

DIAGNÓSTICO DE LA INFERTILIDAD: ESTUDIO DE LA PAREJA INFÉRIL

INFERTILITY DIAGNOSIS: BASIC WORKUP FOR THE INFERTILE COUPLE

DR. DIEGO MASOLI I. (1)

1. UNIDAD DE MEDICINA REPRODUCTIVA. CLÍNICA DE LA MUJER, VIÑA DEL MAR. HOSPITAL GUSTAVO FRICKE, VIÑA DEL MAR.
diegomasoli@gmail.com

RESUMEN

El estudio de una pareja infértil se debe efectuar luego de un año sin lograr un embarazo y debe ser simultáneo en ambos miembros de ella. Se debe lograr establecer la disponibilidad y adecuada funcionalidad de gametos femeninos, gametos masculinos y del tracto genital femenino. Luego de la historia clínica y examen físico se debe solicitar exámenes complementarios en forma sistemática, expedita y respetando una buena relación costo-efectividad, siempre en un orden creciente de complejidad.

Palabras clave: Infertilidad, pareja infértil, estudio infertilidad.

SUMMARY

The basic evaluation of the infertile couple must be initiated, in both partners simultaneously, when failing to conceive after one year of regular unprotected intercourse. An adequate availability and functionality of female gametes, male gametes and female genital tract must be established. After an accurate clinical history and physical examination, subsequent complimentary tests should be performed in a systematic, expeditious, and cost-effective manner with initial emphasis on the least invasive methods.

Keywords: Infertility, infertility, diagnosis, infertile couple.

INTRODUCCIÓN

El estudio formal de la infertilidad está indicado en una pareja que no

ha logrado un embarazo luego de un año de exposición teniendo relaciones sexuales frecuentes y sin protección (1). Normalmente, el 85% de las parejas expuestas a embarazo lo logran durante el primer año de intentarlo (2). Una evaluación más precoz está indicada en mujeres mayores de 35 años, pacientes con historia de oligo o amenorrea, patología tubaria o peritoneal conocida, como la endometriosis, y en parejas en que exista el conocimiento de un factor masculino de infertilidad.

La evaluación debe ser hecha a los dos miembros de la pareja en paralelo ya que aproximadamente el 30% de las causas de infertilidad son femeninas puras, el 30% son masculinas puras y en alrededor del 30% de los casos existen causas compartidas de infertilidad. El 10% restante es lo que se denomina infertilidad de causa desconocida o idiopática (3).

Los datos obtenidos mediante la historia clínica y un examen físico detallado pueden orientar acerca del tipo de patología o alteraciones que no le permiten concebir a esa pareja y a los exámenes complementarios que se deben solicitar en forma sistemática y expedita, respetando siempre una buena relación costo-efectividad y siguiendo un orden creciente de complejidad.

INICIO DEL ESTUDIO

Como en el estudio de cualquier enfermedad, siempre se debe comenzar con una buena anamnesis y examen físico, para luego dar paso a los exámenes complementarios. Son tres los principales factores que se deben estudiar en la pareja infértil: efectiva ovulación de ovocitos de buena calidad, adecuada producción de espermatozoides (cantidad y calidad) y si ambos gametos son capaces de encontrarse e interactuar de una forma adecuada en el tracto genital femenino.

En la primera consulta es importante efectuar una completa historia clínica que incluya la gravidez y paridad de la mujer, resultado de los embarazos y complicaciones, hijos en común con pareja actual y con otras parejas, edad de la menarquia y características de los ciclos, presencia o no de dismenorrea y/o dispareunia, uso de métodos anticonceptivos y frecuencia coital, cirugías pelvianas o abdominales previas, procesos inflamatorios pelvianos o enfermedades de transmisión sexual, síntomas de enfermedad tiroidea, galactorrea, acné e hirsutismo. Es importante también consultar sobre la ocupación, hábitos alimentarios, tabaquismo, uso de medicamentos y alergias. Como antecedentes familiares es útil preguntar por casos de malformaciones congénitas familiares o falla reproductiva de la madre o hermanas (1).

