

EL FACTOR TUBARIO EN LA ERA DE LA FERTILIZACIÓN IN VITRO

TUBAL FACTOR INFERTILITY IN THE ERA OF ASSISTED REPRODUCTION

DR. GONZALO DUQUE A. (1), DR. JAIME ALBORNOZ V. (1)

(1) UNIDAD DE MEDICINA REPRODUCTIVA. DEPARTAMENTO DE GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA. CLÍNICA LAS CONDES.
gduque@clc.cl
jalborno@clc.cl

RESUMEN

El desarrollo de las técnicas de fecundación asistida ha desplazado a la cirugía como procedimiento de elección en el tratamiento de la infertilidad tubaria secundaria a procesos inflamatorios pelvianos, ligadura tubaria y endometriosis. Sin embargo, la cirugía aún conserva un sitio reconocido, especialmente en casos de daño tubario leve o moderado o cuando existen limitaciones económicas y conflictos éticos o religiosos con las técnicas de fecundación asistida.

Palabras clave: Técnica de reproducción asistida, enfermedad tubaria, enfermedad inflamatoria pelviana.

SUMMARY

The development of Assisted Reproductive Technologies has displaced surgery as first-line treatment of tubal infertility secondary to pelvic inflammatory disease, tubal sterilization or endometriosis. However surgery might still have some place in minimal or moderate tubal damage and when financial, ethical or religious conflicts exist.

Keywords: Reproductive techniques, assisted, fallopian tube disease, pelvic inflammatory disease.

INTRODUCCIÓN

La trompa de Falopio, lejos de ser un conducto pasivo para el transporte de gametos y embriones, desempeña un rol fundamental en el proceso reproductivo. Participa en el transporte y capacitación espermática, en la captación y fecundación del ovocito y también en el transporte del embrión hacia el útero y su nutrición. Para poder cumplir con estas funciones es fundamental su integridad neuromuscular, ciliar y endocrina (1).

A través del mundo más de 70 millones de parejas sufren de infertilidad, siendo el daño tubario y la presencia de adherencias la principal causa

(2). Este daño tubario, habitualmente, es secundario a procesos infecciosos pelvianos (PIP), esterilización tubaria quirúrgica y endometriosis.

Hasta la aparición de la Fertilización in Vitro (1978), la cirugía reconstructiva de las trompas de Falopio fue la única alternativa de tratamiento en los casos de infertilidad de origen tuboperitoneal. Sin embargo, los mejores resultados, en términos de embarazo, obtenidos a través de las técnicas de reproducción asistida han desplazado a las técnicas microquirúrgicas como tratamiento de elección en los casos de infertilidad de origen tubario severo.

PROCESO INFLAMATORIO PELVIANO (PIP) Y FERTILIDAD

Los PIP son infecciones polimicrobianas que afectan al útero, trompas de Falopio y cavidad peritoneal. En general, se originan por una diseminación bacteriana ascendente desde el cuello uterino y en Estados Unidos afecta a más de 1.5 millones de mujeres al año, con un costo estimado de US\$ 1.06 billones (3).

Los PIP constituyen una de las principales causas de infertilidad. El 49% de las parejas africanas y entre un 11-15% del resto de las mujeres del mundo han tenido una enfermedad infecciosa tubaria. El gran incremento en la incidencia de PIP durante las últimas décadas ha provocado un aumento epidémico de la infertilidad tubaria y de una de sus consecuencias más importantes, el embarazo tubario.

Generalmente el agente etiológico no logra ser identificado, pero se reconoce que los microorganismos más frecuentemente asociados al PIP son *Chlamydia Trachomatis*, *Neisseria Gonorrhoeae* y la flora vaginal aeróbica y anaeróbica (4).

El proceso inflamatorio infeccioso, con frecuencia, puede dañar el epitelio tubario y generar adherencias intratubarias y peritoneales, que comprometan significativamente la función de la trompa. La magnitud del daño tubario depende de múltiples factores, dentro de los cuales se encuentran: la localización y extensión de la infección, el tipo de germen,

el número de episodios y el tiempo de latencia para iniciar el tratamiento antibiótico. Se sabe que después de un episodio de PIP entre el 6-60% de las mujeres afectadas quedarán infértiles y luego de 3 episodios más del 50%, quedarán afectadas (5). El número de episodios y la severidad de las infecciones, así como la edad al momento de presentarse la infección inicial, constituyen los factores de riesgo más determinantes.

