

Infertilidad de causa desconocida

Cristián Miranda, Paula Candia, Antonio Carvajal.

Resumen

La infertilidad de causa desconocida, definida como aquella en la cual no es posible identificar su etiología por los métodos diagnósticos habituales, es cada día un motivo de consulta más frecuente en las unidades de medicina reproductiva, donde acuden las parejas que no logran embarazo espontáneamente. Se presenta aquí el estado actual del conocimiento en el tema y se proponen estrategias de tratamiento basadas en las evidencias publicadas hasta la fecha.

Summary

Unexplained infertility is a diagnosis of exclusion. The diagnosis is usually made after investigations show normal semen parameters, ovulatory concentrations of serum progesterone in the mid-luteal phase, tubal patency, and a normal uterine cavity. Unexplained infertility can be highly frustrating for patients, who may interpret this as meaning that there is apparently "no cause" for their infertility and hence no effective treatment. So, every day, more couples with unexplained infertility come to reproductive medicine clinics looking for new and effective treatments. This is an update and a treatment proposal based on published evidences.

Unidad de Medicina
Reproductiva,
Departamento de
Obstetricia y
Ginecología, HCUCh.

Correspondencia:
Cristián Miranda V.
Unidad de Medicina Reproductiva HCUCh.
Teléfono/fax: (56-2) 737 5325 – 678 9048
Mail: crmiranda@ns.hospital.uchile.cl

Introducción

Una pareja presenta una infertilidad de causa desconocida (ICD) si al final del estudio diagnóstico estandarizado no se ha logrado establecer la causa de la infertilidad o si no logra embarazo tras corregir los factores identificados como responsables⁽¹⁾. Se ha definido que el estudio diagnóstico estandarizado de la infertilidad incluye análisis de semen, test post coital, estudio de ovulación e histerosalpingografía (HSG) y si está indicado laparoscopia⁽²⁾. La laparoscopia se realiza durante el estudio rutinario cuando los antecedentes clínicos o la HSG hacen suponer la existencia de un factor tubo peritoneal subyacente. En caso contrario, es efectuada a los seis meses después si no se ha logrado embarazo.

La frecuencia con que se presenta esta situación varía entre 0 y 37%⁽³⁾, ya que no siempre se sigue criterios estrictos en su definición. La prevalencia encontrada en una revisión de ocho estudios de 5.129 parejas infértiles fue 16%⁽³⁾.

Este nivel diagnóstico podría elevarse en busca de causas menos frecuentes, aunque esto no reporte grandes variaciones en nuestra conducta terapéutica. El uso de los tests de función espermática puede ayudar, ya que el espermograma por sí solo, no evalúa totalmente la capacidad fecundante de los espermios. Además, se debe tener en mente que el diagnóstico definitivo de ICD requiere una fertilización in vitro (FIV) exitosa. La FIV es un test en huevo humano, y el más concluyente de los exámenes de capacidad fértil de los espermios. Ha sido establecido que es más eficiente en tiempo y costo, acelerar la indicación de reproducción asistida que realizar tests de función espermática.

Recientemente se encontró que la expresión del gen HOXA10 endometrial está alterada en las pacientes con ICD. Este gen estaría involu-

crado en la implantación, e incluso podría jugar un papel en la deciduización del endometrio en etapas tempranas del embarazo⁽⁴⁾. Por otro lado, se sabe que tanto la menopausia prematura como la ICD están asociadas a la presencia de anticuerpos anti-ováricos. La ventaja de su determinación en ICD sería que su presencia precede a cambios de FSH e inhibina B y, por lo tanto, podría actuar como marcador de potencial falla ovárica autoinmune en pacientes catalogadas con función ovárica normal a través de la medición hormonal⁽⁵⁾.

