

Esterilidad

El estudio básico de esterilidad desde el punto de vista de la medicina basada en evidencia

The basical study of sterility from the evidence based medicine viewpoint

Bruna Catalán I, Collado Ramos O, Prados Mondejar F, Pérez-Bermejo G.

Unidad de Medicina de la Reproducción. Hospital de Madrid-Montepríncipe. Madrid.

Resumen

El estudio básico de esterilidad debe fundamentarse en pruebas contrastadas que diagnostiquen alteraciones cuya corrección se relacione con tasas de embarazo superiores. Desde la medicina basada en evidencia se señala que las principales son: el diagnóstico de la ovulación, la confirmación de la permeabilidad tubárica y la confirmación de un número suficiente de espermatozoides morfológica y funcionalmente normales. Una estrategia diagnóstica simplificada, basada en investigaciones contrastadas, redundará en la reducción significativa de los costes y del tiempo que va del diagnóstico a la consecución del embarazo, ya que los tratamientos de reproducción asistida cada son vez más eficaces.

Palabras clave: Esterilidad. Infertilidad. Subfertilidad. Estudio básico. Investigación de la infertilidad. Diagnóstico. Manejo.

Summary

The basic study of sterility must be based on contrasted tests that can diagnose alterations whose correction correlates with superior rates of pregnancy. From the Evidence based medicine point of view, the main ones are: the diagnostic of ovulation, the confirmation of the tubal permeability and the confirmation of an enough number of functionally and morphologic normal sperms. A simplified diagnostic strategy, based on contrasted researches, will redound in a significant reduction of the costs and the time that goes from the diagnosis to the pregnancy achievement, because the assisted reproduction treatments are each time more effective.

Key words: Sterility. Infertility. Subfertility. Basic study. Infertility investigation. Diagnosis. Management.

Correspondencia: Dr. Bruna Catalán
Avda. Campo de Calatrava, 17 portal 7- 1º-2
Urb. Tres Olivos
28034 MADRID
ibrunac@telefonica.net

CONCEPTOS GENERALES E INICIO DEL ESTUDIO

La esterilidad se define como la incapacidad de uno o ambos miembros de la pareja para la concepción natural en un plazo razonable. Mientras la American Society for Reproductive Medicine (ASMR), la Sociedad Española de Fertilidad (SEF) y la Sociedad española de Obstetricia y Ginecología (SEGO) consideran estéril a aquella pareja que no consigue un embarazo después de un año de coitos normales sin protección anticonceptiva, otras sociedades científicas como la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO), la Sociedad Europea de Embriología y Reproducción Humana (ESHRE) o la Organización Mundial de la Salud (OMS), consideran que tienen que haber transcurrido al menos 24 meses de relaciones sexuales regulares con finalidad procreadora. En general, se puede afirmar que la imposibilidad de concebir tras un año de relaciones sexuales sin protección debe ser motivo para iniciar un estudio (**Recomendación de buena práctica clínica**; en adelante, siguiendo la nomenclatura anglosajona: “**Recomendación GPP**”). Dado que la edad de la mujer es un determinante de su capacidad genésica, en mujeres mayores de 35 años el estudio estará indicado si no han logrado la gestación al cabo de seis meses (**Recomendación GPP**). Otras circunstancias individuales pueden hacernos adelantar el estudio; tal sería el caso de mujeres con ciclos menstruales irregulares y/o períodos de amenorrea secundaria, antecedentes de cirugía pélvica previa (sospecha fundada de patología uterina, patología tubárica o endometriosis) o de varones con riesgo de subfertilidad (1) (**Recomendación GPP**).

Esterilidad primaria

Incapacidad de conseguir una gestación espontánea desde el inicio de las relaciones sexuales sin que, al menos durante un año, se hayan utilizado métodos anticonceptivos.

Esterilidad secundaria

Incapacidad de conseguir una gestación espontánea tras la consecución previa de un embarazo.