La *Chlamydia Trachomatis* es transmitida sexualmente y es una causa frecuente de uretritis y cervicitis. Aproximadamente un 20% de las mujeres con infecciones del tracto genital por *Chlamydia* desarrollarán un PIP, un 4% desarrollarán dolor pélvico crónico, un 3% infertilidad y un 2% tendrá un pronóstico adverso de su futuro embarazo (6).

Existen numerosos test para evaluar el daño, permeabilidad y función tubaria, sin embargo, ninguno de ellos, por sí sólo, cumple con todas las características como para ser considerado el test ideal (Tabla 1).

Pronóstico Reproductivo:

La severidad y magnitud de daño tubario, junto al tipo y extensión de las adherencias, constituyen los factores más determinantes del pronóstico reproductivo posterior a un proceso inflamatorio pélvico. En la práctica clínica, habitualmente, se utilizan la histerosalpingografía y la histerosonografía de contraste como método de estudio de las pacientes infértiles con compromiso tubario, sin embargo, la laparoscopia continúa siendo el método más acucioso para predecir el pronóstico reproductivo (1).

La laparoscopia permite evaluar el compromiso tuboperitoneal y, simul-

táneamente, puede ser terapéutica. El objetivo de la cirugía es corregir el daño, restaurando la anatomía y permeabilidad tubaria, recuperando así la capacidad de captación ovular y transporte embrionario. Los factores más determinantes para lograr un embarazo intrauterino después de la cirugía, son el grado de daño de la mucosa tubaria y el compromiso de la porción fimbria de la trompa de Falopio (7).

Se han propuesto múltiples clasificaciones para categorizar el daño tuboperitoneal y su pronóstico reproductivo, sin embargo, ninguna es universalmente aceptada. Se reconoce que el pronóstico reproductivo es muy bajo (<10%) en mujeres con obstrucción tubárica bilateral y cercano al 70% en mujeres con trompas permeables, endosalpinx conservado y adherencias leves (7). Existen otras variables que influyen en el pronóstico reproductivo, tales como el grado de fibrosis tisular, tipo y extensión de adherencias y grado de daño ovárico. La clasificación de Hull y Rutherford (8) es una de las más utilizadas e incluye diferentes factores. Tiene buena correlación con el pronóstico reproductivo y distingue 3 categorías de daño tubario, otorgando aproximadamente un 70%, 50% y 10% de probabilidad de obtener un nacido vivo a los 3 años de seguimiento post cirugía, en relación al incremento de severidad (Tabla 2).

Numerosos estudios han evaluado el pronóstico reproductivo de pacientes con enfermedad tubárica operada. En pacientes con adherencias peritubarias sometidas a liberación de ellas, la tasa global de embarazo intrauterino alcanza aproximadamente un 41% y en aquellos casos que requieren plástia tubaria o salpingotomía la tasa global de embarazo alcanza a sólo un 18%, en un periodo de 18 meses de observación.

TABLA 1. TEST DE PERMEABILIDAD TUBARIA

| MÉTODO DE EVALUACIÓN | |
|---|-----------------------------------|
| - Cateterización tubaria transcervical | Smith (1849) |
| - Laparoscopia | Jacobaeus (1910) Palmer (1947) |
| - Histerosalpingografía | Carey (1914) |
| - Test Rubin : perfusión tubaria | Rubin (1920) Rubin (1952) |
| • Oxígeno | |
| • Dióxido carbono | |
| - Inyección de colorante con culdocentesis | Decker (1952) |
| - Inyección Fenolsulfontaleína con detección en orina | Speck (1970) |
| - Inyección Xenon con screening de gamma cámara | Pertynski (1977) |
| - Salpingografía selectiva y cateterización tubaria | Corfman y Taylor (1966) |
| - Salpingoscopia | Brosen (1987) |
| - Faloposcopia | Kerin (1990) |
| - Histerosonografía con contraste | Reichert (1993) |
| - Fertiloscopia | Weirelot (1999) |