El examen físico general debe incluir el peso y la talla para calcular Índice de Masa Corporal, tamaño de la glándula tiroides, examen mamario en busca de galactorrea, búsqueda de signos de hiperandrogenismo (alopecia, hirsutismo, piel grasa y acné), signos de hiperinsulinismo (acantosis *nigricans* y acrocordones), masas abdominales y pelvianas. Un completo examen ginecológico debe ser efectuado para identificar alteraciones vaginales, cervicales (toma de Papanicolaou si es necesario), uterinas o anaxiales. En casos de dismenorrea o dispareunia es indispensable buscar dolor y/o nódulos en ligamentos úterosacos y fondos de saco vaginales, para lo cual es útil el tacto recto-vaginal.

Factores Ovulatorios

Una disfunción ovulatoria se puede identificar en alrededor del 15% de las parejas infértiles y es causa de aproximadamente el 40% de infertilidad por causa femenina (4). La alteraciones de la ovulación se manifiestan frecuentemente como alteraciones menstruales, ya sea amenorrea, oligomenorrea o polimenorrea y/o alteraciones de la fase lútea. Las causas de anovulación que deben buscarse son el hipotiroidismo, hiperprolactinemia, hiperandrogenismo ovárico funcional (ovarios poliquísticos), tumor hipofisario, trastornos alimentarios (anorexia nervosa y bulimia), fuerte baja de peso o ejercicio intenso y obesidad. El evaluar la función ovulatoria y corregir estas alteraciones puede ayudar a retomar un ritmo ovulatorio normal y evitar consecuencias de salud a largo plazo.

La historia menstrual o calendario menstrual van a ser fundamentales para orientarnos acerca del estatus ovulatorio de la paciente y puede ser lo único necesario en caso de tener una historia clara y documentada de amenorrea u oligomenorrea.

En el caso de la paciente que se presenta con historia de amenorrea, la anovulación crónica es una de las alteraciones que se deben descartar, pero puede obedecer a otras patologías del tracto genital femenino, tema que será tratado en otro artículo de este número.

En los casos de alteración del ritmo menstrual se debe determinar si la paciente está efectivamente ovulando o no.

Uno de los métodos para estudiar esto es la medición de progesterona

plasmática durante la fase lútea, idealmente en un día séptimo posterior a la ovulación. En caso de ciclos prolongados se puede calcular el día +7 en forma retrospectiva con la historia previa (e.g., si la paciente relata ciclos de 35 días, se debe solicitar la progesterona un día 27 del ciclo). Los valores mayores a 3,0 ng/mL proveen evidencia presuntiva de ovulación. Los valores mayores a 10 ng/mL aseguran una función lútea adecuada y, normalmente, una histología endometrial acorde con la fase (5).

Existen en el mercado diversos test o kits rápidos para la detección de Hormona Luteinizante (LH) en orina, que pueden identificar el pico preovulatorio o de medio ciclo de esta hormona. Estos tests entregan información indirecta pero confiable de la función ovulatoria y ayudan para definir el período fértil durante el que es más probable lograr un embarazo (3 a 4 días antes de la ovulación) (6).

La biopsia endometrial y evaluación histológica puede demostrar el desarrollo secretor del endometrio, el que resulta de la acción de progesterona y, por ende, implica que se ha producido la ovulación. El método tradicional para diagnosticar un defecto de fase lútea es la caracterización del endometrio utilizando los criterios histológicos de Noyes (7) y demostrar un retraso persistente de la maduración mayor a 2 días. Sin embargo, este examen no se utiliza de rutina, ya que existen opiniones encontradas en cuanto a la exactitud de los criterios diagnósticos, la prevalencia de la insuficiencia de fase lútea y su relevancia clínica como factor de infertilidad (8, 9). Aún así, la biopsia endometrial tiene un valor irremplazable en la detección de patología del endometrio, como la endometritis crónica ya la hiperplasia endometrial.

