiento es variable. Igualmente es variable su deseo de paternidad y es importante conocer estos aspectos a la hora de elaborar un adecuado cronograma de actuación.

El estudio de la pareja estéril debiera iniciarse si tras un año de relaciones sexuales no protegidas no se consigue embarazo.	RSAA
La pareja estéril que va a ser sometida a cualquier tipo de indicación o tratamiento debería ser informada en todo momento de forma verbal y con documentos escritos o audiovisuales de su proceso (información comprensible) y de las decisiones que sobre ella se van tomando.	RSAA

La esterilidad puede ser de causa femenina, masculina o mixta cuando afecta a los dos miembros de la pareja. Las causas pueden ser absolutas o relativas, y en este último caso, la fertilidad dependerá del otro miembro de la pareja. No siempre hay una única causa de esterilidad, encontrándose dos o más causas en casi un 30% de los casos⁽⁷⁾.

CONSIDERACIONES PREVIAS

Anamnesis y exploración física

En la entrevista inicial con anamnesis y exploración física debería responderse a las siguientes cuestiones:

- ¿Existe algún factor que contraindique el embarazo?
- ¿Hay algún factor que pueda ser corregido para favorecer la consecución de embarazo y su adecuado desarrollo?
- ¿Las relaciones sexuales son normales?
- ¿Hay alguna anomalía genital femenina o masculina?
- ¿Qué impacto tiene en la relación de pareja la esterilidad por la que consultan?
- ¿Hay algún factor sospechoso de ser causante de la esterilidad?

Consideraciones pregestacionales

En la anamnesis debería investigarse sobre otras patologías no ginecológicas pero con repercusión reproductiva, sobre el consumo de medicamentos tradicionales, de herboristerías y homeopáticos, así como de tabaco, alcohol y otras drogas.

Debe determinarse el índice de masa corporal y posible sobrepeso para aconsejar programas de adelgazamiento, incluso en pacientes normoovuladoras. Igualmente se debe realizar medida de presión arterial y analítica general con serologías para investigar inmunización frente a rubeola, aconsejando vacunación en caso de ser negativa. En mujeres mayores de 35 años tendremos que informar y valorar la conveniencia de vacunar y retrasar el tratamiento, o comenzarlo sin vacunar aceptando el riesgo de una infección durante el embarazo. En la actualidad se debate la conveniencia de investigar inmunidad frente a toxoplasma durante el embarazo, pero una determinación pregestacional positiva nos permitirá considerar inmunizada a la futura gestante. También debería investigarse el estado serológico frente a lúes, VHB, VHC y VIH.

A continuación se realizará exploración ginecológica completa con citología cervical. En caso de sospecha clínica de enfermedades de transmisión sexual, deberán realizarse cultivos y pruebas pertinentes para su confirmación. Aconsejaremos la suplementación con ácido fólico a 0,4 mg/día para disminuir el riesgo de defectos de cierre del canal neural y colaborar en un adecuado desarrollo embrionario en primeras semanas⁽⁸⁾.

La esterilidad debe ser reconocida como uno de los principales factores causantes de estrés personal y que afecta a las relaciones de pareja dificultando aún más y directamente la posibilidad de concebir. Por ello se debería poder ofrecer, si fuera necesario, la valoración de la pareja por un profesional adecuado⁽⁹⁾.

IDENTIFICACIÓN DE CAUSAS DE ESTERILIDAD EN LA MUJER

Problemas ovulatorios

La ovulación es un requisito imprescindible para la concepción y por ello debe investigarse siempre en el estudio de una pareja estéril. Aproximadamente, los desórdenes ovulatorios supondrían hasta un 15-25% de las causas de esterilidad⁽¹⁰⁾.

