



SIMPOSIO: INFERTILIDAD, TEMAS DE ACTUALIDAD SYMPOSIUM: INFERTILITY, CURRENT TOPICS

¿HA CAMBIADO LA FORMA DE DIAGNOSTICAR LA PAREJA INFÉRTEL?

Resumen

Se debate la posible utilidad, o no, de métodos convencionales de evaluación en la pareja infértil, así como la aplicación de marcadores de recientes marcadores de reserva ovárica. Los nuevos enfoques van dirigidos a la evaluación de tres parámetros fundamentales: la ovulación, el estado de las trompas y la capacidad fértil del semen. La determinación de progesterona en día 21 de ciclo, la histerosalpingografía y el seminograma, siguen vigentes como herramienta inicial. Sin embargo, tales parámetros fundamentales deben ser ampliados con el estudio de la reserva ovárica y valorar la integridad uterina. En este sentido, la determinación de la hormona antimülleriana (HAM) o el recuento de folículos antrales (RFA) mediante ecografía transvaginal son hoy avances imprescindibles.

Palabras clave: Infertilidad; diagnóstico; hormona antimülleriana; recuento de folículos antrales.

JUAN CASTILLO ^{1,2,A}, MIGUEL DOLZ ^{1,2,A},
FERNANDO BONILLA-MUSOLES ^{2B}

¹ Clínica FIV VALENCIA, Valencia, España

² Departamento de Obstetricia y Ginecología, Hospital Clínico Universitario de Valencia, España

^a MD, PhD

^b Prof. Jefe de Departamento

Correspondencia:

Dr. Juan Castillo
Calle Santa Rosa 12. 46021. Valencia.
España
jccastillo@fiv-valencia.es

Rev peru ginecol obstet. 2012; 58: 87-93

Has there been a change in the way of diagnosing the infertile couple?

ABSTRACT

This article debates about the practical use of conventional methods for the evaluation of the infertile couple, and also explores the clinical impact of recently described ovarian reserve markers. Infertile couple work up is based on the evaluation of three main parameters: ovulation, Fallopian tubes patency and sperm quality. Progesterone level on the 21st day of menses, hysterosalpingography, and spermogram are the best initial tools for infertility evaluation. But also, the ovarian reserve and uterine integrity must be evaluated; for such aim, antral follicle count or determination of antimüllerian hormone together with transvaginal ultrasound supposes a great step forward to the correct evaluation of the infertile couple.

Key words: Infertility, diagnosis, antimüllerian hormone, antral follicle count.

INTRODUCCIÓN

El acceso en las últimas décadas de la mujer al mundo laboral, la situación socio-económica y el desarrollo de nuevas técnicas de reproducción asistida (TRA) hacen que muchas parejas acudan a tratamiento por infertilidad a edades cada vez más avanzadas. En la mayoría de casos es el ginecólogo general quien valora por primera vez a la pareja y realiza los estudios para establecer un diagnóstico.

Son muchas las pruebas y análisis a realizar, algunas invasivas, muchas poco o nada útiles y que, además, conllevan pérdida de tiempo, dinero y apenas tienen aplicabilidad.

Pretendemos, a la luz de los conocimientos actuales, estimular el debate de la utilidad de los métodos convencionales, la aplicación de tecnologías modernas y el empleo de nuevos mar-



cadore, haciendo énfasis en el enfoque práctico hacia el ginecólogo.

MÉTODO

Revisamos la literatura existente y más interesante relacionada con este enfoque y la contrastamos con la experiencia de las Unidades de Reproducción del Hospital Clínico Universitario de Valencia, en España.

EVALUACIÓN INICIAL DE LA PAREJA INFÉRTIL

Historial clínico

Sigue siendo fundamental y deberá hacerse hincapié en: la edad, ciclo menstrual, antecedentes personales y quirúrgicos, actividad laboral, tóxicos, hábitos sexuales, tratamientos y estudios previos.

