

Orientación de la paciente con problemas de reproducción en atención primaria

Tanto la esterilidad como la infertilidad o el aborto de repetición son actualmente motivo de muchas consultas ginecológicas. El objetivo de este artículo es exponer lo que, según nuestro criterio, debería ser, hoy día, la sistemática exploratoria a seguir en estas parejas para diagnosticar posibles causas tanto de esterilidad (masculina, ovárica, tubárica o endometriosis) como de infertilidad (genética, anatómica, autoinmune o endocrina), y por consiguiente poder orientar y/o aplicar posteriormente la conducta terapéutica adecuada.

M. Creus Ferré

Institut Clínic de Obstetricia, Ginecología y Neonatología. Hospital Clínic de Barcelona. Facultat de Medicina. Universidad de Barcelona.

Los problemas reproductivos afectan aproximadamente al 15% de las parejas y los diferenciaremos en dos grupos: la esterilidad o imposibilidad de conseguir un embarazo y la infertilidad o aborto de repetición. Seguidamente, expondremos las diferentes exploraciones que en la actualidad deben realizarse para el estudio de cada uno de estos grupos con el objetivo de llegar a un diagnóstico que nos permita aplicar el tratamiento adecuado en cada caso.

Orientación de la pareja con problemas de esterilidad

Si se tiene en cuenta que alrededor del 90% de las parejas fértiles consiguen una gestación en los primeros 12 meses de relaciones sexuales desprotegidas, parece indicado iniciar el estudio de esterilidad tras un año de incapacidad para conseguir un embarazo. Sin embargo, existen circunstancias que hacen aconsejable el inicio de las exploraciones sin esperar a que se cumplan estrictamente períodos prefijados. Éste sería el caso si existieran antecedentes claros de una posible causa de esterilidad en alguno de los miembros de la pareja o cuando éstos acuden en edades relativamente tardías, ya que el índice de fertilidad humana es máximo alrededor de los 25 años y disminuye de forma manifiesta a partir de los 35 años, especialmente para la mujer. Por otra parte, la duración de la esterilidad presenta una correlación inversa con el índice de embarazos obtenidos y una correlación directa con la duración media del tratamiento hasta la consecución del embarazo.

En los últimos 15-20 años ha habido un cambio de perspectiva en referencia al estudio de la esterilidad en la sociedad occidental. Por un lado, una mayor proporción de parejas consulta por esterilidad y esto se debe en parte a que muchas mujeres actualmente retrasan la maternidad a unas edades en que la probabilidad de que haya problemas es superior. Por otro lado, la introducción de las técnicas de reproducción asistida (TRA) no sólo ha cambiado el tratamiento de la esterilidad sino también su diagnóstico.

En la primera entrevista con la pareja hay que exponer el problema de la esterilidad, haciendo referencia a la

necesidad de practicar unas pruebas mínimas indispensables antes de llegar a un diagnóstico definitivo e instaurar una terapéutica, ya que la etiología puede ser única o múltiple y asentar en el varón, la mujer o ambos, de manera que la pareja debe ser considerada como una unidad biológica en este sentido.

Es importante realizar una anamnesis detallada a ambos miembros de la pareja para orientar hacia una posible causa de su problema. Así, en la mujer el antecedente de tuberculosis pulmonar, de cirugía pélvica ginecológica o de enfermedad inflamatoria pélvica hace sospechar la existencia de enfermedad tubárica adherencial u obstructiva; la dismenorrea con dispareunia y pérdidas hemáticas premenstruales son sugestivas de endometriosis; la oligomenorrea orienta hacia un trastorno ovárico, mientras que ovula correctamente más del 90% de mujeres con tipo menstrual regular de 30 ± 4 días. En la anamnesis del varón hay que recoger los datos que puedan orientar hacia la existencia de una subfertilidad masculina: antecedentes de infecciones genitales (orquitis posparotiditis, gonococia), hábitos tóxicos, exposición continuada a temperaturas elevadas en ambientes profesionales determinados, traumatismos accidentales o quirúrgicos en la región genitocrural, diabetes juvenil, etc. Finalmente se indagará sobre los hábitos sexuales de la pareja y en caso necesario se adecuarán las relaciones sexuales.