Una historia de ciclos menstruales regulares (24-35 días) se correspondería con una correcta ovulación en un 97% de los casos⁽¹¹⁾, por lo que una historia de alteraciones menstruales es fuertemente predictiva de anovulación. La confirmación de un adecuado estado ovulatorio es difícil por la existencia de gran variabilidad y falsos negativos, no existiendo ninguna prueba definitiva salvo la consecución de embarazo. Por ello, gráficos de medida de temperatura basal, test de ovulación que determinan picos de LH en orina, niveles séricos de progesterona en fase lútea media, determinación de cuerpo lúteo por ecografía o en el transcurso de una laparoscopia en 2ª fase, así como la biopsia endometrial no deberían formar parte del estudio básico de una pareja estéril. Cuando los ciclos son irregulares, la inducción de la ovulación es más apropiada que cualquiera de los distintos métodos para detectar alguna ovulación esporádica que puede ocurrir espontáneamente.

Las determinaciones rutinarias de FSH, LH, TSH, prolactina y andrógenos tampoco tienen interés en mujeres con ciclos regulares y sin galactorrea o hirsutismo. Sin embargo, sí van a serlo en mujeres con desórdenes ovulatorios con objeto de orientar la localización de la patología (prolactina y TSH en patología hipofisaria, FSH y LH para identificar hipogonadismos hipo o hipergonadotropos, así como, criterios diagnósticos de SOP, 17-OH progesterona en hiperplasia suprarrenal, SDHEA y testosterona en hirsutismo).

Hay controversia respecto a la prevalencia e importancia de los defectos de fase lútea y tampoco hay evidencia sobre la efectividad de la terapia realizada con progesterona, por lo que los defectos de la fase lútea deberían manejarse como una esterilidad de causa desconocida.

En mujeres de más de 35 años debería investigarse la reserva ovárica y realizar un asesoramiento al respecto⁽¹²⁾. La determinación basal de FSH y estradiol en día 3º de ciclo no presenta una adecuada sensibilidad para predecir resultados (FSH en día 3º superiores a 15 mUI/ml son patológicos y se relacionan con un mal pronóstico reproductivo; valores menores de 10 mUI/ml en día 3º son normales, sobre todo si se asocian a estradiol menor de 40 pg/ml; valores intermedios entre 10 y 15 mU/ml de FSH en día 3º son inter-

medios y reflejan la influencia de la edad en la fecundidad). Existen test dinámicos como el de clomifeno o el de EFORT para investigar este mismo concepto.

Las mujeres con ciclos menstruales regulares deberían ser informadas de que probablemente su ovulación sea correcta.	B
En aquellas mujeres con ciclos irregulares deberían investigarse gonadotropinas basales, prolactina y progesterona en segunda fase.	RSAA
Niveles de progesterona superiores a 3 ng/mL son indicativos de ovulación, niveles de 2-3 serían límites y deberían repetirse. Niveles superiores a 10 ng/mL son indicativos de una adecuada producción de progesterona por el cuerpo lúteo.	RSAA
La determinación de prolactina no debería realizarse a la paciente estéril con ciclos menstruales conservados y sí a aquella con irregularidades ovulatorias, galactorrea o sospecha de tumor hipofisario.	C
La utilización de curvas de temperatura basal para confirmar la ovulación no tienen seguridad para predecir la ovulación y no deberían ser recomendadas.	B
Los test de reserva ovárica tienen una sensibilidad y especificidad limitada en la predicción de fertilidad. Sin embargo, la mujer con niveles elevados de gonadotropinas basales debería ser informada de que probablemente su fertilidad esté reducida.	C
Las pacientes estériles no tienen mayor número de patologías tiroideas que la población general. Sólo se realizarán estudios de función tiroidea en pacientes con síntomas clínicos de esta patología.	C

Endometriosis

La dismenorrea, sobre todo si tiene características de secundaria, progresiva y asimétrica, es el síntoma asociado con más frecuencia a esta patología. La dispareunia profunda y el *spotting* premenstrual, así como la existencia de nodulaciones dolorosas en fondos de saco vaginales y la asimetría de ligamentos uterosacos también podrían hacernos pensar en endometriosis. Pero la principal sospecha de endometriosis surge de la observación de formaciones anexiales con características ecográficas mixtas. Dado que los tratamientos médicos en endometriosis leves no mejoran la fertilidad⁽¹³⁾, en una paciente estéril con sospecha de endometriosis, debe realizarse laparoscopia para confirmar el diagnóstico y valorar adecuadamente la extensión de ésta. Este mismo acto quirúrgico debe utilizarse para investigar la permeabilidad tubárica, plantear posibles quistectomías de endometriomas y cauterizar lesiones endometriósicas menores⁽¹⁴⁾.