Curación espontánea de la infertilidad

El promedio mensual de fecundidad en parejas normales es 30%; la tasa de embarazo mensual en parejas con ICD es 1.5 a 3%. Después de tres años de infertilidad, la probabilidad de embarazo disminuye alrededor de un 24% cada año. Aproximadamente un 60% de las parejas con ICD de menos de tres años de duración lograrán embarazo dentro de los tres años de "manejo expectante". Hay que aceptar que en esta "curación espontánea", antes de iniciar las exploraciones, hay un factor psicológico no siempre bien estudiado. Los análisis, por muy sencillos que sean, pueden corregir factores de infertilidad, probablemente porque la transferencia del problema al médico y la confianza que depositan en él aligera la tensión emocional de estas parejas⁽⁶⁾.

Debido a que la incidencia de embarazo espontáneo es significativa hasta los tres años, se requiere esperar al menos tres años en mujeres menores de 30, para hacer el diagnóstico. Dado que sabemos que la edad es un importante determinante, no deberían ser diferidas evaluaciones y terapias en mujeres mayores.

Conducta

Un tratamiento empírico cuando se sospecha endometriosis no tiene impacto en la ICD. No hay evidencia suficiente que evalúe el uso de bromocriptina en mujeres con ICD⁽⁷⁾, así como el efecto del danazol en las tasas de embarazo de estas mujeres⁽⁸⁾. Sin embargo, las terapias de reproducción asistida y la hiperestimulación ovárica controlada (HOC) con inseminación intrauterina aumentan la probabilidad de embarazo.

Hiperestimulación ovárica controlada (HOC)

Hay estudios que indican que existen anomalías hormonales en mujeres con ICD. Estos cambios, estradiol y gonadotrofinas elevadas en fase folicular y progesterona disminuida en fase lútea, han sido atribuidos a la reducción de la reserva ovárica, usualmente presente en la mujer mayor. En las mujeres de 38 años y más que se embarazan espontáneamente, se observan valores de FSH basal significativamente más bajos que en aquellas que no se embarazan. Por otra parte, en mujeres de 25 a 37 años, no se han observado diferencias entre los valores basales de FSH presentes entre las que logran y no logran embarazarse⁽⁹⁾. Entonces, existiría una base racional para otorgar estimulación ovárica.

Se puede lograr una tasa acumulada de embarazo de 40% en parejas con ICD después de seis ciclos de HOC o tres ciclos de FIV. En estudios prospectivos randomizados, las tasas de embarazo mensual en parejas con ICD aumenta dos a tres veces al tratarse con clomifeno. Con gonadotrofinas humanas la tasa de fecundidad mensual es aproximadamente 10 a 15%. Un estudio muestra que los niveles de estradiol del día 1 del ciclo servirían como factor pronóstico en las mujeres que se someten a HOC, ya sea con gonadotrofinas o go-

nadotrofinas más clomifeno. Mujeres con valores de estradiol mayores a 150 pmol/l tienen tasas de embarazo por ciclo significativamente menores que aquellas con valores por debajo de 150 pmol/l. Estas últimas, tienen 3.2 veces más posibilidades de concebir. Esto es independiente de los niveles de FSH del día 1⁽¹⁰⁾.

Con el uso de clomifeno se observan mejoras significativas en las tasas de embarazo en mujeres con ICD. Según lo publicado en la última revisión de la biblioteca Cochrane el año 2003⁽¹¹⁾, aunque el efecto absoluto del tratamiento con clomifeno es pequeño se recomienda como terapia de primera elección, dado su bajo costo y fácil administración.

Con respecto al uso de gonadotrofinas para estimular ovulación, los estudios son contradictorios. Un estudio multicéntrico realizado por la European Society for Human Reproduction and Embryology (ESHRE), confirma que este tratamiento empírico es útil, aunque reconoce que los resultados mejoran si se asocian técnicas de inseminación intrauterina⁽¹²⁾. Estos hallazgos no son confirmados por otros autores^(13,14).