TABLA 2. CLASIFICACIÓN HULL Y RUTHERFORD (RUTHERFORD Y JENKINS,2002)

| Clase/Nombre/Descripción |
|--|
| 1 Menor/ Grado I <ul style="list-style-type: none"> • Ausencia fibrosis tubaria aun con trompa ocluida (proximalmente) • Ausencia distensión tubaria aun con trompa ocluida (distalmente) • Mucosa de apariencia favorable. • Adherencias (peritubáricas-ováricas) frágiles |
| 2 Intermedia o Moderada/ grado II <ul style="list-style-type: none"> • Daño tubario severo unilateral (ver abajo) • Con o sin enfermedad menor contralateral • Adherencia de trompas y/o ovarios densas "limitadas" |
| 3 Severa/Grado III <ul style="list-style-type: none"> • Daño tubario bilateral • Fibrosis tubaria extensa • Mucosa de apariencia anormal • Obstrucción distal y proximal (bipolar) • Adherencia densa extensas |

En este grupo existe adicionalmente una alta incidencia de embarazo tubario, la que puede llegar al 35%, tanto en pacientes sometidas a liberación de adherencias, como en aquellas sometidas a plastia o salpingotomía. Cuando el daño tubario es severo la probabilidad de tener un embarazo tubario alcanza un 67% (7, 9) (Tabla 3).

El desarrollo y mejoría de las técnicas de reproducción asistida la han transformado en el procedimiento de elección en casos de infertilidad de origen tubario. En este grupo de pacientes la tasa de embarazo con un ciclo de reproducción asistida (FA) es cercana al 45% y se aproxima al 75% después de 3 ciclos. Sin embargo, estos resultados favorables se ven parcialmente opacados por la alta tasa de embarazo múltiple asociado (25%) y los altos costos del procedimiento. La implementación de programas con criopreservación embrionaria y transferencia de un embrión único ha logrado superar la elevada tasa de multigestación (10). Las ventajas y desventajas de ambos procedimientos se describen en la Tabla 4.

A pesar de los grandes avances y reconocidas ventajas de las técnicas de reproducción asistida en el manejo de la infertilidad de origen tubo-peritoneal, los tratamientos quirúrgicos aún siguen siendo ampliamente realizados. Esta tendencia se observa particularmente en países con menores recursos económicos, donde los tratamientos de reproducción asistida no se encuentran cubiertos por los sistemas de salud públicos o privados. Así mismo, para aquellas parejas con cuestionamientos éticos o religiosos a las técnicas de fecundación asistida, los tratamientos quirúrgicos constituyen la única alternativa.

HIDROSALPINX Y REPRODUCCIÓN ASISTIDA

El hidrosalpinx es una dilatación crónica de la trompa de Falopio, que generalmente se desarrolla después de una obstrucción de la porción fimbria, habitualmente secundaria a infecciones pélvicas recurrentes.

Múltiples estudios han confirmado una reducción cercana al 50% del pronóstico reproductivo en las técnicas de fecundación asistida en pacientes con hidrosalpinx (11, 12). Existen varias teorías que podrían explicar esta menor tasa de embarazo. La primera y más significativa, es secundaria a un efecto mecánico del fluido tubario, que podría arrastrar

TABLA 3. PRONÓSTICO CIRUGÍA TUBARIA

| Proc. Quirúrgico | EIU(%) | N Vivo (%) | EE (%) | Tpo seg. |
|---------------------|--------|------------|--------|----------|
| Lisis de adherencia | 41 | 40 | 23 | > 18 m |
| Leve | 75 | - | 25 | > 18 m |
| Mod | 33 | - | 20 | > 18m |
| Severa | 33 | - | 67 | > 18 m |
| Salpingotomía | 18 | 32 | 9 | > 18 m |
| Fimbrioplastia | 69 | 57 | 7 | > 18 m |
| Reanastomosis | 67 | 50 | 6 | > 18 m |

TABLA 4.

DESVENTAJAS DE LA TERAPIA QUIRÚRGICA

- Retraso en tiempo para lograr embarazo
- Incremento del riesgo de embarazo tubario
- Riesgo potencial de formación de nuevas adherencias
- Riesgos asociados a anestesia general
- Riesgo de infección, sangrado o injuria de órganos internos.