Enfermedad inflamatoria pélvica

La existencia de promiscuidad sexual, inserción de dispositivos intrauterinos, cirugía pélvica complicada e historia de dolor abdominal crónico con episodios febriles, incrementan el riesgo de una enfermedad inflamatoria pélvica crónica. La exploración con frecuencia es normal, aunque en ocasiones se observan masas anexiales o cervicitis clínica evidente. En todos estos casos, deberíamos sospechar la posibilidad de un factor tubo-peritoneal que dificulte la posibilidad de embarazo.

IDENTIFICACIÓN DE CAUSAS DE ESTERILIDAD EN EL VARÓN

La evaluación inicial de la esterilidad masculina es sencilla y por ello la realización de un seminograma debería preceder a cualquier valoración invasiva de la mujer. Los valores de referencia del seminograma corresponden a población fértil pero en ningún momento son valores de normalidad, ni indican fertilidad o esterilidad, pues varones por debajo de esos valores pueden conseguir gestaciones. La patología genética del varón causante de esterilidad no es totalmente conocida en la actualidad.

Aproximadamente un 33% de los problemas de esterilidad son de causa masculina y otro 20% podría coexistir con otras patologías⁽¹⁵⁾. A pesar de ello, no siempre se ofrece a las parejas un planteamiento y tratamiento adecuado para esta causa. La evaluación inicial del varón es sencilla y debería preceder siempre a la evaluación invasiva de la mujer.

En la anamnesis del varón deberíamos identificar la existencia de embarazos previos como factor de buen pronóstico y los antecedentes de cirugía testicular por criptorquidia, cirugía inguinal por hernias, así como otros procedimientos quirúrgicos pélvicos, quimioterapia, exposición a radiaciones, tóxicos (herbicidas, pesticidas, drogas y alcohol), procesos inflamatorios (epididimitis y orquitis), traumatismos testiculares, atrofias y estados obstructivos de las vías seminales como factores de mal pronóstico. La exploración andrológica es siempre aconsejable e indiscutible ante la sospecha de cualquier tipo de patología que pudiera relacionarse con el problema consultado. Debería determinarse el índice de masa corporal y confirmarse la existencia de una virilización normal con pene y meato normal, de testículos normotróficos con consistencia normal y de deferentes palpables. La solicitud de un seminograma debe realizarse en la primera visita.

Seminograma

El análisis de semen nos indica el estado funcional de la secreción exocrina de las glándulas sexuales masculinas y nos orienta sobre patologías del sistema genital. Ese análisis de semen debe realizarse utilizando técnicas y criterios estandarizados como los descritos por la Organización Mundial de la Salud (OMS)^(16,17), y actualizados en el año 2002 por la Sociedad Europea de Reproducción Humana y Embriología (ESHRE)⁽¹⁸⁾. Los valores de referencia dados por la OMS son orientativos, debiendo cada laboratorio estable-

cer los suyos propios, aunque esta tarea es casi imposible por la dificultad de definir y obtener una población fértil de referencia. Por esta razón, la mayoría de laboratorios adoptan los datos por la OMS que corresponden a población fértil, pero en ningún momento son valores de normalidad, ni indican fertilidad o esterilidad, por lo que varones por debajo de esos valores pueden conseguir gestaciones (Tabla 1).