Infertilidad

Incapacidad de lograr un recién nacido viable tras, al menos, haber logrado dos embarazos consecutivos.

Dado el peso científico de la literatura anglosajona, los términos *esterilidad* e *infertilidad* con gran frecuencia resultan asimilables.

Subfertilidad

Incapacidad de conseguir una gestación espontánea en un periodo de tiempo superior al de la media de la población (término más amplio, menos restrictivo y más abierto que el de *esterilidad*).

Aunque los estudios epidemiológicos sobre la esterilidad son difíciles de llevar a cabo (en ellos influyen una multiplicidad de variables: definición conceptual de la esterilidad, distribución etaria de las muestras, edad al comenzar la búsqueda de la gestación, tipo de anticoncepción previa al intento de embarazo...), su prevalencia oscila en la literatura entre el 10 y el 20%. A ello hay que sumar que la esterilidad es un concepto dinámico por lo que muchas de las parejas en edad reproductiva pueden presentar problemas ocasionales de esterilidad.

ESTUDIO DE ESTERILIDAD

Debe de investigarse simultáneamente a los dos miembros de la pareja (**Recomendación Grado C**). No es infrecuente que durante el estudio se descubran otras patologías de las que la esterilidad es sólo una de sus manifestaciones clínicas (p.e.: endocrinopatías, tumores, endometriosis, alteraciones cromosómicas, etc...). Por tanto, aunque la posibilidad de conseguir un embarazo es el principal objetivo del estudio, no es el único beneficio que de él se puede obtener.

La Medicina Basada en Evidencia (MBE) y el incremento de los logros terapéuticos, han conducido a aceptar un principio diagnóstico insoslayable: “mientras no se demuestra consistentemente que el tratamiento de las alteraciones que diagnostica una prueba, incrementa las tasas de embarazo más que un placebo, el valor de la prueba debe permanecer como no probado y no se debe incluir en ningún protocolo de estudio”. Así, el RCOG (2) y la ESHRE (3) estructuran hoy en día el estudio de la pareja subfértil en tres categorías:

1ª.- Pruebas diagnósticas que objetivan alteraciones cuya corrección se asocia de forma significativa a tasas superiores de gestación:

* GAMETO FEMENINO-OVULACIÓN: mediante la determinación de Progesterona plasmática en fase medio lútea. Imprescindible solicitar en fase

folicular precoz FSH, LH y 17-β-Estradiol en mujeres mayores de 35 años o con ciclos irregulares. Imprescindible solicitar PRL y TSH si existe sospecha de anovulación o ciclos irregulares.

* **PERMEABILIDAD TUBÁRICA:** mediante Histerosalpingografía (HSG), Histero-sono-salpingografía (HSSG) y/o laparoscopia.

* **GAMETOS MASCULINOS:** mediante la realización de un Seminograma (preferiblemente asociado a un Test de capacitación espermática-REM).

2ª.- Pruebas diagnósticas que objetivan alteraciones cuya corrección no dilucida de forma consistente tasas superiores de gestación: Test de penetración en moco cervical u ovocitos de hamster, Histeroscopia rutinaria.

3ª.- Pruebas diagnósticas que objetivan alteraciones cuya corrección no se asocia a tasas superiores de gestación (y por tanto son obsoletas): Temperatura basal, Test postcoital, Biopsia endometrial, Faloscopia.

PRUEBAS IMPRESCINDIBLES DE LA MEDICINA BASADA EN EVIDENCIA

Existen tres parámetros diagnósticos que presentan una marcada correspondencia con la posibilidad de conseguir un embarazo (2, 3):

1º.- Confirmar la existencia de Ovulación.

2º.- Confirmar la permeabilidad tubárica.

3º.- Confirmar la presencia de una proporción suficiente de espermatozoides morfológica y funcionalmente normales.

