



GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA DE MÉXICO

EDITORIAL

655 Mensaje de la Presidencia de la FEMECOG

LINEAMIENTOS EN INFERTILIDAD

- 659 I. Prevención de la infertilidad
- 674 II. Estudio básico de la pareja infértil
- 683 III. Diagnóstico y tratamiento de la anovulación
- 697 IV. Diagnóstico y tratamiento de endometriosis
- 711 V. Diagnóstico y tratamiento de la miomatosis uterina
- 719 VI. Fertilidad posobstrucción tubárica
- 725 VII. Diagnóstico y tratamiento del factor tuboperitoneal
- 732 VIII. Prevención, diagnóstico temprano y tratamiento del síndrome de hiperestimulación ovárica
- 739 IX. Prevención del embarazo múltiple asociado con tratamientos de infertilidad
- 746 X. Evaluación, diagnóstico y tratamiento del varón infértil
- 754 XI. Inseminación artificial homóloga
- 761 XII. Inseminación intrauterina heteróloga

Indizada en: Index Medicus, ARTEMISA, Índice Médico Latinoamericano, LILACS, Medline.

EDITADA POR LA FEDERACIÓN MEXICANA DE COLEGIOS DE OBSTETRICIA Y GINECOLOGÍA, A.C.
FUNDADA POR LA ASOCIACIÓN MEXICANA DE GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA EN 1945



GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA DE MÉXICO

Volumen 79, número 11, noviembre 2011

CONTENIDO

EDITORIAL

655 Mensaje de la Presidencia de la FEMECOG

LINEAMIENTOS EN INFERTILIDAD

- 659 I. Prevención de la infertilidad
- 674 II. Estudio básico de la pareja infértil
- 683 III. Diagnóstico y tratamiento de la anovulación
- 697 IV. Diagnóstico y tratamiento de endometriosis
- 711 V. Diagnóstico y tratamiento de la miomatosis uterina
- 719 VI. Fertilidad posobstrucción tubárica
- 725 VII. Diagnóstico y tratamiento del factor tuboperitoneal
- 732 VIII. Prevención, diagnóstico temprano y tratamiento del síndrome de hiperestimulación ovárica
- 739 IX. Prevención del embarazo múltiple asociado con tratamientos de infertilidad
- 746 X. Evaluación, diagnóstico y tratamiento del varón infértil
- 754 XI. Inseminación artificial homóloga
- 761 XII. Inseminación intrauterina heteróloga

CONTENT

EDITORIAL

655 Message from the President of the FEMECOG

GUIDELINES IN INFERTILITY

- 659 I. Infertility prevention
- 674 II. Basic analysis of the infertile couple
- 683 III. Diagnosis and treatment of anovulation
- 697 IV. Diagnosis and treatment of endometriosis
- 711 V. Diagnosis and treatment of uterine myomatosis
- 719 VI. Post tubal obstruction fertility
- 725 VII. Diagnosis and treatment of peritoneal tubal factor
- 732 VIII. Prevention, early diagnosis and treatment of ovarian hyperstimulation syndrome
- 739 IX. Prevention of multiple births in association with infertility treatments
- 746 X. Evaluation, diagnosis and treatment of male infertility
- 754 XI. Homologous artificial insemination
- 761 XII. Homologous intrauterine insemination



GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA DE MÉXICO

Tarifas de suscripción anual 2011

Revista mensual

En la República Mexicana

Institucional (multilectores):	\$ 1,100.00
Personal:	\$ 1,050.00
Ejemplares publicados:	\$ 150.00

En el extranjero:

Institucional (multireaders):	US\$ 170.00
Personal:	US\$ 165.00

*La suscripción se puede iniciar en cualquier época del año
Precios sujetos a cambio

Toda correspondencia debe dirigirse al editor/At'n. Sra. Bertha Schoelly de Larrondo.

Ginecología y Obstetricia de México. Calle de Nueva York núm. 38, colonia Nápoles, delegación Benito Juárez, CP 03810, México, DF. Teléfono: 5523-1664.

Registro de la Dirección General de Correos núm. 0540167 con número de características 228241116.

Realizada, comercializada y distribuida por **Edición y Farmacia SA de CV** (Nieto Editores®). José Martí, número 55, colonia Escandón, delegación Miguel Hidalgo, CP 11800, México, DF. Teléfono: 5678-2811, fax: 5678-4947.

Impresa en: Computipo Scanner Editorial SA. Azafrán 313 y 315, colonia Granjas México, delegación Iztacalco, CP 08400, México, DF. Coordinación editorial: Dr. Enrique Nieto R.

Suscripciones e informes

Sra. Bertha Schoelly de Larrondo
Calle de Nueva York núm. 38,
colonia Nápoles, del. Benito Juárez,
CP 03810, México, DF.
Teléfonos: 5523-1664, 5669-0211,
de 17:00 a 20:00 horas.
Fax: 5682 5601
E-mail: ginecolobstetmex@femego.org.mx

Publicidad

Georgina González Tovar
Ejecutiva de ventas
Teléfono: 5678-2811
Celular: 044-55-1825-0224
E-mail: ggonzalez@nietoeditores.com.mx

Publicidad

Alejandra Nieto Sánchez
Ejecutiva de ventas
Teléfono: 5678-2811
Nextel: 1088-40-60
E-mail: anieto@nietoeditores.com.mx

Cantidad de ejemplares impresos: 5,500

Coordinación editorial: Dr. Enrique Nieto y Dr. Galo Flores

Diagramación: Elidé Morales del Río



Editada por la Federación Mexicana de Colegios de Obstetricia y Ginecología
Fundada por la Asociación Mexicana de la Ginecología y Obstetricia en 1945

GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA DE MÉXICO

EDITOR

Dr. Carlos Fernández del Castillo S*

EDITOR ASOCIADO

Dr. Jorge Delgado Urdapilleta*

COEDITORES ASOCIADOS

Dr. Gilberto Ramírez Cueto*

Dr. Guillermo Santibáñez Moreno*

Dr. Armando Torres Ramírez*

Dr. Estanislao Díaz Barriga*

Dr. Manuel Álvarez Navarro

CONSEJO EDITORIAL

Dr. Víctor Espinosa de los Reyes

Dr. Juan Rodríguez Argüelles

Dr. Carlos Mac Gregor SN

Dr. Samuel Karchmer K

Dr. Efraín Vázquez Benítez

Dr. Roberto Ahued Ahued

Dr. José Antonio Sereno Coló

Dr. Javier Santos González

Dr. Jesús Leal del Rosal

Dr. René Bailón Uriza

Dr. Alberto Kably Ambe

COMITÉ DE REVISIÓN POR PARES PARA EL AÑO 2011

Dra. Judith Ablanado Aguirre (Región I)

Dr. Manuel Álvarez Navarro (Región I)

Dr. Carlos Aranda Flores (Región I)

Dr. Aquiles R Ayala Ruíz (Región I)

Dr. Luis Alberto Barrera González (Región VII)

Dr. Francisco Bernárdez Zapata (Región I)

Dr. Herman Brandt (Región I)

Dr. Antonio Jesús Briseño Sainz (Región IV)

Dr. Rafael G Buitrón García F (Región I)

Dr. Juan Antonio Bujáidar Bujáidar (Región III)

Dr. Francisco Cabral Castañeda (Región I)

Dr. Armando Enrique Carrera Cervón (Región VI)

Dr. Ernesto Castelazo Morales (Región I)

Dr. Cuauhtémoc Celis González (Región I)

Dr. Pedro Coronel Brizio (Región VI)

Dr. Salvador de la Maza Labastida (Región IV)

Dr. Paolo Di Castro Stringher (Región I)

Dr. Guillermo Díaz Barreiro Palencia (Región I)

Dr. Sergio Fajardo Dueñas (Región V)

Dr. Carlos Félix Arce (Región IV)

Dr. Óscar Flores Carreras (Región V)

Dr. Ángel García Alonso (Región I)

Dr. Ranferi Gaona Arreola (Región I)

Dr. Fernando Gasque López (Región VII)

Dr. Salvador Gaviño Ambríz (Región I)

Dr. Fernando Gaviño Gaviño (Región I)

Dr. Fco. Javier Gómezpedroso Rea (Región I)

Dra. Adriana González del Ángel (Región I)

Dra. Patricia Grether González (Región I)

Dr. Pablo Gutiérrez Escoto (Región I)

Dr. Marcelino Hernández Valencia (Región I)

Dr. Juan Carlos Hinojosa Cruz (Región I)

Dr. Francisco Ibarguengoitia Ochoa (Región I)

Dr. Valentín Ibarra Chavarría (Región I)

Dr. Sebastián Iris de la Cruz (Región I)

Dr. Alberto Kably Ambe (Región I)

Dr. Jorge Kunhardt Rasch (Región I)

Dr. Roger Lara Ricalde (Región I)

Dra. María Teresa Leis Márquez (Región I)

Dra. Josefina Lira Plascencia (Región I)

Dr. Jesús Lozano de la Garza (Región IV)

Dr. Miguel Ángel Mancera Reséndiz (Región I)

Dra. Dora Gilda Mayén Molina (Región I)

Dr. Reynaldo Milla Villeda (Región III)

Dr. José de Jesús Montoya Romero (Región III)

Dr. José Antonio Moreno Sánchez (Región I)

Dr. David Antonio Nava Muñoz (Región II)

Dr. Eduardo S Neri Ruz (Región I)

Dr. José Niz Ramos (Región I)

Dr. Arturo Novoa Vargas (Región I)

Dr. Norberto Plascencia Moncayo (Región VI)

Dr. Carlos Quesnel García-Benítez (Región I)

Dr. Segismundo Rodríguez Rodríguez (Región I)

Dr. José Antonio Ruiz Moreno (Región I)

Dr. Carlos Salazar López Ortiz (Región I)

Dr. Carlos Sánchez Basurto (Región I)

Dr. Álvaro Santibáñez Morales (Región I)

Dr. Luis Senties Cortina (Región I)

Dr. Claudio Serviere Zaragoza (Región I)

Dr. Luis Simón Pereira (Región I)

Dr. Ángel Emilio Suárez Rincón (Región V)

Dr. Gilberto Tena Alavez (Región I)

Dr. Rubén Tlapanco Barba (Región I)

Dr. Pedro Tonda Ribo (Región IV)

Dr. Emigdio Torres Farías (Región V)

Dr. Luis Carlos Uribe Ramírez (Región V)

Dra. Patricia Velázquez Castellanos (Región V)

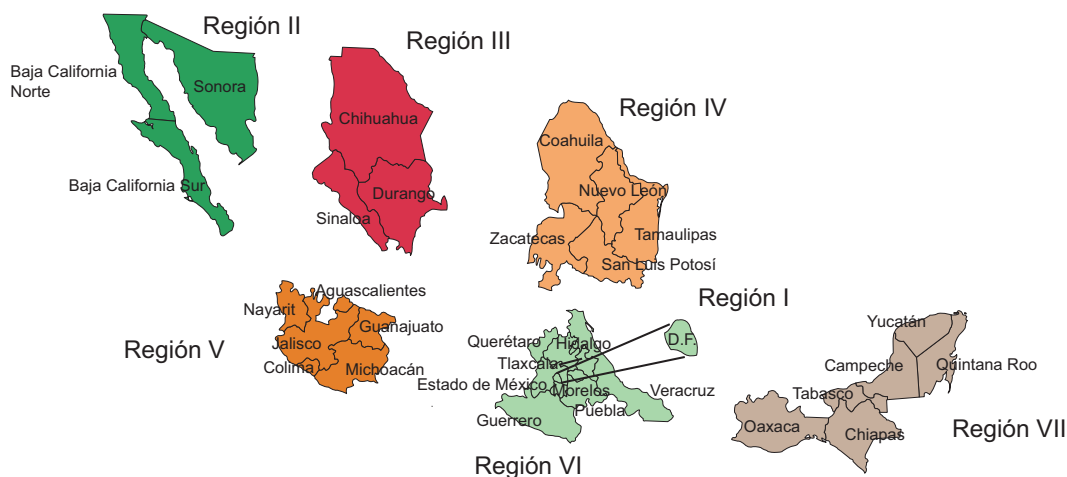
Dr. Drusso Vera Gaspar (Región I)

Dr. Armando Vera Torres (Región V)

Dr. Manuel Villalobos Román (Región I)

Dr. Antonio Zaldívar Neal (Región I)

*SOCIOS DE LA ASOCIACIÓN MEXICANA DE EDITORES DE REVISTAS BIOMÉDICAS, A.C. (AMERBAC) Y MIEMBROS DE LA WORLD ASSOCIATION OF MEDICAL EDITORS (WAME).



Agrupaciones federadas

Región	Región
Colegio Mexicano de Especialistas en Ginecología y Obstetricia	I
Asociación de Ginecología y Obstetricia de Tijuana	II
Colegio de Ginecología y Obstetricia de Mexicali	II
Colegio de Ginecología y Obstetricia de Ensenada	II
Colegio de Ginecología y Obstetricia de Ciudad Obregón	II
Sociedad de Ginecología y Obstetricia del Mayo	II
Colegio de Ginecología y Obstetricia de San Luis R.C. Sonora	II
Colegio Sudcaliforniano de Ginecología y Obstetricia	II
Colegio de Ginecobstetras de Guaymas	II
Colegio de Ginecólogos y Obstetras de Hermosillo	II
Colegio de Ginecología y Obstetricia del Norte de Sonora	II
Colegio Sinaloense de Ginecología y Obstetricia	III
Colegio de Ginecología y Obstetricia de Chihuahua	III
Colegio de Ginecología y Obstetricia de Cd. Juárez	III
Colegio de Ginecología y Obstetricia de Durango	III
Colegio de Ginecología y Obstetricia de Mazatlán	III
Colegio de Ginecología y Obstetricia de Los Mochis	III
Colegio de Ginecología y Obstetricia de Parral, Chihuahua	III
Sociedad Cuauhtemense de Ginecología	III
Colegio de Gineco-Obstetras Guasave-Guamuchil	III
Asociación de Ginecología y Obstetricia de Delicias	III
Colegio de Ginecología y Obstetricia de Monterrey	IV
Sociedad de Ginecología y Obstetricia de La Laguna	IV
Sociedad Potosina de Ginecología y Obstetricia	IV
Sociedad de Ginecología y Obstetricia de Tampico y Ciudad Madero	IV
Colegio de Ginecología y Obstetricia de Monclova	IV
Colegio de Ginecología y Obstetricia de Nuevo Laredo	IV
Colegio de Ginecología y Obstetricia de Reynosa	IV
Colegio de Ginecología y Obstetricia de Saltillo	IV
Asociación Victorense de Ginecología y Obstetricia	IV
Asociación de Ginecología y Obstetricia de Piedras Negras	IV
Colegio de Ginecología y Obstetricia de Matamoros, Tamaulipas	IV
Colegio de Ginecología y Obstetricia de Zacatecas	IV
Colegio de Ginecología y Obstetricia de Río Verde, S.L.P.	IV
Colegio de Ginecología y Obstetricia de Cd. Valles, S.L.P. y Zona Huasteca	IV
Asociación de Ginecología y Obstetricia de Matehuala	IV
Colegio de Médicos Gineco-Obstetras del Estado de Jalisco	V
Colegio de Ginecología y Obstetricia de León	V
Asociación Michoacana de Ginecología y Obstetricia	V
Colegio de Ginecología y Obstetricia de Aguascalientes	V
Colegio de Ginecología y Obstetricia de Celaya, Gto.	V
Colegio de Ginecología y Obstetricia de Irapuato	V
Colegio Colimense de Ginecología y Obstetricia	V
Colegio de Especialistas en Ginecología y Obstetricia de la costa de Jalisco	V
Colegio de Ginecología y Obstetricia de Nayarit	V
Colegio de Ginecología y Obstetricia de Zamora	V
Colegio de Obstetricia y Ginecología de Salamanca	V
Colegio de Ginecología y Obstetricia del Sur de Jalisco	V
Colegio de Gineco-Obstetras de Uruapan	V
Colegio de Ginecología y Obstetricia de los Altos de Jalisco	V
Colegio de Ginecología y Obstetricia de Acámbaro	V
Asociación de Ginecología y Obstetricia de Córdoba y Orizaba	VI
Colegio de Ginecólogos y Obstetras del Estado de Puebla	VI
Colegio Veracruzano de Ginecología y Obstetricia	VI
Colegio Xalapeño de Ginecología y Obstetricia	VI
Asociación de Ginecología y Obstetricia de Córdoba y Orizaba	VI
Sociedad de Ginecología y Obstetricia del Edo. de Guerrero	VI
Colegio Mexiquense de Ginecología y Obstetricia	VI
Sociedad Hidalguense de Ginecología y Obstetricia	VI
Asociación de Ginecología y Obstetricia de Querétaro	VI
Asociación de Ginecología y Obstetricia del Sureste de Veracruz	VI
Asociación de Ginecología y Obstetricia de Tuxpan, Ver.	VI
Colegio de Ginecología y Obstetricia de Morelos	VI
Colegio de Ginecología y Obstetricia del Estado de Tlaxcala	VI
Colegio de Ginecología y Obstetricia de Chilpancingo, Gro.	VI
Colegio Gineco-Obstétrico de Tehuacán	VI
Colegio de Ginecología y Obstetricia del Norte del Estado de Guerrero	VI
Asociación de Ginecología y Obstetricia de Poza Rica, Ver.	VI
Colegio de Ginecología y Obstetricia de Yucatán	VII
Colegio de Ginecología y Obstetricia del Estado de Tabasco	VII
Colegio Oaxaqueño de Ginecología y Obstetricia	VII
Asociación de Ginecología y Obstetricia de Tuxtla Gutiérrez	VII
Colegio de Obstetricia y Ginecología de Quintana Roo	VII
Asociación de Ginecología y Obstetricia de La Costa de Chiapas	VII
Colegio de Ginecología y Obstetricia de Campeche	VII
Sociedad de Ginecología y Obstetricia de Coatzacoalcos	VII
Colegio de Ginecología y Obstetricia de la Cuenca del Papaloapan	VII
Colegio de Ginecólogos y Obstetras de Ciudad del Carmen, Campeche	VII



GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA DE MÉXICO

Federación Mexicana de Colegios de Obstetricia y Ginecología, A.C.

Fundada en 1960

Consejo Ejecutivo 2011-2013

Dr. José de Jesús Montoya Romero
Presidente

Dr. Ernesto Castelazo Morales
Vicepresidente

Dr. Emilio Valerio Castro
Primer Secretario Propietario

Dr. Miguel Ángel Mancera Reséndiz
Segundo Secretario Propietario

Dr. Alfonso Murillo Uribe
Primer Secretario Suplente

Dra. Josefina Lira Plascencia
Segunda Secretaria Suplente

Dr. José Efraín Vázquez Martínez de Velasco
Tesorero

Dr. Jorge Tomassi Pedraza
Subtesorero

Directores Regionales Periodo 2010-2012

Dr. Sebastián Iris de la Cruz
Región I
Dr. Henry Aristóteles Mateo Sáñez
Región II
Dr. César E. Favela Heredia
Región III

Dr. Rodolfo Treviño Alanís
Región IV
Dr. Humberto Cano López
Región V
Dr. Chafi Alfredo Yarmuch Espinoza
Región VI

Dr. Jorge C. Méndez Trujeque
Región VII

Afiliada a:



FLASOG
Federación Latino
Americana de Sociedades
de Obstetricia y Ginecología
Fundada en 1952



FIGO
International Federation of
Gynecology and Obstetrics
Fundada en 1954

Indizada en:

ARTEMISA, EMBASE CD/OBSTETRICS AND GYNECOLOGY, EMBASE Cd/PEDIATRICS, EXCERPTA MÉDICA, INDEX MEDICUS,
ÍNDICE MÉDICO LATINOAMERICANO, LILACS, MEDLINE, SCIENCE CITATION INDEX, ULRICH, EBSCO.



Mensaje de la presidencia de la FEMECOG

Muy estimados integrantes de la Federación Mexicana de Colegios de Obstetricia y Ginecología:

Se inicia otra etapa de las actividades de la FEMECOG que tendrá como prioridad mantener la unidad de todos los ginecólogos del país y fomentar la educación médica continuada, que fue la idea de nuestros fundadores hace 51 años. Muchos de ustedes conocieron y se formaron con los fundadores de nuestra Federación. Otros, quizá la mayoría, han escuchado acerca de quienes la formaron. Ahora, en la actualidad, todos sabemos y conocemos el fruto de las ideas y deseos de quienes nos heredaron y de quienes prosiguieron con el arduo trabajo de continuar con la educación de todos nosotros.

Nuestra Federación quedó legalmente integrada el 14 de octubre de 1960, en ocasión de la IX Reunión Nacional, que se celebró en Monterrey, NL, y culminó con los trabajos que se iniciaron un año antes, en la ciudad de Mexicali, BC. Esa fue la semilla que dio origen a muchas actividades académicas en nuestro país. Gracias a esos visionarios tengo yo el honor de asumir la Presidencia de la Federación Mexicana de Colegios de Obstetricia y Ginecología, durante los dos próximos años con la encomienda de que los federados del país continúen el trabajo de quienes nos han precedido y que han dado prestigio a nuestra especialidad y a México en el ámbito nacional e internacional. Como todos ellos, siento el orgullo y el

placentero reto de estar al frente de nuestra Federación desde el 26 de octubre de 2011, con la premisa de mantener los objetivos para los que fue creada la Federación y que son la base de mi plan de trabajo, para estimular la investigación en cada una de las regiones en que estamos agrupados, continuar con nuestra participación académica en el ámbito nacional e internacional, con la FLASOG y la FIGO, donde México, a través de la FEMECOG, tiene un papel preponderante.

Así, pues, continuaremos insistiendo en la importancia de la difusión del trabajo académico y de investigación de los federados, a través de nuestra revista, que ha ganado reconocimiento en el extranjero. Aumentar la participación de nuestros socios en instituciones hospitalarias, académicas, sociedades científicas, universidades y dependencias gubernamentales, incluyendo el Congreso de la Unión y autoridades judiciales. Promover la certificación como un medio de garantizar la calidad de los federados y el beneficio que implica para sus pacientes. Así mismo, continuar protegiendo los bienes con que cuenta la FEMECOG.

Ser presidente de la FEMECOG es la responsabilidad más alta que encargan sus casi cinco mil miembros a uno de sus integrantes, por ello me siento muy honrado de haber sido elegido para esa tarea. Por eso mismo, agradezco a los delegados que hace un año me honraron eligiéndome como vicepresidente. Estoy convencido que junto con la mesa directiva que me hará el favor de acompañarme, haremos un trabajo que dará resultados satisfactorios, especialmente con el apoyo del Dr. Emilio Valerio Castro como Primer Secretario Propietario y del Dr. José Efraín Vázquez Martínez como Tesorero.

Tengo la seguridad de que todos nosotros habremos de entregar buenos resultados y mejores cuentas a la Federación, en la persona de sus integrantes, porque asumimos esta responsabilidad con la mayor alegría y cuando existe alegría se tiene un mejor panorama, se manifiesta un futuro más halagüeño y se trabaja con más armonía.

De esta manera, seguiré las enseñanzas del Dr. Carlos Fernández del Castillo Sánchez, de quien he aprendido que la Ginecología y la Obstetricia deben vivirse con intensidad, y ofrecer al prójimo, en todo momento, lo mejor de uno mismo.

Asimismo, manifiesto mi agradecimiento al Dr. Alberto Kably Ambe, a quien le reconozco su excelente administración y los beneficios que logró para la Federación, sobre todo la libertad que me otorgó para trabajar con él, incluyendo actividades fuera del país, con FLASOG y FIGO.

Estimados colegas, miembros de la Federación Mexicana de Ginecología y Obstetricia, los invito a que trabajemos

juntos y a aprovechar los beneficios que nos ofrece ser federados, utilizando todos los recursos que nos da estar dentro de la FEMECOG, sobre todo apoyando a nuestra revista para plasmar el trabajo académico e informar al mundo de nuestras actividades científicas, como lo han hecho muchos de nuestros colegas, nacionales y extranjeros, lo que ha permitido que la revista GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA DE MÉXICO se posicione en varios países, sobre todo de habla hispana, pero que ya es leída en inglés, francés y portugués. Esto permite que quienes escriben y publican en ella sean conocidos en el ámbito internacional, pero sobre todo adquieran más conocimientos y mayores reconocimientos de sus pares en México y en el extranjero.