El estudio que otorga mayor certeza de ovulación y las características del ciclo ovulatorio es el seguimiento folicular ecográfico. Mediante ecografías seriadas se puede determinar el número y cantidad de folículos en desarrollo, ver el desarrollo endometrial y aparición de moco cervical y obtener evidencia de la ovulación y luteinización, demostrando el crecimiento folicular progresivo, el colapso del folículo preovulatorio con formación del cuerpo lúteo y aumento del líquido en fondo de saco posterior (10). Este examen debe ser hecho por un operador entrenado y con el equipamiento adecuado y generalmente se efectúa como parte del estudio inicial de las parejas infértiles en las que la historia no orienta hacia ninguna causa evidente.

En las mujeres en las que se evidencia una pobre función ovulatoria se recomienda solicitar exámenes complementarios que ayuden a determinar la causa y orienten a la mejor alternativa de tratamiento. La medición de Hormona Tiroestimulante (TSH) y Prolactina (PRL) pueden identificar desórdenes de la glándula tiroides y/o hiperprolactinemia, que requieren tratamiento específico. Efectuar un perfil androgénico, con medición de Testosterona Total, SHBG, Androstenediona, 17-OH-Progesterona y Dehidroepiandrosterona sulfato (DHEAS) es útil en mujeres con desórdenes ovulatorios, hiperandrogenismo (hirsutismo y acné) y sospecha de Ovarios Poliquísticos, para obtener certeza diagnóstica y descartar patología tumoral y de glándulas suprarrenales.

En mujeres en amenorrea es muy útil y simple realizar una Prueba de Progesterona, es decir, administrar progesterona por 7 a 10 días v.o y verificar si se produce sangrado genital, lo que, de ser así, significa que la paciente mantiene una adecuada producción de estrógenos, pero que no está ovulando y, por lo tanto, produciendo la progesterona necesaria para el sangrado menstrual. Si no se produce un sangrado con la Prueba de Progesterona se puede hacer el mismo procedimiento con la adición de estrógenos y verificar, de esa manera, si la amenorrea se debe a una falla en la producción de estos. Luego, es necesario solicitar la medición de Hormona Folículo Estimulante (FSH) Hormona Luteinizante (LH) y Estradiol, las que ayudarán a diferenciar pacientes con falla ovárica (candidatas a ovodonación) de las pacientes con disfunción hipotálamo-hipofisiaria (candidatas a estimulación con gonadotropinas).

La reserva ovárica (RO) describe el potencial reproductivo de una mujer en relación al número de folículos y la calidad de los ovocitos en los ovarios y su medición permite hacer una predicción del éxito de los tratamientos de fertilidad en una pareja. Una RO disminuida debe considerarse como una alerta para resolver pronto un problema de fertilidad. La medición de Estradiol y FSH en la fase folicular temprana del ciclo (día 3°) es frecuentemente usada para determinar indirectamente la reserva ovárica. Niveles elevados de FSH y estradiol ($FSH \geq 10$ mUI/mL y Estradiol ≤ 80 pg/mL) son los criterios comunes para determinar una RO alterada. El Test de Citrato de Clomifeno (CC) se ideó como un test dinámico para medir RO y consiste en medir FSH y Estradiol basal de día 3, administrar CC 100 mg vía oral desde el 5° al 9° día del ciclo, repitiendo la medición de FSH el día 10 (11). El test es anormal si la medición de FSH el día 10 es sobre 10 mUI/mL. Este examen permite identificar a un subgrupo de pacientes con reserva ovárica disminuida en las que la medición de hormonas en día 3 es normal, pero tendrían, de todas maneras, una inadecuada respuesta a la estimulación de la ovulación y menores tasas de éxito de los tratamientos de fertilidad (12). Así, entrega importante información acerca del pronóstico en mujeres mayores de 35 años o con historia de cirugía ovárica previa y/o una respuesta previa inadecuada a estimulación con gonadotropinas exógenas.