1º. - CONFIRMACIÓN DE LA OVULACIÓN: Conceptualmente, una mujer en edad fértil con ciclos regulares tiene una alta probabilidad de ovular (Evidencia Nivel IIb), si bien la única seguridad de que la ovulación se ha producido es la confirmación posterior de un embarazo.

* **Determinación de Progesterona plasmática en mitad de la fase lútea:** Aunque no existe un método de certeza para la valoración de la ovulación, es, sin duda, el que presenta una relación coste-eficacia superior (Evidencia Nivel IIb; Recomendación Grado B) (2, 3).

* **CICLOS REGULARES (28-30 días):** un único valor superior a 30nmol/l ó 10ng/ml en el día 21º ó 22º del ciclo, es muy sugestivo de ovulación.

* **CICLOS IRREGULARES (>30 días):** Al menos dos extracciones los días 21º y 26º del ciclo ó cada 7 días hasta que se presente una nueva menstrua-

ción. Incrementos de 16nmol/l ó de 6,5ng/ml, con un intervalo de 5 días, pueden sugerir ovulación.

Es conveniente que cada laboratorio verifique sus valores de corte (1). En ningún caso la curva de Progesterona es predictiva del estado funcional del endometrio.

* **Curva de Temperatura basal:** Aunque es el método más barato, resulta engorroso, poco fiable e incómodo para las pacientes, además de presentar un bajo nivel de evidencia. Está sometido a variaciones de la temperatura que obedecen de causas distintas a la ovulación (infecciones, alteraciones en el ritmo de vida...) por lo que se ofrece como un método simple pero obsoleto (**Recomendación Grado B**).

* **Pico de LH urinario:** El valor de estos test aún no está claramente establecido en la literatura. Pueden tener una cierta utilidad para programar coitos dirigidos o determinar un pico prematuro de LH en los ciclos de Inseminación artificial.

2º. - CONFIRMACIÓN DE LA PERMEABILIDAD TUBÁRICA:

* **Valoración de la morfología uterina y las trompas de Falopio:** La permeabilidad tubárica puede ser evaluada mediante Histerosalpingografía (HSG), Histerosonosalpingografía (HSSG) y/o por Cromopertubación durante la Laparoscopia.

* La HSG permanece como el método de elección y el que mejor relación coste-eficacia ofrece (2, 3) (**Recomendación Grado B**). Si diagnostica una obstrucción tubárica presenta un 65-93% de sensibilidad y un 83-90% de especificidad.

* La Histerosonosalpingografía (HSSG) con solución salina y/o contraste es una prueba alternativa a la HSG (2) (**Evidencia Nivel Ib**). Evita la radiación y el riesgo de reacción alérgica al contraste, y es más sensible y específica que la HSG para detectar patología intracavitaria. Si bien es un procedimiento que presenta pocas complicaciones, requiere de un ecografista experimentado para su correcta valoración.

* La Laparoscopia aún es cuestionada como procedimiento de primera elección en los documentos de estudio de la ESHRE (3). Se considera que debe practicarse en una segunda línea de investigación de la pareja y siempre que exista una sospecha clínica o ecográfica de esta patología, o bien esté indicada una cirugía endoscópica (**Recomendación Grado B**).

* La Histeroscopia sólo estaría indicada para la confirmación de la sospecha de patología uterina y su tratamiento, después de haber realizado un estudio ecográfico ó una HSG/HSSG (**Recomendación Grado B**).

En resumen, la HSG, la HSSG y la Laparoscopia

con Cromopertubación son pruebas complementarias y no excluyentes (1), ya que, aunque todas objetivan el estado de permeabilidad del patrón tubárico, ofrecen diferente información. La Laparoscopia presenta un 1-2% de complicaciones mayores. La HSG tiene menos de 1% de riesgo de infección, aunque en poblaciones de alto riesgo de Enfermedad Inflamatoria Pélvica (EIP) puede rondar el 3%, lo que se puede minimizar administrando Doxiciclina 100mg/12h durante los 5 días previos al procedimiento (**Recomendación GPP**). Los hallazgos en la HSG ó HSSG se correlacionan en un 60-70% con los que se objetivan en la Laparoscopia.