¡Logremos que cada Colegio del país tenga más presencia en la vida científica de México y que cada uno de nosotros obtenga los mayores beneficios de ser federado!

José de Jesús Montoya Romero
Octubre de 2011

Comité de normatividad y lineamientos

FEDERACIÓN MEXICANA DE COLEGIOS DE OBSTETRICIA Y GINECOLOGÍA



LINEAMIENTOS EN INFERTILIDAD

Dr. Víctor Alfonso Batiza Resendiz

Dr. Israel Obed Carmona Ruiz

Dr. Jorge Alberto Campos Cañas

Dr. Alberto Kably Ambe

Dr. Ernesto Pérez Luna

Dr. Efraín Pérez Peña

Dr. Francisco Javier Robles Elías (Coordinador)

Diciembre del 2010



GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA DE MÉXICO

Presentación

Pocos campos de la Ginecología y la Obstetricia han experimentado cambios tan vertiginosos y prometedores como la Biología de la Reproducción. Esto, aunado a los cambiantes esquemas reproductivos de nuestra especie: primero por motivos de planificación familiar y de control demográfico y después por el aplazamiento deliberado de la edad de procreación que ha generado un sinnúmero de escenarios que se suman al de por sí vasto ámbito de la fertilidad.

Pero hablar de fertilidad es hablar, necesariamente, de infertilidad. Si se asume que un importante número de personas padece algún tipo o grado de infertilidad se entenderá inmediatamente la preponderancia que el fenómeno tiene para la ciencia y para la economía.

Cada día, en el mundo, muchas personas (individualmente o con sus parejas) reciben asesoría, tratamientos o son sometidas a complejos procedimientos con la sola finalidad de procrear. Millones de dólares y miles de especialistas conforman lo que podemos denominar una verdadera industria de la reproducción.

Por su parte, la academia produce cotidianamente decenas de estudios, análisis y metanálisis de fármacos, técnicas y protocolos aplicados a los muy diversos problemas derivados de la infertilidad.

Así las cosas, se impone una permanente actualización por parte de todos los involucrados, especialmente de los profesionales de la salud. En este sentido, y motivados por la imperiosa necesidad de mantener actualizados a todos los miembros de nuestra Federación, es que hemos pergeñado esta edición monotemática dedicada a los lineamientos actuales en torno a los más importantes temas en infertilidad. Para ello hemos contado con la entusiasta e invaluable participación de connotados especialistas.

Para cumplir cabalmente con nuestro propósito hemos realizado una extensa y profunda búsqueda en las bases de datos más prestigiadas, hemos discutido, analizado y resumido los temas de mayor interés y utilidad práctica, no sólo para el especialista en técnicas de reproducción asistida sino para el biólogo de la reproducción, para el ginecólogo y para todo aquel profesional de la salud interesado en el campo de la reproducción humana.

Debido a las limitaciones de espacio inherentes a una publicación periódica mucho de lo que habría merecido un mayor espacio ha quedado resumido y mucho de lo que podría incluirse ha quedado fuera. No obstante, hemos procurado poner a disposición de nuestros colegas, de una manera resumida y práctica, lo que consideramos la información más relevante y actualizada acerca de la infertilidad, sus causas y su tratamiento.

Finalmente, quienes hemos participado en la elaboración de este número de GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA DE MÉXICO queremos llamar la atención sobre las dimensiones ética y humana de la biología de la reproducción. No olvidamos que la asesoría profesional que nos demandan nuestras pacientes debe sustentarse en profundas convicciones éticas; nuestro consejo médico deberá ser siempre lo más objetivo y realista posible. Ello demanda de nosotros no solo la actualización permanente de nuestros conocimientos sino el cultivo de un verdadero espíritu de servicio.

Esperamos que esta publicación sirva como una herramienta para la consecución de estos fines aunque su sola realización es ya, para nosotros, motivo de satisfacción y orgullo.

DR. ALBERTO KABLY AMBE
*Federación Mexicana de Colegios
de Obstetricia y Ginecología
Presidente*



LINEAMIENTOS EN INFERTILIDAD

I. Prevención de la infertilidad

1.0 CONCEPTO

La prevención de la infertilidad implica al conjunto de conocimientos que permitan sospechar, detectar, evitar o corregir situaciones que dificulten el logro de un embarazo y el nacimiento de un hijo sano cuando se desee.

2.0 SINOPSIS

- 2.1 Objetivos:** revisar la evidencia disponible y proveer recomendaciones de prevención de la infertilidad.
- 2.2 Resultados:** evaluar los efectos sobre la fertilidad de acciones específicas preventivas, incluidas: efectividad, riesgos y beneficios para la pareja y los hijos.
- 2.3 Evidencia:** se investigó en la base de datos de Medline y en Cochrane en busca de los artículos publicados hasta febrero del 2010, sobre los temas relacionados con la prevención de la infertilidad.
- 2.4 Criterios de evidencia:** la evidencia obtenida fue revisada y evaluada por comités *ad hoc* de sociedades de medicina reproductiva como AMMR, ASRM, ESHRE, ALMER quienes a su vez emiten recomendaciones generales y específicas al respecto.
- 2.5 Beneficios, daños y costos:** la aplicación de las recomendaciones en esta guía debe generar como resultados estrategias adecuadas de prevención, en especial en casos de alto riesgo, para disminuir el riesgo de infertilidad y mejorar el pronóstico de madre e hijo.

3.0 RECOMENDACIONES CONCRETAS

- 3.1** A todas las parejas que aún no deseen tener hijos debe informárseles cuáles datos sugieren disminución en la probabilidad de lograrlos para que los consideren en su toma de decisiones. (III-A)
- 3.2** Los proveedores de atención de la salud deben conformar una historia clínica que incluya datos de potencial de fertilidad en todas las parejas que solicitan servicios de atención médica. (III-A)
- 3.3** En general, no debe recomendarse posponer el embarazo en mujeres mayores de 35 años, porque existe mayor riesgo de infertilidad, abortos y malformaciones congénitas. (II-3B)
- 3.4** Las parejas que antes de intentar el embarazo han recibido tratamientos médicos o quirúrgicos que disminuyan la fertilidad, como cirugía en órganos reproductivos, quimio o radioterapia, deben ser evaluadas de inmediato y recibir consejería para mejorar su pronóstico reproductivo con acciones tempranas. (II-2A)
- 3.5** Las mujeres con obesidad antes de intentar embarazarse deben recibir consejo y asesoría para obtener una reducción significativa de peso, lo que mejora su pronóstico reproductivo. (III-B)
- 3.6** Las parejas deben ser interrogadas específicamente sobre adicciones, enfermedades de transmisión sexual, interrupciones de embarazos no deseados, enfermedades como endometriosis, miomatosis, anovulación, criptorquidia, varicocele, disfunciones sexuales, para evaluar su potencial de fertilidad y recomendar medidas oportunas. (II-1A)

- 3.7** Antes del embarazo debe ofrecerse asesoría acerca del potencial de fertilidad y medidas que mejoren el pronóstico reproductivo, como un estilo de vida sano sin adicciones, protección de enfermedades de transmisión sexual, mantenerse dentro del peso ideal con dieta adecuada y ejercicio, evitar métodos anticonceptivos con efectos colaterales, no posponer embarazos en parejas de edad avanzada, control de enfermedades que disminuyan la fertilidad, como: síndrome de ovarios poliquísticos, endometriosis, varicoceles clínicos.
- 3.8** Las parejas con sospecha o diagnóstico de infección por *Chlamydia trachomatis* deben ser tratadas con 1 g de azitromicina oral en dosis única o doxiciclina 100 mg dos veces al día durante siete días. Como tratamientos alternos, en caso de contraindicaciones a los primeros, están: eritromicina 500 mg orales 4 veces al día durante siete días u ofloxacina 300 mg vía oral 2 veces al día durante siete días o levofloxacina 500 mg oral diaria por espacio de siete días). (III-B)

Este documento refleja los avances clínicos y científicos emergentes en la fecha de emisión y está sujeto a cambios. La información no debe interpretarse como única y exclusiva, sino como una opción basada en la experiencia. Las instituciones locales pueden dictar las enmiendas a estas opiniones. Deben estar bien documentados si se modifican en el nivel local.

4.0 INTRODUCCIÓN

Los programas de prevención son una de las intervenciones de salud con mejor equilibrio en la relación costo-beneficio. Los ginecoobstetras se ubican en posición de privilegio para recomendar a todas las parejas que planean un embarazo o que asisten a consulta sin planes de embarazo. Esto puede reducir significativamente la ocurrencia de infertilidad, y evitar tratamientos más complejos en el futuro que implican mayores costos, tiempo y desgaste físico y emocional, beneficiando no sólo a los pacientes y al producto de su concepción, sino también al país al disminuir utilización de servicios médicos y evitar ausencia laboral y gastos médicos adicionales.

Por las tendencias del mundo moderno, la incidencia de la infertilidad tiende a aumentar. La infertilidad es un problema de salud que no causa la muerte, incapacidad o dolor físico; sin embargo, es una crisis para las parejas

que ven amenazados sus planes de vida y sufren no sólo en el momento del diagnóstico y durante los tratamientos, sino con múltiples situaciones cotidianas. El derecho a tener hijos forma parte de los programas de planificación familiar de todos los países, los que de acuerdo con sus prioridades y capacidades deciden hasta dónde apoyan en cobertura médica los tratamientos. En nuestro país, este tipo de medidas preventivas son ampliamente apoyadas por instituciones gubernamentales y privadas. Es decisivo que el ginecoobstetra otorgue consejería adecuada a las parejas que aún no tienen hijos respecto de los riesgos y beneficios de las medidas preventivas en fertilidad, al igual que las potenciales consecuencias de ignorar estas medidas. También debe proveerse información apropiada y acciones oportunas en los casos donde existan causas tratables de infertilidad.

Este documento revisa los aspectos fundamentales para prevenir la infertilidad en las parejas, con análisis de costos y beneficios, así como ventajas y desventajas. Finalmente, se discuten las condiciones específicas que disminuyen la fertilidad y se hacen recomendaciones para facilitar la toma de decisiones inteligentes por parte de las parejas.

5.0 CONSIDERACIONES GENERALES Y PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Es obligación de los ginecoobstetras informar, educar, convencer, motivar y difundir conocimientos que ayuden a las parejas a tener hijos cuando lo deseen y de iniciar oportunamente las medidas necesarias para mejorar el pronóstico.

La trascendencia de la prevención en fertilidad radica en que, con ello, el logro del tan deseado embarazo se consigue en menor tiempo con recursos más sencillos y menos costosos. En ocasiones, se tiene la falsa impresión de que con los avances de la tecnología en reproducción asistida la fertilidad está asegurada y que puede posponerse para épocas más propicias o exponerse a diversas influencias nocivas sin consecuencias, nada más fuera de la realidad como se verá más adelante.

Las principales causas de infertilidad donde podemos incidir positivamente con medidas preventivas son: efectos deletéreos de la edad en la fertilidad, peso inadecuado, adicciones, enfermedades de transmisión sexual, métodos anticonceptivos, iatrogenia y condiciones específicas que disminuyan la fertilidad.

Lo ideal es que las parejas estén informadas de su potencial de fertilidad, en buenas condiciones de salud, con esquemas de inmunización completos, con un estilo de vida sana, con nutrición adecuada y ejercicio, así como la administración de ácido fólico a dosis de 4 mg diarios, de preferencia desde tres meses antes de intentar el embarazo.

El objetivo general de la prevención antes de intentar el embarazo es mejorar las posibilidades de lograrlo sin necesidad de métodos terapéuticos más complicados que impliquen riesgos, costos y tiempo. De la misma manera, evitar que el paso del tiempo agrave condiciones patológicas preexistentes como: endometriosis, miomatosis, varicocele, síndrome de ovarios poliquísticos, obesidad. Aún en ausencia de condiciones patológicas la edad avanzada disminuye francamente la reserva ovárica, por lo que ésta debe evaluarse con interrogatorio dirigido, exploración cuidadosa y exámenes complementarios, como la medición de la hormona folículo estimulante y el estradiol en el segundo o tercer día de la menstruación. En los casos que por padecimientos neoplásicos o colagenopatías requieran quimioterapia o cuando sea necesaria la extirpación de órganos o radioterapia debe informarse a las parejas o a las personas afectadas acerca de las ventajas, desventajas, posibilidades y límites de preservar gametos o tejido gonadal en su caso particular.

De acuerdo con la causa que ocasione la disminución de la fertilidad, las medidas preventivas pueden ser sencillas, como: evitar hábitos nocivos, hacer ejercicio, tomar suplementos nutricionales o intentar el embarazo antes de tener mayor edad. En ocasiones, implican la utilización de medicamentos para suprimir el apetito y combatir la obesidad, otros para controlar de síndrome de ovarios poliquísticos o la endometriosis. En ocasiones hacen falta medidas quirúrgicas preventivas para obesidad, miomas, varicocele. En casos específicos deben ofrecerse medidas para la preservación de la fertilidad en pacientes a quienes se extirpará un órgano, recibirán radio o quimioterapia; ello implica la criopreservación de gametos o de tejido gonadal, o ambos.

En las consideraciones preventivas de la fertilidad, los ginecoobstetras deben velar por los derechos de ese hijo aún no nacido. Esto implica: disminuir al máximo los riesgos de malformaciones congénitas, abortos, partos prematuros, embarazos múltiples, así como la posibilidad de que sus padres estén en condiciones de atenderlos y educarlos durante el tiempo necesario. Las parejas deben entender

los riesgos maternos y fetales asociados con el intento de un embarazo en edad avanzada, con obesidad, miomatosis o con gametos de calidad inferior por enfermedades, adicciones, infecciones, exposición a agentes tóxicos o medicamentos. La preparación para el embarazo implica la identificación oportuna de enfermedades neoplásicas, buen estado de salud, control de enfermedades crónicas, de preferencia con medicamentos no teratogénicos, peso adecuado, dieta sana, suplementos alimenticios, estilo de vida saludable y esquemas de vacunación completa.

6.0 CONDICIONES ESPECÍFICAS PARA LA PREVENCIÓN DE LA INFERTILIDAD

6.1 Edad y fertilidad

En las parejas que hayan iniciado su vida conyugal más tarde de lo habitual, o que deseen posponer el embarazo en forma voluntaria por razones diversas, es imperativo que comprendan que, independientemente de que se encuentren en buena condición física, el declive en la fertilidad en la mujer es más acentuado después de los 35 años y, muy importante, después de los 37, con mínimas posibilidades alrededor de los 40 (con sus propios óvulos). También que de la carga ovárica folicular total se van seleccionando los mejores óvulos primero, quedando los de menor calidad para edades avanzadas, lo que explica el aumento de alteraciones cromosómicas en estas parejas. Es conveniente mostrar datos convincentes, como los del Cuadro 2 que muestra las diferentes incidencias, según la edad, de síndrome de Down y de otras anomalías cromosómicas. Señalar en forma breve que el riesgo de anomalías citogenéticas es de alrededor de 1 por cada 500 para menores de 30 años, de 1 por cada 270 a los 30, 1 de 80 a los 35, 1/60 a los 40 y 1/20 a los 45. Explicar que esto implica un incremento notable en la posibilidad de que, en caso de que se logre el embarazo, termine en aborto (a los 35 años es casi el doble que a los 20) o en el nacimiento de un niño con anomalías. También, que la fertilidad en el hombre disminuye con la edad, de formas muy diversas, entre otras: por aumento de las anomalías cromosómicas y la prevalencia de disfunciones sexuales. Resaltar que un estudio de la reserva ovárica da una idea de la condición de los ovarios en el momento actual, pero no predice lo que va a suceder en los meses subsecuentes. También, que un pronóstico más certero respecto a probabilidades de embarazo debe incluir, como factor pronóstico

independiente, además de la reserva ovárica, la edad. Ésta, también incrementa las posibilidades de complicaciones durante el embarazo y que éste termine en cesárea, lo que puede disminuirse con una preparación adecuada para el embarazo y control prenatal regular.

6.2 Riesgos ocupacionales y factores ambientales

Es bien conocido el efecto deletéreo en la capacidad reproductiva en mujeres y hombres de la exposición a diferentes agentes químicos, como: pesticidas, solventes, pinturas, tintas, gases anestésicos, etc.; físicos, como traumatismos testiculares, calor, radiación, etc.; biológicos, como: agentes bacterianos o virales. Como medidas preventivas en individuos a quienes su ocupación los exponga a ello, deben efectuarse con celo especial las medidas de seguridad que disminuyan la exposición y reduzcan la posibilidad de daño.

Entre los contaminantes ambientales implicados en la reducción de la fertilidad de diferentes maneras están: la contaminación de alimentos y aguas con sustancias xenobióticas; es decir, sustancias químicas con efectos agonistas o antagonistas de estrógenos y andrógenos, entre los que destacan los: xenoestrógenos, bifenilos policlorinados, dioxinas, ftalatos, hexaclorociclohexanos, diclorofenilos, alquilfenoles, etc. Por esto es muy conveniente la tendencia moderna de consumir productos orgánicos, naturales, en donde no se hayan utilizado pesticidas o conservadores.

6.3 Adicciones

Por el incremento en el consumo de drogas recreativas con fines diversos y sus variadas repercusiones en la fertilidad, es imperativo que en la historia clínica se interroge siempre a solas y por separado a los integrantes de la pareja en relación con su consumo. Esto debe hacerse como parte del interrogatorio de rutina y no mencionar la palabra adicción sino, si en ocasiones forma parte de su estilo de vida. Algunas drogas pueden no parecerlo por su diseminación en muchos segmentos de la sociedad, como la ingestión exagerada de cafeína, el tabaquismo y el alcoholismo. Otras se han considerado falsamente menores y no de efectos graves, como la marihuana o la cocaína, mientras que las inyectadas por vía intravenosa, además de los efectos graves, se asocian con la posibilidad de contraer infecciones virales graves.

6.3.1 Cafeína, alcohol y tabaco

La ingestión de más de 250 mg de cafeína por día (el equivalente a dos bebidas con ella) y el tabaquismo afectan la fertilidad en hombres y mujeres y cuando se logra el embarazo aumentan el riesgo de abortos y productos de bajo peso al nacer. Los efectos no se restringen a fumadores activos sino también a los pasivos. Las consecuencias dañinas de la ingestión de alcohol en la fertilidad también están bien demostradas, no sólo en infertilidad tratada con métodos convencionales sino aún las que se someten a programas de reproducción asistida. El problema de este tipo de adicciones es que son aún socialmente aceptables. No es fácil liberarse de ellas puesto que el nivel adictivo es muy grande y las ocasiones para las recaídas son frecuentes. Debe insistirse que aunque muchas personas con este tipo de adicciones no tengan problemas de fertilidad, muchas otras por diferentes circunstancias tienen una tasa de fecundidad menor. Combinar estos agentes nocivos agrava el pronóstico. Es necesario que en cada visita médica se dediquen unos minutos a intervenciones específicas destinadas al combate del tabaquismo, alcoholismo y de hábitos nocivos, como tomar café en exceso.

6.3.2 Marihuana, cocaína, heroína, LSD

Los efectos de la marihuana, cocaína, heroína, LSD, etc., no se limitan a daños en óvulos y en espermatozoides, sino que atraviesan la placenta y lesionan severamente al feto, que incluyen deterioro mental, recién nacidos adictos, con síndrome de privación severo en los primeros días de vida, productos de bajo peso al nacer, muerte fetal intrauterina, contagio de enfermedades virales, muerte de la madre o el padre por sobredosis de droga, etc. Nunca está de más insistir en la trascendencia de los programas educativos efectivos en niños y adolescentes, presa fácil de distribuidores, la importancia de un buen ambiente familiar, así como identificar oportunamente los datos que permitan sospechar la posibilidad de que un adolescente esté empezando a consumir drogas.

6.4 Enfermedades de transmisión sexual

Con las tendencias de la vida moderna ha habido mayor diseminación de enfermedades de transmisión sexual, aunque los agentes etiológicos son distintos. Estas infecciones afectan la anatomía y la función cervical, tuboperitoneal y los conductos genitales masculinos, condicionan la infertilidad y el embarazo ectópico, afectan la salud general

e, incluso, la vida. Con frecuencia, son asintomáticas, o los síntomas pueden ser inespecíficos, como: secreción anormal o irritación genital. Son causadas por agentes bacterianos o virales. Las parejas expuestas a este tipo de infecciones deben asistir a evaluación médica aunque estén asintomáticas. El médico que las trata debe realizar estudios diagnósticos que confirmen o descarten este tipo de infecciones y, en caso positivo, iniciar el tratamiento causal específico en forma oportuna.

6.4.1 Infecciones bacterianas

Entre las causadas por bacterias, *Chlamydia trachomatis* ha desplazado a *Neisseria gonorrhoeae* y, las pruebas de detección de anticuerpos para la misma permiten su detección temprana y tratamiento oportuno. Para la gonorrea, una tinción de exudado cervical permite identificar los diplococos y los cultivos corroboran el diagnóstico. Ambas enfermedades, que por cierto a veces coexisten, pueden cursar asintomáticas o los síntomas aparecer de dos días a tres semanas de un contacto sexual. Éstos son: secreción vaginal o peneana, disuria o poliuria, dolor pélvico, dispareunia, irritación vulvar y vaginal con vulvodinia. En un clásico estudio sueco con evaluación laparoscópica posterior a infección genital se determinó que la probabilidad de padecer obstrucción tubaria después de un episodio de enfermedad pélvica inflamatoria es de 12% y que las cifras se incrementan a 36 y 75% después de 2 o 3 episodios, respectivamente.

La incidencia de embarazo ectópico se incrementa diez veces en pacientes con salpingitis previas.

6.4.2 Infecciones virales

Respecto a las infecciones virales, la diseminación del virus del papiloma humano y los de la hepatitis B y C (HBV, HCV), y el del síndrome de la inmunodeficiencia adquirida han adquirido proporciones gigantescas. Las consecuencias son bien conocidas y hay que agregar las relacionadas con el tratamiento quirúrgico de la infección por el virus del papiloma humano que pueden causar estenosis cervicales, alteraciones en la producción de moco cervical e incompetencia ístmico cervical. Las consideraciones referentes a la utilización de gametos en parejas sero discordantes a los que se les lavan los espermatozoides para utilizarse en técnicas de reproducción asistida es una posibilidad real en centros avanzados de reproducción asistida.

Las parejas deben tener información actualizada y comprensible de estos riesgos y recibir atención médica en caso de posibilidad de haber sido expuestas a contagio. Entre las medidas preventivas más recomendables están: el convencimiento de las ventajas de las relaciones sexuales estables y monógamas y los riesgos de no hacerlo, protección con condones de látex y espermaticidas cuando al menos uno de los dos miembros de la pareja tenga varios compañeros sexuales o no se esté seguro de ello, mismo tipo de protección en caso de que el compañero tenga una enfermedad de transmisión sexual o una adicción a drogas de uso intravenoso. La aplicación de la vacuna contra la hepatitis B debe promoverse entre personas con mayor riesgo, como las mencionadas y las que trabajen manipulando fluidos biológicos. Las campañas de difusión para prevención de enfermedades de transmisión sexual entre adolescentes son muy recomendables, así como la asistencia temprana con el médico, en caso de sospecha para iniciar con medidas diagnósticas y terapéuticas eficaces y de corta duración para evitar el abandono del tratamiento.

6.5 Obesidad

El incremento en la prevalencia de obesidad en el mundo es impresionante y no se limita a los países más ricos sino que es común en países en vías de industrialización, sobre todo en los que tienen malos hábitos alimenticios y vida sedentaria. Las consecuencias de ello y sus graves repercusiones en la salud la vuelven un serio problema de salud pública, por lo que se están incrementando las medidas para prevenirla y combatirla desde la infancia.