Tabla 1. Valores de referencia del eyaculado según manual OMS-99 de análisis de semen

Parámetro	Valor normal	Anomalía
Volumen	≥2 mL	Aspermia: ausencia de eyaculado Hipospermia: <2 mL
Viscosidad	≤ 2 cm	
Licuefacción	Completa	
Color	Nacarado	
pH	>7,2	
Concentración	≥20 millones de spz/mL	Oligozoospermia
Nº spz por eyaculado	≥40 millones de spz	
Movilidad	≥50% de los spz con motilidad a + b, o bien ≥25% con motilidad a.	Astenozoospermia
Morfología	Aún no se han podido estudiar usando criterios OMS-99 varones fértiles para establecer un valor de referencia. Lo único que está establecido es que varones con <15% de formas normales tienen menor probabilidad de éxito en FIV.	Teratozoospermia
Vitalidad:	≥75% de formas no teñidas	Necrozoospermia
MAR o IBT test (detecta Ac antispz)	≥50% de spz móviles no unidos a bolitas	Factor masculino inmunológico

Términos no descritos por la OMS 99 pero aceptados internacionalmente referentes a la calidad seminal son:

- Criptozoospermia: ausencia de espermatozoides en la observación microscópica de una muestra, pero observándose éstos al analizar el sedimento de la muestra tras centrifugación.
- Polizoospermia: cuando la concentración de espermatozoides es >250 mill/mL, no estando claro si esta elevada concentración es causa de esterilidad.

Se deberá tener presente a la hora de interpretar los resultados obtenidos: el tiempo de abstinencia (idealmente 3-4 días), la obtención de todo el eyaculado (evitar perdidas en la recogida), el método de recogida (debe ser por masturbación directamente en un frasco adecuado) y las condiciones y demora en el transporte del semen hasta el laboratorio. Para la realización del análisis de semen será fundamental la realización de control de calidad internos y externos que aseguren la estabilidad y fiabilidad de los resultados obtenidos⁽¹⁶⁻¹⁸⁾.

Los parámetros básicos a determinar en un análisis de semen deben ser: examen macroscópico (licuefacción, aspecto, volumen, viscosidad y pH), concentración de espermato-

zoides y otras células, movilidad, vitalidad y morfología espermática, presencia de aglutinaciones y detección de anticuerpos antiespermatozoide unidos a la superficie espermática, sobre todo en casos de esterilidad inexplicada o fracasos de fecundación en FIV, pues un significativo nivel de éstos podría ser indicativo de realizar microinyección espermática (ICSI)⁽¹⁶⁻¹⁸⁾.

La gran variación biológica que existe en los parámetros seminales, obliga a que para una evaluación inicial de la función testicular sean necesarias dos muestras de semen que difieran entre 1 y 3 meses. En caso de que el análisis se realice dentro de un estudio básico de esterilidad, se aconseja realizar un seminograma y si éste resulta anormal repetirlo. Si los resultados de estos dos análisis discrepan, será necesario analizar otras muestras. Si se somete al varón a cualquier tipo de tratamiento quirúrgico o farmacológico con el fin de mejorar la calidad seminal, deberemos esperar al menos tres meses para estudiar otro eyaculado y determinar la influencia de dicho tratamiento⁽¹⁶⁻¹⁸⁾.

En una pareja estéril debe hacerse un seminograma antes de realizar estudios invasivos en la mujer.	RSAA
Los métodos y resultados del análisis de semen del varón estéril deberían realizarse e interpretarse de acuerdo a las recomendaciones de la OMS de 1999.	RSAA
Si un primer seminograma es anormal, deberían repetirse análisis confirmatorios.	C

FACTOR TUBOPERITONEAL

Las obstrucciones parciales o totales de las trompas de Falopio o las adherencias periováricas son, de forma aislada o en combinación con otros problemas de fertilidad, responsables de aproximadamente el 30% de las causas de esterilidad⁽¹⁹⁾. Su estudio se realiza tradicionalmente mediante histerosalpingografía (HSG) utilizando contrastes radiológicos, cromoscopia con colorantes como el azul de Evans o el índigo carmín en el curso de una laparoscopia, y recientemente mediante histerosonosalpingografía (HsonoSG) mediante la valoración de flujos a través de trompas o líquido final libre en cavidad, o bien utilizando contrastes ecográficos. Enfermedades de transmisión sexual, cirugía pélvica o abdominal, peritonitis o endometriosis son las principales causas de factores tuboperitoneales causantes de esterilidad. En los casos en que por alguna razón se decida iniciar tratamiento de la esterilidad con técnicas de fecundación *in vitro*, el factor tubárico puede quedar sin ser valorado.