El procedimiento de elección viene determinado por las circunstancias clínicas de ambos miembros de la pareja y por la realización previa de un estudio ecográfico en la mujer:

- Estudio ecográfico transvaginal de la mujer normal, sin sospecha de patología masculina grave en anamnesis	Indicación electiva de realizar HSG ó HSSG
Estudio ecográfico transvaginal de la mujer normal, con sospecha de patología masculina grave en la anamnesis	Diferir la realización de la HSG ó HSSG, hasta recibir Seminograma
Estudio ecográfico transvaginal de la mujer con sospecha de patología pélvica (Hidrosalpinx, Endometriosis...):	Indicación electiva de Laparoscopia con Cromopertubación

* **Serología de Chlamydia Trachomatis:** Aunque para la ESHRE la serología de Chlamydia se sitúa entre las pruebas que deben ser solicitadas en una segunda línea de investigación (3), otros autores refieren que es el mejor screening inicial para descartar un daño tubárico (**Evidencia Nivel IIb**) (4, 5). Títulos de Ac anti-Chlamydia séricos elevados (>1:256) se asocian de forma estadísticamente significativa al daño tubárico y pueden indicar una infección tubárica previa o activa

3.- SEMINOGRAMA Y TEST DE RECUPERACIÓN DE ESPERMATOZOIDES MÓVILES (REM)

La realización de un Seminograma Básico es la tercera prueba diagnóstica imprescindible. La valoración seminal realizada mediante ordenador (CASA) tiene un valor limitado y no se ha demostrado superior al análisis convencional (**Evidencia Nivel IIa**). Se investigará acerca del número, morfología, movilidad y supervivencia espermática, y las características físicas y bioquímicas del semen según los criterios de la OMS (6). De no ajustarse el resultado a los valores de referencia, es obligado solicitar un segundo Seminograma con una REM al cabo de 10-12 semanas (**Recomendación Grado B**), salvo que la alteración sugiera severidad (Azoospermia u Oligo-Astenoteratozoospermia grave) en cuyo caso se solicitará una segunda muestra tan pronto como sea posible (**Recomendación GPP**). La confirmación de dos valores anormales consecutivos registra sólo un 2% de falsos positivos (**Evidencia Nivel IIb**).

El objetivo del REM o Test de "capacitación" espermática es identificar el número real de espermatozoides con mejor movilidad, una vez desechados el plasma seminal, los espermatozoides inmóviles y las células inmaduras y detritus que pudiera haber en la muestra. La técnica de la capacitación puede ser llevada a cabo tanto por "swim up" como por "gradientes de densidad", sin que en la literatura se muestre evidencia de que una sea superior a la otra (**Evidencia Nivel Ia**). En los casos de Oligo-astenoteratozoospermia (OAT) severa es preceptivo solicitar un Cariotipo para descartar una cromosomopatía. (**Recomendación GPP**).

PRUEBAS IMPRESCINDIBLES EN LA PRIMERA VISITA

ANAMNESIS: investigando patologías que puedan incidir en la esfera de la fertilidad (enfermedades autoinmunes, endocrinopatías y antecedentes de cirugía abdominal previa en la mujer). El stress emocional, los cambios sensibles en el peso y el ejercicio excesivo, pueden alterar la liberación de GnRH hipotálica y provocar alteraciones ovulatorias. (**Evidencia Nivel III**). Así mismo, se indagará sobre la adicción al tabaco y el alcohol, tanto en la mujer como en el varón (**Evidencia Niveles Ib y IIa**).