Exámenes auxiliares

A principios de los 90, instituciones de relevancia mundial^(1,2) determinaron que las pruebas fundamentales en la primera evaluación eran:

- Estudio de la ovulación,
- Valoración uterina y tubárica,
- Análisis del semen,
- Prueba poscoital y
- Laparoscopia.

Estas fueron la base durante muchos años. Posteriormente, la Sociedad Europea de Reproducción Humana y Embriología (ESHRE)⁽³⁾ cuestionó el empleo de la prueba poscoital y la laparoscopia, por considerarlos poco prácticos, debido a su variabilidad y elevado coste.

Prueba poscoital. Su objetivo era valorar el factor cervical. Sin embargo, comités de relevancia mundial⁽⁴⁻⁶⁾ no recomiendan su uso en la práctica clínica, debido a: a) su considerable variabilidad, b) bajo poder predictivo, c) el hecho de que incluso ante pruebas positivas/negativas se recurría a TRA.

Laparoscopia. Lleva aparejado un acto quirúrgico y su correspondiente gasto económico. En muchas ocasiones no es imprescindible, especialmente cuando se tiene que recurrir a TRA (FIV/ICSI).

Consideramos, con otros⁽³⁾, que, “por su carácter invasivo, debe ser relegada a procedimiento diagnóstico posterior o en combinación con la laparoscopia quirúrgica cuando sea necesario debido a una patología identificada...”.

Múltiples publicaciones posteriores así lo avalan⁽⁷⁻¹⁰⁾. Debe emplearse la laparoscopia/histeroscopia cuando estudios previos no invasivos (fundamentalmente ecografía transvaginal) y/o la historia clínica, sugieran la existencia de patología de fondo.

Consideramos, pues, que de inicio la prueba poscoital carece de valor y la laparoscopia no debe planearse sin indicación evidente.

Estudio de la ovulación. Se nos habla que un valor de P4 >10 ng/mL en fase lútea media⁽¹¹⁾ es signo de ovulación y se ha propuesto⁽³⁾ como el medio auxiliar más práctico para conocer el estado ovulatorio, pero no es el único.

De forma natural, una mujer con ciclos regulares, 28 ± 7 días, en principio es una mujer normo-ovulatoria⁽¹²⁾.

La ecografía vaginal, controlando el crecimiento folicular durante el ciclo, es una herramienta directa que predice la ovulación y la confirma visualizando el cuerpo lúteo (figura 1).

En las pacientes con oligomenorrea debe descartarse el síndrome de ovarios poliquísticos, siguiendo los criterios internacionalmente aceptados⁽¹³⁾.

Una alteración poco susceptible de ser valorada clínica/ecográficamente es la disovulación ocasionada por la hiperprolactinemia. Por ello, la determinación de esta hormona es considerada necesaria. De estar elevada, habrá que descartar patología (adenomas) y/o su asociación con patología de la tiroides.

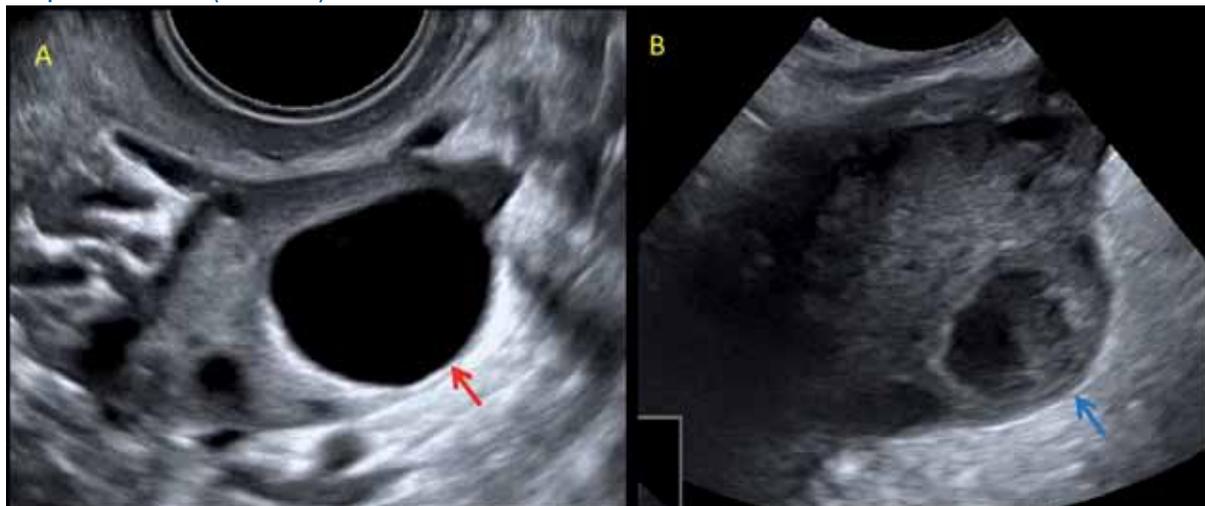
En caso de amenorrea, será necesario el estudio hormonal de FSH-LH-estradiol, para valorar disfunciones hipotálamo-hipofisarias; sin embargo, la incidencia de estos casos es rara y clínicamente evidente.