Los efectos de la obesidad en el funcionamiento ovulatorio y las alteraciones endocrinas concomitantes se explican por la alteración del funcionamiento neuroendocrino condicionada por el incremento en la producción extraglandular de estrógenos, por el exceso de tejido graso. En el síndrome de ovarios poliquísticos, la obesidad agrava la resistencia a la insulina, que puede diagnosticarse con pruebas sencillas, como el índice glucosa-insulina en ayunas. En mujeres con probable obesidad lo mejor es utilizar el índice de masa corporal y la relación cintura-cadera para determinar si existe o no obesidad y si ésta es o no de tipo androide, lo que se asocia con complicaciones cardiovasculares. Los efectos adversos de la obesidad en la fertilidad del hombre por el hiperestrogenismo asociado están bien demostrados e incluyen alteraciones hormonales, sexuales

y espermáticas. La obesidad también condiciona mayores fallas a métodos anticonceptivos hormonales.

Los aspectos preventivos de un problema multifactorial en el que intervienen factores genéticos, ambientales, culturales, psicológicos y socioeconómicos no pueden limitarse a señalar los riesgos mayores de los obesos de llegar a padecer diabetes, hipertensión, enfermedades cardiovasculares, neoplasias hormono-dependientes, así como complicaciones mayores en intervenciones quirúrgicas, fracturas, etcétera. Tampoco puede señalarse que todo se debe a falta de voluntad para comer adecuadamente, en un mundo donde los medios de comunicación exageran los placeres de comer en exceso y los establecimientos de comida rápida proliferan y compiten, no sólo con precios más económicos, sino con raciones más grandes y tentadoras.

Bajar de peso y mantenerse en el adecuado no es fácil; sin embargo, el asesoramiento especializado y visitas de control donde se motive a cambiar los hábitos alimenticios e iniciar programas de ejercicio es fundamental. Especial atención debe dedicarse a la motivación para mantenerse en el programa a pesar de no obtener resultados inmediatos, así como no considerarlo algo temporal sino un nuevo estilo de vida más saludable con el que se tiene mayor energía y mejor salud. Es muy recomendable obtener información adecuada de las características de diferentes tipos de alimentos, entre otras: su índice glucémico, el contenido en fibra, de grasas saturadas e insaturadas, tipo de carbohidratos, cantidad de proteínas, etc. En ocasiones, de acuerdo con circunstancias muy diversas, es conveniente utilizar anorexígenos, siempre con supervisión médica. Mantenerse en el peso adecuado requiere todo un cambio en la forma de pensar y en adquirir hábitos de vida más saludables. Recibir asesoramiento y control durante esta etapa es fundamental puesto que la frustración al no bajar de peso, a pesar del esfuerzo invertido, es causa frecuente de deserción y de agravamiento de la obesidad. Sin embargo, reducciones mínimas de alrededor de 5 a 10% del peso corporal disminuyen en forma muy significativa los riesgos de complicaciones serias y, cuando comer en forma sana y mantenerse en un peso adecuado se vuelve una forma de vida, ésta mejora no sólo en duración, sino en calidad.

6.6 Pérdida de peso

Aunque por mecanismos distintos a los de la obesidad, la pérdida de peso y, en especial, de grasa corporal, por deba-

jo de un límite crítico también se asocia con anovulación por una serie de alteraciones neuroendocrinas.

Este tipo de enfermedad no se limita a países donde la desnutrición es endémica, sino que desafortunadamente es el resultado de las tendencias de la vida moderna de asociar el concepto de belleza con la delgadez extrema. Las presiones que en este sentido se propagan en los medios masivos de comunicación son enormes y condicionan conductas aberrantes, como: dietas exageradas, bulimia e incluso anorexia nerviosa, que es un trastorno psiquiátrico grave que amerita atención especializada porque pone en riesgo la vida.

La anovulación hipotalámica característica de estas pacientes hace que cuando deseen un embarazo, requieran esquemas de inducción de la ovulación potentes, con los concomitantes riesgos de embarazo múltiple y síndrome de hiperestimulación ovárica. La desnutrición durante etapas decisivas de la vida condiciona alteraciones estructurales, como: incompetencia ístmico cervical, que es causa de pérdida gestacional recurrente o partos prematuros extremos.

Las medidas preventivas en esta área incluyen: identificación de presiones en el ámbito escolar, familiar, social o de trabajo. Cuando es obvio el rechazo por la comida, o se sospecha de vómitos autoinducidos o de percepciones distorsionadas de la imagen corporal, es imperativo el tratamiento psicológico especializado. Cuando esto se realiza a tiempo el pronóstico para la fertilidad es muy favorable.

6.7 Exceso de ejercicio

El ejercicio, uno de los hábitos saludables de vida, si se lleva al extremo condiciona anovulación por las alteraciones neuroendocrinas. El tipo de ejercicio que causa anovulación con mayor frecuencia es el aeróbico, por lo que es frecuente que las corredoras, bailarinas, maestras de danza o ejercicios aeróbicos, maratonistas, etc., cursen con mayores disfunciones ovulatorias y menstruales que las nadadoras, ciclistas o gimnastas.

En un mundo cada vez más competitivo, donde la presión de mantenerse en forma es grande, con frecuencia se cae en exageraciones que repercuten en la fertilidad.

Los trastornos menstruales en este tipo de pacientes son fáciles de diagnosticar y el tratamiento consiste en reducir la cantidad de ejercicio, lo que no siempre es sencillo por la adicción que experimentan estas personas. Hay que explicar y convencerlas de los efectos dañinos de

ese exceso. Cuando la depresión debida a la disminución del ejercicio se acentúa, es conveniente disminuir paulatinamente o cambiar a otro tipo de actividad que no cause tantas alteraciones en la fertilidad.

6.8 Iatrogenia

Es importante evitar la iatrogenia por acción u omisión. La ooforectomía no está indicada en tumores benignos en donde pueda preservarse el tejido ovárico con cirugía conservadora. Deben impedirse las adherencias tubo-ováricas al combinar cirugías generales con manipulación quirúrgica de órganos pélvicos, no conviene realizar laparotomías en circunstancias donde la neoformación de adherencias será menor si se opta por la laparoscopia. Lo mismo puede decirse de las afecciones intrauterinas, como: tabiques, tumores o adherencias, donde es preferible la histeroscopia a la cirugía abierta. En hombres, la ligadura inadvertida de deferentes durante hernioplastias, orquidopexias es igualmente grave. No deben ignorarse los efectos gonadotóxicos de los medicamentos con indicación para colitis ulcerosa, como la sulfalazina; es preferible prescribir otros menos agresivos y eficaces como la olsalazina. No perder tiempo valioso en parejas de edad avanzada con tratamientos poco efectivos, médicos o quirúrgicos, y en pacientes jóvenes ser lo más conservador posible en el tratamiento de quistes ováricos. En las mujeres que no han tenido hijos o las que desean tener más y requieran tratamiento médico, radioterapia o cirugía, deben ponderarse los efectos de esas terapias en la fertilidad para iniciar medidas preventivas.

6.9 Anticoncepción y contracepción

Hay que evitar, al máximo, los efectos deletéreos en la fertilidad de los métodos anticonceptivos y contraceptivos, en especial cuando no están indicados o están contraindicados. Puesto que la práctica de la anticoncepción es un fenómeno globalizado, independientemente de que la mayor parte de las religiones la prohíban, es conveniente considerar las repercusiones en la fertilidad para tomar las medidas preventivas pertinentes.

Una de las preocupaciones más constantes de mujeres jóvenes es si el método anticonceptivo seleccionado no les impedirá, a futuro, lograr un embarazo. Al respecto hay que señalar que en pacientes con ritmo menstrual irregular y anovulación de causa desconocida la administración de anticonceptivos orales, con sangrados cíclicos mensuales,

da la falsa sensación de que se ha corregido un problema y cuando la infertilidad posterior a su uso se hace manifiesta, se le adjudica a la anticoncepción hormonal. Como medida preventiva en estos casos, se recomienda la investigación de la causa de las irregularidades para su tratamiento, en caso de que sea por el síndrome de ovarios poliquísticos y la paciente aún no desee embarazarse, los anticonceptivos orales son una excelente opción. La incidencia de amenorrea post pastilla anticonceptiva es de 0.7 a 0.8%, con muy fácil resolución. Los anticonceptivos orales también se asocian con incremento de infecciones cervicovaginales y el mecanismo que se invoca es que favorecen la ectopia cervical y el incremento de las relaciones sexuales. El uso de anticonceptivos orales que sólo contienen progestágenos, o recurrir a esta modalidad en anticoncepción de emergencia, aumenta el índice de falla y, en caso de embarazo, aumenta la incidencia de la presentación ectópica.

La anticoncepción hormonal de depósito no es recomendable para mujeres perimenopáusicas, con irregularidades menstruales y anovulación, edad avanzada o disminución de la reserva ovárica porque los efectos anovulatorios pueden persistir hasta 18 meses en los trimestrales y de 4 a 6 meses en los mensuales y bimensuales. Con los implantes subdérmicos, en promedio, al mes de extraídos se recupera la fertilidad.

La aplicación de dispositivos intrauterinos no se recomienda en nuligestas porque se asocian con mayor incidencia de infecciones, dismenorrea e infertilidad posterior. Aunque el dispositivo intrauterino no aumenta la incidencia absoluta de embarazos ectópicos, cuando fallan la incidencia relativa de éstos se incrementa. Como medida preventiva no es recomendable indicar dispositivos intrauterinos a las nuligestas.

El diagnóstico y tratamiento temprano del embarazo ectópico permite tratamientos médicos o quirúrgicos conservadores que preservan la fertilidad. Como medida preventiva, debe sospecharse en todas las mujeres en quienes aumenta la probabilidad de presentarse posterior a la cirugía tubaria, antecedente de salpingitis, endometriosis, etc.

Los abortos provocados aumentan la prevalencia de infertilidad por infecciones no detectadas, secundarias al procedimiento o por formación de adherencias posteriores a esas infecciones o por demasiado celo al efectuar el legrado y, en otras, por dejar restos retenidos. Los abortos provocados aumentan 10 veces la incidencia de

embarazos ectópicos por las mismas razones. Todas estas consideraciones deben difundirse entre la población con mayor riesgo para la toma de decisiones inteligentes que no repercutan de manera adversa en su fertilidad posterior.

6.10 Preservación de gametos y tejido gonadal

La criopreservación de gametos y tejido gonadal se utiliza cada vez más por los efectos deletéreos en la fertilidad de los tratamientos antineoplásicos, que cada vez logran mayor supervivencia a largo plazo. Se han obtenido embarazos y nacimientos de niños sanos con criopreservación de espermatozoides, óvulos, tejido ovárico y testicular. Los mejores resultados se consiguen con espermatozoides obtenidos de eyaculado y también de tejido testicular. Los óvulos provenientes de tejido ovárico son menos tolerantes a los procesos de congelación y descongelación que los aspirados previa estimulación. Día a día se consiguen mejoras en los esquemas, como la vitrificación con menor cantidad de criopreservador.

Las indicaciones de estas técnicas se justifican en pacientes que van a recibir un tratamiento antineoplásico, puesto que es su única opción, siempre y cuando entiendan las posibilidades reales de que esos gametos y tejido gonadal generen un producto vivo sano y de que aún no existe la experiencia necesaria. Antes del tratamiento antineoplásico también pueden tomarse otras medidas, como la supresión gonadal con agonistas o antagonistas de GnRH o suspensión lateral de los ovarios antes de quimioterapia y radioterapia, respectivamente, aclarando las limitaciones de estas técnicas.

Por los buenos resultados obtenidos con la congelación de espermatozoides provenientes de eyaculado y el incremento de divorcios y segundos matrimonios, es una opción válida efectuar antes la vasectomía, para quienes así lo deseen. No debe ofrecerse como alternativa a quienes no estén seguros de la esterilización definitiva. En óvulos y tejido ovárico es injustificable y poco ético generar falsas expectativas al ofrecer estas opciones a pacientes que desean preservar su fertilidad para épocas posteriores. A pesar de que hay informes aislados de buenos resultados con número pequeño de casos, organizaciones serias como la Sociedad Americana de Medicina Reproductiva (ASRM), señalan que estos procedimientos deben considerarse y presentarse en etapa experimental.

La congelación de embriones como manera de asegurar la fertilidad para etapa posterior no se justifica por consideraciones éticas obvias.

6.11 Diagnóstico y tratamiento temprano de enfermedades

Es obvio que una medida preventiva fundamental es identificar y tratar enfermedades para que en el momento que se desee un embarazo la pareja se encuentre en condiciones excelentes de salud. Por sus repercusiones en la fertilidad y por lo mucho que puede realizarse desde el punto de vista preventivo en fertilidad posterior es conveniente insistir en los efectos benéficos del diagnóstico y tratamiento tempranos de enfermedades como: endometriosis, síndrome de ovarios poliquísticos, miomatosis y alteraciones en el varón.

6.11.1 Endometriosis

Uno de los problemas graves de la endometriosis es la falta de correlación entre los síntomas y su severidad. En muchas ocasiones se diagnostica en etapas avanzadas, a pesar de los síntomas sugerentes de su existencia. Es común no practicar laparoscopia a las adolescentes o jóvenes con dismenorreas incapacitantes que no ceden al tratamiento médico; como medida preventiva hay que realizarla y utilizar la mayor parte de recursos de que se disponga. La microlaparoscopia con mapeo del dolor es una alternativa en lugar de una laparoscopia formal en las pacientes jóvenes con posibilidades de no encontrar endometriosis. El empleo de marcadores séricos, como el Ca 125 para hacer diagnóstico de endometriosis deja mucho que desear. De igual manera, la tinción peritoneal con marcadores fluorescentes no ha dado los resultados esperados. La ultrasonografía vaginal permite detectar endometriomas pequeños antes de que haya una destrucción importante del tejido ovárico. En pacientes con endometriosis demostrada y con dificultades para utilizar tratamientos médicos durante periodos prolongados, una alternativa útil es la anticoncepción oral, que disminuye la cantidad del sangrado menstrual y, en consecuencia, la regurgitación del endometrio a la cavidad peritoneal, esto además produce alivio de la dismenorrea. Para prevenir el incremento del reflujo endometrial retrógrado se recomienda no indicarles dispositivos intrauterinos a estas pacientes. En esencia, reconocer que es una enfermedad crónica y progresiva que amerita diagnóstico temprano y tratamiento a largo plazo para mejorar su pronóstico.

6.11.2 Síndrome de ovarios poliquísticos

Es la causa más frecuente de anovulación, trastornos menstruales e hiperandrogenismo. En esta enfermedad

tan prevalente cada vez se logran mayores consensos y se reconocen factores de riesgo como obesidad y resistencia a la insulina. Se está de acuerdo en que el tratamiento tiene que ser integral, incluso después de lograda la fertilidad para evitar complicaciones mayores, como diabetes mellitus tipo 2, enfermedades cardiovasculares, dislipidemias, neoplasias hormonodependientes, etc.

En lo referente a diagnóstico temprano hay que incrementar el índice de sospecha en adolescentes con trastornos menstruales y datos sugerentes de hiperandrogenismo o resistencia a la insulina. Insistir en los efectos benéficos de los anticonceptivos orales combinados, por su freno de la hormona luteinizante e incremento de la globulina fijadora de esteroides sexuales (SHBG), circunstancia que disminuye la cantidad de testosterona circulante. Los anticonceptivos deben contener progestágenos de nueva generación con perfil antiandrogénico adecuado. Los sensibilizadores a la acción de la insulina son una excelente medida preventiva en estas pacientes. Disminuyen la hiperinsulinemia y el apetito, factores importantes en la prevención y combate a la obesidad. Entre más temprano se establezca el diagnóstico y se inicie el tratamiento a largo plazo, mejor será el pronóstico reproductivo y metabólico.

6.11.3 Miomatosis

El aumento en la prevalencia de obesidad trae consigo el incremento de la miomatosis en pacientes jóvenes. Un factor predisponente es la mayor producción de estrógenos por conversión periférica de andrógenos en el tejido graso.

El diagnóstico y localización de miomas es mayor y más preciso con la diseminación de la sonografía vaginal. Hay que evitar efectuar histerectomías en pacientes que deseen embarazarse. El tratamiento de estas pacientes es la miomectomía, que deberán efectuarla especialistas con criterios debidamente definidos de las repercusiones del tipo de tratamiento en la fertilidad posterior, y experiencia en las diferentes opciones terapéuticas. Hay que sopesar pros y contras de los tratamientos quirúrgicos y las vías más convenientes de abordaje.

La anticoncepción en estas pacientes debe considerar que esos tumores son estrógeno-dependientes, por ello es posible que aumenten de tamaño con los anticonceptivos que contienen estrógenos, esto no siempre sucede porque lo que predomina es el efecto progestacional. Debido a la hipermenorrea están contraindicados los dispositivos intrauterinos por la mayor probabilidad de que se perfora el útero por distorsión de la cavidad endometrial.

Aún con laparoscopia, deben ponderarse cuidadosamente los riesgos y beneficios de extirpar múltiples miomas subserosos pequeños por el incremento del riesgo de adherencias y poca repercusión en la mejora del pronóstico reproductivo.

6.11.4 Alteraciones en el varón

La percepción de que la capacidad de procrear está íntimamente ligada a la virilidad ha sido causa frecuente de retardo en hombres para asistir a una consulta especializada debido a las condiciones que abarcan un amplio rango y donde las medidas preventivas o terapéuticas oportunas mejoran significativamente el pronóstico reproductivo.

Las condiciones patológicas que afectan al hombre se discuten con amplitud en sus aspectos etiopatogénicos, que incluyen: factores infecciosos, hormonales, genéticos, vasculares, traumáticos, tumorales, ambientales que ameritan una historia clínica y exploración física minuciosa para enfocar los estudios diagnósticos y ofrecer medidas terapéuticas. Aquí lo que se intenta es llamar la atención sobre la trascendencia de las medidas preventivas.

Un reporte normal de espermatobioscopia, efectuada en un laboratorio no especializado de análisis clínicos, no exime al varón de un estudio básico. En la misma categoría están los hombres que refieran haber procreado hijos en relaciones previas, puesto que la experiencia ha demostrado resultados inesperados para estos pacientes. La reticencia a examinarse puede vencerse señalando que la fertilidad varía con el tiempo y exposición a muy diversos factores. En muchas ocasiones, la resistencia a reconocer disfunciones eréctiles o exposición a infecciones ocasiona retardos innecesarios y riesgosos. Ignorar los síntomas que sugieran prostatitis permite que ésta cause secuelas irreversibles. Aunque aún existe controversia respecto a cuál es la mejor conducta en casos de criptorquidia o varicocele, de lo que no hay duda es que deben atenderse oportunamente.

Como medida preventiva hay que crear confianza en el hombre de que no se está buscando un culpable sino la causa de un problema, para que una vez identificada se le trate de inmediato para mejorar el pronóstico.

7.0 CONCLUSIÓN

Tomar medidas preventivas respecto a la fertilidad es una acción efectiva que permite identificar padecimientos o

situaciones en etapas donde el daño causado es mínimo y las repercusiones no son graves. Además, evita la necesidad de tratamientos que requieren mayor tiempo, dinero y esfuerzo. Es importante informar a la población de los efectos adversos de situaciones comunes, como la edad avanzada, la obesidad, las adicciones, la endometriosis, los ovarios poliquísticos, el varicocele, etc. Cuando se identifican enfermedades, el tratamiento oportuno evita el avance a estadios más graves con pronóstico adverso.

La información es decisiva para pacientes que desconocen los efectos irreversibles de hábitos o condiciones de vida. Para pacientes que no han completado su fertilidad existen medias preventivas para preservarla.

8.0 TABLAS

8.1 Riesgo de anomalías cromosómicas y síndrome de Down según la edad materna

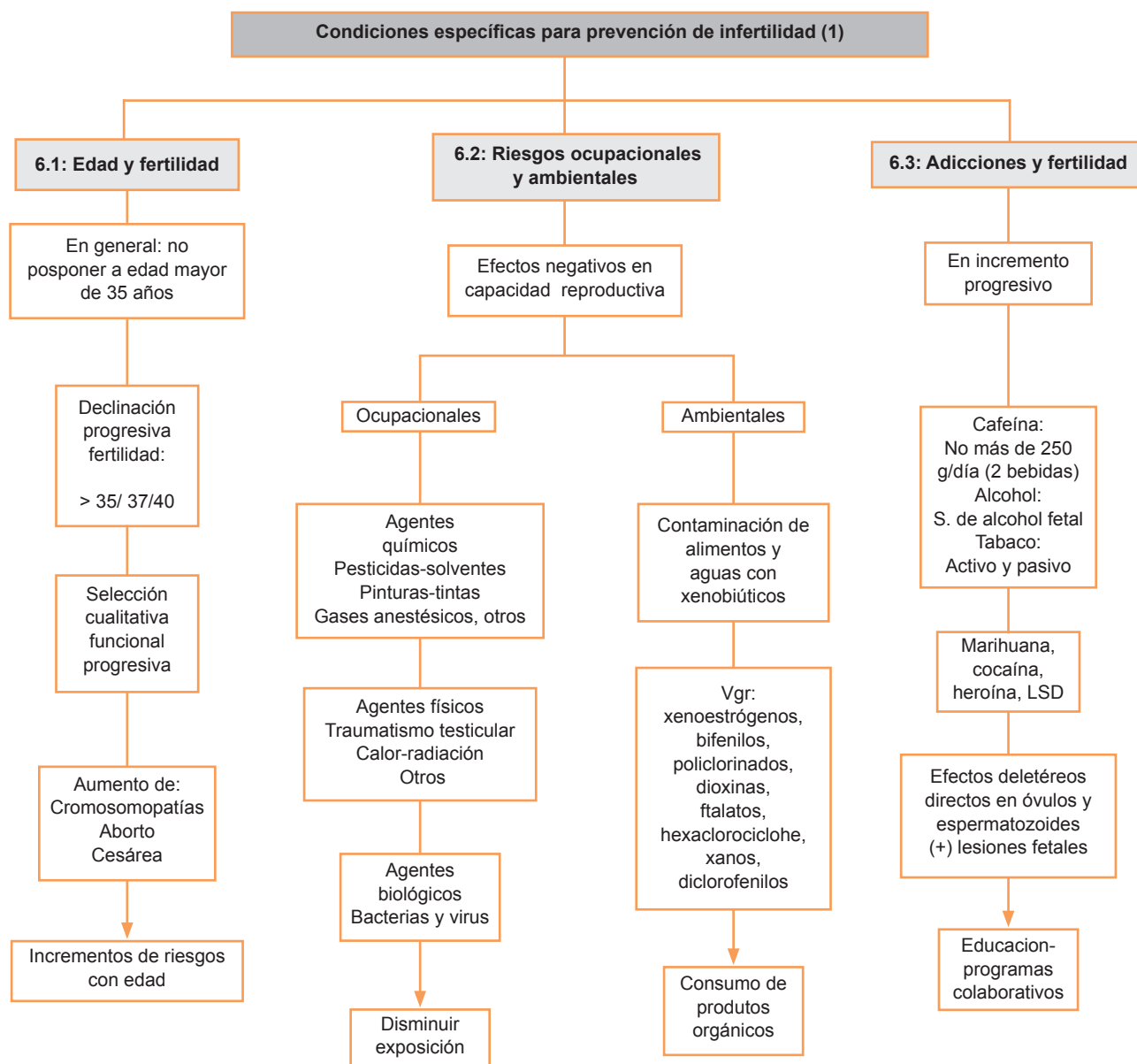
8.1 Riesgo de anomalías cromosómicas y de síndrome de Down de acuerdo a la edad materna.