Tras la anamnesis, una exploración clínica general y ginecológica serán fundamentales, incluyendo la determinación de peso y talla de la paciente para calcular su índice de masa corporal (IMC), así como la valoración y cuantificación de hirsutismo si lo presenta. En caso de que la mujer presente un IMC superior a lo normal se le recomendará que pierda peso; esto es importante sobre todo en aquellas pacientes con trastornos de la ovulación ya que muchas veces sólo con esta medida se corregirá su alteración y quedarán gestantes de forma espontánea. Solicitaremos además una analítica general que incluya un hemograma completo, bioquímica, pruebas de coagulación y serologías (lúes, rubéola, hepatitis B y C, VIH y IgG e IgM para *Chlamydia trachomatis*).

Pruebas diagnósticas

Las pruebas diagnósticas básicas a realizar a estas parejas estarán dirigidas a investigar tres objetivos fundamentales: *a*) la producción de gametos masculinos y femeninos; *b*) la posibilidad de unión de dichos gametos, y *c*) la posibilidad de anidación del huevo y se concretan en:

Seminograma

Es el método más aceptado para evaluar el factor masculino. Para su correcta valoración debe recogerse la muestra de semen de la siguiente forma: se utilizará un

recipiente estéril de boca ancha, se obtendrá por masturbación tras 3 o 4 días de abstinencia sexual previa y su entrega se efectuará en un plazo máximo de una hora. La muestra de semen se valora tanto cualitativa como cuantitativamente tomando como referencia los valores de normalidad establecidos por la OMS en 1992 respecto al volumen, el recuento, la movilidad y el porcentaje de formas normales.

Dada la gran variabilidad observada en las muestras de semen, incluso en individuos fértiles, se aconseja el análisis de 2 o 3 muestras separadas entre sí por un intervalo mínimo de 8-12 semanas.

En caso de anormalidad se remitirá al varón al andrólogo para proceder a su estudio y orientación terapéutica.

Registro de temperatura basal (TB)

Constituye la prueba más sencilla para el diagnóstico de la ovulación, y además es útil para adecuar otras pruebas y realizarlas el día del ciclo idóneo. Para su correcta evaluación han de seguirse las siguientes normas:

- Se determinará cada día a la misma hora, al despertarse y en completo reposo tras un mínimo de 6 h de sueño.
- Se utilizará el mismo termómetro que se colocará durante 4 o 5 minutos en el recto.
- Se tendrán en cuenta procesos concomitantes (infecciones, insomnio) o tratamientos que puedan alterarla.
- Se determinará durante un período mínimo de tres ciclos.
- Se anotarán asimismo los coitos, la menstruación u otras pérdidas hemáticas por genitales.
- En la curva bifásica típica del ciclo ovulatorio normal existe una diferencia de 0,4-0,5 °C entre la primera y la segunda fase del ciclo, con un ascenso térmico que se produce en 2-3 días y cuya fase hipertérmica dura como mínimo 11 días. La ovulación parece que se produce en las primeras 36 h a partir del punto más bajo del registro de TB (*dip* o caída térmica preovulatoria) antes del ascenso de ésta.

Progesterona plasmática (PP)

Determinada por radioinmunoanálisis, representa el estudio del principal producto de secreción del cuerpo lúteo. Para su determinación debe efectuarse una extracción en fase lútea media (a los 6-7 días del ascenso térmico). Se consideran valores de normalidad aquellas determinaciones ≥ 10 ng/ml. Juntamente con la PP pueden determinarse además la prolactina (PRL) y el estradiol plasmático (E2).

Tanto la TB como la determinación de PP son métodos utilizados para el diagnóstico de la ovulación. En caso de resultados anómalos se remitirá a la paciente para tratamiento de inducción de ovulación con citrato de clomifeno o con gonadotropinas.

Determinación de FSH, LH y E2 basal (día 3 del ciclo)

En la actualidad es recomendable practicarla a toda paciente que consulta por esterilidad ya que los resultados nos permitirán evaluar la reserva folicular ovárica existente (así una hormona foliculostimulante [FSH] ≥ 15 UI/ml y/o E2 ≥ 50 pg/ml en esta fase del ciclo puede indicar un fallo ovárico oculto), y ello será útil para establecer un pronóstico más o menos favorable tanto sobre la posibilidad de una gestación espontánea como tras efectuar tratamiento y fundamentalmente sobre la capacidad de respuesta de la paciente en caso de realizar una estimulación folicular para fecundación *in vitro*.

Ecografía transvaginal

Nos informará sobre una posible patología uterina o anexial y también es útil para evaluar la reserva folicular del ovario si se realiza en una fase temprana del ciclo.