Estudio de la reserva ovárica

Nos referimos al cálculo del número y calidad de los folículos existentes; hoy es fundamental por ser un factor pronóstico capital en el resultado reproductivo.



Figura 1. Ultrasonido transvaginal en: A) día 14 de ciclo, nótese folículo periovulatorio (flecha roja), y B) día 21 de ciclo, nótese el cuerpo lúteo formado (flecha azul).



Clínicamente, la edad es un parámetro, aunque poco específico, importante. Conocemos que desde el nacimiento sigue el declive hasta los 37 años, momento crítico en que el declive es bi-exponencial ⁽¹⁴⁾.

Hoy día ⁽¹⁵⁾ se considera que las pruebas de mayor utilidad para su valoración son:

- el recuento de folículos antrales
- la determinación de la hormona antimülleriana.

El recuento de folículos antrales (RFA)

Con la aparición del antro folicular, este es visible ecográficamente vía vaginal. El RFA, está correlacionado con el pool de folículos restante. Para su correcta valoración, debe seguirse las pautas ya descritas e internacionalmente aceptadas ^(12,16).

En base al recuento, las pacientes serán catalogadas como con reserva baja (< 7), normal ⁽⁷⁻¹⁴⁾ o alta (> 14) (figura 2). Este dato será fundamental para el enfoque terapéutico correcto.

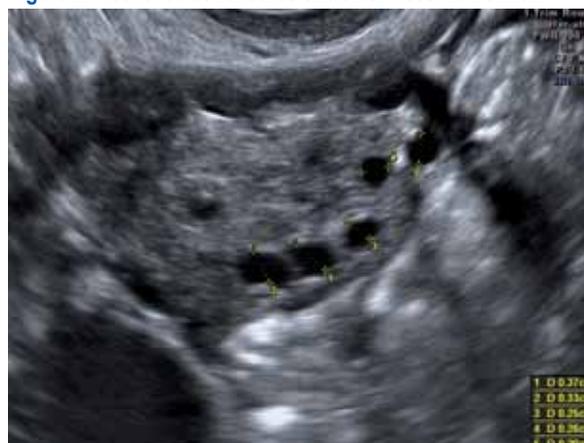
La hormona antimülleriana (HAM)

Pertenece a la inmensa familia de los factores de crecimiento y es producida por las células de la granulosa de folículos pre antrales y antrales pequeños. Se la considera el ‘marcador de moda de reserva ovárica, porque cuanto más alto es su valor mayor es el número de folículos antrales existente.