EXPLORACIÓN GENERAL: con especial atención al cálculo del Índice de Masa Corporal (IMC ó BMI anglosajón) y a la distribución y densidad del

vello corporal (hirsutismo) que el IMC, especialmente si es superior a 29 ó inferior a 19, puede ser reflejo de desórdenes endocrinológicos (Tiroides, Hiperinsulinemia...) y puede comprometer la eficacia de los protocolos de estimulación de ovulación (**Evidencia Nivel IIa**). El hirsutismo debe hacernos investigar sobre un hiperandrogenismo de origen ovárico o suprarrenal.

EXPLORACIÓN GINECOLÓGICA: completa, incluyendo la realización de una Citología vaginal (**Recomendación GPP**).

ESTUDIO ECOGRÁFICO TRANSVAGINAL: llave de las pruebas diagnósticas posteriores (1, 7) (**Evidencia Niveles IIb-III**). Informará de la existencia de patología orgánica concomitante, causante o no de la esterilidad, pero de absoluta utilidad para pautar las pruebas imprescindibles reseñadas en el algoritmo anterior: Malformaciones uterinas, E.I.P./Hidro-salpinx, Ovarios poliquísticos ó multiquísticos, Endometriosis, Quistes ováricos/LUF, Miomas y Patología endometrial (hiperplasias/ Pólipos endometriales).

ANALÍTICA GENERAL: se deben solicitar hemograma completo, bioquímica, estudio de coagulación y serologías de Rubéola, Toxoplasmosis, Lues, Hepatitis B y C, HIV e IgG e IgM de CMV. Es preceptivo solicitar en el varón Serologías de Hepatitis B y C, y HIV.

ESTUDIO HORMONAL (2, 3):

1º. - DETERMINACIÓN DE FSH, LH y 17-β-ESTRADIOL (días 2º a 4º del ciclo):

* Es imprescindible en mujeres de más de 35 años en las que la reserva folicular puede estar comprometida (**Evidencia Nivel III**).

* Es imprescindible en mujeres con ciclos irregulares, independientemente de su edad (**Evidencia Nivel III**).

* La sospecha de reserva ovárica disminuida debe confirmarse mediante test dinámicos (Clomifeno, Efort, GAST...). De ellos, el más contrastado en la literatura es el Test de Clomifeno.

* Los niveles plasmáticos de Inhibina B no son concluyentes para evaluar la reserva folicular (**Evidencia Nivel III**).

* Existen variaciones en función de los métodos de valoración, por lo que es necesario que cada laboratorio investigue sus propios puntos de corte (1) (**Recomendación GPP**).

2º. - DETERMINACIÓN DE PROLACTINA (PRL) y TSH:

* Los niveles plasmáticos de PRL deben solicitarse en caso de sospecha de anovulación (ciclos irregulares, Amenorrea secundaria), anovulación confirmada, sospecha de Adenoma hipofisario o presencia de Galactorrea (**Evidencia Nivel IIa**). Dada la variabilidad de los niveles plasmáticos de PRL (que pueden modificarse por el stress, medicamentos, etc...) puede estar indicado repetir un segundo valor de PRL en fase lútea media que confirme el anterior.

* En una mujer con ciclos regulares, carece de valor diagnóstico solicitar niveles plasmáticos de TSH en ausencia de signos de alteración de la función tiroidea. Las mujeres infértiles no presentan mayor probabilidad de enfermedad tiroidea que la población general (**Evidencia Nivel IIa**).

PRUEBAS DIAGNÓSTICAS CON BAJO NIVEL DE EVIDENCIA

* No se deben indicar estudios del **Moco cervical ó Test Postcoital (TPC)** en la investigación de los problemas de fertilidad porque, independientemente del desacuerdo sobre el momento de su realización y la controversia sobre su valoración, carecen de valor predictivo sobre las tasas de gestación (1, 8) (**Recomendación Grado A**). Lo indicado es apelar a ciclos de Inseminación Artificial para obviar el factor cervical.