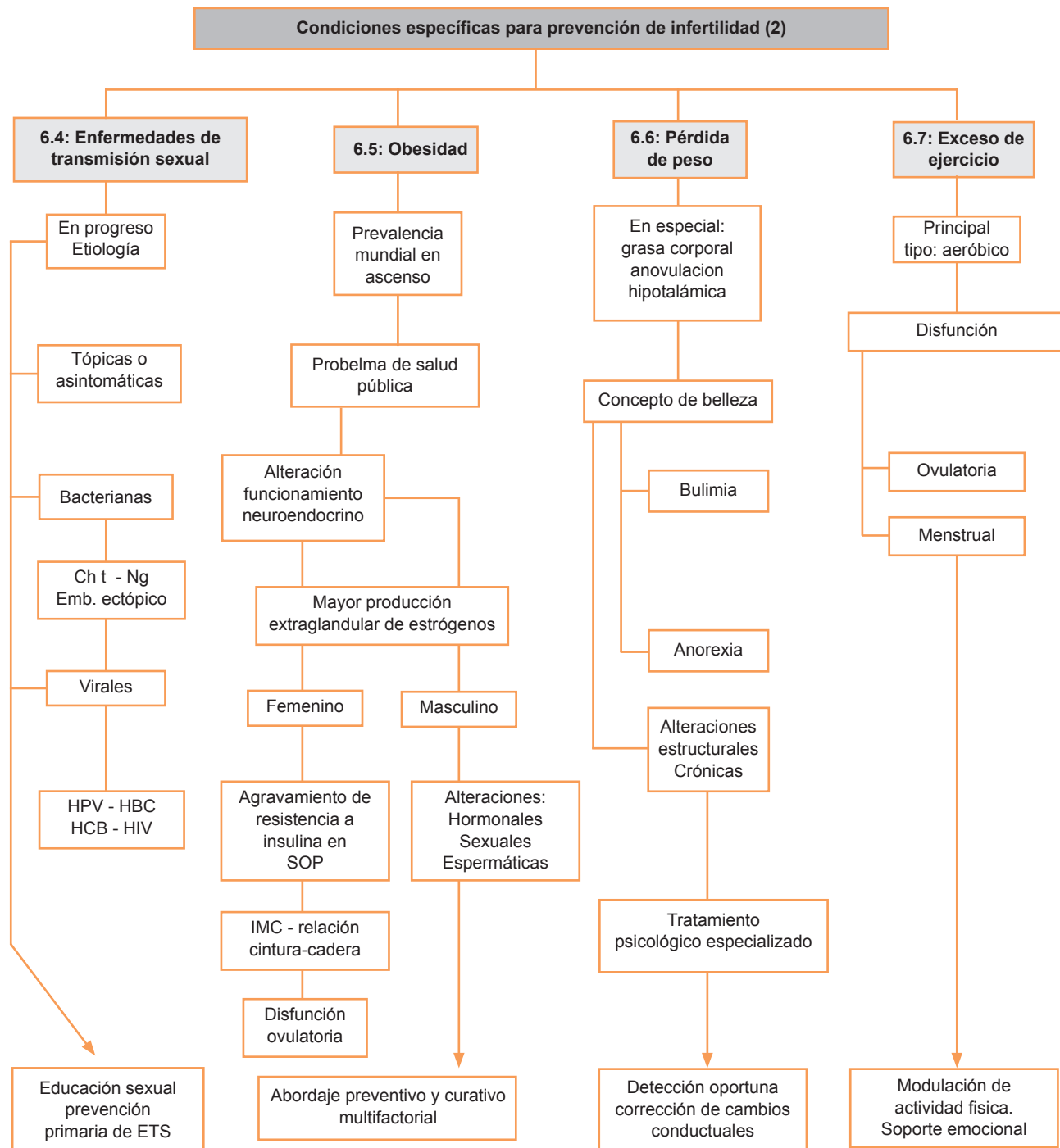
<i>Edad materna</i>	<i>Riesgos por el síndrome de down</i>	<i>Riesgos totales por anomalías cromosómicas</i>
20	1/1,667	1/526
21	1/1,667	1/526
22	1/1,429	1/500
23	1/1,429	1/500
24	1/1,250	1/476
25	1/1,250	1/476
26	1/1,176	1/476
27	1/1,111	1/455
28	1/1,053	1/435
29	1/1,000	1/417
30	1/952	1/385
31	1/909	1/385
32	1/769	1/322
33	1/602	1/286
34	1/485	1/238
35	1/378	1/192
36	1/289	1/156
37	1/224	1/127
38	1/173	1/102
39	1/136	1/83
40	1/106	1/66
41	1/82	1/53
42	1/63	1/42
43	1/49	1/33
44	1/38	1/26
45	1/30	1/21
46	1/23	1/16
47	1/18	1/13
48	1/14	1/10
49	1/11	1/8

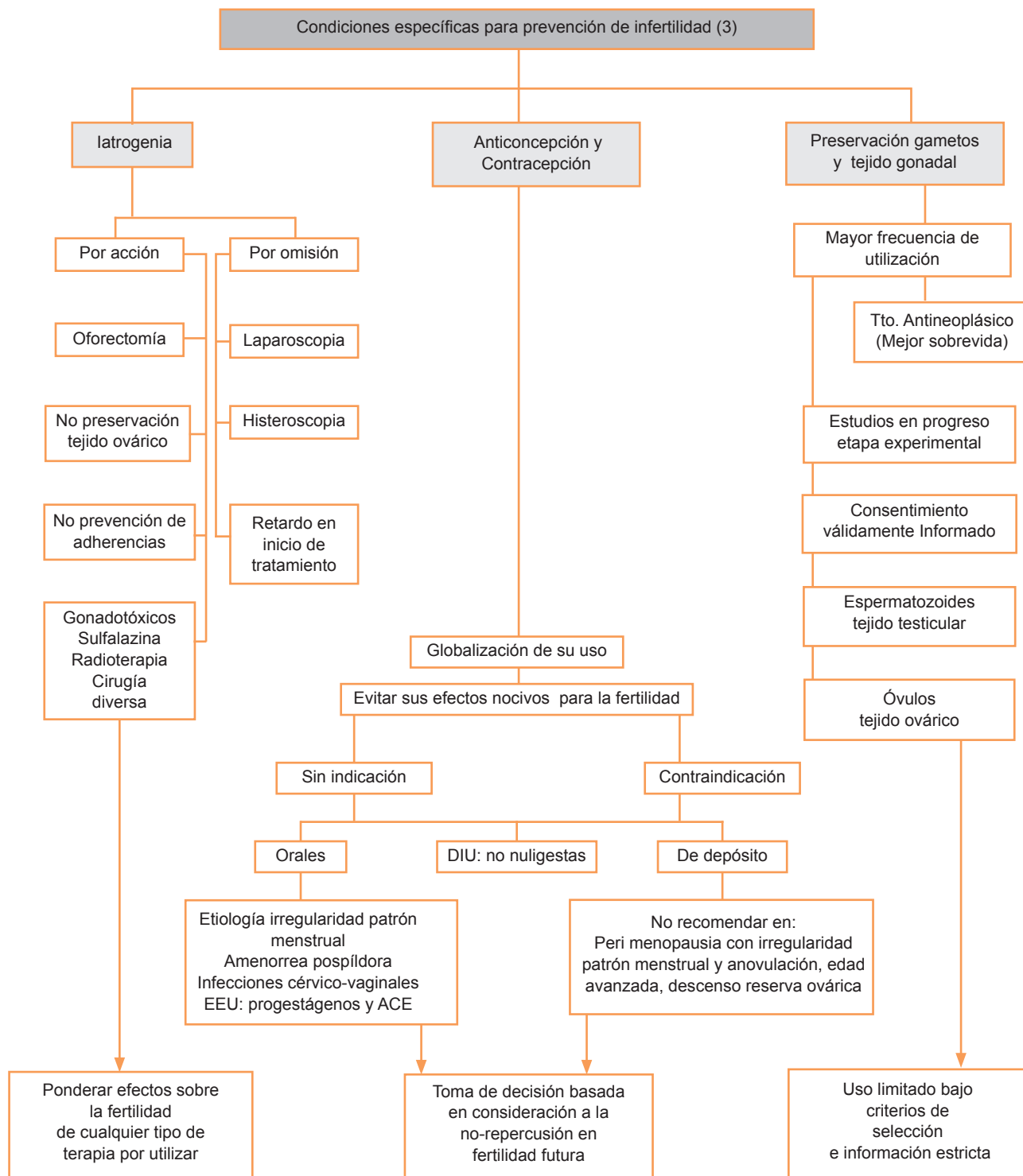
Modificada de: Hook EB, Cros PK, Schreinemachers DM. Chromosomal abnormality rates at amniocentesis and in live born infants. JAMA 1983;249:2034-2038.

Hook E.B. Rates of Chromosomal abnormalities at diferentes maternal ages. Modified with permission from the American college of Obstetricians and Gynecologist. Obstetrics and Gynecology 1981;58:282-285.

9.0 RESUMEN ESQUEMÁTICO







10.0 BIBLIOGRAFÍA

1. ESHRE Capri Workshop Group. Fertility and ageing. *Hum Reprod Update* 2005;11:261-276.
2. Faddy MJ, Rosden RG, Gougeon A, Richardson SJ, Nelson JF. Accelerated disappearance of ovarian follicles in mid life: implications for forecasting menopause. *Hum Reprod* 1992;7:1342-1346.
3. Hook EB. Rates of chromosome abnormalities at different maternal ages. *Obstet Gynecol* 1981;58:282-285.
4. de La Rochebrochard E, de Mouzon J, Thépot F, Thonneau P. Fathers over 40 and increased failure to conceive : the lessons of in vitro fertilization in France. *Fertil Steril* 2006; 85: 1420-1424.
5. McIntosh GC, Losan Af, Baird PA. Paternal age and the risk of birth defects in offspring. *Epidemiology* 1995;6:282-288.
6. Scott RT, Opsahl MS, Leonardi MR, et al. Life time analysis of pregnancy rates in a general infertility population relative to ovarian reserve and patient age. *Hum Reprod* 1995;10:1706-1710.
7. Smith KE, Buyalos RP. The profound impact of patient age on pregnancy outcome after early detection of fetal cardiac activity. *Fertil Steril* 1996; 65:35-40.
8. McAllister F, Clarke L. Voluntary childlessness: trends and implications. In Bentley GR, Mascie Taylor CGN. *Infertility in the Modern World. Present and Future Prospects*. Cambridge University Press. Cambridge 2000;6: 189-237.
9. Westrom I. Incidence, prevalence and trends of acute pelvic inflammatory disease and its consequences in industrialized countries. *Am J Obstet Gynecol* 1980;138:880-892
10. World Health Organization. Task Force on intrauterine devices for fertility regulation: a multinational case-control study of ectopic pregnancy. *Clin Reprod Fertil* 1985;3:131-143.
11. Hill JO, Wyatt HR, Reed GW, Peters JC. Obesity and the environment: Where do we go from there? *Science* 2003;299(5608):853-5
12. The ESHRE Capri Workshop Group. Nutrition and reproduction in women. *Hum Reprod Update* 2006; 12:193-207.
13. National Task Force on the Prevention and Treatment of Obesity. Long term pharmacotherapy in the management of obesity. *JAMA* 1996;276:1907.
14. Hakim RB, Gray RH, Zacur H. Alcohol and caffeine consumption and decreased fertility. *Fertil Steril* 1998;70: 632-642.
15. Bolumar F, Olsen J, Rebagliato M, Bisanti L. Caffeine intake and delayed conception: a European multicenter study on infertility and subfecundity. *European Study Group on Infertility and Subfecundity. Am J Epidemiol* 1997;145:327.
16. Caan B, Quesenberry Jr CP, Coates AO. Differences in fertility associated with coffee drinking, cigarette smoking, and ethanol consumption. *Fertil Steril* 1989;52:162-165.
17. Makler A, Blumenfeld Z, Reiss J, et al. Use of a sealed mini chamber for direct observation and evaluation of the in vitro effect of cigarette smoke on sperm motility. *Fertil Steril* 1993; 59:645-651.
20. Bolumar F, Olsen J, Boldsen J. Smoking reduces fecundity: a European multicenter study on infertility and subfecundity. *The European Study Group on Infertility and Subfecundity. Am J Epidemiol* 1996;143:578.
21. Zenzes MT. Smoking and reproduction: gene damage to human gametes and embryos. *Hum Reprod Update* 2000;6:122-131.
22. Zenzes MT, Puy L, Bielecki R, Reed TE. Detection of benzo(a) pyrene diol epoxide-DNA adducts in embryos from smoking couples: evidence for transmission by spermatozoa *Mol Hum Reprod* 1999; 5:125-131.
23. Hull MG, North K, Taylor H, Farrow A, Ford WC. Delayed conception and active and passive smoking. *The Avon Longitudinal Study of Pregnancy and Childhood Study Team .Fertil Steril* 2000;74:725-733.
24. Juhl M, Nyboe Andersen Am, Gronbaek M, Olsen J. Moderate alcohol consumption and waiting time to pregnancy. *Hum Reprod* 2001;16:2705-2709.
25. Jensen TK, Hjollund NH, Henriksen Tb, Scheike T, Kolstad H, Giwercman A, Ernst E, Bonde JP, Skakkebaek Ne, Olsen J. Does moderate alcohol consumption affect fertility? Follow up study among couples planning first pregnancy. *Br Med J* 1998;317:505.
26. Klonoff-Cohen H, Lam-Kruglick P, Gonzalez C. Effects of maternal and paternal alcohol consumption on the success rates of in vitro fertilization and gamete intrafallopian transfer. *Fertil Steril* 2003; 79:330-339.
27. Roth L, Taylor HS. Risks of smoking in reproductive health: assessment of women's knowledge 2001;184:934-939.
28. Klesges LM, Johnsonb KC, Ward KD, Barnard M. Smoking cessation in pregnant women. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2001; 28:269-282.
29. Hughes EG, Lamont DA, Beecroft ML, Wilson DM, Brennan BG, Rice SC. Randomized trial of a Ystage-of-changeΦ oriented smoking cessation intervention in infertile and pregnant women. *Fertil Steril* 2000; 74:498-503.
30. Mueller BA, Daling JR, Weiss NS, Moore DE. Recreational drug use and the risk of primary infertility. *Epidemiology* 1990;1:195.
31. Ness RB, Grisso JA, Hirschinger N, Markovic N, Shaw LM, Day NL, et al. Cocaine and tobacco use and the risk of spontaneous abortion. *New Engl J Med* 1999;340:333-9
32. Braceen MB, Eskenazi B, Sacase K, McSharry JE, Hellenbrand K, Leon-Summers L. Association of cocaine use with sperm concentration, motility, and morphology. *Fertil Steril* 1990;53:315.
33. Smith CG, Smith MT. Substance abuse and reproduction. *Semin Reprod Endocrinol* 1990;8:55-64
34. Abell A, Ernst E, Bonde JP. High sperm density among members of organic farmers' association. *The Lancet* 1994;343:1498.
35. Bentley GR. Environmental pollutants and fertility. In Bentley GR, Mascie Taylor CGN. *Infertility in the Modern World. Present and Future Prospects*. Cambridge University Press. Cambridge 2000;4:85-152.
36. Tulandi T, Gosden RG (Eds). *Preservation of Fertility*. Taylor&Francis Group. London and New York, 2004.
37. The Practice Committee of the American Society of reproductive Medicine. Ovarian tissue and oocyte cryopreservation. *Fertile Steril* 2004;82:993-998.

38. Johnson K. ASRM: Egg cryopreservation still experimental; Egg, ovarian tissue cryopreservation should not be marketed to healthy women, according to a new report. *Ob Gyn News* 2004;39:20.
39. Johnson K. Does egg freezing offer insurance or false hope? *Internal Medicine News* 2004;37: 44.
40. The Rotterdam ESHRE/ASRM-sponsored consensus workshop group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Hum Reprod* 2004; 19:41-47.
41. The Rotterdam ESHRE/ASRM-sponsored consensus workshop group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2004;81: 19-25.
42. Orio Jr F, Carmina E, Lombardi G, Palomba S. Introduction to the proceedings of Ravello 2005 PCOS meeting. *Fertil Steril* 2006; 86: S 1.
43. Pérez Peña E. Prevención de la Infertilidad. En Pérez Peña E. *Atención Integral de la Infertilidad. Endocrinología, cirugía y reproducción asistida*. 2ª ed. México: McGraw-Hill, 2007;2:11-20.



II. Estudio básico de la pareja infértil

1.0 CONCEPTO

El estudio básico de la pareja infértil se refiere al conjunto de normas, conductas, recomendaciones, exámenes diagnósticos y pasos a seguir para establecer la etiología de la infertilidad en una pareja; este estudio deberá ser integral y organizado y está dirigido a médicos especialistas en Ginecología y Obstetricia, biólogos de la reproducción y a todo aquel que atiende parejas con infertilidad.

2.0 SINOPSIS

2.1 Objetivos: revisar la evidencia disponible y proponer recomendaciones para el estudio básico de la pareja infértil, respetando los derechos del niño por nacer y realizándolo con un mínimo de tiempo e invasividad.

2.2 Resultados: con la aplicación oportuna y efectiva de los lineamientos propuestos, se logrará una disminución en el tiempo de evaluación, diagnóstico y tratamiento de las parejas con problemas de fertilidad.

2.3 Evidencia: se investigó en la base de datos de Medline, revistas con reconocimiento internacional en el ámbito del estudio de la fertilidad y las bases de datos de Cochrane, en busca de los artículos publicados hasta el mes de mayo de 2010, sobre los temas relacionados con el estudio básico de la pareja infértil.

2.4 Criterios de evidencia: la evidencia obtenida la revisaron y evaluaron comités integrados para este fin de sociedades de medicina reproductiva, como AMMR, ASRM, ESHRE, ALMER quienes, a su vez, emiten recomendaciones generales y específicas al respecto.

2.5 Beneficios, daños y costos: la aplicación de las recomendaciones de esta guía debe generar como resultado la disminución en el tiempo de evaluación, diagnóstico y tratamiento de la pareja infértil, contribuyendo a la atención expedita y adecuada de la pareja infértil, así como a la disminución del riesgo de complicaciones o iatrogenias.

3.0 RECOMENDACIONES CONCRETAS

Las indicaciones para iniciar la evaluación de la pareja infértil son:

- * No haber logrado el embarazo después de un año de relaciones sexuales frecuentes y sin protección anticonceptiva.
- * Antes de un año si existiera alguna enfermedad o algún factor de riesgo identificado en la pareja.
- * Si la pareja cuestiona su potencial fértil.
- * Si persiste la infertilidad cuando algún factor o factores fueron diagnosticados como causa de infertilidad y éstos ya fueron corregidos en forma adecuada.

La evaluación inicial de la pareja infértil debe incluir una historia clínica completa que indique el tiempo de evolución de la infertilidad, antecedentes heredofamiliares, además de los propios, patológicos y no patológicos, así como la evaluación de estudios y tratamientos que se hayan realizado en el pasado.

Debe realizarse un examen físico minucioso, sobre todo de la cavidad pélvica, mamas, tiroides y genitales externos, misma que, preferentemente, deberá incluir: exploración cervical, tacto pélvico bimanual y ultrasonido pélvico transvaginal.

Debe realizarse una determinación sérica de progesterona a la mitad de la fase lútea para documentar la ovulación y evaluar la función del cuerpo lúteo.

Debe realizarse una histerosalpingografía al terminar la menstruación para evaluar la cavidad uterina, cervical, así como la permeabilidad y las características tubarias.

Debe realizarse una espermatobioscopia directa con 2 a 7 días de abstinencia, la muestra deberá obtenerse mediante masturbación, de preferencia en el mismo laboratorio. Éste debe utilizar parámetros para realización e interpretación acordes con los lineamientos más recientes de la Organización Mundial de la Salud (OMS).

Se recomienda la determinación sérica de FSH, LH, estradiol, TSH y prolactina en el segundo o tercer día del ciclo menstrual para conocer el estado hormonal en casos que se sospeche de baja reserva ovárica o alguna patología específica de acuerdo con los datos obtenidos en la historia clínica y la exploración física. Estos estudios y otros de tipo infeccioso, inmunológico o endoscópico, no forman parte del estudio inicial y se consideran complementarios.

Si se encuentra alguna anomalía en esta evaluación inicial y ésta es susceptible de tratamiento médico o quirúrgico convencional, éste puede ser llevado a cabo por un ginecólogo capacitado y certificado. En afecciones más severas que requieran tratamiento especializado o reproducción asistida se recomienda sean manejadas por un especialista certificado en biología de la reproducción, quien llevará a cabo una evaluación integral de la pareja.

4.0 INTRODUCCIÓN

La evaluación básica se realiza en no más de dos a tres meses y debe programarse cada estudio de acuerdo con el ciclo de la mujer para aumentar las posibilidades diagnósticas y terapéuticas. Se deja para el final la investigación de factores que, aunque disminuyen la fertilidad, no impiden por completo un embarazo, como el vaginal, cervical, inmunológico, endometrial, y otros.

Para la evaluación mínima inicial de los tres factores mencionados se realiza una espermatobioscopia directa con dos a tres días de abstinencia, determinación de progesterona sérica a la mitad de la fase lútea y una histerosalpingografía poco después de la menstruación. De acuerdo con los resultados, se profundiza en el estudio de estos factores o se inicia el estudio de los restantes factores involucrados en la reproducción.

5.0 CONSIDERACIONES GENERALES Y PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Estudiar en forma exhaustiva a una pareja durante dos a tres días, con pruebas de laboratorio, radiográficas y endoscópicas, es ventajoso para quienes han sido vistas por múltiples médicos y no desean someterse a una investigación prolongada por disponer de poco tiempo, requerir resultados rápidos, residir en lugares remotos, y otros inconvenientes. La desventaja es que muchos estudios no pueden realizarse en el tiempo ideal, por lo que se desperdician posibilidades diagnósticas y terapéuticas.

Se requieren de dos a tres ciclos para efectuar el estudio diagnóstico básico de la pareja infértil y realizar cada estudio en la época de mayores posibilidades diagnósticas y terapéuticas. Sin embargo, por factores diversos puede necesitarse más tiempo para una investigación más completa y tratamiento de las anomalías que se van encontrando. El tratamiento debe ser intensivo, conforme pasa el tiempo aumenta la edad y disminuyen las posibilidades de lograr un embarazo.

Es indispensable la organización, que puede aumentarse con formas impresas de historia clínica, de resumen y de evolución. También, con trabajo en equipo y con información escrita y audiovisual para las parejas. Deben tomarse en cuenta los aspectos emocionales y establecer una buena relación médico-pareja. Esto permite, cuando se plantea la necesidad, repetir estudios, modificar esquemas de tratamiento, tratar en forma sincrónica diferentes factores cuando la causa es múltiple, repetir los exámenes después de los tratamientos y, sobre todo, ofrecer la oportunidad para que se produzca la concepción después de haber corregido las anomalías encontradas, de acuerdo con las posibilidades reales basadas en evidencias científicas sólidas.

6.0 CONDICIONES ESPECÍFICAS

Componentes de la evaluación básica de la pareja infértil:

6.1 Espermatobioscopia directa

Es el estudio más importante en la evaluación de la fertilidad en el hombre. Permite evaluar múltiples características del semen directamente relacionadas con la fertilidad. No sustituirlo por la espermatobioscopia poscoito, que es un procedimiento opcional para evaluar la interacción de

los espermatozoides con el moco cervical; cada vez se usa menos por su falta de correlación con la fertilidad y examina una fracción de la muestra seminal, modificada por su interacción con el moco cervical y las secreciones vaginales. La Organización Mundial de la Salud, a partir de 1980, publica un manual que se actualiza frecuentemente y sirve de punto de referencia en la evaluación del semen. En la quinta edición del mismo se hacen recomendaciones basadas en la evidencia de nuevos estudios. Para evitar confusiones, la última edición es más detallada por lo que se vuelve herramienta indispensable para todos los que manipulan y evalúan muestras seminales.

6.1.1 Técnica

Antes de proporcionar la muestra, el hombre recibe instrucciones precisas, de preferencia escritas, acerca de la manera de obtener la muestra, insistiendo en la necesidad de que la muestra sea completa y que se reporte si hubo pérdida de parte de la muestra durante la colección. Se requiere un frasco de boca ancha de vidrio o plástico limpio y sin residuos de jabón o detergentes, de un lote que se haya verificado que no contenga recubrimientos tóxicos para espermatozoides. Debe adherirse una etiqueta al frasco para anotar ahí el nombre del paciente, fecha de nacimiento, código de identificación personal, número de días de abstinencia, fecha y hora de la eyaculación.

Se recomiendan 2 a 7 días de abstinencia antes de la toma de la muestra para simular el intervalo promedio entre las relaciones sexuales, para que el semen examinado sea semejante al que se eyacula durante éstas. Para poder comparar con valores de referencia, este lapso no debe ser menor de dos días ni mayor de siete. Se procura obtener la muestra por masturbación en un lugar apropiado en el mismo laboratorio; si no es así, la entrega no debe sobrepasar una hora y durante el transporte han de evitarse los cambios bruscos de temperatura y la desecación de la muestra. No utilizar condones comunes de látex porque algunos contienen espermicidas, ni el *coitus interruptus* porque la muestra se contamina con secreciones vaginales y existe el riesgo de perder la primera porción del eyaculado. En casos muy seleccionados en que por consideraciones religiosas o éticas estrictas no haya posibilidad de obtener la muestra por masturbación puede utilizarse un colector de silicón similar a un condón, como el SCD (Seminal Collection Device), que no contiene espermicidas.