En la mujer, es producida exclusivamente en el ovario (por tanto, es un marcador directo de su reserva). Hoy está perfectamente avalada su correlación con reserva ovárica y respuesta a los ciclos de estimulación ^(12,17-20). Tiene, además otras innegables ventajas clínicas:

- No presenta cambios cíclicos, puede ser determinada en cualquier momento del ciclo menstrual, a diferencia del resto de hormonas.
- No se altera por el uso de anticonceptivos orales ni con el número de gestaciones.
- Es muy superior como marcador al resto de los empleados (FSH-LH-estradiol), de forma que estos ya no deben ser determinados; es un gasto económico no justificable.
- Elimina el sesgo inter e intra observador.
- De fácil aceptación por la paciente.

Figura 2. Recuento de folículos antrales. Reserva normal.





Recomendamos al ginecólogo general el empleo de valores de referencia, como ≤ 5 pmol/L para baja respuesta⁽¹⁹⁾ o normogramas recientemente descritos⁽²¹⁾. Estos normogramas permiten conocer la capacidad del ovario en cuanto a su potencial de respuesta por edades. De hallarse una HAM inferior al percentil 25 para su edad, es recomendable derivarla a un centro de manejo especializado.

Evaluación de la permeabilidad tubárica e integridad uterina

Ecografía vaginal

Hoy debe ser la herramienta de primera elección por su accesibilidad y ser imprescindible, ya que es tolerable, eficaz y no invasiva; entre sus ventajas destacamos:

1. Es una histerometría (puede realizarse todas las mediciones precisadas), lo que permite establecer dimensiones (hipoplasias, defectos, tumores, entre otros), conocer la posición y prever el grado de dificultad que podrá presentarse en caso de inseminaciones o transferencia embrionaria (figura 3).
2. En periodo peri-ovulatorio hasta fase lútea media, permite conocer el grosor y morfología endometrial (figura 3), valiosos criterios de receptividad y éxitos reproductivos en ciclos TRA⁽²²⁾.
3. Permitirá conocer patologías uterinas y tubáricas, como miomas, pólipos, malformaciones müllerianas, endometriomas, hidrosálpinx y otros.

Figura 3. Ultrasonografía transvaginal. Permite evaluar dimensiones uterinas (histerometría ecográfica), el grosor endometrial y valorar canal endocervical, para establecer grado de dificultad al paso del catéter de cara a una inseminación o transferencia embrionaria.



Histerosalpingografía

Se la considera de segunda elección, debido a ser una técnica invasiva. Debe tenerse presente que, ni con ecografía, ha sido superada en el estudio del factor tubárico, enormemente importante en países donde es muy frecuente. Tras una reserva ovárica y seminograma normales será imprescindible.

En caso de factor masculino severo o de reserva disminuida (y/o paciente > 38 años) candidata a FIV, su realización no se precisará. Este mismo principio se aplica a la histerosonografía.

Evaluación de la capacidad fértil del semen

Debe emplearse el seminograma, según criterios internacionales⁽²³⁾. Queremos recalcar que aún hoy son realizados en laboratorios criterios ya obsoletos.

Básicamente estos son:

- a) Recuento: 15 mill/mm
- b) Movilidad (a+b): 40%
- c) Formas normales: 4%

Caso de ser patológicos, deberán ser confirmados con una segunda muestra; de persistir la patología, se derivará a un centro de RA.

Corolario.

A pesar de tan sucinta exposición, no deben olvidarse importantes avances ultrasonográficos recientemente aparecidos. Es conocido que el éxito reproductivo está en manos de la calidad ovocitaria y la receptividad endometrial. Debemos pues prestar especial atención a la edad, reserva ovárica, seguimiento ovulatorio y grosor y morfología del endometrio, para lo que disponemos de modos ecográficos de vanguardia (figura 4). Como dice una canción española “las ciencias avanzan que es una barbaridad”.

Concluimos: en el diagnóstico se evaluará obligadamente (figura 5):

- a) La ovulación, la normalidad del ciclo menstrual, determinando P4 en día 21, prolactina y solo en casos de amenorrea FSH-LH y E2.
- b) La reserva ovárica, con la edad, recuento de folículos antrales y, caso de sospecha de baja reserva, la HAM.