HOC e inseminación intrauterina (IUI)

Al agregar la inseminación intrauterina con espermios lavados (IUI) al tratamiento con clomifeno se observa una fecundidad aumentada en parejas con ICD o endometriosis tratada quirúrgicamente, comparado con el coito sin estimulación hormonal. El éxito está relacionado con la edad, con tasas de embarazo 3 a 4 veces mayores en mujeres bajo 20 años. La combinación de IUI con clomifeno puede aumentar la tasa de embarazo en parejas con ICD. La combinación de IUI con estimulación con gonadotrofinas provee incluso mejores resultados que clomifeno e IUI. En dos estudios, la tasa de embarazo por ciclo con gonadotrofinas e IUI fue 19% y 14.3%, comparado con 4%

y 7.7% con clomifeno e IUI respectivamente. En un metanálisis de estudios randomizados se compara estimulación con gonadotrofinas con IUI o coito dirigido. IUI estuvo asociada con aproximadamente dos veces mayor tasa de embarazo. En un estudio randomizado, la HOC y la IUI resultaron en tres veces mayores tasas de embarazo comparado con la inseminación intracervical y dos veces mayor comparados con IUI sola o una combinación de HOC e inseminación intracervical. Si se compara en forma randomizada la IUI más HOC con la perfusión tubaria de espermios, se observan tasas mayores de embarazo por ciclo y por paciente en esta última alternativa (7.6% y 15.5% v/s 21.2% y 42.4% respectivamente) ⁽¹⁵⁾.

La efectividad del tratamiento con gonadotrofinas combinado con IUI ha sido repetidamente demostrado para una variedad de desórdenes de infertilidad, incluyendo endometriosis, factor cervical, e ICD. El número de ciclos de HOC con IUI debería ser limitado, ya que las tasas de embarazo por ciclo en los primeros tres ciclos son mayores que la obtenida en los ciclos 4 a 6 (16.4% y 5.6% respectivamente), con una mejora de la tasa acumulativa de embarazo de sólo un 9.3% desde el ciclo 4. Si se compara la fecundidad por ciclo de las mujeres con más de tres ciclos con aquellas obtenidas por FIV o Inyección Intracitoplasmática de Espermios (ICSI), se observa que estas últimas son mucho mejores (36.6%) Por este motivo, cuando la paciente no logra embarazo después de tres ciclos, se le debería ofrecer FIV o ICSI ^(16,17). El éxito del resultado del tratamiento está influenciado por el número de espermios inseminados. Los embarazos son raros si hay menos de 1 a 3 millones de espermios inseminados. Una vez que este valor límite es sobrepasado, el aumento de espermios no aumenta las tasas de embarazo, aunque un estudio logró tasas mayores de embarazo con insemi-

naciones de más de 10 millones de espermios móviles. La morfología juega sólo un papel menor. Una vez que el porcentaje de formas normales excede el 5 a 10%, no hay influencia sobre el éxito.

Así, existe un número de opciones para el tratamiento empírico de la ICD antes de considerar la indicación de fertilización asistida. Estas opciones y el tiempo de su uso deberían siempre ser consideradas en el contexto del conocimiento de las tasas de cura espontánea. Aproximadamente el 60% de las parejas con ICD de menos de tres años de duración, logrará embarazo dentro de tres años de manejo expectante. Sin embargo, a medida que el tiempo progresa, las tasas de fecundidad mensual disminuyen, y esto puede ser mejorado con un manejo activo con HOC e IUI. Para las mujeres mayores, la disminución del tiempo para conseguir embarazo es un objetivo importante. Una alternativa sencilla, que otorga dentro de 6 meses mejores tasas de embarazo que el manejo expectante, podría ser la inyección tubaria de un medio liposoluble (lipiodol) en mujeres con ICD que previamente han demostrado permeabilidad tubaria en la HSG o laparoscopia ⁽¹⁸⁾. Más aún, el solo hecho de realizar la histerosalpingografía con medio liposoluble reporta un beneficio terapéutico que es máximo en las pacientes con ICD ⁽¹⁹⁾.