Otro elemento simple para medir la reserva ovárica es el conteo de folículos antrales durante la ecografía basal que se realiza el tercer día del ciclo. No se ha determinado certeramente un límite con el cual identificar a una mujer con buena o mala reserva ovárica, pero un conteo menor a 5 folículos antrales en la ecografía basal (sumando los folículos de ambos ovarios), ha demostrado tener mayor relación con exámenes bioquímicos alterados (FSH basal e Inhibina B), mayores tasas de cancelación de ciclos de fertilización asistida y menores tasas de embarazo en los mismos (13, 14).

Factores Cervicales

Las anomalías de la producción de moco cervical o de la interacción de moco y espermios son raramente identificadas como la única o principal causa de infertilidad. El Test Post Coital, en el que una muestra de moco cervical obtenido en periodo fértil es examinado bajo microscopio para determinar la presencia de espermatozoides móviles algunas horas

luego de haber tenido relaciones sexuales, es el método tradicional para identificar factores cervicales, a pesar de que existen controversias en cuanto a la técnica, el tiempo post coito necesario y la interpretación de los resultados. Éstos son bastante subjetivos y tienen una gran variación entre observadores. Además, los tratamientos de infertilidad de causa desconocida (inducción de ovulación, inseminación intrauterina o IVF) no dependen del factor cervical y no requieren de su diagnóstico. Aunque su utilidad y valor predictivo es seriamente cuestionado (15), algunos aún lo consideran un examen útil (16), sobre todo para la evaluación de la efectividad del coito en aquellos casos de disfunciones sexuales.

Factores Uterinos y Tubarios

La Ultrasonografía transvaginal es un excelente método para el estudio de los órganos genitales internos. Permite objetivar el estado del útero e identificar alteraciones como miomas (tamaño y ubicación) y adenomiosis y sospechar lesiones endometriales como pólipos y sinequias, que alteran la anatomía normal de la cavidad uterina (17). Cuando existe la sospecha de alguna de estas patologías se debe complementar el examen con la inyección endocavitaria de suero fisiológico estéril (Hidrosonografía o Sonohisterografía) para distender las paredes y evidenciar el tamaño y ubicación de las lesiones (18). La ecografía permite también una excelente visualización de los ovarios y puede detectar patología con implicancias reproductivas como los endometriomas o quistes endometriósicos en los ovarios.

La Histerosalpingografía (HSP), examen radiográfico de los órganos genitales complementado con el uso de medio de contraste, debe considerarse dentro del estudio primario que se le solicita a toda pareja que consulta por infertilidad (19). Uno de los objetivos es definir el tamaño y la forma de la cavidad uterina y puede revelar anomalías del desarrollo (útero unicornio, bicorne o septado) o adquiridas (pólipos endometriales, miomas submucosos o sinequias), con potenciales consecuencias reproductivas. El segundo objetivo es determinar la permeabilidad de las Trompas de Falopio, pudiendo identificar oclusiones proximales o distales, demostrar una salpingitis ístmica nodosa, revelar detalles anatómicos de las trompas y sugerir la presencia de fimosis fimbria o adherencias peritubarias cuando la salida del medio de contraste se retarda o queda loculado, respectivamente. Sin embargo éste es un examen con una alta sensibilidad (81%) para detectar alteraciones tubarias o peritubarias, pero con una baja especificidad (48%) y su tasa de falsos positivos puede llegar al 25% (20). Por otra parte, existen estudios en los que se ha demostrado una tasa de hasta un 30% de embarazo espontáneo en los tres siguientes meses, posterior a la realización de una HSP, en parejas en las que no se ha encontrado otra causa de infertilidad por lo que estaría justificado un manejo expectante durante ese período en esos casos (21).

La Histeroscopia es el método definitivo para la evaluación de la cavidad uterina y el diagnóstico de sus anomalías, pero es también el método más costoso e invasivo y se reserva para la evaluación y tratamiento de alteraciones sospechadas o diagnosticadas con métodos menos in-

vasivos. Sin embargo, en pacientes con clara indicación de laparoscopia, el complementar este procedimiento con una histeroscopia es eficiente y evita la redundancia.