Para uniformar el tratamiento de las muestras de semen y obtener resultados comparables, la Organización Mundial de la Salud, con expertos de varios países ha elaborado manuales de procedimientos de laboratorio para el examen del semen y de su interacción con el moco cervical. La última edición del mismo resulta indispensable en los laboratorios porque proporciona lineamientos precisos y sencillos para efectuar las diversas técnicas y para evaluar las diferentes características del semen. Destaca las precauciones para evitar contaminación viral o bacteriana, y además señala la nomenclatura internacional para reportar resultados y parámetros de normalidad.

6.1.2 Interpretación

La muestra obtenida se coloca sobre el mostrador o una incubadora a 37°C y se espera la licuefacción. En el examen macroscópico inicial se evalúa si la muestra es homogénea y si ya se licuó. La licuefacción ocurre antes de una hora, aunque pueden persistir pequeños gránulos gelatinosos. Los límites inferiores normales para las características seminales de acuerdo con la OMS se ilustran en el Cuadro 1.

El color de la muestra debe ser gris opalescente; muestras muy claras sugieren concentración espermática baja; las café, con eritrocitos, las turbias, con infección o contaminación, las amarillas se relacionan con ictericia, ingestión de vitaminas o fármacos. El volumen se mide pesando el contenedor vacío y luego con la muestra seminal y con una fórmula que toma en cuenta la densidad del semen (1g por mL con rango 1.043-1.102) se calcula el volumen, esto evita los errores al pasar la muestra del frasco colector a probetas o pipetas graduadas, donde la pérdida del semen varía entre 0.3-0.9 mL. De manera alterna se puede colectar directamente la muestra en un recipiente graduado con boca ancha. El límite inferior normal del volumen seminal es de 1.5 mL. La consistencia, antes denominada viscosidad, se evalúa aspirando el semen con una pipeta de boca ancha de aproximadamente 1.5 mL de diámetro permitiendo la salida del semen por gravedad y determinando la longitud de la hebra o introduciendo una varilla de vidrio en la muestra; en ambos casos lo normal es que la hebra no sea mayor de 2 cm.

La viscosidad aumentada interfiere con la evaluación de la motilidad espermática, con la detección de anticuerpos fijos a los espermatozoides y con la medición de marcadores bioquímicos. El pH se mide con tiras reactivas con un rango de 6 a 10 y lo normal oscila entre 7.2 y 7.8,

considerándose el límite inferior normal 7. Aunque se ha demostrado penetración espermática entre 6 y 7, los rangos entre lo normal oscilan entre 7 y 8.5. Exceso de alcalinidad también afecta la funcionalidad espermática. Moco más alcalino sugiere infección, mientras que más ácido, en una muestra con azoospermia, sugiere contaminación del moco exocervical o de las secreciones vaginales, disgenesia de los conductos deferentes, epidídimo o vesículas seminales y en algunas ocasiones infección.

El análisis bioquímico del semen proporciona una idea del funcionamiento de las glándulas accesorias al aparato reproductor. Entre las más comúnmente determinadas están: de la próstata, fosfatasa ácida (6.7-33 mmol/L o 200 U por eyaculado), ácido cítrico (10.4-41.7 mmol/L o más de 52 μ mol por eyaculado), cinc (+ de 2.4 μ mol/eyaculado) y magnesio (2.9-10.3 mmol/L) y la gamma-glutamyl transpeptidasa. De las vesículas seminales, fructosa (+ de 13 μ mol/eyaculado) y prostaglandinas. De epidídimo, glucosidasa alfa neutra (un mínimo de 20 mU por eyaculado); L-carnitina (27-1 993 nmol/L). Los valores normales de las mismas sólo son válidos si el volumen seminal es de 2-6 mL. Vale la pena enfatizar la importancia que se da a la cuenta espermática total y las recomendaciones específicas para evitar errores en la evaluación.

El volumen seminal reducido puede deberse a obstrucción de los conductos eyaculatorios o a la ausencia congénita bilateral de vasos deferentes, condición que se asocia a vesículas seminales mal desarrolladas, lo que con frecuencia causa pH bajo. El bajo volumen también puede deberse a problemas durante la colección, eyaculación retrógrada parcial o deficiencia de andrógenos. Por su parte, volumen seminal en exceso puede ser el resultado de exudación aumentada en casos de inflamación activa de los órganos accesorios.

6.1.3 Nomenclatura

La nomenclatura es muy clara y espermia se refiere al volumen del eyaculado mientras que zoospermia alude a los espermatozoides en el semen. Normozoospermia indica un examen dentro de los parámetros normales; aspermia, falta de eyaculado, y azoospermia, inexistencia de espermatozoides en el eyaculado; astenozoospermia, disminución en la motilidad de los espermatozoides, y teratozoospermia, aumento de las formas anormales de los mismos. Pueden utilizarse combinaciones como oligoastenozoospermia, etc.

6.2 Determinación de progesterona sérica (P)

Un método práctico, objetivo, cuantificable y confiable para evaluar la función del cuerpo lúteo e indirectamente detectar la existencia o no de ovulación es determinar concentraciones de progesterona (P) sérica a la mitad de la fase lútea. Esto es una semana antes de la menstruación, en mujeres con ciclos regulares, mientras que las de ciclos irregulares requieren determinaciones seriadas en la segunda fase del ciclo y luego correlacionar resultados con la fecha de aparición de la siguiente menstruación. Como los valores de progesterona secretados por el cuerpo lúteo fluctúan entre 6 y 25 ng/mL es difícil establecer cuál es el valor mínimo normal de P, ya que en una muestra de mujeres con ciclos regulares, con cifras de más 3 ng/mL (9 nmol/L), 98% resultaba ovulatorio, mientras que con valores superiores a 15 ng/mL (45 nmol/L) sólo 90%. Lo más recomendable en pacientes que no están en inducción de ovulación es utilizar una cifra mínima de 9.4 ng/mL (30 nmol/L) y tomar la muestra en ayunas para disminuir los errores causados por las variaciones diurnas de secreción. En pacientes con inducción de ovulación con citrato de clomifeno o gonadotropinas el umbral se eleva a 15 ng/mL ya que lo más común es que más de un folículo contribuyan a la concentración de progesterona.

La medición de P en saliva correlaciona bien con la determinación sérica y por ser un método no invasivo resultaría muy útil para determinaciones muy frecuentes; sin embargo, para mediciones aisladas es más confiable la determinación sérica. El pregnandiol urinario también correlaciona bien con la P sérica, pero requiere colecciones de orina de 24 horas, por lo que ya no se utiliza, y aunque también puede medirse con radioinmunoanálisis es más confiable la determinación sérica de P. El valor de la progesterona para predecir embarazo clínico se ha sugerido, al encontrar que concentraciones de 1-2 ng/mL en el día de la administración de hCG correlacionan con buenas probabilidades de embarazo clínico. Valores alejados de estos se asocian con pocas probabilidades.

6.3 Histerosalpingografía

La obstrucción tubaria puede presentarse sin antecedentes patológicos o de signos o síntomas que la sugieran, por lo que debe descartarse con una histerosalpingografía en forma temprana en la evaluación, en especial si hay datos que permitan sospecharla. Además de la permeabilidad tubaria, la HSG permite evaluar la morfología endocer-

vical, endometrial y tubárica y parcialmente las siluetas ováricas y el factor peritoneal. Hay quienes como estrategia de tamizaje utilizan serología de IgG para *Chlamydia trachomatis* para discernir alto y bajo riesgo de patología tubaria. Luego utilizan la histerosalpingografía solo para los pacientes de bajo riesgo, para confirmar ausencia de patología tubaria y por el potencial efecto benéfico de lavado de trompas con el medio de contraste.

Se realiza de dos a tres días después de haber terminado la menstruación y antes de la ovulación, para evitar la intravasación de material de contraste en venas uterinas, no interferir con un embarazo en fase inicial y, de ser posible, aumentar la tasa de embarazos. En pacientes con datos clínicos o de laboratorio que hagan sospechar infección previa o hay hidrosálpinx en el ultrasonido, es recomendable administrar profilácticamente antibióticos desde cinco días antes (doxiciclina 100 mg dos veces al día), lo que también se administra inmediatamente después de realizado el estudio, si durante éste se encuentra hidrosálpinx.

6.3.1 Técnica

Es preferible no utilizar anestesia para detectar en forma temprana cualquier complicación, excepto en pacientes muy ansiosas, o con umbral muy bajo al dolor, donde es indispensable un tranquilizante menor, un analgésico potente o un antiinflamatorio no esteroideo, 30 minutos antes. La administración previa profiláctica de antibióticos como doxiciclina de 100 mg dos veces al día por 3 a 5 días, no disminuye el riesgo de infección posterior pero si la incidencia de morbilidad febril. Si la sospecha de infección es alta, la HSG debe posponerse hasta que un tratamiento completo de antibióticos se haya administrado. Con la paciente en posición ginecológica y técnica estéril, mediante examen bimanual, se determina la posición del útero, se limpia el cuello uterino con una solución antiséptica y se toma el labio anterior con una pinza de Pozzi para traccionar el útero y rectificar su posición. Luego se coloca una cánula tipo Jarcho o Palmer, un movilizador uterino o una sonda de Foley pediátrica número 8 en el conducto endocervical para introducir lentamente y bajo control fluoroscópico 3 a 10 mL de material de contraste y seleccionar las placas radiográficas que se deseen.

Respecto al tipo de material de contraste oleoso o acuoso, inicialmente, se reportaron más complicaciones como granulomas y embolias grasas en relación con el material

de tipo oleoso, pero con los nuevos medios de contraste no hay diferencia en la morbilidad. El tipo acuoso es mejor para visualizar las rugosidades del endosálpinx, mientras que el oleoso delimita más los contornos de la cavidad endometrial y, como no se mezcla con el líquido tubario, con placas tomadas 30 minutos después se pueden detectar loculaciones que sugieren adherencias tuboperitoneales. El dolor, aunque tolerable con ambos medios, tiende a ser menor con el oleoso. Los embarazos logrados después de histerosalpingografía, quizá por acción bacteriostática del medio de contraste o por liberar adherencias o tapones mucosos o estimular la motilidad ciliar, son más frecuentes cuando se usan medios oleosos aunque otros no encuentran diferencia en la potencialidad terapéutica con el tipo de material utilizado. La selección del tipo de material de contraste se basa en lo que se espera del procedimiento. En la actualidad nuevas técnicas están en estudio para lograr menor exposición a radiación como es el uso de fluoroscopia con arco móvil en C. Estudios recientes, demuestran resultados similares con el uso de gadolinio como medio de contraste en pacientes alérgicas al yodo.

6.3.2 Interpretación

Respecto a permeabilidad tubaria, un meta-análisis muestra 65 % de sensibilidad y 83 % de especificidad, utilizando la laparoscopia como estándar de oro. Los resultados falsos negativos (obstrucciones que no son reales) se deben a espasmo tubario, escape de material de contraste, punta de la cánula ocluida en un pliegue endocervical, deficiencia de material de contraste en un útero grande, etc. Mientras que los menos frecuentes falsos positivos (permeabilidad que no es real), se explican por extravasación del material de contraste a través de paredes adelgazadas de hidrosalpinges o de venas pélvicas, linfáticos, o por falsas vías. Cuando la HSG demuestra obstrucción existe 60% de probabilidades de que en la laparoscopia se demuestre permeabilidad tubaria, mientras que si la HSG muestra oviductos permeables solo existe un 5 % de probabilidad de que estén ocluidas en la laparoscopia, aunque como se verá en el capítulo de endometriosis, el encontrar esta entidad con HSG normales es un hallazgo laparoscópico frecuente. Al comparar la histerosalpingografía con la laparoscopia en la evaluación del factor tubario se llega a la conclusión de que estos estudios son complementarios y no compiten entre sí, por lo que no es justificable sustituir una histerosalpingografía por una cromopertubación

tubaria observada por laparoscopia, sino que ésta debe ser precedida de aquélla. La insuflación tubárica o prueba de Rubin ya no se utiliza por la poca información que proporciona y la alta incidencia de resultados falsos positivos y negativos. En la evaluación de la cavidad uterina la histerosalpingografía también es muy útil, pero una cavidad llena de material de contraste limita la detección de proyecciones polipoides en el interior, para lo que la histerosonografía y la histeroscopia tienen ventajas.

6.3.3 **Contraindicaciones**

La histerosalpingografía está contraindicada en pacientes con: infección pélvica, sangrado uterino, embarazo y alergia al material de contraste. En pacientes de alto riesgo es imperativo un curso completo de antibioticoterapia con doxiciclina y metronidazol, lo que no se justifica de manera rutinaria; en caso de duda, una biometría hemática con velocidad de sedimentación globular es muy orientadora.

6.3.4 **Complicaciones**

Entre las complicaciones posibles de la histerosalpingografía están: infección pélvica, perforación uterina, rotura tubaria, hemorragia, reacción alérgica al material de contraste, intravasación linfática o venosa, embolia grasa, radiación indeseable, etc. Estas complicaciones son muy raras y se pueden reducir con una selección cuidadosa, preparación adecuada y técnica meticulosa por personal experimentado.

6.4 **Estudios complementarios**

Las decisiones para efectuar estudios o indicar tratamientos, deben fundamentarse en información obtenida de estudios experimentales con las características de diseño y ejecución que proporcionen las evidencias científicas que las avalen. Es imperativo señalar que los tres estudios anteriores se justifican completamente en la evaluación de la pareja infértil, lo mismo que la utilización de la endoscopia, la ultrasonografía y determinaciones hormonales. Los siguientes estudios, y los inmunológicos, proporcionan una idea más completa de otras características que afectan la fertilidad, pero sin una correlación estrecha de los resultados con el pronóstico sobre la fertilidad, por lo que entran en la categoría de estudios complementarios y ya no forman parte del estudio de rutina de la pareja infértil. La prueba postcoital o espermatobioscopia indirecta ha

dejado de utilizarse en la evaluación básica pues su utilidad y valor pronóstico son muy cuestionables, aunque en la quinta edición del manual de la OMS la señalan como prueba opcional. De la misma manera ya no se practica en la evaluación básica la biopsia endometrial, puesto que cada vez son más cuestionados la precisión y correlación de sus criterios así como la prevalencia real de la fase lútea deficiente y su relevancia clínica.

6.4.1 **Estudio del moco cervical**

El moco cervical es un líquido viscoso gelatinoso situado entre la vagina rica en microorganismos y la cavidad uterina normalmente estéril lo que sugiere una función de defensa mediante actividad antimicrobiana. Ésta se ha descrito con anterioridad y señalado como péptidos antimicrobianos a lisozimas, inhibidores de la secreción de peptidasa leucocitaria (SLPI) y una nueva proteína denominada de alta movilidad de grupos nucleosomal vinculante dominio 2 (HMG N2). El estudio del moco cervical es un método práctico, rápido y al alcance de cualquier ginecólogo para evaluación inicial del factor cervical e indirecta del estado hormonal de la mujer. Para extraerlo se limpian con una torunda seca las secreciones vaginales, se visualiza el orificio cervical externo, se extrae con un catéter de plástico y una jeringuilla, o con pinzas para pólipos o un aspirador de moco. La evaluación es inmediata; si no es posible, debe almacenarse en el catéter a 4°C por un periodo no mayor de cinco días. Las características que se evalúan son: volumen, consistencia o viscosidad, spinnbarkeit o elasticidad, celularidad y arborización, que se muestran con una evaluación propuesta por Moghissi que se ha actualizado. El pH, aunque se toma en cuenta, no se incluye en la calificación. Con las reservas antes mencionadas, una puntuación menor de 10 indica moco inadecuado para penetración espermática; arriba de 10, favorable para ésta, y de 15, excelente. Para estudios de investigación que requieran una evaluación más precisa del moco, la quinta edición del manual de la OMS proporciona una fórmula para su cálculo que toma en cuenta la viscosidad del mismo, la cantidad de moco dentro del tubo de aspiración y el diámetro del catéter. La viscosidad o consistencia está determinada fundamentalmente por el arreglo de las fibras de alta viscosidad, el contenido de proteínas y de las sales inorgánicas. La elasticidad se refiere a la capacidad de formar hebras las cuales pueden ser medidas. La arborización evalúa el grado y tipo de

formación de cristales que se observa al microscopio cuando se deja desecar el moco en una laminilla de cristal.

7.0 CONCLUSIÓN

En general el estudio básico de la pareja infértil se inicia de acuerdo con los datos obtenidos en la historia clínica. Si no existen datos que sugieran anormalidad, en la fase inicial se evalúa la función ovulatoria, tubaria y la fertilidad en el hombre y luego se completa el estudio. En infertilidad de causa desconocida algunos autores recomiendan estudios diagnósticos complejos que a veces detectan anomalías

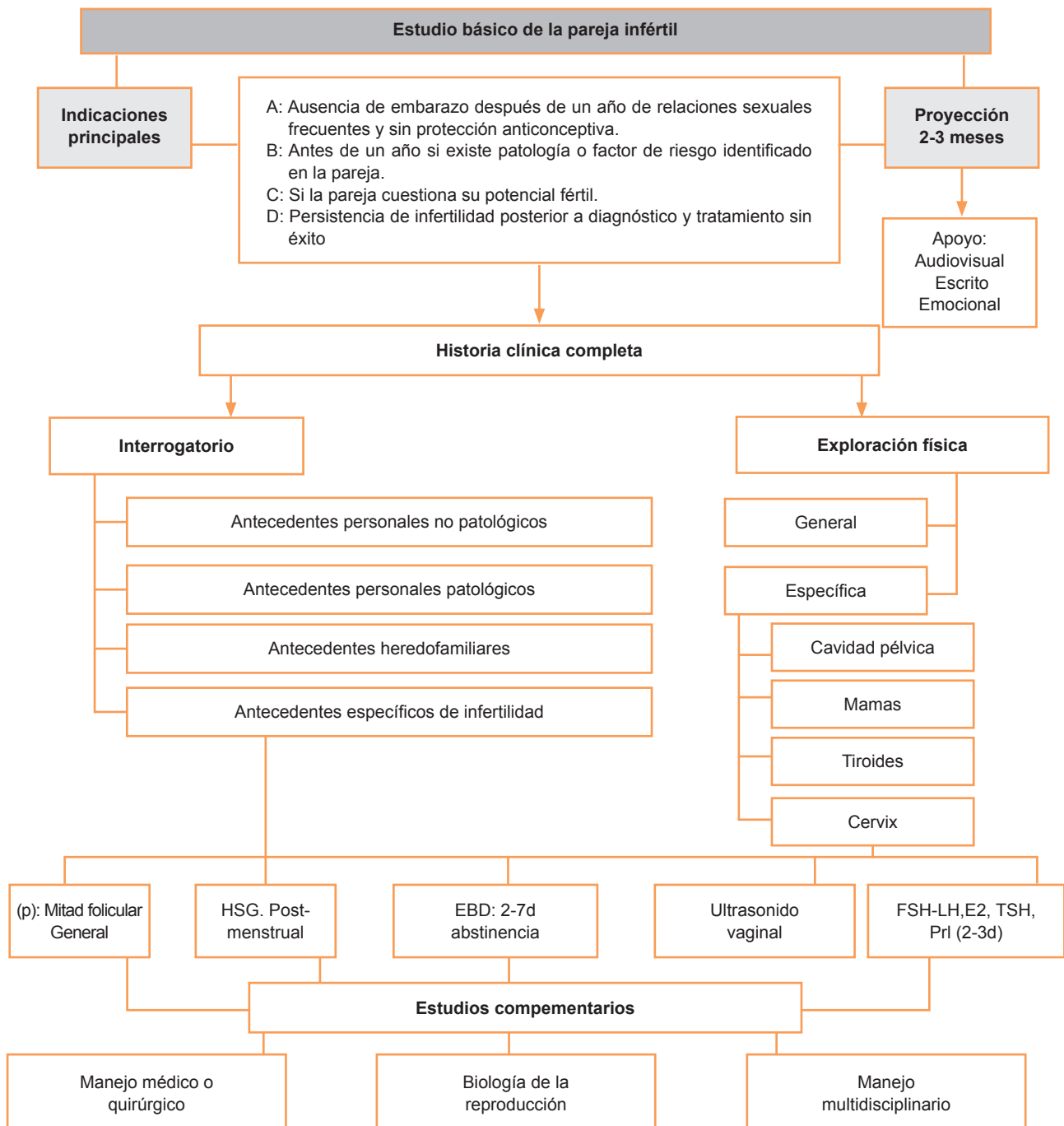
coincidentales y no causales de la infertilidad. De la misma manera, el tratamiento de estas parejas es controversial como se ve más adelante. No debe abusarse de la tecnología, pero tampoco desdeñarla. Los que manejen este tipo de problemas requieren actualización permanente y, cuando no puedan ofrecer la terapéutica apropiada, referir a especialistas calificados. Ya que en la mayoría de los casos la primera terapéutica es la que establece el pronóstico definitivo, el estudio y tratamiento de estas parejas tiene un límite y no se las debe mantener en estudio por tiempo indefinido.