Fertilización in vitro (FIV)

Actualmente, la FIV es ampliamente aceptada como tratamiento para la ICD. Sus tasas de parto con hijo vivo por ciclo varían entre 13 y 28%. Sin embargo, su efectividad no ha sido evaluada con rigurosidad en comparación con otros tratamientos.

Una revisión de trabajos randomizados permitió evaluar la efectividad de la FIV comparado con el manejo expectante, la IUI con o sin HOC y el GIFT, y se observó lo siguiente:

- No hay evidencia de diferencias en tasas de parto con hijo vivo entre FIV e IUI con o sin estimulación ovárica.
 - No hay evidencia de diferencias en tasas de embarazo clínico entre FIV y manejo expectante.
 - No hay diferencias significativas en las tasas de embarazo clínico entre FIV y GIFT.
- Por lo tanto, cualquier efecto de la FIV relacionado con el manejo expectante, clomifeno, IUI con o sin HOC y GIFT, en términos de tasas de parto con hijo vivo por pareja con ICD, es actualmente, desconocido. Los estudios incluidos están limitados por el tamaño de la muestra, por lo que será necesario realizar estudios con el poder suficiente que nos permita determinar la efectividad de la FIV en estas mujeres (20).

Conclusiones

- Las opciones de tratamiento y su tiempo de uso debe ser aplicadas considerando las tasas de curación espontánea observadas. Esto es válido principalmente para mujeres menores de 30 años.
- Cuando se decide iniciar un tratamiento empírico, el clomifeno es usualmente la primera elección, debido a que es de bajo costo, fácil de administrar y tiene pocos efectos laterales. La demanda del paciente por este tratamiento es sustancial y es razonable responder a esta demanda con 3 ó 4 ciclos.
- La poca certeza con respecto a la eficacia de agregar IUI al clomifeno nos influencia para proceder desde clomifeno a la combinación de gonadotrofinas con IUI, con la expectativa de lograr embarazo en un 15% por ciclo. La combinación de clomifeno e IUI es aún apropiada en circunstancias en que el tiempo, costo y el evitar complicaciones son importantes. El uso de IUI sola o de gonadotrofinas sin IUI no es recomendado para el tratamiento de la ICD.

- Los efectos de la edad se vuelven críticos independiente del método de estimulación ovárica. En una serie de 136 ciclos de tratamiento, ningún embarazo se logró en mujeres de 43 años y más. A pesar del raro éxito en mujeres mayores, el tratar mujeres sobre 40 años con HOC e IUI, puede ser discutible ya que las tasas de embarazo comienzan a declinar con estos tratamientos alrededor de los 35 años.
- Después de un máximo de seis ciclos de HOC más IUI (aunque se recomienda no realizar más de tres), el siguiente paso es la FIV. En este caso, si no se logra fecundación se mantienen los ciclos, con un máximo de seis, considerando que después de 3 ciclos las posibilidades de éxito disminuyen. Si no se logra la fecundación se combina la FIV con ICSI.

Referencias

1. Kim HH, Hornstein MD. Unexplained infertility: defining the problem and understanding study design. In: Diamond MP, DeCherney AH, Surrey ES. (Eds.) Infertility and reproductive medicine clinics of North America: unexplained infertility. Philadelphia: WB Saunders. 1997; 487-99
2. American Fertility Society. Investigation of the infertile couple. Birmingham: American Society for Reproductive Medicine, 1992.
3. Collins JA, Crosignani PG. Unexplained infertility: a review of diagnosis, prognosis, treatment efficacy and management. *Int J Obstet Gynecol* 1992; 39: 267-75.
4. Li H, Chen S, Xing F. Expresión of HOXA10 gene in human endometrium and its relationship with unexplained infertility. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi* 2002; 37: 30-2.
5. Luborsky J, Llanes B, Roussev R, Coulam C. Ovarian antibodies, FSH and inhibin B: independent markers associated with unexplained infertility. *Hum Reprod* 2000; 15: 1046-51.
6. Varnell JA, Calaf J, Balasch J, Viscasillas P. Esterilidad de origen desconocido. Causas psicológicas. En: Fertilidad y esterilidad humanas Tomo I. Esterilidad y Infertilidad 1992 2a Ed. Barcelona MASSON S.A., 1999; 235-42.