DESVENTAJAS LA FECUNDACIÓN ASISTIDA

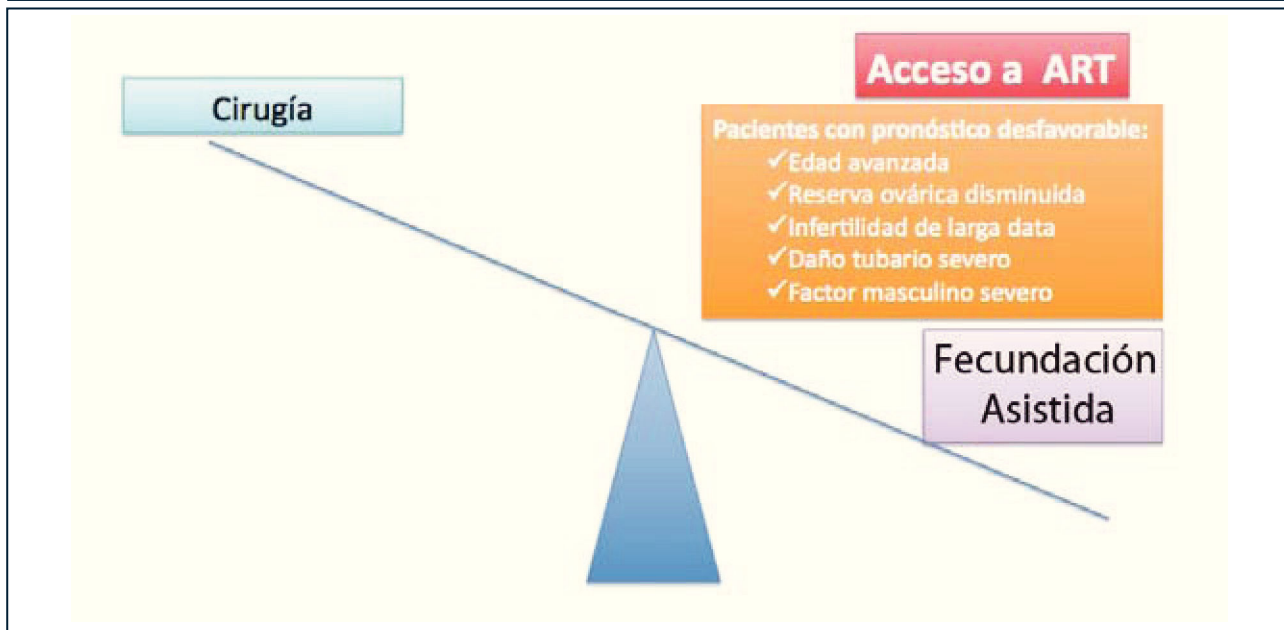
- Costos
- Riesgo Hiperestimulación
- Riesgo Embarazo múltiple
- Repetitividad del procedimiento frente a deseo de futuros embarazos
- Falta accesibilidad
- Cuestionamiento religioso

a los embriones depositados en el útero. El segundo mecanismo, sería un efecto tóxico del fluido tubario sobre gametos y embriones. De hecho, se ha reportado la presencia de mediadores inflamatorios y citocinas en el fluido tubario, que podrían ejercer un efecto citotóxico sobre gametos o embriones. El tercer efecto podría explicarse por un resultado adverso a nivel implantacional. Lam y cols. han reportado una disminución de los marcadores de implantación, tales como Beta integrinas y Gen HOXA y un incremento en las concentraciones de citoquinas, tales como el factor inhibidor de la leucemia, la trombouteronectina (TUN) e interleuquina 1 (IL-1). Recientemente, se ha descrito una disminución en el flujo sanguíneo endometrial y subendometrial en pacientes con hidrosalpinx, que podría explicar la menor tasa de implantación (9). El factor de crecimiento endotelial vascular también puede jugar un rol importante, posiblemente promoviendo una mayor transudación por permeabilidad vascular y epitelial (14).