Figura 4. Ultrasonografía 3D. Arriba: Seguimiento ovulatorio en modo AVC e INVERSO (izquierda a derecha). Abajo: Valoración de la receptividad endometrial, VOCAL y angiografía digital Doppler (izquierda a derecha).

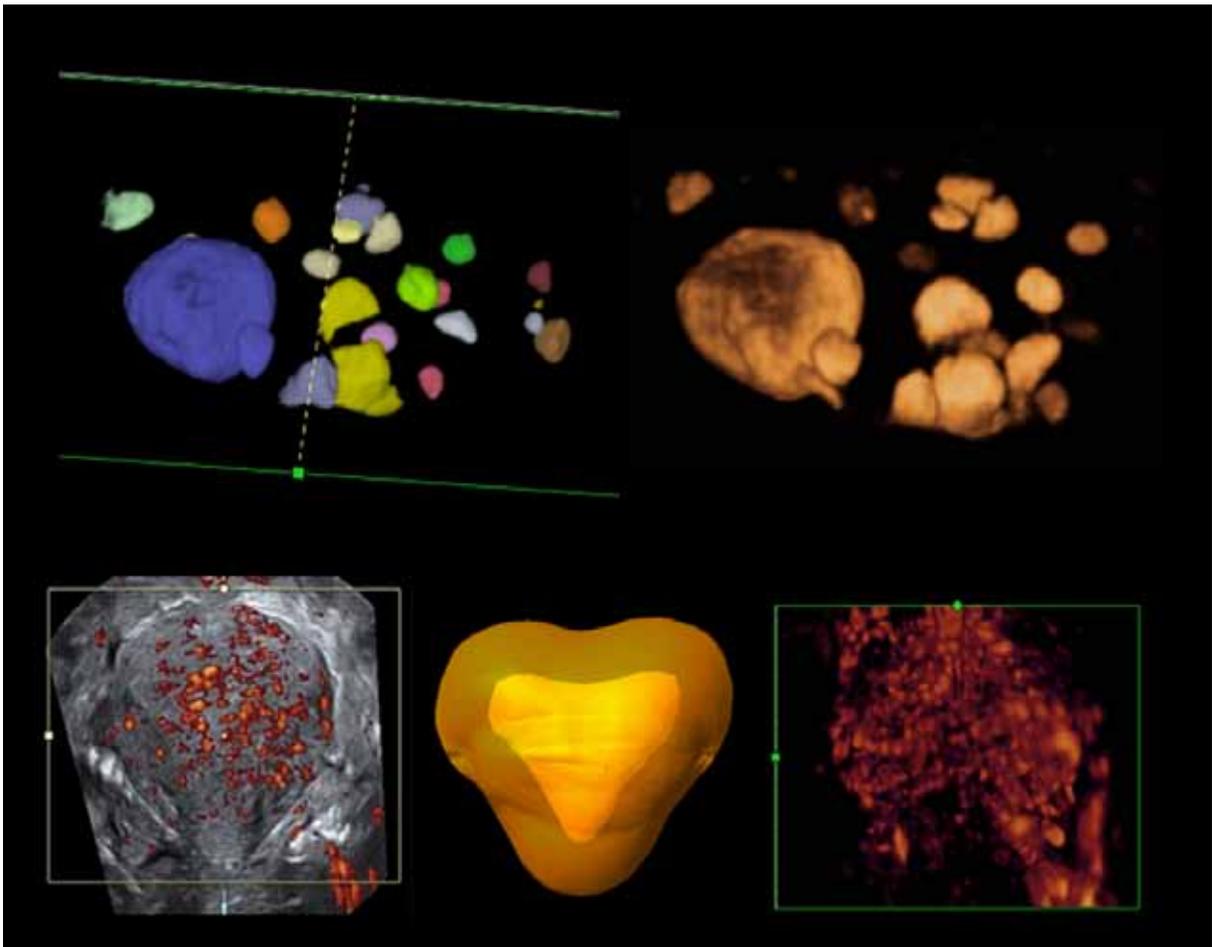
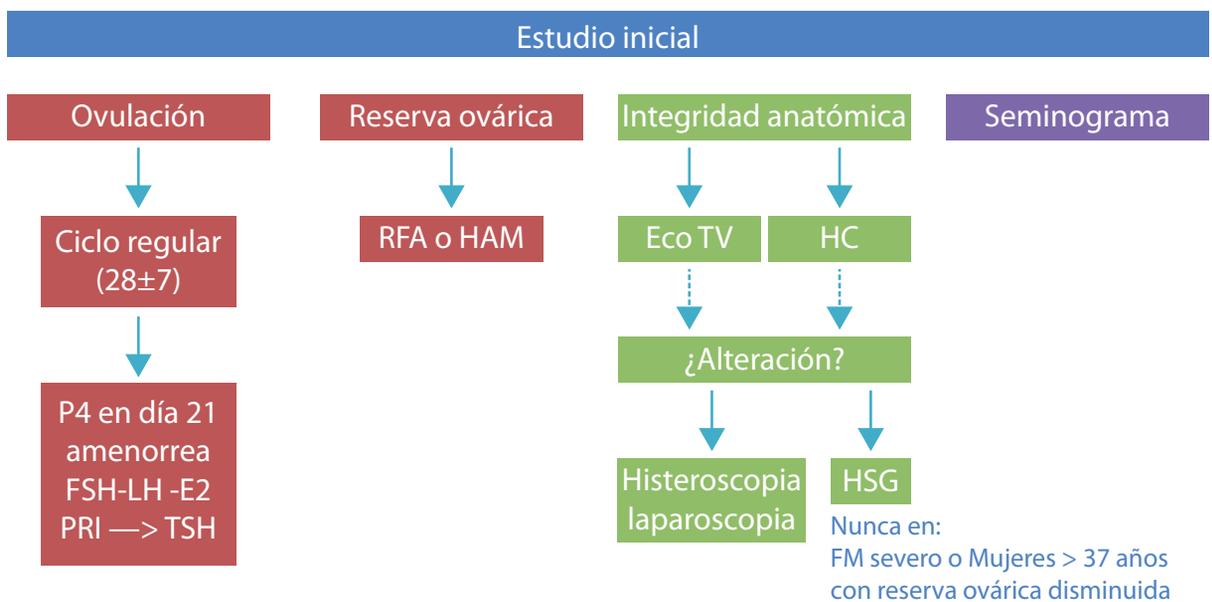