8.0 CUADROS

Cuadro 8.1 Límites inferiores normales para características seminales de acuerdo con la OMS. (Correspondientes al quinto centil con intervalo de confianza de 95%)

Parámetro	Límite inferior normal	Volumen(mL)
Número total de espermatozoides (106 por eyaculado)	39.8	(33-46)
Concentración (106 por mL)	15	(12-16)
Motilidad total (progresiva y no progresiva, %)	40	(38-42)
Motilidad progresiva (progresiva, %)	32	(31-34)
Vitalidad (espermatozoides vivos, %)	58	(55-63)
Morfología (formas normales, %)	4	(3-4)
Parámetros adicionales en límites inferiores pH		≥7.2
Leucocitos peroxidasa-positivos (106 por mL)		<1.0
Prueba de MAR (espermatozoides móviles con partículas fijas, %)		<50
Prueba de microesferas con inmunoglobulinas (espermatozoides con microesferas fijas, %)		<50
Cinc seminal (μmol/eyaculado)		≥2.4
Fructuosa seminal (μmol/eyaculado)		≥1.3
Glucosidasa neutra seminal /mU/eyaculado)		≥20

9.0 RESUMEN ESQUEMÁTICO



10.0 BIBLIOGRAFÍA

- Devroey P, Fauser BCJM, Diedrich K, Evian Annual Reproduction (EVIAN) Workshop Group 2008. Approaches to improve the diagnosis and management of infertility. *Fertil Steril* 2009;15:391-408.
- The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Optimal Evaluation of the Infertile Female. *Fertil Steril* 2004; 82:S 169-S 172.
- The Male Infertility Best Practice Policy Committee of the American Urological Association, The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. *Fertil Steril*. 2004; 82: S123-S130.
- Chang WY, Agarwal SK, Azziz R. Diagnostic Evaluation & Treatment of the Infertile Couple. In Carr BR, Blackwell R.E. and Azziz R (Eds) *Essential Reproductive Medicine*. Mc Graw Hill. New York 2005;359-393.
- Balem AH and Jacobs H.S. Infertility in Practice. Second Edition. Churchill Livingstone. London, 2003; 51-117.
- Balem AH, Jacobs HS. Infertility in Practice. Second Edition. London: Churchill Livingstone, 2003; 119-129.
- McComb P. Clinical history is the essence of medicine. *Fertil Steril* 2004; 81: 13-15
- Pérez Peña E (Coord. Acad.). De la infertilidad a la fertilidad. Una respuesta para la pareja infértil. México: AMMR, 2000;9.
- Aronson D. Resolving Infertility. Quill. New York: Harper Collins Publishers, 1999;63-216.
- Wisot AL, Meldrum D. New options in fertility. New York: Pharos Books, 1990;50-70.
- Schover LR, Thomas AJ. Overcoming male infertility. New York: John Wiley & Sons, 2000; 9-14.
- Berger GS, Goldstein MF. The Couple's Guide to Fertility. Third Edition. New York: Broadway Books, 2001;81-122.
- World Health Organization. WHO Laboratory manual for the examination and processing of human semen. Geneva: WHO Press, 2010.
- Zavos PM. Seminal parameters of ejaculates collected from oligospermic and normospermic patients via masturbation and at intercourse with the use of Silastic seminal fluid collection device. *Fertil Steril* 1985;44:517.
- Glover TD, Barrat ChLR (eds). Male fertility and infertility. Cambridge: Cambridge University Press, 1999;1.
- Overstreet JW. Semen analysis and other tests for male infertility. In: Hellstrom WJH (Ed). *Male infertility and sexual disfunction*. New York: Springer-Verlag, 1997;39.
- Cooper TG, et al. Ejaculate volume is seriously underestimated when semen is pipette or decanted into cylinders from the collection vessel. *J Androl* 2007;1-4.
- Guzik DS, Overstreet JW, Factor-Litvak P, Brazil CK, et al. Sperm morphology, motility and concentration in fertile and infertile men. *N Engl J Med* 2001;345:1388-1393.
- Makler A. Use of the elaborated multiple exposure photography (MEP) method of routine sperm motility analysis and for research purposes. *Fertil Steril* 1980; 33:160.
- Crosignani PG, Rubin B.L. Optimal use of infertility diagnostic tests and treatments. The ESHRE Capri Workshop Group. *Hum Reprod* 2000;15:723-728.
- Polotsky AJ, Daif JL, Jindal S, Lieman H, Santoro N, Pal L. Serum progesterone on the day of human chorionic gonadotrophin administration predicts clinical pregnancy of sibling frozen embryos. *Fertil Steril* 2009;92:1880-1885.
- American College of Obstetricians and Gynecologists. Antibiotic Prophylaxis for gynecologic procedures. *Practice Bulletin* 2001;23:1-9.
- Stumpf PG, March CM. Febrile morbidity following hysterosalpingography: Identification of risk factors and recommendations for prophylaxis. *Fertile Steril* 1980;33:487-492.
- Rubin IC. Lipiodol granuloma in fallopian tubes localized by intrauterine Diodrast injection. *Radiology* 1989;33:350.
- Zachariae F. Venous and lymphatic intravasation in hysterosalpingography. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1954;34:131.
- Watson A, Vanderkerckhove P, Lilford R, Vail A, et al. A meta-analysis of the therapeutic role of oil soluble contrast media at hysterosalpingography: a surprising result? *Fertile Steril* 1994;61:470-477.
- Spring DB, Barkan HE, Pruyn SC. Potential Therapeutic effects of contrast materials in hysterosalpingography: a prospective randomized clinical trial. *Kaiser Permanente Infertility Work Group. Radiology* 2000;214-219.
- Phillips J, Cochavi S, Silberzweig J. Hysterosalpingography with use the mobile C-arm fluoroscopy. *Fertil Steril* 2010;93:2065-2068.
- Belt MM, Rodenko G, Taylor K, Maguire C, Bello S. Use of gadolinium for hysterosalpingography in iodine allergic women: a case-control study. *Fertil Steril* 2008;90:835-838.
- Swart P, Mol BW, van der Veen F, van Beurden M, et al. The accuracy of hysterosalpingography in the diagnosis of tubal pathology: a meta-analysis. *Fertil Steril* 1995;64:486-491.
- Oei SG, Helmerhost FM, Bloemenkamp KW, Hollants FA, et al. Effectiveness of the postcoital test: randomized controlled trial. *BMJ* 1998;317:502-505.
- Shoupe D, Mishell DR, Lacarra M, Lobo RA, et al. Correlation of endometrial maturation with four methods of estimating day of ovulation. *Obstet Gynecol* 1989;73:88-92.
- Li T-C, Dockery P, Rogers AW, Cooke ID. How precise is histological dating of endometrium using the standard dating criteria? *Fertil Steril* 1989;51:759-763.
- Batista MC, Cartledge TP, Merino MJ, Axiotis C, et al. Midluteal phase endometrial biopsy does not accurately predict luteal function. *Fertil Steril* 1993;59:294-300.
- de Crespigny LC, O'Herlihy C, Robinson HP. Ultrasonic observation of the mechanism of human ovulation. *Am J Obstet Gynecol* 1981;139:636-639.
- Ming L, Xiaoling P, Yan L, Lili W, et al. Purification of antimicrobial factors from human cervical mucus. *Human Reproduction* 2007;22:1810-1815.
- Speroff L, Fritz MA. *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility*. 7th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2005;1013-1068.
- Strauss III JF, Barbieri RL (ed). *Yen and Jaffe's Reproductive Endocrinology*. Philadelphia: Elsevier, 2004; 633-652.
- Jones RE, Lopez KH. *Human Reproductive Biology. Infertility*. In: Jones R E, Lopez KH (ed) *Human Reproductive Biology*. New York: Academic Press Elsevier, 2006;16:437-459.
- Pérez Peña E. *Atención Integral de la Infertilidad. Endocrinología, cirugía y reproducción asistida*. 3ª ed. México: McGraw-Hill. En prensa.



III. Diagnóstico y tratamiento de la anovulación

1.0 CONCEPTO

El estudio básico de la anovulación se refiere al conjunto de normas, conductas, recomendaciones, exámenes diagnósticos y pasos a seguir para establecer la etiología de la anovulación en una pareja; este estudio deberá ser integral y organizado, y está dirigido a médicos especialistas en Ginecología y Obstetricia, biólogos de la reproducción y a todo aquel que maneje parejas con infertilidad.

2.0 SINOPSIS

2.1 Objetivos: proporcionar una guía lógica para efectuar el diagnóstico etiológico y seleccionar el tratamiento de elección de la anovulación.

2.2 Resultados: con la aplicación oportuna y efectiva de los lineamientos propuestos se logrará una mayor efectividad en el diagnóstico y tratamiento de la anovulación.

2.3 Evidencia: se investigó en la base de datos de Medline, revistas de reproducción de renombre mundial así como la base de datos de Cochrane en busca de los artículos publicados hasta mayo del 2010, sobre los temas relacionados con el diagnóstico y tratamiento de la anovulación.

2.4 Criterios de evidencia: la evidencia obtenida fue revisada y evaluada por comités *ad hoc* de sociedades de medicina reproductiva como AMMR, ASRM, ESHRE, ALMER quienes a su vez emiten recomendaciones generales y específicas al respecto.

2.5 Beneficios, daños y costos: la aplicación de las recomendaciones en esta guía debe generar como resultado la disminución en el tiempo de evaluación, diagnóstico etiológico y tratamiento electivo y alterno de la anovulación, contribuyendo esto a la atención expedita y adecuada de la pareja infértil, así como a la disminución del riesgo de complicaciones o iatrogenias.

3.0 RECOMENDACIONES CONCRETAS

Las indicaciones para investigar si existe anovulación son:

- Trastornos menstruales de cualquier tipo predominando la oligomenorrea o amenorrea.
- Sospecha por datos obtenidos en una historia clínica detallada. (Ejemplo, datos que sugieran estrés agudo o crónico)
- Datos sugerentes por el examen físico. (Ejemplo: signos de alteraciones endocrinas, metabólicas, etc.)
- Alteraciones en el peso corporal como obesidad o desnutrición.
- Trastornos psicológicos como anorexia o bulimia.
- Enfermedades inmunológicas como lupus eritematoso sistémico o síndrome de anticuerpos antifosfolípidos.
- Datos sugestivos de endocrinopatías como hipotiroidismo, hiperprolactinemia o hiperandrogenismo.
- Enfermedades sistémicas como diabetes mellitus, síndrome de Cushing o insuficiencia renal.
- Toxicomanías como alcoholismo, tabaquismo o drogadicción.

- Fármacos que alteren el eje hipotálamo-hipófisis-ovario como los progestágenos de depósito.
- La determinación de progesterona sérica a mitad de la fase lútea es suficiente para corroborar o descartar anovulación.
- Existen flujogramas que facilitan el diagnóstico etiológico de la anovulación y también de la amenorrea (Cuadro 1), para descartar su origen central, periférico, por retroalimentación inadecuada o bien secundaria a patologías sistémicas.
- No deberá tratarse ningún caso de anovulación hasta no tener un diagnóstico etiológico ya que inicialmente es necesario descartar padecimientos potencialmente letales o que generen secuelas.
- El tratamiento deberá ser etiológico, englobando terapias para padecimientos sistémicos, medidas nutricionales, cambios de hábitos atléticos, eliminación de toxicomanías, referencia a especialistas como neurólogos, oncólogos, nefrólogos o reumatólogos.
- La inducción de ovulación farmacológica es sencilla, barata y efectiva en la mayor parte de los casos.
- El citrato de clomifeno sigue siendo el tratamiento de primera línea de la causa más frecuente de anovulación: el síndrome de ovarios poliquísticos, seguido de inhibidores de aromatasas, menotropinas y gonadotropinas.
- No deberá de inducirse la ovulación sin seguimiento folicular ya que éste es crucial para prevenir un embarazo múltiple o síndrome de hiperestimulación ovárica y evitar pérdidas de tiempo y dinero.
- El disparo de HCG al final de la inducción de ovulación se puede realizar con diversos fármacos o incluso omitirse y esperar a que las concentraciones estrogénicas promuevan el pico fisiológico de la LH.
- En mujeres obesas con síndrome de ovarios poliquísticos deberá de considerarse la pérdida de peso, ya que esto disminuye los andrógenos circulantes e incrementa la frecuencia de ovulación.
- En mujeres obesas con síndrome de ovarios poliquísticos que no ovulen con citrato de clomifeno deberá de considerarse la combinación de citrato de clomifeno con metformina ya que por la frecuente

asociación a resistencia a la insulina, esto incrementa la tasa de ovulación.

- En mujeres con síndrome de ovarios poliquísticos y concentraciones altas de andrógenos, deberá de considerarse la combinación de citrato de clomifeno con glucocorticoides ya que esto incrementa la tasa de ovulación.
- En mujeres con amenorrea hipotalámica e IMC (índice de masa corporal) menor a 20, deberá de considerarse la ganancia de peso, ya que ésta reanuda frecuentemente la ovulación.
- En mujeres con síndrome de ovarios poliquísticos a quienes se les induce la ovulación con gonadotropinas, las dosis bajas de FSH promueven mejores tasas de ciclos monofoliculares y menores tasas de SHO y embarazos múltiples.

4.0 INTRODUCCIÓN

La anovulación participa como factor único, o asociado a otros, en 30-40% de los casos de infertilidad, por lo que constituye la causa más frecuente de la misma. Como la falta de ovulación acontece con frecuencia junto a trastornos menstruales, en especial amenorrea u oligomenorrea, las alteraciones en el ritmo menstrual alertan para su diagnóstico. En ocasiones no se presenta al inicio de la evaluación, pero sí después por estrés, al realizar procedimientos diagnósticos o terapéuticos específicos, por ejemplo, histerosalpingografía, inseminación terapéutica, u otros, por lo que su existencia debe confirmarse o descartarse durante diferentes etapas en el estudio de la pareja infértil.

5.0 CONSIDERACIONES GENERALES Y PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La anovulación es uno de los factores absolutos de infertilidad con mejor pronóstico debido a la disponibilidad de más y mejores inductores de ovulación, aunada a un conocimiento más profundo de la foliculogénesis y su regulación, lo que permite diseñar regímenes terapéuticos más fisiológicos y eficaces.

La incidencia de la anovulación es mayor ahora, entre otras cosas, por la complejidad del mundo actual, por el mayor estrés para las mujeres que ahora se desempeñan en

áreas que antes eran exclusivas de los hombres. A esto se agregan las tendencias de la vida moderna como embarazos más tardíos, ejercicios extenuantes, dietas muy restrictivas, tabaquismo, automedicación, drogadicción, etc., así como la patología metabólica, endocrina y psicológica diversa como obesidad, hiperprolactinemia, hiperandrogenismo, diabetes, anorexia nerviosa, depresión, y tantas otras. Tanto el exceso como la deficiencia de peso corporal condicionan anovulación.

Los inductores de ovulación sólo están indicados cuando se desea lograr un embarazo. Los resultados dependen de la selección cuidadosa de las pacientes, descartando a aquéllas con insuficiencia ovárica. Antes de iniciar un esquema terapéutico se debe verificar el correcto estado de los factores restantes que participan en la infertilidad. En otras palabras, los inductores de ovulación se destinan a pacientes anovulatorias que deseen embarazarse y cuya etiología sea falla o disfunción hipotalámica-hipofisaria con ovarios normales.

Si coexisten factores que favorezcan anovulación como estrés, exceso o disminución acentuada de peso, hábitos nocivos, etc., se procura eliminarlos, puesto que solo con ello mejora mucho el pronóstico. En ocasiones, se requiere personal médico y paramédico especializado en el tratamiento de la patología asociada ya sea psicológica, metabólica, endocrina, inmunológica, sistémica, etc.

Personal con experiencia debe encargarse de indicar los inductores, que incluya alternativas de tratamiento, prevención y tratamiento de complicaciones para mejorar resultados y disminuir riesgos.

Para fines más prácticos la Organización Mundial de la Salud dividió los casos de anovulación en cuatro grupos:

- Grupo I. Pacientes con anovulación, niveles bajos de gonadotropinas endógenas y escasa producción de estrógenos.
- Grupo II. Pacientes con disfunción hipotalámica, que presentan anovulación u oligoovulación y niveles altos de estrógenos,
- Grupo III. Pacientes con falla ovárica, con niveles altos de gonadotropinas y estrógenos bajos y
- Grupo IV. Pacientes con hiperprolactinemia con y sin tumor.

La inducción de ovulación está indicada en todas ellas excepto en el grupo III, candidatas a donación de óvulos y terapia estrogénica sustitutiva. Respecto al amplio y

frecuente grupo II de anovulación de la OMS, que incluye mujeres normogonadotrópicas, normoestrogénicas, anovulatorias y oligomenorreicas, la causa más frecuente es el síndrome de ovarios poliquísticos que, a su vez, puede subdividirse en varios subgrupos de acuerdo con la existencia o no de factores como obesidad, hiperprolactinemia, disfunción tiroidea, resistencia a la insulina, participación androgénica suprarrenal, o combinaciones. También puede dividirse en típico o atípico, con o sin tratamiento previo, etc.

Durante la evaluación se debe brindar apoyo, educación, consejo y explicaciones respecto a preparación para exámenes, en qué consisten y por qué en ocasiones deben repetirse. También se presentan opciones de tratamiento, pronóstico, efectos colaterales, costos, y otros detalles, para que la pareja participe en forma activa.

6.0 COMPONENTES DEL DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LA ANOVULACIÓN

6.1 Evaluación básica inicial

La evaluación inicial de la anovulación debe incluir, como mínimo, una historia clínica completa y un examen físico minucioso.

6.1.1 Interrogatorio clínico

Es imperativo un interrogatorio clínico orientado que incluya fecha de menarquía, patrón menstrual, anorexia o bulimia, dismenorrea, historia obstétrica, métodos anticonceptivos previos, historia quirúrgica pélvica o abdominal, historia familiar, patrón de peso, hábitos de ejercicio, alimentación, medicamentos, síntomas sistémicos, estado general, uso de drogas, hábitos socialmente aceptados como tabaquismo, alcoholismo, exceso de ejercicio, etc.

6.1.2 Examen físico

El examen físico debe incluir constitución general, biotipo y facies características, signos vitales, datos antropométricos, búsqueda de signos de hiperandrogenismo, hiper o hipotiroidismo, galactorrea, evaluación del estado estrogénico, datos sugestivos de padecimientos sistémicos, etc.

6.2 Tipos de anovulación

6.2.1 Anovulación crónica hipotalámica

La anovulación crónica implica ausencia de anomalías intrínsecas del ovario y la potencialidad de regresar a

un funcionamiento gonadal normal cuando se restaure el estímulo gonadotrópico apropiado. La disfunción hipotalámica es la causa más frecuente de anovulación crónica, pero es imperativo descartar trastornos tumorales hipofisarios o hipotalámicos. Ésta es la que antes se consideraba idiopática y se caracteriza por la cesación de ciclos menstruales, sin evidencia demostrable de anomalías anatómicas o funcionales en el eje hipotálamo-hipófisis ovario, ni de ninguna otra disfunción endocrina.

Es más frecuente en solteras con vida muy activa, ocupaciones intelectuales, aumento de estrés, ingestión de tranquilizantes, peso menor del ideal, irregularidades menstruales, ejercicio acentuado, automedicación, drogadicción, etc. Son comunes las influencias adversas alrededor de la pubertad en este tipo de pacientes, como pérdida de un familiar cercano, mala situación económica, cambio de trabajo o desempleo, cambios de escuela, periodos de exámenes, etc. Esta amenorrea es hipogonadotrópica, con un defecto preferencial sobre LH. Si la amenorrea es por factores psicógenos, la supresión de los mismos mediante tratamiento especializado, cambios ambientales o empleo temporal de psicofármacos produce remisión del problema. Es conveniente descartar causas farmacológicas de la amenorrea ya que tranquilizantes, hipotensores, anorexígenos, productos hormonales, drogas, y tantos más, pueden ocasionar el problema. Antes de clasificar a la anovulación como psicógena, es imperativo descartar las alteraciones orgánicas hipotalámicas siguientes:

6.2.1.1 Compresión o destrucción del hipotálamo por tumores

Los craneofaringiomas constituyen, aproximadamente, 3% de las neoplasias intracraneanas (son más frecuentes en hombres) y causan destrucción o compresión hipotalámica. Es más común la localización extraselar. Habitualmente son quísticos, aunque hay sólidos o mixtos. De manera habitual causan alteraciones visuales e hipopituitarismo. Para detectarlos son necesarios estudios radiográficos especializados como TAC o resonancia magnética nuclear, en casos muy especiales angiografía, neumoencefalografía, etc. El tratamiento de elección es quirúrgico para resolver compresiones locales, especialmente del quiasma óptico. La ablación total del tumor es difícil y ocasiona daños a estructuras vecinas. Lo habitual es que se requiera radioterapia posterior y terapia endocrina sustitutiva, que incluya HGH, puesto que el hipopituitarismo resultante es común.

6.2.1.2 Lesiones hipotalámicas adquiridas no tumorales

Entre éstas destacan la enfermedad de Hand-Schüller-Christian (histiocitosis X), cuya causa es un granuloma eosinófilo multifocal con lesiones hipotalámicas destructivas, hipopituitarismo (causa de pubertad retardada) y diabetes insípida. Otras lesiones infiltrantes son la sarcoidosis, granulomatosis de Wegener y hemocromatosis. Entre las lesiones no infiltrantes están las ocasionadas por traumatismos craneanos o la radiación externa.

6.2.1.3 Lesiones hipotalámicas hereditarias

Destacan en esta categoría los siguientes cuadros clínicos: síndromes de Laurence-Moon-Biedl, de Kallmann, de Johnson-McMillin, de Prader-Willi e hipogonadotropismo secundario a hipoplasia suprarrenal y trastornos psiconeuroendocrinos (anovulación dependiente de estrés, anovulación secundaria a pérdida de peso, anovulación asociada con ejercicio, vinculada a drogas, pseudociésis o embarazo fantasma, síndrome del cuerpo lúteo persistente).

6.2.2 Anovulación crónica hipofisaria

En esta categoría, como en la hipotalámica, hay que distinguir las lesiones tumorales de las que no lo son. Entre éstas últimas están las lesiones quirúrgicas, por radiación, postinfarto, hiperplasias, compresivas no tumorales, farmacológicas, entre otras.

6.2.2.1 Secundaria a hiperprolactinemia

La causa más frecuente de anovulación crónica hipofisaria es la que depende de hiperprolactinemia. La hiperprolactinemia, de acuerdo con su gravedad, causa defectos en fase lútea, oligoovulación, anovulación y amenorrea. Es causa de anovulación o está asociada con la anovulación de otras causas. Si la galactorrea acompaña a la amenorrea, la hiperprolactinemia es más seria así como más alta la incidencia de prolactinomas.

6.2.2.2 Dependiente de tumores

De los tumores intracraneanos, los hipofisarios constituyen de 10 a 15% y de ellos los adenomas son el tipo más frecuente.

6.2.2.3 Síndrome de silla turca vacía

Se denomina así a un síndrome que se presenta más en mujeres adultas, comúnmente obesas, en las cuales la silla turca aumenta de tamaño en forma simétrica y la hipófisis se encuentra aplanada en el piso de la misma (da

la impresión de que no existe). Antes, para su diagnóstico era indispensable demostrar con neumoencefalograma que el espacio de la silla turca se llenara de aire; ahora el diagnóstico se realiza con métodos no invasivos como TAC y resonancia magnética nuclear.

6.2.2.4 *Hipopituitarismo post-necrosis aguda*

El síndrome de Sheehan es la causa más frecuente de hipopituitarismo. Es secundario a necrosis hipofisaria posparto, consecutiva a sangrado profuso en este periodo con hipotensión e hipovolemia concomitante. Las manifestaciones clínicas más frecuentes son involución mamaria rápida, ausencia de lactancia, astenia, fatiga fácil, hipotensión, palidez, pérdida de vello púbico y axilar y grados variables de deficiencias endocrinas periféricas. La falla para establecer un diagnóstico temprano puede repercutir en consecuencias fatales. Con la disponibilidad de hormonas hipotalámicas, las pruebas dinámicas evalúan en forma más precisa el daño hipofisario, lo que determina el pronóstico y tratamiento. Este es sustitutivo con hormonas tiroideas, sexuales, glucocorticoides y somatotropina en cantidades acordes con las deficiencias.

6.2.2.5 *Lesiones hipofisarias compresivas no tumorales*

No todas las tumoraciones intraselares son neoplásicas y casos de hipopituitarismo hipogonadotrópico se observan en lesiones como tuberculomas, infiltraciones linfocíticas, depósitos de grasa, aneurismas de la arteria carótida interna, obstrucción del acueducto de Silvio, etc., y causan amenorrea y diferentes grados de hipogonadotropismo.

6.2.2.6 *Deficiencia aislada de gonadotropinas*

La causa más frecuente de ésta es hipotalámica, como ya se mencionó en el síndrome de Kallmann, y la forma menos común es de origen hipofisario. En estos casos se encuentran anomalías en los genes que dan origen a la producción de hormonas o sus receptores. Los síntomas varían según el tipo y magnitud de la deficiencia hormonal. El tratamiento es la administración crónica y cíclica de esteroides gonadales.

6.2.3 *Anovulación crónica por mecanismos de retroalimentación inadecuada*

Causa frecuente de señales inapropiadas para el eje cerebro-hipotálamo-hipofisario es la alteración en la can-

tidad de estrógenos circulantes. Los siguientes factores modifican a los estrógenos circulantes: a) la concentración de la globulina fijadora de hormonas sexuales (SHBG), también conocida como globulina fijadora de testosterona y estrógenos (TEBG), b) el metabolismo y la producción extraglandular de estrógenos.

6.2.3.1 *Modulación de la globulina fijadora de hormonas sexuales*

La producción de globulina fijadora de hormonas sexuales aumenta con los estrógenos y se inhibe con los andrógenos; de aquí que la concentración de globulina fijadora de hormonas sexuales en mujeres sea el doble que la de los hombres y que en hirsutas con concentraciones elevadas de andrógenos la globulina fijadora de hormonas sexuales sea menor que en mujeres sanas.

6.2.3.2 *Producción extragonadal*

La conversión extragonadal de estrógenos ocurre más en tejido celular graso, músculos, piel, cerebro, hígado y médula ósea. Depende de la disponibilidad de precursores androgénicos y de la capacidad aromatizadora de los tejidos periféricos. Lo normal es que la producción extraglandular de estrógenos sea muy pequeña; a pesar de ello, en estados anovulatorios se eleva por aumento de precursores, como en la hiperplasia suprarrenal congénita, la enfermedad de ovarios poliquísticos, los tumores funcionantes productores de andrógenos y algunos casos de síndrome de Cushing. También se observa cuando hay un aumento en el tejido periférico disponible para conversión esteroidea, como son los casos de obesidad o síndrome de Cushing.