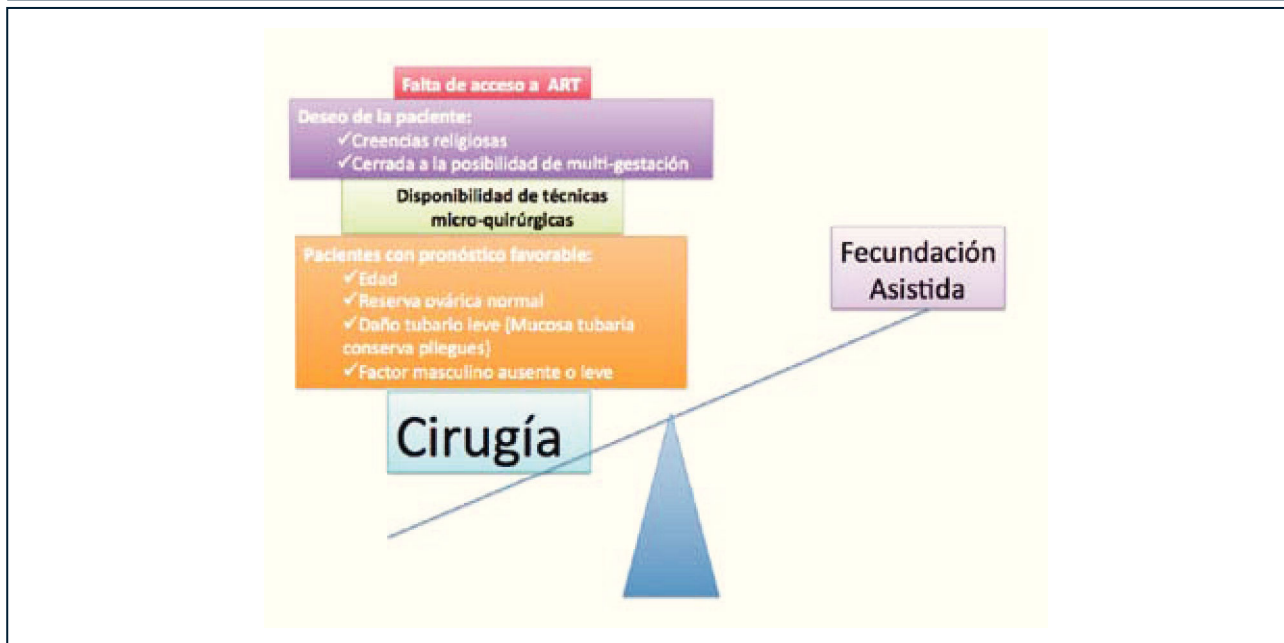
Toda esta evidencia justifica la necesidad de tratar los hidrosalpinxs previo a un tratamiento de RA, especialmente aquellos que son ecográficamente visibles (15). Dentro de las alternativas se encuentran la extirpación de la trompa dañada (salpingectomía), la oclusión proximal de la trompa, la aspiración transvaginal del fluido tubario guiado por ultrasonografía y la antibioticoterapia (13).

Se ha reportado que en casos de hidrosalpinx bilateral y/o visible en la ecografía la salpingectomía previa a un ciclo de Fertilización in Vitro y transferencia embrionaria (FIV-ET) se asocia a un aumento significativo en las tasas de embarazo (OR 1.8; IC 95% 1.1-2.9) y de nacidos vivos (OR 2.1; IC 95% 1.2-3.7), en comparación a pacientes no operadas (Figura A) (16). Un efecto adverso, aun debatido en estos casos de salpingectomía, es un eventual deterioro de la función ovárica, asociado a un potencial daño neurovascular ovárico producido durante la cirugía (17).