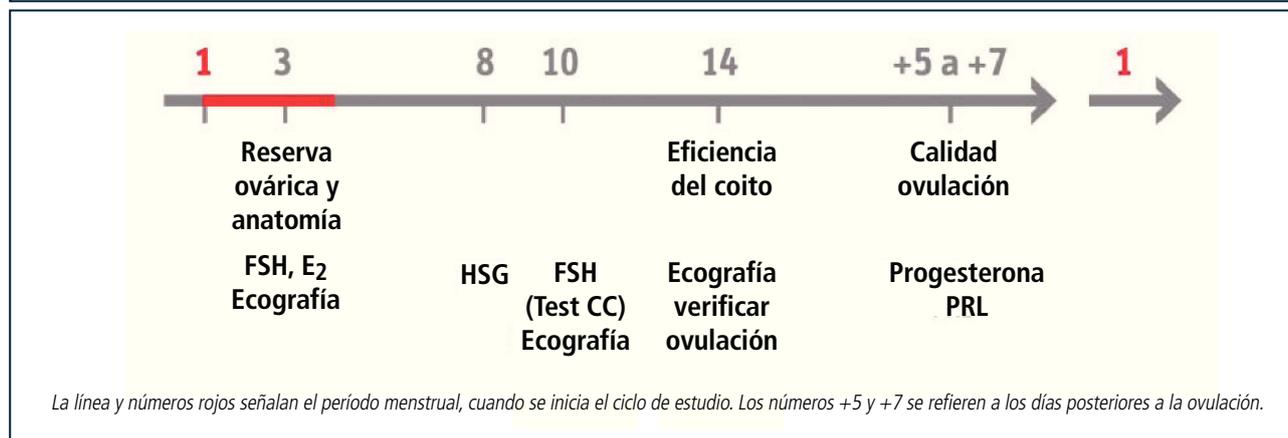
La Laparoscopia, como método diagnóstico y eventualmente terapéutico, generalmente se reserva para pacientes sin causa identificable de infertilidad en las que tratamientos como la inducción de ovulación con inseminación intrauterina no han dado resultado. También se utiliza directamente cuando existe la sospecha de patología susceptible de ser resuelta por este método (oclusión tubaria, adherencias peritubarias, endometriomas, etc.) (22). La visualización directa de la cavidad pelviana y de la anatomía reproductiva es el único método disponible para el diagnóstico específico de factores tubarios y peritoneales no diagnosticables por otras técnicas y su resolución microquirúrgica inmediata en caso de encontrarse. El procedimiento se complementa con cromotubación con una solución diluida de azul de metileno o índigo carmín, introducido a través del cuello uterino, para demostrar la permeabilidad tubaria o documentar una oclusión proximal o distal de los oviductos.

Factor Masculino

Un espermiograma debe ser solicitado a todo varón de la pareja que no ha logrado concebir luego de un año de intentarlo. Este examen es parte del estudio básico de toda pareja infértil y retrasarlo implica no tener a mano todos los factores necesarios para tomar una decisión terapéutica correcta para la pareja que se desea tratar. La alteraciones espermáticas que se pueden encontrar y su tratamiento se discutirán en otro capítulo de este volumen.

Si un espermiograma resulta alterado en cualquiera de los parámetros (recuento espermático, motilidad o morfología) se debe repetir para confirmar los hallazgos e, idealmente, solicitar un control por un médico andrólogo-urólogo para descartar patologías de los genitales masculinos que requieran tratamiento, como varicocele severo, tumores testiculares, epididimitis, etc. (23). De acuerdo al grado de alteración(es) que se encuentren se decidirá acerca del tratamiento de fertilidad a efectuar (baja o alta complejidad).