Algunas pacientes que consultan por esterilidad refieren además trastornos del ciclo menstrual: oligomenorrea, amenorrea o polimenorrea. En estos casos se realizarán los días 8-9 del ciclo las siguientes determinaciones: hormonas tiroideas (hormona tirotrópica [TSH], tiroxina [T₄]), FSH, hormona luteoestimulante (LH), E₂, PRL, perfil androgénico (androstendiona, sulfato de dehidroepiandrosterona, testosterona) y 17-hidroxiprogesterona. También será útil realizar un test de gestágenos administrando acetato de medroxiprogesterona 10 mg/día durante 5 días ya que en función de que éste sea positivo (deprivación) o no, orientaremos el trastorno hacia paciente del grupo II de la OMS (el prototipo es el ovario poli-quístico) o paciente del grupo I de la OMS (hipogonadismo hipogonadotrópico), remitiéndola con el diagnóstico efectuado para realizar el tratamiento adecuado. La determinación de FSH, LH y E₂ en pacientes con estos trastornos nos servirá en ocasiones para diagnosticar estados premenopáusicos o menopausia precoz. En caso de presentar una hiperprolactinemia procederemos al estudio de la silla turca y trataremos a la mujer con cabergolina.

Histerosalpingografía (HSG)

La inyección de un contraste radioopaco a través del cuello uterino nos permite valorar la normalidad anatómica del útero y la permeabilidad tubárica. Para el estudio de la paciente estéril es aconsejable realizarla durante la primera fase del ciclo, con protección antibiótica (doxiciclina 100 mg/12 h durante 5 días, los 2 días previos, el mismo día y 2 días después de la misma).

Laparoscopia

Es el último procedimiento diagnóstico empleado en la evaluación de la paciente estéril y el que mejor informa sobre el factor tuboperitoneal. Sus ventajas o inconvenientes al compararla con la HSG para el estudio del factor tubárico han sido motivo de debate durante mu-

chos años, pero no existe ningún estudio adecuadamente aleatorizado que permita establecer cuál de estos dos métodos es mejor. A nuestro entender son métodos diagnósticos complementarios y aunque actualmente algunos grupos no la practican dado los buenos resultados obtenidos al efectuar fecundación *in vitro* (FIV) y dado que aproximadamente el 50% de estas parejas acaba realizando TRA, nosotros la seguimos indicando con un criterio selectivo pero muy amplio.

Las indicaciones de la laparoscopia son las siguientes: sospecha de patología tubárica en la HSG; antecedente de enfermedad inflamatoria pélvica o cirugía pélvica; sospecha de endometriosis; antecedente de varios intentos de inseminación artificial de donante (IAD), inseminación artificial conyugal (IAC) o de inducción de la ovulación fallidos; cuando todo el estudio realizado es normal ya que encontramos enfermedad pélvica como endometriosis o adherencias anexiales en algunas de estas pacientes; para catalogar malformaciones uterinas, y antes de efectuar una reoperación tubárica para valorar la porción distal de la trompa.

No creemos indicada la laparoscopia en aquellas pacientes cuya pareja presenta un factor masculino severo.

Si diagnosticamos una endometriosis o un síndrome adherencial leve podemos aprovechar el mismo acto quirúrgico para tratarlo. En caso de enfermedad tubárica tributaria de FIV en la que exista un hidrosálpinx practicaremos una salpingectomía, ya que hoy existe evidencia suficiente de que la presencia de hidrosalpinx disminuye la tasa de implantación embrionaria. Finalmente en aquellos casos en que todo el estudio, incluida la laparoscopia, es normal orientaremos a la pareja hacia TRA.

Clásicamente el estudio de la pareja estéril incluía la práctica de un test poscoital y una biopsia de endometrio premenstrual. En la actualidad, ambas pruebas diagnósticas son cuestionadas por tener un valor predictivo muy limitado, un valor diagnóstico muy pobre y sus resultados, o el tratamiento en caso de ser patológicas, no se correlacionan con la tasa de gestación.

Tal como mencionábamos al principio, cada vez más se retrasa la edad de la maternidad en nuestra sociedad y muchas mujeres que nos consultan por esterilidad se hallan a finales de los 30 o al comienzo de los 40 años. Este hecho es un determinante muy importante de la fertilidad de la mujer y por tanto no deben demorarse la evaluación ni el tratamiento en estas mujeres.