6.2.3.3 *Metabolismo de estrógenos*

La secreción de estradiol disminuye en anovulación y en premenopáusicas, donde la estrona es el principal estrógeno circulante, derivado a su vez de conversión periférica de androstenediona. Esta conversión aumenta con la edad y con la obesidad. En trastornos tiroideos, además de que se modifica el metabolismo de los estrógenos, hay alteraciones en la concentración de globulina fijadora de hormonas sexuales; esto explica los frecuentes trastornos de la función ovárica observados con los problemas tiroideos.

6.2.3.4 *Obesidad*

Ésta implica un aumento anormal en la grasa corporal, mientras que sobrepeso refiere un incremento en el peso

por arriba del considerado ideal. Causa anovulación por retroalimentación inadecuada de estrógenos, lo que complica el tratamiento anovulatorio, condiciona y complica la aterosclerosis, hipertensión, diabetes, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, cardiopatías, neoplasias dependientes de hormona, entre otras.

6.2.3.5 *Síndrome de ovarios poliquísticos*

Es la endocrinopatía más frecuente en la mujer en edad reproductiva y la causa más común de anovulación crónica, trastornos menstruales e hiperandrogenismo en diversos grados. Aún existe enorme controversia respecto a su definición, diagnóstico, etiología y fisiopatogenia, aunque un reciente consenso de una reunión entre expertos efectuada en Rotterdam, de las sociedades europea (ESHRE) y americana de reproducción (ASRM) establecieron el mínimo de criterios para efectuar el diagnóstico de síndrome de ovarios poliquísticos, lo mismo que para el síndrome metabólico al que con frecuencia se asocia.

6.2.4 *Anovulación de origen endocrino, inmunológico y metabólico*

6.2.4.1 *Disfunciones suprarrenales*

La hiper e hipofunción suprarrenal son causas frecuentes de anovulación y amenorrea. Entre ellas se encuentran las siguientes entidades: síndrome de Cushing e insuficiencia suprarrenal.

6.2.4.2 *Disfunciones tiroideas (hipertiroidismo, hipotiroidismo)*

Este tipo de trastornos son frecuentes, más hipotiroidismo que hipertiroidismo. Sus síntomas son fáciles de diagnosticar y se corrobora en el laboratorio aún en casos subclínicos.

6.2.4.3 *Ovarios resistentes a gonadotropinas (síndrome de Savage)*

Trastorno más bien raro, caracterizado por falta de respuesta a las gonadotropinas cuando hay folículos ováricos. Su diagnóstico requiere biopsia y corroboración histopatológica.

6.2.4.4 *Otros trastornos sistémicos, inmunológicos y metabólicos*

Las alteraciones sistémicas, metabólicas o inmunológicas alteran el delicado equilibrio neuroendocrino y ocasionan anovulación.

6.2.5 *Tratamiento*

Debido a que el tratamiento de la anovulación depende intrínsecamente de su etiología específica, no se hablará por separado de los tratamientos específicos, ya que ciertos casos requieren de la participación de especialistas y terapias conjuntas que serían demasiado extensas para comentarse individualmente en esta revisión. A continuación se describirá únicamente el proceso de la inducción de ovulación que como se mencionó, es útil para la anovulación de los grupos I, II y IV de la OMS; al Grupo III se le trata con donación de óvulos y restitución estrogénica de lo que no se hablará en esta revisión.

6.2.5.1 *Inducción de la ovulación*

No deben utilizarse los inductores de ovulación como promotores inespecíficos de fertilidad sino sólo con indicaciones específicas, pacientes anovulatorias que deseen embarazarse. Se requiere previo a la iniciación del tratamiento descartar contraindicaciones para el mismo como insuficiencia ovárica prematura, macroadenomas hipofisarios, enfermedades descompensadas que incrementen el riesgo de complicaciones con un embarazo, etc. En amenorrea prolongada debe descartarse embarazo y es conveniente descartar hiperplasia endometrial, primero con sonografía vaginal y luego con biopsia del endometrio. En condiciones donde se sospeche disminución de la reserva ovárica como edad avanzada, endometriosis severa, cirugía extirpativa de ovarios, tabaquismo exagerado etc., es recomendable como mínimo medir FSH y estradiol en condiciones basales y efectuar pruebas dinámicas en los casos en que la sospecha persista a pesar de niveles hormonales basales dentro de límites normales. La disminución en la reserva ovárica en una paciente anovulatoria representa mayores probabilidades de obtener una respuesta baja a la inducción de ovulación y al igual que una prueba negativa de agotamiento de progesterona con bajo nivel estrogénico es indicación de iniciar con agentes más potentes la inducción de ovulación.

En el caso de síndrome de ovarios poliquísticos es imperativo subdividirlo de acuerdo con sus características clínicas y de laboratorio para decidir el esquema terapéutico más específico.

Antes de iniciar el tratamiento debe efectuarse una evaluación mínima de los demás factores participantes en fertilidad verificando que, al menos, los factores masculino y tuboperitoneal estén dentro de límites normales o

con grados de disminución que no constituyan un factor adicional que impida la fertilización o implantación. Es necesario detectar cervicovaginitis para instituir tratamientos oportunos previos a la inducción de ovulación.

Como las causas de la anovulación son múltiples y muy variadas: hiperprolactinemia, hiperandrogenismo, trastornos tiroideos, resistencia a la insulina, incremento de corticoides, posibilidad de patología tumoral, malos hábitos, etc., lo recomendable es detectar patología susceptible de corrección pues el tratamiento etiológico no solo mejora el pronóstico sino que ataca de fondo a un problema.

6.2.5.1.1 Citrato de clomifeno

Es el tratamiento de elección, de preferencia junto a otro destinado a la pérdida de peso, para el SOP y éste es la causa más frecuente de anovulación. Se le emplea también con fines diagnósticos para evaluar la integridad del eje hipotálamo-hipófisis-gónadas y la reserva ovárica, y para programar la ovulación en pacientes ovulatorias cuando se realizan procedimientos como inseminación intrauterina. Se ha utilizado en programas de reproducción asistida para estimulación ovárica controlada y su empleo ha vuelto con las tendencias a la estimulación ovárica mínima.

Combinación con otros medicamentos

La combinación con otros medicamentos se utiliza cuando los parámetros clínicos, de laboratorio y de gabinete señalan que de inicio está indicado su empleo o cuando la administración única de citrato de clomifeno con los esquemas habituales o con incrementos de dosis y duración no induce ovulación, o hay falta de desarrollo folicular, o a pesar de éste persiste la anovulación, ya sea por falla en el mecanismo de retroalimentación positiva para la liberación de LH o por alteraciones en el moco cervical o en la fase lútea. Entre los agentes más ampliamente utilizados con este fin están:

1. *HCG*. Para pacientes que persisten anovulatorias a pesar de un buen desarrollo folicular con producción estrogénica adecuada y en donde, aparentemente, el mecanismo de retroalimentación positiva determinante del pico preovulatorio de LH se encuentra alterado. Se utiliza HCG, en dosis de 5000 a 10 000 UI o 250 µg de la preparación recombinante.
2. *Corticoides*. En pacientes anovulatorias, hirsutas, con elevación de andrógenos séricos de origen su-

prarrenal, ovárico o mixto, que no responden al citrato de clomifeno solo. En dosis diarias de 0.5 a 1 g de dexametasona o su equivalente en otros corticoides como metilprednisolona, etc.

3. *Agonistas dopaminérgicos*. Son los medicamentos de elección para anovulación vinculada a hiperprolactinemia. Pueden utilizarse solos, como se ve a continuación, pero cuando aun así la ovulación no se restaura se combinan con citrato de clomifeno.
4. *Hormonas tiroideas*. Sólo están indicadas en hipotiroidismo. El tratamiento se inicia con T4 a dosis de 100 a 200 µg/diarios y la dosis se ajusta de acuerdo con las determinaciones hormonales.
5. *Gonadotropinas hipofisarias*. Cuando no hay respuesta al citrato de clomifeno pero se logra un moderado desarrollo estrogénico y de producción de FSH y LH, en lugar de secuenciar citrato de clomifeno y gonadotropinas cambiar a gonadotropinas solas, como se ve a continuación; se administran en forma de HMG a dosis de 75 UI diarias. Con este esquema la dosis requerida de HMG para producir ovulación se reduce aproximadamente 50%, lo que disminuye los costos.
6. *Progesterona*. Está indicada después del citrato de clomifeno cuando éste ocasiona una fase lútea deficiente. Su dosis diaria es 50 mg por vía intramuscular o 100 mg por vía vaginal dos veces al día. Es decir, para alcanzar los mismos niveles plasmáticos de progesterona con óvulos vaginales se requiere una dosis mucho mayor que cuando se emplean ampulas intramusculares.
7. *Metformina*. Como la gran mayoría de pacientes con SOP cursan con resistencia a la insulina, el tratamiento previo o durante la administración del citrato de clomifeno es una opción completamente válida como primera línea de tratamiento, en especial en pacientes con resistencia a la insulina demostrada u obesidad que con mayor frecuencia se asocia a resistencia a la insulina. La dosis es de 500 a 1500 mg diarios según el peso de la paciente.

6.2.5.1.2 Gonadotropinas hipofisarias

La inducción hormonal con gonadotropinas hipofisarias es más potente. Son muy efectivas para inducir la ovula-

ción en múltiples circunstancias. Al no estar sujetas a los mecanismos endógenos de retroalimentación, el SHO, que puede ser grave, es más frecuente. Se requiere personal médico altamente capacitado, recursos para efectuar una vigilancia cuidadosa. Aunque se utilizan en pacientes resistentes a citrato de clomifeno, su principal indicación es la anovulación del grupo I o hipogonadismo hipogonadotrópico que se caracteriza por concentraciones séricas anormalmente bajas de FSH y LH y actividad estrogénica deficiente.

6.2.5.1.3 GnRH

La GnRH es la hormona hipotalámica liberadora de FSH y LH. Su indicación ideal es la ausencia de secreción de GnRH en presencia de un eje hipófisis-ovarios normal, habitualmente caracterizado por hipoestrogenismo, como la anovulación hipotalámica del síndrome de Kallmann, o la asociada con estrés, ejercicio, dietas demasiado restrictivas, etc.

6.2.5.1.4 Agonistas de GnRH

En inducción de ovulación se indican cuando falla el tratamiento con gonadotropinas, se asocia con luteinización prematura. También se utilizan en infertilidad de causa desconocida y en síndrome de ovarios poliquísticos resistente a otros tratamientos. No todas las indicaciones ginecológicas requieren el mismo grado de desensibilización de la pituitaria; por ello, para cada indicación existe una dosis así como una vía de administración del agonista de GnRH que debe ser claramente establecida. Para indicaciones como la inducción de ovulación es suficiente una desensibilización parcial la cual se logra con dosis diarias SC de 0.5 mg.

6.2.5.1.5 Antagonistas de GnRH

La administración de los antagonistas induce un hipogonadismo inmediato y pasajero por supresión de la FSH y LH. Se evita el efecto estimulante inicial ("flare up") que se observa con los agonistas; además los antagonistas son más potentes en la supresión de FSH y LH bioactiva que los agonistas. Se utilizan en dosis diarias de 0.250 mg diarios.

6.2.5.1.6 Inhibidores de aromatasas

Cuando el efecto antiestrogénico del citrato de clomifeno es grande en endometrio y en moco cervical, se recomiendan los inhibidores de aromatasas, que inhiben

la conversión de andrógenos a estrógenos y estimulan la secreción endógena de gonadotropinas.

El letrozol es el medicamento más utilizado de este grupo, se administra por vía oral en dosis de 2.5-5 mg durante cinco días, del tercero al séptimo día del ciclo, con él no hay alteración en el mecanismo de retroalimentación central, ni efectos adversos en moco o endometrio. Otro medicamento de este grupo es el anastrozol pero al igual que el anterior aún no existe la experiencia necesaria para establecer conclusiones respecto a efectividad y seguridad del medicamento. Uno de los inconvenientes actuales es el costo.

6.2.5.1.7 Otros medicamentos

Agonistas dopaminérgicos

Por distintos mecanismos, la hiperprolactinemia altera la fertilidad en diversos grados, desde modificaciones leves en la fase lútea hasta franca anovulación. Los agonistas dopaminérgicos son el tratamiento de elección. La bromocriptina, cuyos resultados, facilidad de empleo y costo lo hacen muy popular en dosis diaria de 1.25 a 2.5 mg, y la cabergolina que se administra dos veces por semana, así como otros agonistas como quinagolida, pergolide, etc.

Corticoides

Se indican en hiperandrogenismo de origen suprarrenal. Pueden utilizarse solos o combinados con otros inductores de ovulación, en dosis de 0.5 -1 g de dexametasona o su equivalente en otros corticoides.

Sensibilizantes de la acción de la insulina

La asociación entre resistencia a la insulina y ovarios poliquísticos es ahora bien conocida. La metformina es el agente más ampliamente utilizado en dosis de 500 a 1500 mg diarios. Con los restantes agentes nuevos se está adquiriendo experiencia y los resultados son prometedores.

Hormonas tiroideas

Por las mismas razones que para los corticoides, el exceso en el empleo de las hormonas tiroideas sin indicaciones específicas es la causa de su descrédito; no obstante, en hipotiroidismo, aunque sea subclínico, el empleo de tiroxina a dosis de 0.1 a 0.2 mg es muy útil para inducir ovulación. Los resultados son buenos cuando existe hipotiroidismo, pero su administración es por completo inadecuada en

estados eutiroides. Su empleo requiere vigilancia de laboratorio para evitar persistencia del hipotiroidismo o causar hipertiroidismo

6.2.5.2 Intervenciones en el estilo de vida

No podemos limitarnos a la terapia farmacológica, hay que incidir positivamente en factores que influyan para mejorar el pronóstico en el tratamiento de la anovulación o que al menos permitan la posibilidad de tratarlos con menos dosis y reducir la probabilidad de complicaciones. Entre otros: conservar un peso adecuado, evitar tabaquismo y adicciones, evitar exceso de ejercicio y automedicación.

7.0 CONCLUSIÓN

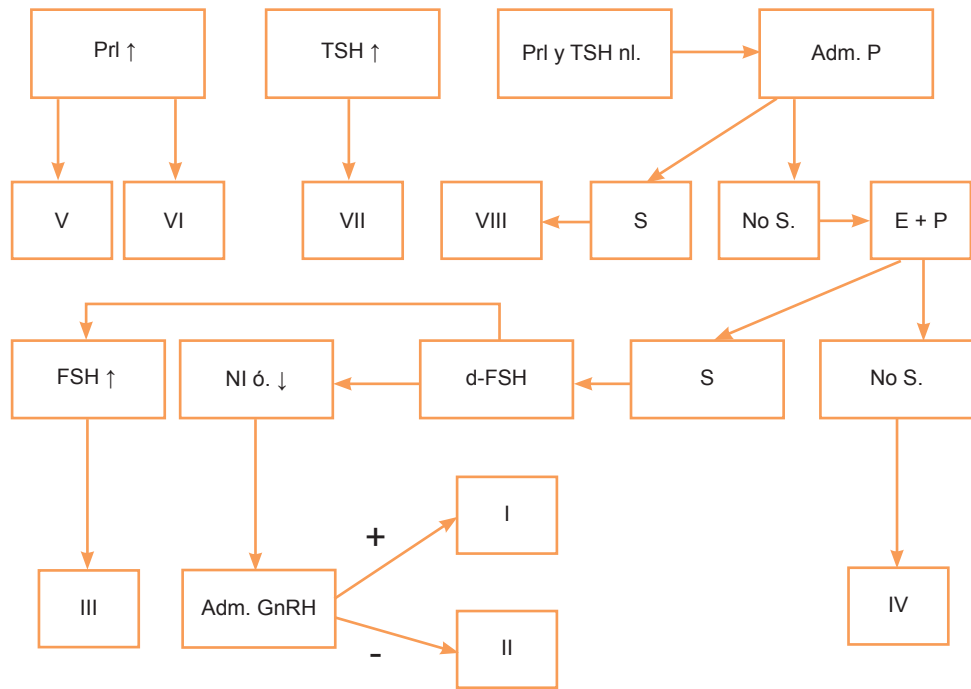
La anovulación sola o asociada con otros factores es la causa más frecuente de infertilidad. Con mejores y más efectivos medicamentos para inducción de ovulación hay posibilidad de diseñar tratamientos a la medida al contar con presentaciones diversas. Además, con las técnicas de reproducción asistida se han generado importantes conocimientos aplicables para inducir la ovulación en pacientes anovulatorias. Una forma práctica de abordar la anovulación es dividir a las pacientes en grandes grupos con base en sus características clínicas y concentración de gonadotropinas, lo que permite seleccionar la mejor opción terapéutica para cada grupo y contar con alternativas en casos de falla.

Los impresionantes logros en investigación farmacéutica con tecnología de ADN recombinante al sintetizar FSH, LH y HCG, permiten diseñar protocolos terapéuticos más fisiológicos y efectivos, ajustados a la medida de las necesidades individuales y con menor probabilidad de complicaciones. Los nuevos fármacos pueden administrarse solos o combinados, de mayor o menor duración, con mínimas dosis de solvente y dispositivos ingeniosos para aplicación subcutánea que dan comodidad e independencia a las pacientes. Además, la disponibilidad de agonistas y antagonistas de GnRH, así como la posibilidad de utilizar acción de LH con LHr, HMG o bajas dosis de HCG, sensibilizadores a acción de la insulina, agonistas dopaminérgicos, inhibidores de aromatasas, etc., permite mayores variantes de tratamiento y esquemas más amigables y menos demandantes, logrando un mejor control sobre los ciclos con disminución de los tiempos y costos de los tratamientos de inducción de ovulación y mejores resultados cuando la selección es cuidadosa.

Especial insistencia se dedica a prevenir y reducir los efectos colaterales secundarios a la inducción de ovulación, en especial a los resultantes de hiperestimulación como el síndrome de hiperestimulación ovárica y el embarazo múltiple, sin olvidar los efectos a largo plazo de las alteraciones hormonales secundarias a la anovulación y las específicamente relacionadas con el síndrome de ovarios poliquísticos. Así como a no inducir ovulación sin un estudio básico de la pareja que descarte factor espermático y obstrucción tubaria.

8.0 CUADROS

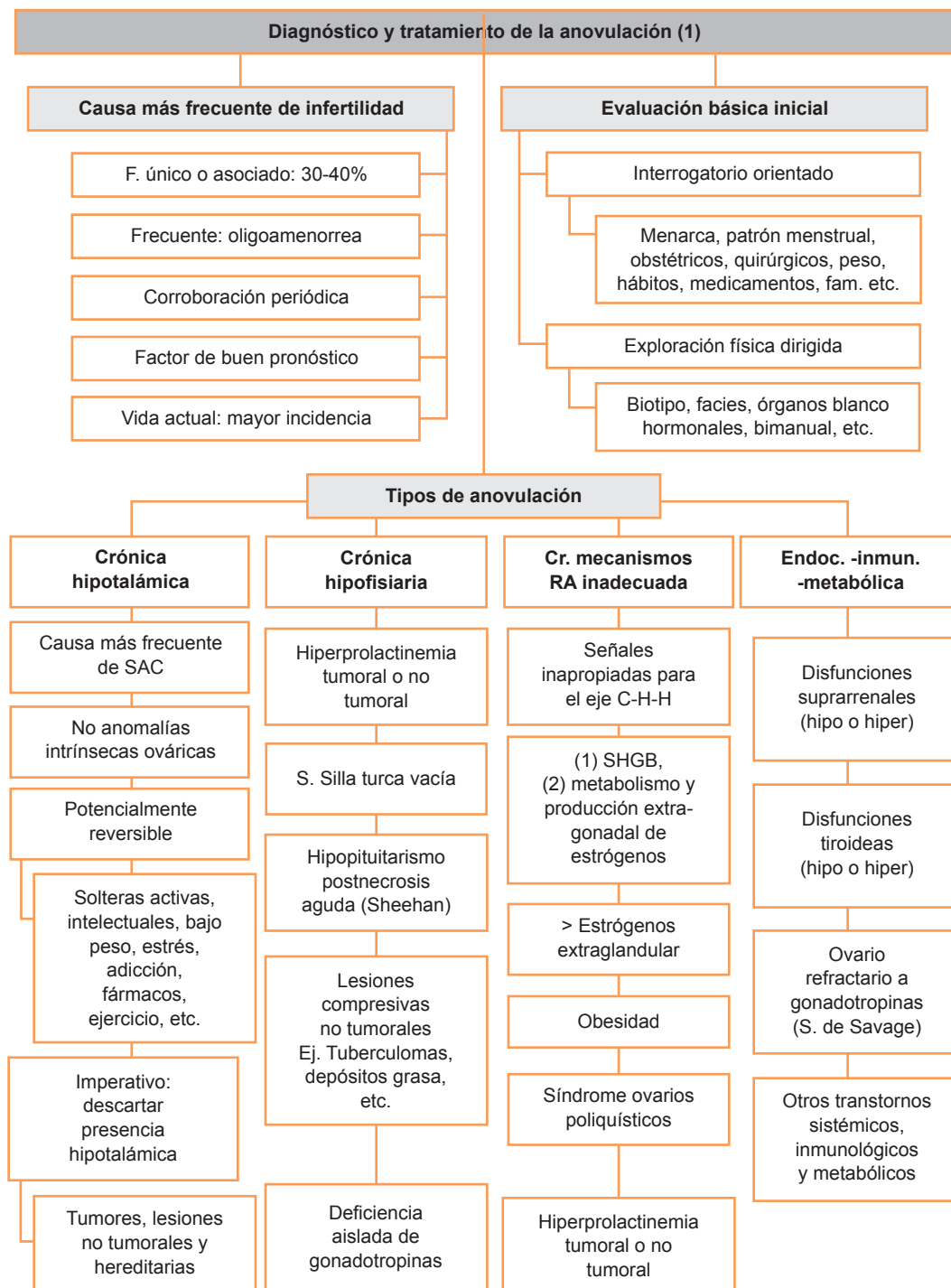
Cuadro 1. Flujograma de la amenorrea

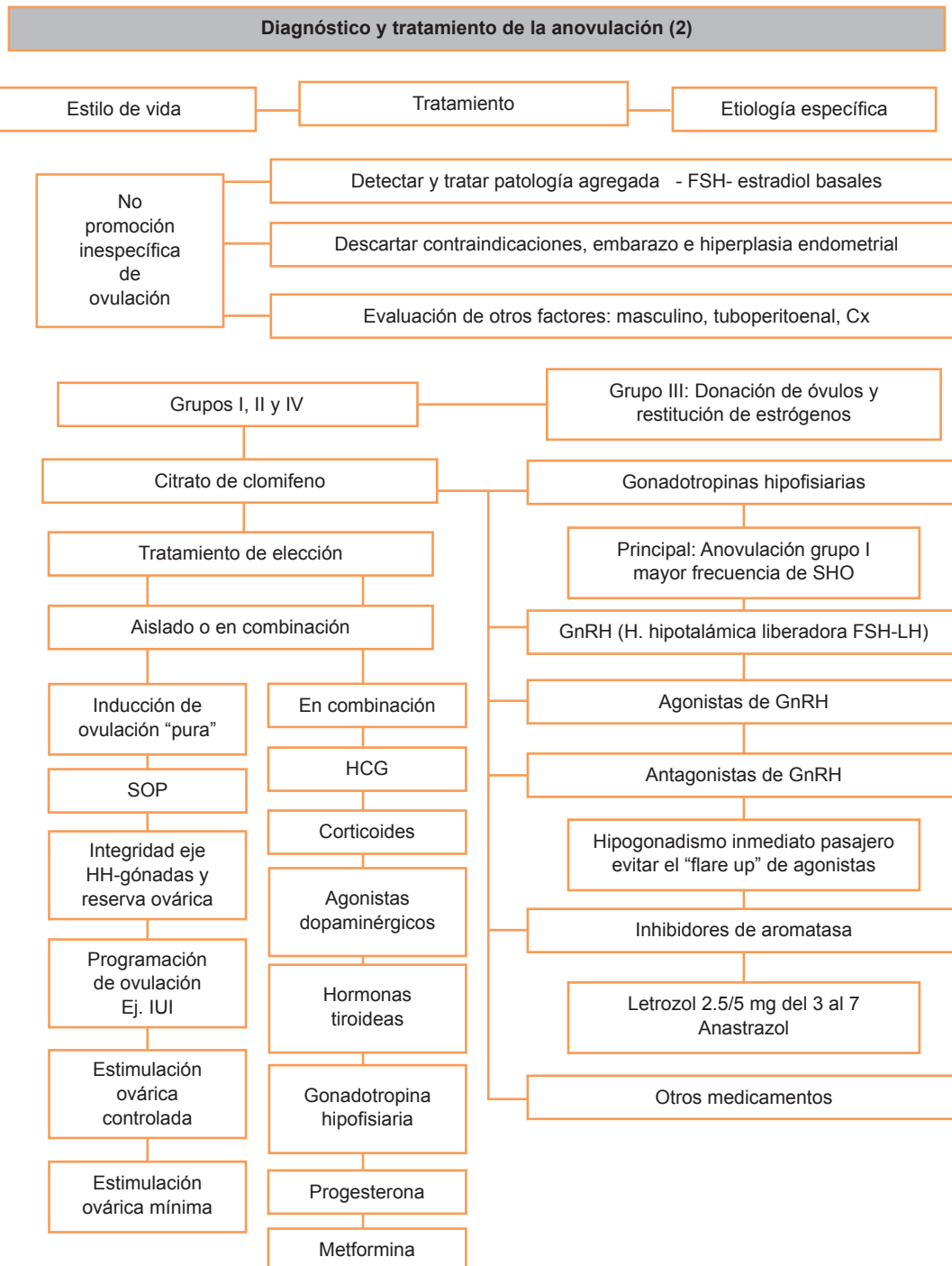


Prl Prolactina
TSH Hormona estimulante del tiroides
P Progesterona
E Estrógeno
FSH Hormona estimulante del folículo
GnRH Hormona liberadora del folículo
S Sangrado
D Determinación
NI Normal