7. Hughes E, Collins J, Vandekerckhove P. Bromocriptine for unexplained subfertility in women (Cochrane Review). In: The Cochrane Library. Oxford: Update Software, Issue 2, 2002.
8. Hughes E, Tiffin G, Vandekerckhove P. Danazol for unexplained infertility (Cochrane Review). In: The Cochrane Library. Oxford: Update Software, Issue 2, 2002.
9. Kugu K, Momoeda M, Sharma SS, Osuga Y, Fujiwara T, Okagaki R, Fukushima H, Yano T, Tsutsumi O, Taketani Y. Is an elevation in basal follicle-stimulating hormone levels in unexplained infertility predictive of fecundity regardless of age? *Endocr J* 2001; 48: 711-5
10. Costello MF, Hughes GJ, Garrett DK, Steigrad SJ, Ekangaki A. Prognostic value of baseline oestradiol in controlled ovarian hyperstimulation of women with unexplained infertility. *Aust NZJ Obstet Gynaecol* 2001; 41: 69-74.
11. Hughes E, Collins J, Vandekerckhove P. Clomiphene citrate for unexplained subfertility in women (Cochrane Review). In: The Cochrane Library Update Software, Issue 2, 2002.
12. Crosignani PG, Walters D, Soliani A. The ESHRE multicentre trial on the treatment of unexplained infertility: a preliminary report. *Human Reprod* 1991; 6: 953-8.
13. Melis GB, Paoletti AM, Ajossa S, Guerriero S, Depau GF, Mais V. Ovulation induction with gonadotropins as sole treatment in infertile couples with open tubes: a randomized prospective comparison between intruterine insemination and timed vaginal intercourse. *Fertil Steril* 1995; 64: 1088-93.
14. Simon A, Avidan B, Mordel N, Lewin A, Samueloff A, Zajicek G, Schenker JG, Laufer N. The value of menotrophin treatment for unexplained infertility prior to an in vitro fertilization attempt. *Hum Reprod* 1991; 6: 222-6.
15. Ricci G, Nucera G, Pozzobon C, Boscolo R, Giolo E, Guashino S. A simple method for fallopian tube sperm perfusion using a blocking device in the treatment of unexplained infertility. *Fertil Steril* 2001; 76: 1242-8.
16. Aboulghar M, Mansour R, Serour G, Abdrazek A, Amin Y, Rhodes C. Controlled ovarian hyperstimulation and intrauterine insemination for treatment of unexplained infertility should be limited to a maximum of three trials. *Fertil Steril* 2001; 75: 88-91.
17. Aboulghar M, Mansour R, Serour G, Amin Y, Ramzy AM, Sattar MA, Kamal A. Management of long-standing unexplained infertility: A prospective study. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 181: 371-5.
18. Nugent D, Watson AJ, Killick SR, Balen AH, Rutherford AJ. A randomized controlled trial of tubal flushing with lipiodol for unexplained infertility. *Fertil Steril* 2002; 77: 173-5.
19. Vandekerckhove P, Watson A, Lilford R, Harada T, Hughes E. Oil-soluble versus water-soluble media for assessing tubal patency with hysterosalpingography or laparoscopy in subfertile women (Cochrane Review). The Cochrane Library, Issue 2, 2002.
20. Pandian Z, Bhattacharya S, Nokolau D, Vale L, Templeton A. In vitro fertilisation for unexplained subfertility (Cochrane review). The Cochrane Library, Issue 2, 2002.