Histerosalpingografía (HSG)

La HSG está considerada como la forma menos invasiva y con mejor coste-efectividad para evaluar el estado tubárico (obstrucciones proximales o distales, salpingitis ístmica, diámetro tubárico e irregularidades mucosas). Igualmente permite la evaluación de la cavidad uterina, así como la sospecha de adherencias peritoneales cuando la difusión de contraste a este nivel está retrasada o cuando se realiza de forma desigual. El momento adecuado de realizarla es la primera fase del ciclo menstrual antes de la ovulación para evitar una irradiación inadvertida en un embarazo incipiente, y previamente, como antes de cualquier proceso invasivo sobre genitales internos, deberíamos haber investigado la posibilidad de una infección asintomática frente a *Chlamydia*⁽²⁰⁾. En el caso de no haberse realizado un despistaje de dicha infección, debería administrarse antibioterapia profiláctica.

Los falsos positivos de la HSG para la obstrucción tubárica proximal son del 15%. Su sensibilidad es del 65% y su especificidad del 83% aproximadamente, siendo poco precisa para detectar adherencias peritubáricas y endometriosis peritoneal sin obstrucción de trompas⁽²¹⁻²³⁾.

Antes de cualquier instrumentación uterina debería realizarse un despistaje de infección.	C
Los antibióticos profilácticos pudieran ser considerados antes de la realización de una histerosalpingografía.	RSAA
A las mujeres estériles sin antecedentes de interés (enfermedad inflamatoria pélvica, ectópico previo o endometriosis) debería ofrecérsele la HSG para el estudio de un posible factor tubárico por ser una técnica sensible, poco invasiva y más eficiente que la laparoscopia.	B

Histerosonosalpingografía

La histerosonografía (HsonoG) y la histerosonosalpingografía (HsonoSG) combinan el estudio de la cavidad uterina con la valoración de permeabilidad tubárica tras utilizar suero fisiológico estéril, medios salinos o Echovist[®]. El estudio de la cavidad uterina es más preciso que con la HSG y se evita la irradiación gonadal, por lo que son técnicas de gran proyección en el futuro⁽²⁴⁻²⁶⁾. Su sensibilidad y especificidad son concordantes con la HSG (85,8% y 90,4%) presentando valor predictivo positivo del 91,2% y valor predictivo negativo del 68,2%.

Con un especialista experto, la investigación del factor tubárico podría hacerse mediante histerosonosalingografía y ello supone una alternativa válida y efectiva en pacientes sin antecedentes de interés.

C

FACTOR UTERINO

Aunque las anomalías de la anatomía uterina no son causas frecuentes de esterilidad (salvo el síndrome de Asherman), la evaluación de este factor proporciona información útil en el estudio de la mujer estéril.

La ecografía transvaginal permite realizar una adecuada valoración morfológica del útero en cualquier momento del ciclo, aunque ante la sospecha de alguna patología podría ser preferible un determinado momento del ciclo para realizarla. La histerosalingografía y la histerosonografía permiten descartar anomalías congénitas, estructurales (adherencias intrauterinas, pólipos endometriales, miomas submucosos), habiéndose referido ya las ventajas e inconvenientes de una sobre la otra. La histeroscopia y la laparoscopia quedarán reservadas para casos individualizados. Hay que recordar que la RMN o la ecografía vaginal consiguen un adecuado estudio del útero con menor riesgo y a menor coste⁽²⁴⁾.

Cuando los miomas afectan a la función tubárica, deforman la cavidad uterina o se suponen problemáticos para un posible embarazo, deberían ser extirpados mediante laparoscopia, histeroscopia o mediante cirugía convencional.

No debería realizarse histeroscopia como investigación inicial en las pacientes estériles, pues una ecografía vaginal detecta de forma más eficiente la existencia de patología a este nivel.