Figura 5. Esquema propuesto para el diagnóstico de la pareja infértil.





- c) La integridad de trompas y útero. Inicialmente con la ecografía vaginal. Ante el hallazgo de alteraciones y/o sospecha de patología subyacente, recurriremos a la HSG, laparoscopia y/o histeroscopia; finalmente
- d) El seminograma, imprescindible, evaluará la capacidad fecundante de los espermatozoides.

La aparición de marcadores de reserva ovárica fiables y de fácil aplicación en la práctica clínica, como el recuento de folículos antrales y la hormona antimülleriana, sumados a la información brindada por la ecografía transvaginal, suponen avances fundamentales.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. American Fertility Society. Investigation of the infertile couple. Birmingham, AL, USA: American Fertility Society. 1992.
2. Rowe PJ, Comhaire F.H, Hargreave TB, et al. (1993) WHO Manual for the Standardized Investigation of the Infertile Couple, Cambridge, UK: Cambridge University Press.
3. Crosignani PG, Rubin BL. Optimal use of infertility diagnostic tests and treatments. The ESHRE Capri Workshop Group. Hum Reprod. 2000;15:723-32.
4. Fertility: assessment and treatment for people with fertility problems. National Institute for Clinical Excellence, 2004.
5. Male Infertility Best Practice Policy Committee of the American Urological Association; Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Report on optimal evaluation of the infertile male. Fertil Steril. 2004;82:S123-30.
6. Male Infertility Best Practice Policy Committee of the American Urological Association; Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Report on optimal evaluation of the infertile male. Fertil Steril. 2006;86:S202-9.
7. Strandell A. Surgery in contemporary infertility. Curr Womens Health Rep. 2003;3(5):367-74.
8. Tanahatoo SJ, Hompes PG, Lambalk CB. Investigation of the infertile couple: should diagnostic laparoscopy be performed in the infertility work up programme in patients undergoing intrauterine insemination? Hum Reprod. 2003;18:8-11.
9. Erel CT, Senturk LM. Is laparoscopy necessary before assisted reproductive technology? Curr Opin Obstet Gynecol. 2005;17:243-8.
10. Bosteels J, Van Herendael B, Weyers S, D'Hooghe T. The position of diagnostic laparoscopy in current fertility practice. Hum Reprod Update. 2007;13:477-85.
11. Warne DW, Tredway D, Schertz JC, Schnieper-Samec S, Alam V, Eshkol A. Midluteal serum progesterone levels and pregnancy following ovulation induction with human follicle-stimulating hormone: results of a combined-data analysis. J Reprod Med. 2011;56:31-8.
12. Bonilla-Musoles F, Dolz M, Raga F, Moreno J. Reproducción Asistida. Abordaje en la práctica clínica. Madrid: Panamericana. 2009.
13. Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS consensus workshop group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). Hum Reprod. 2004;19:41-7.
14. Faddy MJ, Gosden RG, Gougeon A, Richardson SJ, Nelson JF. Accelerated disappearance of ovarian follicles in mid-life: implications for forecasting menopause. Hum Reprod. 1992;7:1342-6.
15. Broekmans FJ, Kwee J, Hendriks DJ, Mol BW, Lambalk CB. A systematic review of tests predicting ovarian reserve and IVF outcome. Hum Reprod Update. 2006;12:685-718.
16. Broekmans FJ, de Ziegler D, Howles CM, Gougeon A, Trew G, Olivennes F. The antral follicle count: practical recommendations for better standardization. Fertil Steril. 2010;94:1044-51.
17. de Carvalho BR, Rosa-e-Silva AC, Rosa-e-Silva JC, dos Reis RM, Ferriani RA, de Sá MF. Anti-müllerian hormone is the best predictor of poor response in ICSI cycles of patients with endometriosis. Clin Exp Obstet Gynecol. 2011;38:119-22.
18. Broer SL, Mol B, Dólleman M, Fauser BC, Broekmans FJ. The role of anti-Müllerian hormone assessment in assisted reproductive technology outcome. Curr Opin Obstet Gynecol. 2010;22:193-201.
19. La Marca A, Sighinolfi G, Radi D, Argento C, Baraldi E, Artesio AC, Stabile G, Volpe A. Anti-Müllerian hormone (AMH) as a predictive marker in assisted reproductive technology (ART). Hum Reprod Update. 2010;16:113-30.
20. Nelson SM, Yates RW, Fleming R. Serum anti-Müllerian hormone and FSH: prediction of live birth and extremes of response in stimulated cycles—implications for individualization of therapy. Hum Reprod. 2007;22:2414-21.
21. Almog B, Shehata F, Suissa S, Holzer H, Shalom-Paz E, La Marca A, Muttukrishna S, Blazar A, Hackett R, Nel-



- son SM, Cunha-Filho JS, Eldar-Geva T, Margalioth EJ, Raine-Fenning N, Jayaprakasan K, Mclveen M, Wunder D, Freour T, Nardo LG, Balasch J, Peñarrubia J, Smeenk J, Gnoth C, Godehardt E, Lee TH, Lee MS, Levin I, Gamzu R, Tulandi T. Age-related normograms of serum antimüllerian hormone levels in a population of infertile women: a multicenter study. *Fertil Steril*. 2011;95:2359-63,
22. Kovacs P, Matyas S, Boda K, Kaali SG. The effect of endometrial thickness on IVF/ICSI outcome. *Hum Reprod*. 2003;18:2337-41.
23. Gottardo F, Kliesch S; World Health Organization. [Semen analysis: spermogram according to WHO 2010 criteria]. *Urologe A*. 2011;50:101-8.