Orientación de la pareja con abortos de repetición

Posiblemente, pocos problemas ginecológicos resultan tan frustrantes tanto para la pareja como para el médico

como el aborto de repetición. Para la pareja por lo traumático que resulta la pérdida repetida de unas gestaciones que en general se consiguen fácilmente. Para el médico, por la confusión que existe en la bibliografía acerca del valor real de las posibles diferentes causas del problema, lo que dificulta el establecimiento de lo que debe ser la sistemática diagnóstica en este tipo de parejas.

Aunque con frecuencia el término de aborto «habitual» se hace sinónimo de la existencia de 3 o más abortos, muchos autores, entre los que nos incluimos, aceptan que tras 2 gestaciones clínicas interrumpidas espontáneamente (dos abortos consecutivos o un aborto más una muerte fetal intrauterina o feto malformado) debe iniciarse la evaluación de la pareja. Esto se apoya en las siguientes evidencias:

1. La frecuencia del aborto en la población obstétrica general es del 15% y hay que considerarlo como un fenómeno aleatorio, al azar para la mujer. Las estadísticas indican que entre el 2 y el 5% de parejas en edad reproductiva presentan dos o más abortos repetidos y alrededor del 1% tienen tres o más abortos. Las posibilidades de repetición del aborto tras uno, dos o tres abortos anteriores se estiman aproximadamente entre un 20, un 30 y un 40%, respectivamente. Dado que las posibilidades de repetición del aborto según las leyes del azar son inferiores a estas cifras, hay que pensar que este problema reproductivo no es sólo un fenómeno casual, sino que debe tener causas específicas implicadas en el mismo.

2. El factor predictivo más importante de aborto en una gestación es la existencia de aborto(s) previo(s).

3. Finalmente, esperar a iniciar las exploraciones hasta que se ha presentado el tercer aborto no incrementa las posibilidades de detectar una causa determinada.

Se han señalado en la bibliografía múltiples factores etiológicos para el aborto de repetición; sin embargo, las supuestas causas y su participación en el fracaso reproductivo han ido modificándose en los últimos años debido, por un lado, a la demostración de que muchos de los hallazgos eran circunstanciales y, por otro, a que los estudios epidemiológicos y la experiencia clínica han hecho cambiar nuestras ideas de lo que representan verdaderas causas de aborto de repetición. El objetivo fundamental es pues conocer e identificar a aquellas parejas con una causa determinada que aumente el riesgo de tener abortos de repetición y sólo las verdaderas causas deberán constituir los motivos a investigar en la sistemática exploratoria que se realiza a estas parejas.

En la primera entrevista se realizará una anamnesis detallada, una exploración ginecológica y se aconsejará contracepción quimicomecánica mientras dura el estudio. La sistemática exploratoria a seguir incluirá:

Pruebas básicas

Cariotipos en sangre periférica a ambos miembros de la pareja

Las anomalías cromosómicas están íntimamente asociadas con el aborto espontáneo y son el factor etiológico con una relación causa-efecto más firmemente establecida. Las alteraciones cromosómicas embrionarias de tipo numérico son la causa de más del 50% de los abortos espontáneos del primer trimestre, y se deben a errores aleatorios que se producen en la meiosis de los gametos. En las parejas con aborto de repetición las alteraciones cromosómicas implicadas son de tipo estructural, especialmente translocaciones y más raramente inversiones y mosaicismos. La práctica de cariotipos en sangre periférica evidencia alteraciones sólo en el 5% de los individuos estudiados por término medio. Aunque no existe terapéutica específica para el aborto de repetición de causa genética, el trastorno existente debe ser convenientemente caracterizado para orientar a las parejas hacia el diagnóstico preimplantacional, la donación de gametos o adopción o hacia el consejo reproductivo y diagnóstico prenatal.

Histerosalpingografía y/o histeroscopia

La HSG se realizará en primera fase del ciclo en pacientes con abortos de primer trimestre y en segunda fase en pacientes con antecedente de abortos tardíos o con partos inmaduros para poder diagnosticar una posible insuficiencia cervical.