B

ENDOMETRIO

Aunque se han propuesto distintas formas de abordar el estudio del endometrio (grosor y aspecto ofrecido con ecografía vaginal, Doppler, biopsia endometrial, estudio de integrinas, microscopía electrónica con visualización de pinópodos, análisis de líquido endometrial), ninguno de los métodos actuales para su valoración son predictivos ni efectivos a la hora de utilizarlos como indicadores de implantación embrionaria, debido a que la receptividad y normalidad endometrial no dependen de un parámetro aislado, sino que

son la suma del correcto funcionamiento de todos los factores que son conocidos (vasculares, hormonales, morfológicos, funcionales) y otros que no conocemos.

No debería realizarse biopsia endometrial para estudiar la fase lútea en la mujer por los bajos valores predictivos de la prueba y porque no hay evidencia de que el tratamiento de los defectos de fase lútea mejoren las tasas de embarazo.

B

FACTOR CERVICAL

Los factores cervicales son una inusual causa de esterilidad. El test postcoito carece de validez ya que no es predictor de pronóstico ni es indicador de ningún tipo de terapia. Los distintos test *in vivo* e *in vitro* para el estudio de la esterilidad de causa cervical, no tienen ninguna relevancia ya que el tratamiento para la esterilidad sin causa aparente sobrepasa la barrera cervical en su primer escalón terapéutico con la inseminación intrauterina.

Es conocido el papel clave que juega el moco cervical en la migración de los espermatozoides desde vagina a cavidad uterina, así como la importancia de las criptas cervicales como reservorio de éstos para asegurar la inseminación de los genitales internos femeninos durante un periodo mayor al postcoital. Traumatismos cervicales (conización), vaginitis o cervicitis y cualquier situación que modifique al cérvix puede tener un impacto negativo en el volumen o calidad del moco cervical, y con ello en la posibilidad de concepción. La presencia de anticuerpos antiespermatozoide en el moco cervical no es habitual y su diagnóstico utilizando distintos test es controvertido. Pero la verdadera incidencia de anomalías en el moco cervical es desconocida porque no hay unos criterios universalmente aceptados para su diagnóstico e incluso utilizando estrictos criterios para realizar el test postcoito, existe una gran variabilidad inter e intra observador⁽²⁵⁾. Los factores cervicales contribuirían en un reducido porcentaje de casos en la esterilidad idiopática, y el tratamiento de ésta (inducción de la ovulación e inseminación intrauterina), solucionarían la gran mayoría de las veces los problemas a este nivel.

Test postcoito

Tradicionalmente el diagnóstico del factor cervical era realizado mediante el test postcoito en fase periovulatoria. Este test realizaba una valoración del moco cervical (volumen, filancia, consistencia, presencia de procesos inflamatorios e infecciosos) y cuantificaba la presencia de espermatozoides móviles a este nivel de 2 a 8 horas después de una relación sexual. Esta determinación guardaba buena relación con un seminograma normal en el

caso de que fuese adecuada, pero no a la inversa, por lo que se producían conclusiones erróneas que llevaban a prescribir terapias que no mejoraban la fertilidad.

El valor del test postcoito en el estudio de la esterilidad ha sufrido importantes cambios en los últimos años y mientras que la presencia de moco estrogénico y numerosos espermatozoides móviles es tranquilizadora⁽²⁵⁾, la situación opuesta no debería ser considerada como evidencia de la existencia de un factor cervical causante de esterilidad, pues muchas mujeres con probada fertilidad podrían ofrecer test postcoito anormales⁽²⁶⁾.

No se recomienda el uso rutinario del test postcoito en la investigación de esterilidad por no tener valor predictivo sobre las tasas de embarazo.