* No se debe indicar una **Biopsia endometrial** como parte del estudio, ni siquiera para descartar los defectos de fase lútea (1, 9), porque no existe evidencia de que su tratamiento médico mejore las tasas de embarazo (**Evidencia Nivel Ib**). Si existe una sospecha de patología endometrial está indicada la realización de una Histeroscopia.

* **Los Test *in vitro* de penetración de espermatozoides en moco cervical o en ovocitos de hámster y las Pruebas de anticuerpos antiespermáticos:** actualmente se utilizan como fuente de investigación para seguir profundizando en el conocimiento de la fisiología de los espermatozoides (1). La irrupción de la Microinyección espermática (ICSI) ha despejado las dudas sobre la capacidad fecundante de los espermatozoides procedentes de muestras con elevado grado de Teratozoospermia, siendo en la actualidad la técnica de elección en los factores masculinos moderados o severos.

* **CA-12.5:** El CA-12.5 tiene un valor limitado en el diagnóstico de la endometriosis grados I y II por lo que no se debe utilizar como un marcador de rutina

en las pacientes subfértiles (28% sensibilidad para una especificidad del 90%). Es de mayor utilidad en el diagnóstico de los grados III y IV (47% sensibilidad; 89% especificidad). Es un marcador con mayor valor predictivo en el diagnóstico de las recurrencias, una vez cumplimentado el tratamiento quirúrgico (10) (**Evidencia Nivel Ia**).

El estudio básico de esterilidad debe fundamentarse en una estrategia diagnóstica simplificada, basada en investigaciones contrastadas. Todo ello redundará en la reducción significativa de los costes y del tiempo que va del diagnóstico a la consecución del embarazo, ya que los tratamientos de reproducción cada son vez más eficaces.

BIBLIOGRAFÍA

1. **Williams C, Giannopoulos T, Sherriff EA.:** Best Practice N° 170: Investigation of infertility with the emphasis on laboratory testing and with reference to radiological imaging. *J Clin Pathol.* 2003; 56(4): 261-267.
2. **Royal College of Obstetricians and Gynecologists. Nacional Evidence-Based Clinical Guidelines.** Assessment and treatment for people with fertility problems developed by the National Collaborating Centre for Women and Children's Health on behalf of the Nacional Institute for Cinical Excellence (NICE). February 2004.
3. **ESHRE Capri Workshop Group.** Optimal use of infertility diagnostic tests and treatments. *Hum Reprod.* 2000; 15 (3): 723-732.
4. **Cahill DJ, Wardle PG.:** Management of infertility *Br Med J.* 2002; 325 (7354): 28-32.
5. **Mol BWJ, Dijkman B, Wertheim P, et al.:** The accuracy of serum chlamydial antibodies in the diagnosis of tubal pathology: A meta-analysis. *Fertil Steril.* 1997; 67: 1031-1037.
6. **World Health Organization.** WHO laboratory manual for the examination of human semen and sperm-cervical mucus interaction. Cambridge: Cambridge University Press; 1999.
7. **Bajo Arenas JM.:** Ecografía y Reproducción. *Revista Iberoamericana de Fertilidad y Reproducción Humana.* 2002; Número especial XXIV Congreso Nacional de la SEF: 22-38.
8. **Oei SG, Helmerhorst FM, Bloemenkamp KWM, Hollants FAM, Meerpoel DEM, Keirse M.:** Effectiveness of the postcoital test: randomised controlled trial. *Br Med J.* 1998; 22; 317 (7157): 502-505.
9. **Balash J, Fábregues F, Creus M, Vanrell JA.:** The usefulness of endometrial biopsy for luteal phase evaluation in infertility. *Hum Reprod.* 1992; 7(7): 973-977.
10. **Mol BWJ, Bayram N, Lijmer JG, et al.:** The performance of CA-125 measurement in the detection of endometriosis: a meta-analysis. *Fertil Steril.* 1998; 70: 1101-1108.