Las alteraciones anatómicas del útero se han considerado también clásicamente como causa de aborto de repetición. Aparte de la insuficiencia cervical que es causa de abortos tardíos y/o partos inmaduros, y que una vez diagnosticada trataremos con la aplicación de un cerclaje en la semana 12-16 en un próximo embarazo, los septos uterinos son el tipo de malformación que con más frecuencia se asocia al aborto de repetición. Otras causas menos probadas son los miomas submucosos y las adherencias intrauterinas (síndrome de Asherman), aunque éstas sólo son aceptadas por algunos cuando existen de forma patente y en ausencia de cualquier otro factor asociado. Su implicación en el fallo reproductivo, al igual que en los septos uterinos, se atribuye a alteraciones en la implantación. El tratamiento será en todos los casos la resección por histeroscopia previo tratamiento con análogos de la GnRh durante 2 meses.

Anticuerpos antifosfolípidos (anticoagulante lúpico y anticuerpos anticardiolipina)

Se deben repetir en un intervalo de 8 semanas como mínimo, en caso de resultar positiva la primera determinación para alguno de ellos.

Las pérdidas embriofetales repetidas como expresión de enfermedad autoinmune subclínica en la mujer (sín-

drome antifosfolípido primario) se ha convertido en una nueva y tratable causa de aborto de repetición. En el momento actual existe evidencia suficiente para efectuar la determinación rutinaria de anticuerpos antifosfolípidos en la paciente con abortos de repetición. Alrededor de un 10% de mujeres tendrán resultados positivos, siendo el tratamiento relativamente sencillo con aspirina a dosis baja desde un mes antes de la concepción.

Biopsia de endometrio

Debe realizarse en fase premenstrual y repetirla en un ciclo ulterior en caso de resultar inadecuada. El diagnóstico de un defecto luteínico y su eventual tratamiento (sustitutivo con progesterona o estimulante con clomifeno y/o gonadotropinas) resultan beneficiosos en la paciente con abortos de repetición.

Serología luética

Es exhaustiva la lista de los agentes infecciosos que se han postulado como posibles factores etiológicos en el aborto de repetición pero sólo *Treponema pallidum*, que puede atravesar la placenta en cualquier momento del embarazo, puede ir afectando en el útero a la descendencia sucesiva de una mujer con sífilis. El tratamiento específico de la lúes lo realizará el especialista oportuno. En los últimos años existe controversia en la bibliografía acerca del posible papel causal de la endometritis crónica por micoplasma en el aborto de repetición. Desde el punto de vista terapéutico, una norma clinicopráctica aconsejada por algunos autores y que nosotros seguimos es la de tratar empíricamente con doxiciclina a toda mujer que consulta por aborto de repetición con un estudio básico normal.

Pruebas optativas

Función tiroidea

El hipotiroidismo o hipertiroidismo tratado y compensado no se asocian a un incremento del índice de aborto. Practicaremos esta prueba tan sólo en aquellos casos en que sospechemos una posible disfunción tiroidea y en el caso de resultar alterada remitiremos a la paciente al endocrinólogo.

Test de tolerancia oral a la glucosa (TTOG)

Tampoco la diabetes tipo 1 controlada de forma adecuada aumenta la incidencia de abortos. Sólo en aquellas pacientes obesas o con antecedentes familiares de diabetes efectuaremos un TTOG y en caso de ser patológico aconsejaremos control y tratamiento. Es importante la necesidad de recordar a la mujer diabética que desea una gestación que lo intente en fase de compensación de su enfermedad, de acuerdo con los marcadores oportunos, dado que es el estado de descompensa-

ción metabólica en el período periimplantacional lo que se asocia con la existencia de pérdidas embrionarias en el primer trimestre o a malformaciones congénitas al nacimiento.

Seminograma

Se solicitará sólo en caso de dificultad en conseguir el embarazo.

Test del dilatador

Emplearemos un dilatador cervical equivalente al número 7 de Hegar en segunda fase del ciclo, cuando se sospeche una insuficiencia cervical. En caso de existir esta enfermedad, el dilatador pasa fácilmente a través del orificio cervical interno sin despertar dolor.

Ecografía y laparoscopia

Puede ser útil su práctica en aquellos casos de malformaciones uterinas difíciles de catalogar por HSG e histeroscopia, fundamentalmente para el diagnóstico diferencial entre un útero septo o bicorne. La morfología del fondo uterino servirá para aclararlo. Además, la ecografía nos ayudará en el diagnóstico de los miomas uterinos y también de la insuficiencia cervical.

Determinación de progesterona plasmática

Se realiza en la fase lútea media ante la sospecha de una insuficiencia luteínica.

Pielografía endovenosa o ecografía renal

Debemos solicitarla siempre que diagnostiquemos una malformación uterina por su frecuente asociación a malformaciones del aparato urinario.