CONDICIONES QUE PRIVILEGIAN A LAS TÉCNICAS DE REPRODUCCIÓN ASISTIDA SOBRE LA CIRUGÍA



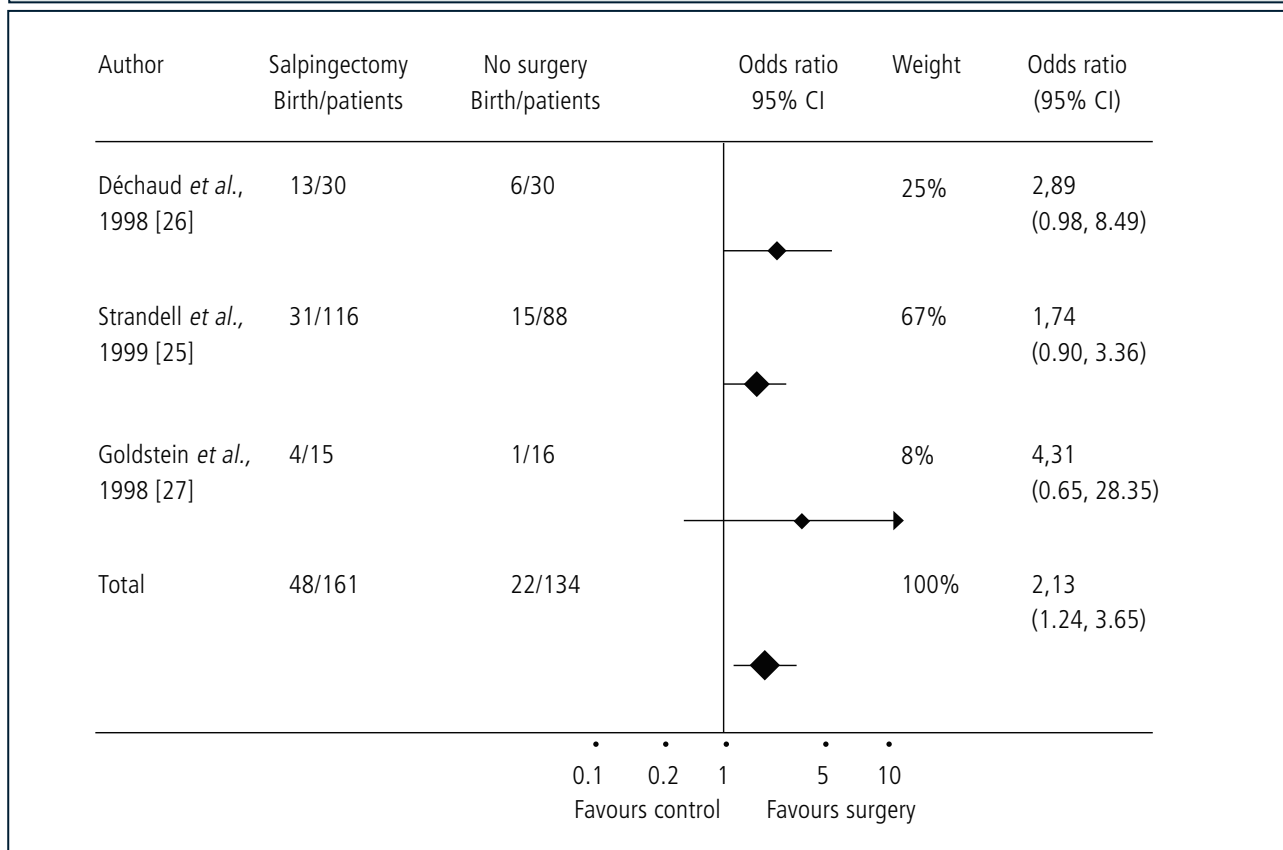
CONDICIONES QUE PRIVILEGIAN A LA CIRUGÍA SOBRE LAS TÉCNICAS DE REPRODUCCIÓN ASISTIDA



En aquellos casos con extensas adherencias densas, con la intención de interrumpir el paso del fluido tubario inflamatorio a la cavidad uterina, se ha sugerido la oclusión tubaria como alternativa a la salpingectomía. Sin embargo, la permanencia de la trompa afectada conserva un ambiente inflamatorio adverso y podría interferir en el procedimiento de estimulación y aspiración folicular (13). Un reciente estudio randomizado de 115 pacientes con hidrosalpinx, sometidas a FIV-ET, en quienes

se hizo oclusión tubaria, salpingectomía o conducta expectante previo al procedimiento de RA, demostró una mejoría significativa en las tasas de embarazo (34 y 46%) en el grupo de pacientes sometidas a oclusión y salpingectomía, comparado con aquellas pacientes en que no hubo intervención (6.6%) ($p < 0.05$). Al evaluar cuál de las dos técnicas quirúrgicas es superior en tasas de embarazo, la información disponible hasta el momento resulta insuficiente.

FIGURA A. META-ANÁLISIS DE REVISIÓN SISTÉMICA DE ESTUDIOS RANDOMIZADOS Y CONTROLADOS QUE EXAMINAN EL EFECTO SOBRE LAS TASAS DE NACIMIENTO EN PACIENTES CON HIDROSALPINX SOMETIDAS A SALPINGECTOMIA PREVIO A UN TRATAMIENTO DE FECUNDACIÓN ASISTIDA



Johnson NP, Mak W, Softer MC. Surgical treatment for Tubal disease in women due to undergo in Vitro fertilisation. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004.