FIGURA 1. ESQUEMA DE ESTUDIO DE LA PAREJA INFÉRIL



REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Optimal evaluation of the infertile female. *Fertil Steril* 2006;86,Suppl 4:264-7.
2. Bongaarts J. A method for estimation of fecundability. *Demography* 1975;12:645-60.
3. Zegers-Hochschild F, Galdames V, Schwarze JE. Registro Latinoamericano de Reproducción Asistida 2005.
4. Mosher WD, Pratt WF. Fecundity and infertility in the United States: incidence and trends. *Fertil Steril* 1991;56:192-3.
5. Wathen NC, Perry L, Lilford RJ, Chard T. Interpretation of single progesterone measurement in diagnosis of anovulation and defective luteal phase: observations on analysis of the normal range. *Br Med J* 1984;288:7-9.
6. Luciano AA, Peluso J, Koch EI, Maier D, Kuslis S, Davison E. Temporal relationship and reliability of clinical, hormonal, and ultrasonographic indices of ovulation in infertile women. *Obstet Gynecol* 1990;75:412-6.
7. Noyes RW, Hertig AW, Rock J. Dating the endometrial biopsy. *Fertil Steril* 1950;1:3.
8. Li T-C, Dockery P, Rogers AW, Cooke ID. How precise is histologic dating of endometrium using the standard dating criteria? *Fertil Steril* 1989;51:759-63.
9. Batista MC, Cartledge TP, Merino MJ, Axiotis C, Platia MP, Merriam GR, et al. Midluteal phase endometrial biopsy does not accurately predict luteal function. *Fertil Steril* 1993;59:294-300.
10. de Crespigny LC, O'Herlihy C, Robinson HP. Ultrasonic observation of the mechanism of human ovulation. *Am J Obstet Gynecol* 1981;139: 636-9.

11. Navot D, Rosenwaks Z and Margalioth EJ. Prognostic assessment of female fecundity. *Lancet* 1987;2:645-647.
12. Magendzo A, Schwarze JE, Diaz de la Vega C, Altieri E, Zegers-Hochschild F and Balmaceda JP. Clomiphene citrate challenge test predicts outcome of intrauterine insemination in women aged under 37 years. *Reprod Biomed Online* 2006;12:423-427.
13. Frattarelli JL, Levi AJ, Miller BT and Segars JH. A prospective assessment of predictive value of basal antral follicles in in vitro fertilization cycles. *Fertil Steril* 2003;80:350-5.
14. Sun W, Stegmann BJ, Henne M, Catherino WH and Segars JH. A new approach to ovarian reserve testing. *Fertil Steril* 2008;90:2196-02.
15. Oei SG, Helmerhorst FM, Bloemenkamp KW, Hollants FA, Meerpoel DE, Keirse MJ. Effectiveness of the postcoital test: randomised controlled trial. *BMJ* 1998;317:502-5.
16. Glatstein IZ, Harlow BL, Hornstein MD. Practice patterns among reproductive endocrinologists: further aspects of the infertility evaluation. *Fertil Steril* 1998;70:263-9.
17. Ubaldi F, Wisanto A, Camus M, Tournaye H, Clasen K, Devroey P. The role of transvaginal ultrasonography in the detection of pelvic pathologies in the infertility workup. *Hum Reprod* 1998;13:330-3.
18. Schwarzler P, Concin H, Bosch H, Berlinger A, Wohlgenannt K, Collins WP, et al. An evaluation of sonohysterography and diagnostic hysteroscopy for the assessment of intrauterine pathology. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1998;11:337-42.
19. Steinkeler JA, Woodfield CA, Lazarus E, Hillstrom MM. Female infertility: a systematic approach to radiologic imaging and diagnosis. *Radiographics* 2009;29(5):1353-70.
20. Tvarijonavičienė E and Nadisauskienė J. The value of hysterosalpingography in the diagnosis of tubal pathology among infertile patients. *Medicina (Kaunas)* 2008;44:439-48.
21. Spring DB, Barkan HE and Pruyun SC. Potential therapeutic effects of contrast materials in hysterosalpingography: a prospective randomized clinical trial. *Radiology* 2000;214:53-7.
22. Crosignani PG, Rubin BL. Optimal use of infertility diagnostic tests and treatments. The ESHRE Capri Workshop Group. *Hum Reprod* 2000;15(3):723-32.
23. The Male Infertility Best Practice Policy Committee of the American Urological Association. Report on optimal evaluation of the infertile male. *Fertil Steril* 2006;86, Suppl 4:202-9.

El autor declara no tener conflictos de interés, en relación a este artículo.