Pruebas adicionales

Cariotipo en el material abortivo

Permite identificar causas genéticas no evidenciadas en los cariotipos realizados a los padres, contribuye a establecer un pronóstico y a la toma de decisiones. Se aconseja obtener el material a estudiar mediante la práctica de una biopsia corial antes de la expulsión del concepto para evitar contaminaciones. Para ello será imprescindible la práctica de ecografías semanales con el objetivo de diagnosticar cuanto antes la falta de evolución del embarazo para disponer de muestras de tejido corial en mejores condiciones.

Diagnóstico preimplantacional (DPG)

Consiste en el estudio mediante hibridación *in situ* fluorescente (FISH) de siete pares de cromosomas (13, 16, 18, 21, 22, X e Y) en los embriones de aquellas parejas con abortos de repetición de causa desconocida, fundamentalmente si la edad materna es superior a los 35 años. Para ello es necesario efectuar un ciclo de FIV a

la pareja y una biopsia de los embriones a los 3 días para obtener una blastómera. Los pares de cromosomas que se estudian son aquellos que con mayor frecuencia se alteran en las parejas con abortos. Esta técnica no sólo tiene valor diagnóstico sino también terapéutico ya que nos permite la selección y transferencia de embriones normales.

Meiosis testicular

Su práctica puede ser de utilidad sobre todo en aquellos casos en que diagnosticamos alteraciones seminales importantes.

El aborto de repetición de supuesta causa desconocida

Una vez realizadas las pruebas básicas y descartadas las causas genéticas, anatómicas, endocrinas y autoinmunes, nos hallamos en aproximadamente un 50% de los casos ante un aborto repetido de supuesta causa desconocida. Para muchos autores estos abortos se deberían a alteraciones del equilibrio inmunológico que debe producirse normalmente en el embarazo. Sin embargo, en la actualidad, somos incapaces de definir con exactitud en qué consiste este equilibrio inmunológico y por tanto carecemos de un método diagnóstico adecuado que permita identificar a las parejas en que la alteración inmunológica sea la causa de los abortos. Desde el punto de vista terapéutico, la FIV con el objetivo de transferir varios embriones al útero que potenciarán la respuesta inmunológica de la madre favoreciendo el reconocimiento de los antígenos fetales es una alternativa terapéutica válida fundamentalmente en mujeres jóvenes de menos de 35 años. Cuando la mujer tiene una edad superior proponemos la FIV con DPG dado el incremento de aneuploidias observado en estas edades.

Normas posconcepción

Según nuestro criterio, la conducta a seguir ante una nueva gestación en una pareja con abortos recurrentes sería:

- Controles clínicos y ecográficos precoces y frecuentes, apoyo psicológico, reposo físico relativo y profilaxis del estrés (evitar actividad física intensa, viajes, coito, etc.) hasta pasadas al menos dos semanas desde la época del aborto previo más avanzado que tuvo la mujer.
- Progestagenoterapia con progesterona micronizada (600 mg/día por vía vaginal) desde el momento del diagnóstico de embarazo y al menos hasta dos semanas después de la época del aborto previo más tardío que tuvo la paciente.
- Estudio genético prenatal siempre que esté indicado por el consejo reproductivo y siempre que lo solicite la pareja tras análisis de cada caso particular.

Bibliografía general

- Aborto de repetición. Documentos de consenso. SEGO, 1996.
- American Fertility Society. Investigation of de Infertile Couple. Birmingham: American Fertility Society, 1992.
- Balash J. Diagnóstico y tratamiento del aborto de repetición: un enfoque racional. En: Remohí, et al, editores. Reproducción humana. 1ª ed. Madrid: McGraw-Hill- Interamericana, 1996; p. 204-13.
- Balash J. Investigation of the infertile couple in the era of assisted reproductive technology: a time for reappraisal. Hum Reprod 2000;15:2251-7.
- Pellicer A, Ballesteros A, Guanes PP, Crespo J, Levy M, Remohí J. Estudio de la mujer estéril. Planteamientos actuales. En: Remohí, et al, editores. Reproducción Humana. 1ª ed. Madrid: McGraw-Hill-Interamericana, 1996.
- The ESHRE Capri Workshop. Infertility revisited: the state of the art today and tomorrow. Hum Reprod 1996;11:1779-807.
- Vanrell JA, Calaf J, Balash J, Viscasillas P. Fertilidad y esterilidad humanas. 2ª ed. Barcelona: Masson, 1999.