ESTERILIZACIÓN TUBARIA Y FERTILIDAD

La esterilización quirúrgica tubaria es un método frecuente de anticoncepción. En Estados Unidos se realizan cada año más de 700.000 esterilizaciones tubarias, de las cuales, aproximadamente, la mitad son realizadas durante el periodo del postparto. Once millones de mujeres entre 15-44 años en Estados Unidos han elegido este procedimiento como método de anticoncepción y más de 190 millones a través del mundo (19). Las causas más frecuentes para solicitar la reversión del proceso son la pérdida de un hijo (50.8%), un nuevo matrimonio (27.3%) o el deseo de un nuevo hijo (21.5%) (20).

Hasta mediados de los años 80, la única opción para restaurar la fertilidad en mujeres con esterilización quirúrgica era a través de cirugía de reanastomosis tubaria. Con la introducción de las técnicas microquirúrgicas, a principio de los años 70 (Gomel, 1977), el pronóstico reproductivo mejoró significativamente, alcanzando tasas de embarazo cercanas al 60% luego de 12 meses de seguimiento. Sin embargo, la mejoría significativa de los resultados obtenidos con técnicas de RA ha derivado en una disminución paulatina de esta cirugía.

La reanastomosis quirúrgica restaura la función tubaria y requiere para lograr embarazo ciclos ovulatorios, reserva ovárica normal, ausencia de patología endometrial, cavidad uterina normal y análisis de semen normal. En cambio la RA reemplaza la función tubaria y es capaz de sobrellevar otros factores de infertilidad, como son el factor masculino y las disfunciones ovulatorias.

Antes de decidir el tratamiento a realizar, es aconsejable obtener información sobre el tipo de esterilización realizada y de las variables que influyen en el pronóstico reproductivo de la pareja. El estudio inicial en debe incluir un análisis seminal, estudio de ovulación, con evaluación de reserva ovárica, y una histerosalpingografía (HSG) o histerosonografía con contraste. Este procedimiento radiológico puede entregar valiosa información del estado de la cavidad uterina y la arquitectura luminal proximal de las trompas de Falopio.

El estudio completo y la adecuada evaluación, así como también el deseo y creencias de la pareja, junto a los costos involucrados, son fundamentales para decidir el mejor tratamiento.

Pronóstico Reproductivo:

En pacientes con obstrucción tubaria, debida a esterilización quirúrgica, el pronóstico reproductivo posterior a una recanalización es bastante alentador y depende fundamentalmente de la extensión del daño tubario, de la porción tubaria afectada y de la técnica quirúrgica utilizada (19). La tasa global de embarazo intrauterino reportado con cirugía microquirúrgica varía entre 44 y 55%, al cabo de 5 años de seguimiento, y las tasas de embarazo tubario varían entre 2 y 5% (20). En aquellos casos en que la longitud de la trompa excede los 5,5 cm, la tasa de

embarazo alcanza un 67%, mientras que en aquellos casos en que la longitud de la trompa es inferior a 5,5 cm, la tasa de embarazo sólo alcanza un 23% (21).