B

BIBLIOGRAFÍA

- Schmidt L, Münster K. Infertility, involuntary infertility, and the seeking of medical advice in industrialized countries 1970-1992: a review of concepts, measurements and results. *Hum Reprod* 1995;10:1407-18.
- Edwards RS. Principles and practice of Assisted Human Reproduction. Brody SA eds. Philadelphia: W.B. Saunders Co, 1995.
- Ellish NJ, Saboda K, O'Connor J, Nasca PC, Stanek EJ, Boyle C. A prospective study of early pregnancy loss. *Hum Reprod* 1996;11:406-12.
- Thonneau P, Marchand E, Tallec A. Incidence and main causes of infertility in a resident population (1,850,000) of three French regions (1988-1989). *Hum Reprod* 1991;6:811-6.
- Lorimer S. Cultura and Human Fertility. UNESCO Publications. New York: Columbia University Press, 1954.
- Leridon H. La sterilité: méthodes de mesure et modèles du demographe. Les colloques de l'INRA. Facteurs de la fertilité humaine. 1981;103:17-30.
- Rantala ML. Causes and outcome of infertility in previously unexamined couples. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1988;67:429-32.
- Lumley J, Watson L, Watson M, Bower C. Periconceptional supplementation with folate and/or multivitamins for preventing neural tube defects. *Cochrane Database Syst Rev* 2001;(3):CD001056.
- Domar AD, Clapp D, Slawsky EA, Dusek J, Kessel B, Freizinger M. Impact of group psychological interventions on pregnancy rates in infertile women. *Fertil Steril* 2000; 73: 805-11. Erratum in: *Fertil Steril* 2000;74:190.
- Mosher WD, Pratt WF. Fecundity and infertility in the United States: incidence and trends. *Fertil Steril* 1991;56:192-3.
- Magyar DM, Boyers SP, Marshall JR, Abraham GE. Regular menstrual cycles and premenstrual moulina as indicators of ovulation. *Obstet Gynecol* 1979;53:411-4.
- Bukulmez O, Arici A. Assessment of ovarian reserve. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2004;16:231-7.
- Hughes E, Fedorkow D, Collins J, Vanderkerckhove P. Ovulation suppression for endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;(3): CD000155.
- Jacobson TZ, Barlow DH, Koninckx PR, Olive D, Farquhar C. Laparoscopic surgery for subfertility associated with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;(4):CD001398.
- Hull MG, Glazener CM, Kelly NJ, Conway DI, Foster PA, Hinton RA, Coulson C, Lambert PA, Watt EM, Desai KM. Population study of causes, treatment, and outcome of infertility. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1985; 291(6510):1693-7.
- WHO Laboratory Manual of Examination of Human Semen and Semen-Cervical Mucus Interaction. Cambridge: Cambridge University Press, 1999.

17. WHO Manual for standardized investigation and diagnosis and management of the infertile male. Cambridge: Cambridge University Press, 2000.
18. Kvist U, Björndahl L. ESHRE Monographs: Manual on Basic Semen Analysis. Oxford: Oxford University Press, 2002.
19. Matorras R. Epidemiología de la esterilidad conyugal. Actualizaciones Sociedad Española de Fertilidad 2001.
20. Stokes T. Screening for Chlamydia in general practice: a literature review and summary of the evidence. *J Public Health Med* 1997;19:222-32.
21. Swart P, Mol BW, 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.
22. Mol BW, Collins JA, Burrows EA, van der Veen F, Bossuyt PM. Comparison of hysterosalpingography and laparoscopy in predicting fertility outcome. *Hum Reprod* 1999;14:1237-42.
23. Al-Badawi IA, Fluker MR, Bebbington MW. Diagnostic laparoscopy in infertile women with normal hysterosalpingograms. *J Reprod Med* 1999; 44:953-7.
24. Pellerito JS, McCarthy SM, Doyle MB, Glickman MG, DeCherney AH. Diagnosis of uterine anomalies: relative accuracy of MR imaging, endovaginal sonography, and hysterosalpingography. *Radiology* 1992; 183:795-800.
25. Jette NT, Glass RH. Prognostic value of the postcoital test. *Fertil Steril* 1972;23:29-32.
26. Kovacs GT, Newman GB, Henson GL. The postcoital test: what is normal? *Br Med J* 1978;1:818.