Cuando las trompas de Falopio presentan un daño extenso, se encuentran muy acortadas, tienen comprometido el segmento distal y/o existe otro factor importante de infertilidad, como factor masculino o reserva ovárica disminuida, la RA constituye la única opción de tratamiento.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Papaioannou S., Afnan M., Jafettas J. Symposium: Tubal disease and fertility outcome. Tubal assessment tests: still have not found what are we looking for. *RBM Online* 15(4):376-82, 2007.
- Ombelet W, Cooke I., Dyer S., Serour G., Devroey P. Infertility and the provision of infertility medical services in developing countries. *Human Reprod Update* 14(6): 605-21, 2008
- Rein DB, Kassler WJ, Irwin KL, Rabiee L. Direct medical cost of pelvic inflammatory disease and its sequelae: decreasing, but still substantial. *Obstet Gynecol* 95: 397-402, 2000
- Sciarra J. Infertility: a global perspective. The role of pelvic infection. *ORGYN* (3):12-5, 1994
- Crossman S. The Challenge of pelvic inflammatory disease. *Am. Fam. Physician* 73(5):859-64, 2006.
- Paavonen J. Eggert-Kruse W. Chlamydia trachomatis: impact on human reproduction. 5(5):433-47, 1999.
- Akande V. Symposium: Tubal disease and fertility outcome. Tubal disease: towards a classification. *RBM* 15(4):369-375, 2007.
- Rutherford AJ, Jenkins JM. Hull and Rutherford classification for infertility. *Human Fertility* 5(S):15-20, 2002
- Feinberg et al. Infertility surgery is dead: Only the obituary remains? *Fertil Steril*; 89 (10):232-36, 2008.
- Martikainen H, Tiitinen A, Tomas C., et al. One versus two embryo transfer alter IVF and ICSI: a randomized study. *Human Reprod* 16(9):1900-1903, 2001.
- Andersen AN, Yue Z, Meng FJ et al. Low implantation rate after in vitro fertilization in patients with hydrosalpinges diagnosed by ultrasonography. *Human Reproduction* 9:1935-1938, 1994.
- Strandel A., Waldenstrom U, Nilson L., Hamberger L. Hydrosalpinx reduces in-vitro fertilization/embryo transfer pregnancy rates. *Human Reproduction* 9:861-863, 1994.
- Ozmen B. Hydrosalpinx and IVF: assessment of treatments implemented prior to IVF. *RBM Online* 14(2):235-241, 2007.
- Lam PM, Britton Jones C, Cheung CX et al. Increased mRNA expression of vascular endothelial growth factor and its receptor (FLT-1) in the hydrosalpinx. *Human Reprod* 18:2264-2269, 2003.
- Strandel A, Lindhard A, Waldenstrom U, et al Hydrosalpinges and IVF outcome: a prospective randomized multicentre trial in Scandinavia on salpingectomy prior to IVF. *Human Reprod* 14:2762-2769, 1999.
- Johnson NP, Mak W, Softer MC. Surgical treatment for Tubal disease in women due to undergo in Vitro fertilisation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004.
- Gelbaya T, Nardo L, Fitzgerald C. et al. Ovarian response to gonadotropins after laparoscopic salpingectomy or the division of fallopian tubes for hydrosalpinges. *Fertil Steril* 85:1464-8, 2006.
- Kontoradvis A, Makrakis E, Pantos K, et al. Proximal Tubal occlusion and salpingectomy results in similar improvement in in vitro fertilization outcome in patients with hydrosalpinx. *Fertil Steril* 86:1642-1649, 2006.
- Gomel V. Reversal of Tubal sterilization versus IVF in the era of assisted reproductive technology: a clinical dilemma. *RBM Online* 15(4):403-407, 2007.
- Kim SH, Shin CI, Kim JG, Moore SY, Lee JY, Chang YS. Microsurgical reversal of tubal sterilization: a report on 1118 cases. *Fertil Steril* 68:865-70, 1997.
- Dahl C, Kruger Kjaer S, Bagger P, Stakemann G. Microsurgical reversal of female sterilization. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 67(3): 223-4, 1988.
- Eskenazi B., Warner M. Epidemiologic issues in the study of endometriosis. *Understanding and Managing Endometriosis.: Advances in Research and practice*. Chapter 6 ; 35-40, 1999.
- Mulayim N, Arici A. The relevance of the peritoneal fluid in endometriosis associated infertility. *Human Reprod* 14(Suppl 2):67-76, 1999.
- Lessey BA. Medical management of endometriosis and infertility. *Fertil Steril* 73:1089-1096, 2000.
- Marcoux S, Maheux R, Bérubé. Laparoscopic surgery in infertile women with minimal or mild endometriosis. *Canadian Collaborative Group on Endometriosis*. *N Engl J Med* 24;337(4):217-22, 1997.
- Jones K. and Sutton G. Laparoscopic Management of ovarian endometrioma: a critical review of current practice. *Curr Opin Obstet Gynecol* 12:309-15, 2000.
- García Velasco JA, Mahutte N, Corona J. y col. Removal of endometriomas before in Vitro fertilization does not improved fertility outcomes: a matched, control-case study. *Fertil Steril* 81(5);1194-1197, 2004.
- Chapron C, Fritel X., Dubuisson JB. Fertility after laparoscopic management of deep endometriosis infiltrating the uterosacral ligaments. *Human Reprod* 14(4);329-32, 1999.

Los autores declaran no tener conflictos de interés, en relación a este artículo.