I Falla hipotalámica
II Falla hipofisiaria
III Falla ovárica
IV Falla de órgano blanco
V Prolactinoma
VI Hiperprolactinemia funcional
VII Hipotiroidismo
VIII Disfunción hipotálamo - hipofisiaria

9.0 RESUMEN ESQUEMÁTICO





10.0 BIBLIOGRAFIA

1. Pérez Peña E. Abordaje de la amenorrea y los trastornos menstruales; Inducción de la Ovulación. En Carranza LS. Fundamentos de Endocrinología Ginecológica y Reproductiva. Masson Doyma México. México 2003;147-168
2. Allahbadia G (Ed). Manual of ovulation induction. New Delhi: Jaypee Brothers, 2005.
3. Fauser BCJM, Macklon NS. Medical approaches to ovarian stimulation for infertility. In Strauss JF, Barbieri RL, Yen and Jaffe's Reproductive Endocrinology. 5th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2004; 965#1012.
4. Pérez Peña E. Patología de la ovulación. En: Ayala RA (Ed). Medicina de la reproducción humana. México: Grupo Azabache, 1995;187.
5. Pérez Peña E, Gutiérrez GAM, Garza MA, Vélez PJF, Rojas RF, et al. Anovulación. En: Ahued AJR, Fernández del Castillo C, Bailón Uriza R (eds). Ginecología y obstetricia aplicadas. 2ª ed. México: El Manual Moderno, 2003;84:847-856.
6. Gutiérrez G A, Pérez Peña E. Fisiología de la LH en un ciclo natural. En Bellver P J, Requena MA (Eds). Manual Práctico sobre el uso de la Hormona Luteinizante en reproducción Asistida. Buenos Aires: Panamericana, 2009;1:1-6.
7. Shoham Z. The clinical therapeutic window of LH. Fertil Steril 2002;77:1170-1177.
8. Loumaye E, Engrand P, Shoham Z, Stephen G, Baird D, on behalf of The Recombinant LH Study Group. Clinical evidence for an LH Ceiling effect induced by administration of recombinant human LH during the late follicular phase of stimulated cycles in World Health Organization type I and Type II anovulation. Hum Reprod 2003;18:314-322.
9. Kolibianakis EM, Albano C, Kahn J, Camus MTH, Van Steirteghem AC, Devroey P. Exposure to high levels of luteinizing hormone and estradiol in the early follicular phase of gonadotropin-releasing hormone antagonist cycles is associated with a reduced chance of pregnancy. Fertil Steril 2003;79:873-880.
10. Zain MM, Luddin RJ, Ibrehim A, Norman RJ. Comparison of clomiphene citrate, metformin or the combination of both for first-line ovulation induction, achievement of pregnancy, and live birth in Asian women with polycystic ovary syndrome: randomized controlled trial. Fertil Steril 2009;91:514-521.
11. Speroff L, Fritz MA. Induction of ovulation. In: Speroff L, Fritz MA (Eds). Clinical endocrinology and infertility. 7th ed. Lippincott Williams & Wilkins, 2005;1175#1214.
12. Filicori M, Cognigni GE, Pocognoli P, Tabarelli C, Ferlini F, Perri T., Parmegiani L. Comparison of controlled ovarian stimulation with human menopausal gonadotropin or recombinant follicle-stimulating hormone. Fertil Steril 2003;80:390.
13. Beckers NG, Macklon NS, Devroey P, Platteau P, et al. First live birth after ovarian stimulation using a chimeric long-acting human recombinant follicle-stimulating hormone (FSH) agonist (recFSH-CTP) for in vitro fertilization. Fertil Steril 2003;79:621-623.
14. Daya S. Updated meta-analysis of recombinant follicle-stimulating hormone (FSH) versus urinary FSH for ovarian stimulation in assisted reproductive cycles: a meta-analysis. Fertil Steril 2003;80:1086#1093.
15. Al-Inani H, Abolghar M, Mansour R, Serour G. Meta-analysis of recombinant versus urinary-derived FSH: an update. Hum Reprod 2003;18:305#313.
16. Bayram N, van Wely M, van der Veen F. Recombinant FSH versus urinary gonadotrophins or recombinant FSH for ovulation induction in subfertility associated with polycystic ovary syndrome. Cochrane Database Syst Rev CD002121, 2001.
17. Coppola F, Poti ER, Barusi L, Ferrari B, et al. Profound luteinizing hormone suppression induces a deleterious follicular environment during assisted reproduction technology. Fertil Steril 2003;79:459#460.
18. Hillensejo T, von Mauw E. A comparison of corifollitropin vs recombinant FSH in a GnRH antagonist protocol for controlled ovarian stimulation in women weighing 60 kg or less. Hum Reprod 2009;24:i1-i2.
19. Belen A, Platteau P, Nayboe A, Devroy P, Helmgaard L, Arce J. Highly Purified FSH is as efficacious as recombinant FSH for ovulation induction in women with WHO group II anovulatory infertility: a randomized controlled non-inferiority trial. Hum Reprod 2007;22:1816-1823.
20. Al-Inany HG, Aboulghar M, Mansour R, Proctor M. Recombinant versus urinary human chorionic gonadotrophin for ovulation induction in assisted conception. Cochrane Database of Systematic Reviews. In: The Cochrane Library, 2009, Issue 3, Art. No. CD003719. DOI: 10.1002/14651858.CD003719.pub2
21. Hugues J, Cédric-Dumerin I, Howles CM. The use of a decremental dose regimen in patients treated with a chronic low-dose step-up protocol for WHO group II anovulation. Human Reprod 2006;21:2817-2822.
22. Filicori M, Cognigni GE, Tabarelli C, Pocognoli P, et al. Stimulation and growth of antral follicles by selective LH activity administration in women. J Clin Endocrinol Metab 2002;87:1156.
23. Filicori M, Cognigni GE, Pocognoli P, Tabarelli C, et al. Modulation of folliculogenesis and steroidogenesis in women by graded menotrophin administration. Hum Reprod 2002;17:2009.
24. Filicori M, Cognigni GE, Samara A, et al. The use of LH activity to drive folliculogenesis: Exploring uncharted territories in induction of ovulation. Hum Reprod Update 2002;8:543-557.
25. Yarali H, Yildiz BO, Demirel A, Zeyneloglu HB, et al. Co-administration of metformin during rFSH treatment in patients with clomiphene citrate-resistant polycystic ovarian syndrome: a prospective randomized trial. Hum Reprod 2002;17:289.
26. Mahdavi A, Pejovic T, Nezhat F. Induction of ovulation and ovarian cancer: a critical review of the literature. Fertil Steril 2006;85:819-826.
27. Pérez Peña E. Ventajas y desventajas de las gonadotropinas hipofisarias y de la FSH pura. Rev Lat Amer Esteril Fertil 1992;6:71.
28. Gill S, Taylor AE, Martin KA, Welt CK, et al. Specific factors predict the response to pulsatile gonadotropin-releasing hormone therapy in polycystic ovarian syndrome. J Clin Endocrinol Metab 2001;86: 2428.
29. Garza MA, Cavazos de G MT, Garza H R, Pérez Peña E, Gutiérrez GA, Monroy E, Olazá R. Antagonistas de GnRH. En Vázquez Benítez E. (Ed). Medicina Reproductiva. 2ª ed. México: El Manual Moderno, 2003;49:341-352.
30. The European and Middle East Orgalutran Study Group. Comparable clinical outcome using the GnRH antagonist ganirelix or a long protocol of the GnRH agonist triptorelin for the prevention of premature LH surges in women undergoing ovarian stimulation. Hum Reprod 2001;16:644-651.
31. Ertunc D, Tok EC, Savas A, Ozturk I, Dilek S. Gonadotrophin-releasing hormone antagonist use in controlled ovarian sti-

- mulation and intrauterine insemination cycles in women with polycystic syndrome. *Fertil Steril* 2010;93:1179-1184.
32. Boothroyd C, Yasdani A. Higher-order multiple pregnancy associated with metformin in women with polycystic ovary syndrome: two cases and review of the literature. *Fertil Steril* 2006;227 e1-227 e4.
 33. Rekha P, Partil R. Comparison of endocrine and ultrasound induction with clomiphene citrate and letrozole in ovulatory volunteer women. *Fertil Steril* 2010;93:174-183.
 34. Bayar U, Basarean M, Kiran S, Coskun A, Gezer S. Use of an aromatase inhibitor in patients with polycystic ovary syndrome: prospective randomized trial. *Fertil Steril* 2006;86:1447-1451.
 35. Biljan MM, Tan SL, Tulandi T. Prospective randomized trial comparing the effects of 2.5 mg and 5.0 mg of letrozole on follicular development, endometrial thickness and pregnancy rate in patients undergoing super-ovulation. *Fertil Steril* 2002;78S55.
 36. Al-Fadhli R, Sylvestre C, Buckett W, Tan SL, Tulandi T. A randomized trial of superovulation with two different doses of letrozole. *Fertil Steril* 2006;85:161-164.
 37. Mitwally MF, Casper RF. Use of an aromatase inhibitor for induction of ovulation in patients with an inadequate response to clomiphene citrate. *Fertil Steril* 200;75:305-309.
 38. Al-Omari WR, Sulaiman WR, Al-Hadithi. Comparison of two aromatase inhibitors in women with clomiphene-resistant polycystic ovary syndrome. *Int J Gyn Obstet* 2004;85:289-291.
 39. Amer SA, Li TC, Metwally M, Emarh M, Ledyer WL. Randomized controlled trial comparing laparoscopic ovarian diathermy with clomiphene citrate as a first line method of ovulation induction in women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 2009;24:219-225.
 40. Shibahara H, Hirano Y, Kikuchi K, Susuki T, et al. Postoperative endocrine alterations and clinical outcome of infertile women with polycystic ovary syndrome after transvaginal hydrolaparoscopic ovarian drilling. *Fertil Steril* 2006;85:244-246.
 41. The Thessaloniki ESHRE/ASRM. Sponsored PCOS Consensus Workshop Group, March 2-3 2007. Thessaloniki, Greece. Consensus on infertility treatment related to polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 2008;23:462-477.



IV. Diagnóstico y tratamiento de endometriosis

1.0 CONCEPTO

El tratamiento básico de la endometriosis se refiere al conjunto de normas, conductas, recomendaciones, exámenes diagnósticos y pasos a seguir para establecer el diagnóstico y posterior tratamiento de la endometriosis en una mujer; este tratamiento deberá ser integral y organizado, y está dirigido a médicos especialistas en Ginecología y Obstetricia, biólogos de la reproducción y a todo aquel que maneje parejas con infertilidad.

2.0 SINOPSIS

2.1 Objetivos

Proporcionar una guía lógica para efectuar el diagnóstico oportuno y seleccionar el tratamiento de elección de la endometriosis.

2.2 Resultados

Con la aplicación pronta y efectiva de los lineamientos propuestos, se logrará mayor efectividad en el diagnóstico y tratamiento de la endometriosis, lo que disminuye las consecuencias de secuelas que genera esta enfermedad.

2.3 Evidencia

Se investigó en la base de datos de Medline, revistas de reproducción de renombre mundial así como en la base de datos de Cochrane en busca de los artículos publicados hasta mayo del 2010, sobre los temas relacionados con el diagnóstico y tratamiento de la endometriosis.

2.4 Criterios de evidencia

La evidencia obtenida fue revisada y evaluada por comités *ad hoc* de sociedades de medicina reproductiva como

AMMR, ASRM, ESHRE, ALMER quienes a su vez emiten recomendaciones generales y específicas al respecto.

2.5 Beneficios, daños y costos

La aplicación de las recomendaciones en esta guía debe generar como resultado mejorar la evaluación, diagnóstico y tratamiento de la endometriosis, contribuyendo esto a la atención expedita y adecuada de la pareja infértil, así como a la disminución del riesgo de complicaciones o iatrogenias.

3.0 RECOMENDACIONES CONCRETAS

Las indicaciones para iniciar la evaluación de la endometriosis son:

- Sospecha por datos obtenidos en una historia clínica detallada.
- Datos sugestivos por el examen físico, como dolor en ligamentos uterosacros, endometriomas y fijaciones uterinas.
- Sospecha diagnóstica en un ultrasonido transvaginal o transrectal, para localizaciones rectovaginales difusas de la enfermedad, puede complementarse con una resonancia magnética.

El diagnóstico definitivo de la enfermedad debe ser visual, sea por laparoscopia o laparotomía.

No es indispensable disponer de la información histopatológica, ya que en casos avanzados lo único que se encuentra son áreas de hemorragia y fibrosis.

Los marcadores inmunológicos aún no han probado ser herramientas útiles para el diagnóstico de la enfermedad; sin embargo, pueden ser una herramienta útil para el seguimiento durante el tratamiento.

Las clasificaciones sirven para decidir que tratamiento es el más indicado en cada caso y para corroborar remi-

siones o progresiones de la enfermedad; sin embargo, con frecuencia no existe una correlación exacta para predecir infertilidad o dolor pélvico.

En prevención se recomienda realizar laparoscopias en adolescentes con dismenorrea incapacitante resistente a tratamiento médico. Informar a pacientes con endometriosis de la naturaleza progresiva de la enfermedad con disminución de fertilidad posterior y necesidad de tratamiento oportuno para mejorar el pronóstico.

No se justifica ninguna terapia para endometriosis sin una corroboración visual previa.

La gestación, el puerperio y la postmenopausia tienen efectos benéficos sobre la enfermedad, de ahí que los tratamientos médicos simulen estas condiciones.

El tratamiento médico hormonal y no hormonal está dirigido al control de los síntomas, a la detención de la progresión de la enfermedad y a la prevención de secuelas. No se justifica su uso para mejorar el pronóstico reproductivo.

En pacientes sin deseos de fertilidad futura el tratamiento quirúrgico radical elimina los síntomas y previene complicaciones severas.

El tratamiento quirúrgico conservador se indica para estadios tempranos cuando se desea fertilidad. Si no se desea fertilidad, puede realizarse para disminuir los síntomas y debe acompañarse de tratamiento médico postquirúrgico.

El tratamiento médico pre o postquirúrgico no mejora el pronóstico reproductivo.

La cirugía correctiva conservadora incluye capsulectomías, excisiones y fulguración de lesiones o focos activos en ventanas peritoneales, liberación de adherencias y resección de nódulos, que disminuyen los síntomas y mejoran el pronóstico reproductivo en el caso de enfermedad mínima o leve.

Ablaciones o neurectomías a plexos que conducen el dolor a la pelvis logran resultados variables; sin embargo, éstas se justifican en caso de diagnóstico transoperatorio de enfermedad mínima o leve, con síntomas floridos.

En casos de enfermedad moderada o severa, la reproducción asistida ha demostrado ser muy superior a la cirugía para mejorar el pronóstico reproductivo.

4.0 INTRODUCCIÓN

La endometriosis afecta a diferentes órganos de la reproducción en grado variable y condiciona infertilidad, pérdida gestacional recurrente (PGR) y fallas frecuentes

de los tratamientos médicos y quirúrgicos convencionales, por lo que representa una indicación frecuente para reproducción asistida (RA). Persisten múltiples controversias respecto a epidemiología, etiopatogenia, factores de riesgo, métodos de diagnóstico, mejores opciones terapéuticas, alternativas para persistencias o recurrencias, etc. Su presencia no se limita a los órganos de la reproducción y de acuerdo con su extensión causa dolor, incapacidad y complicaciones diversas. Su tratamiento es un reto, ya que los síntomas y signos con frecuencia no se correlacionan con la extensión de la enfermedad, y aun el diagnóstico visual tiene limitaciones. En muchos casos no existen parámetros precisos para indicar un tratamiento u otro, las recidivas son frecuentes con tratamientos médicos y quirúrgicos y para el logro de fertilidad cada vez se requiere más la reproducción asistida (RA). Para la pareja con disminución de su fertilidad y dolor asociado, es un problema crónico difícil de aceptar, causa de frustración que amerita atención constante, dado que no sólo disminuye la fertilidad sino que puede causar complicaciones graves. Afortunadamente cada vez hay mayores estudios que proporcionan evidencia sólida y nos dan las pautas para su correcto tratamiento.

5.0 CONSIDERACIONES GENERALES Y PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El tejido endometrial, las glándulas, el estroma o ambos, fuera de la cavidad endometrial se denomina endometriosis. Como el tejido endometrial ectópico contiene receptores para estrógenos, progestágenos y andrógenos, responde de manera similar, aunque no idéntica, a las influencias hormonales endógenas o exógenas. De acuerdo con el tejido que afecte, la endometriosis parece constituir una enfermedad distinta ya que en peritoneo se manifiesta con lesiones diversas, pigmentadas o no, además de adherencias. En ovarios son frecuentes los endometriomas, tumoraciones quísticas que no responden a tratamiento hormonal y requieren tratamiento quirúrgico. La endometriosis recto-vaginal es más difusa y con fibrosis extensa, a veces no detectable por laparoscopia o laparotomía, con nódulos que causan dispareunia y dolor pélvico crónico e incluso pueden afectar intestinos, vejiga y uréteres; desafortunadamente la respuesta al tratamiento médico es limitada.

La frecuencia reportada de endometriosis es muy variable, según la población estudiada: fértil o infértil,

con dolor o asintomática, con empleo o no de laparoscopia o laparotomía, tipo de hospital en que se efectuó el estudio, entre otros. Alrededor de 30 a 50% de las mujeres con endometriosis presenta infertilidad (poco más del doble de lo que ocurre en la población general). Además, posponer embarazos o la infertilidad en sí favorece el desarrollo de endometriosis. En mujeres que utilizan dispositivos intrauterinos es tres veces más frecuente, mientras que disminuye en las que emplean anticonceptivos orales. Se presenta durante toda la vida reproductiva, su incidencia es mayor alrededor de los 28 años y la gran mayoría de los casos se encuentran entre los 20 y 50 años.

6.0 COMPONENTES DEL DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LA ENDOMETRIOSIS

6.1 Etiología

Múltiples teorías se han elaborado para explicar el origen de la endometriosis, entre las más aceptadas están: diseminación retrógrada del endometrio con implantación y crecimiento posterior, trasplante mecánico después de intervenciones quirúrgicas, metaplasia celómica, teoría de la inducción, diseminación linfática, vascular o directa del tejido endometrial, teoría de los restos embrionarios, teoría genética, teoría inmunológica y combinaciones de varias.

6.2 Factores de riesgo

6.2.1 Edad, raza y estado socioeconómico

Antes se pensaba que la endometriosis era casi exclusiva de mujeres en edad reproductiva, de raza blanca y clase socioeconómica alta, donde predomina. Ahora ya se diagnostica en adolescentes, posmenopáusicas, en diferentes razas y clases socioeconómicas; se la ha encontrado, inclusive, en hombres con carcinoma prostático tratado médicamente, lo que induce a reconsiderar aspectos etiológicos.

6.2.2 Factores genéticos o familiares

Existe una tendencia familiar a padecer endometriosis. No se ha demostrado un patrón mendeliano específico y se ha invocado una herencia poligénica o multifactorial como la de la diabetes, hipertensión o el asma. La endometriosis es 6-7 veces más prevalente en familiares de primer grado de pacientes afectadas que en la población general.

6.2.3 Dificultad para la salida del flujo menstrual

Las alteraciones anatómicas como retroversión uterina y estenosis cervical se consideran factores predisponentes; sin embargo, la enfermedad se presenta con igual frecuencia en ausencia de ellas, lo que sugiere que, aunque favorecen la aparición de la endometriosis, no son indispensables.

6.2.4 Posponer embarazos para edades más avanzadas

Se explica por la ausencia del efecto protector del embarazo en endometriosis mínimas y porque a mayor número de menstruaciones hay más reflujo menstrual, lo que favorece el desarrollo de la entidad. No siempre se puede distinguir cuando la infertilidad es causa de endometriosis en lugar de lo contrario.

6.2.5 Factores inmunológicos

Son frecuentes las alteraciones en la inmunidad celular o tumoral en pacientes con endometriosis; no obstante, otros autores no consideran relevantes estos hallazgos puesto que también los encuentran en pacientes sin endometriosis.

6.2.6 Factores hormonales

Los esteroides ováricos no causan endometriosis, pero sí influyen en su crecimiento y mantenimiento, en particular por estrógenos. La endometriosis tiende a regresar en la posmenopausia y es rara antes de la menarquía. Hay receptores para estrógenos, andrógenos y progesterona en el tejido endometriótico. La incidencia de recurrencia de la endometriosis con la terapia hormonal sustitutiva en posmenopáusicas está de acuerdo con la teoría del umbral de acción de los estrógenos.

6.2.7 Factores tóxicos y ambientales

Las dioxinas, contaminantes industriales cada vez más comunes en fuentes de agua dulce, se han asociado con endometriosis en diferentes informes. Cada vez es mayor la contaminación de productos alimenticios de origen animal o vegetal con estrógenos, lo que favorecería la aparición de endometriosis por su efecto mitogénico comprobado.

6.3 Datos clínicos

6.3.1 Síntomas

6.3.1.1 Dolor

El síntoma más frecuente de endometriosis es dolor pélvico. Alrededor de la tercera parte de las pacientes que

sufren dolor pélvico crónico, en especial asociado con infertilidad, tiene endometriosis. El dolor se presenta como dismenorrea progresiva, que se inicia uno a dos días antes del flujo menstrual y persiste durante toda la menstruación. En algunos casos hay dispareunia, más acentuada en el periodo perimenstrual, debido al compromiso de los ligamentos uterosacros. Si se afecta el tabique rectovaginal se manifiesta por defecación dolorosa, sobre todo durante la menstruación.

6.3.1.2 Sangrado uterino anormal

El sangrado uterino anormal es el siguiente síntoma que con más frecuencia se presenta en la endometriosis. Lo habitual es el manchado premenstrual, aunque pueden presentarse todos los patrones de sangrado anormal.

6.3.1.3 Otros

Otros síntomas son hematuria, disuria, tenesmo rectal, diarrea, rectorragia, cuadros abdominales agudos secundarios a hemorragia intraabdominal, etc.

6.3.2 Signos

Algunos cambios físicos la sugieren. El útero puede estar fijo y en retroversión, con tumoraciones anexiales debido a endometriomas, los que suelen estar adheridos al útero. La palpación de los mismos causa dolor. El hallazgo físico más frecuente es dolor a la palpación en el fondo de saco de Douglas debido a múltiples nódulos dolorosos en los ligamentos uterosacros; éstos se localizan mejor con la palpación rectovaginal. Es mejor examinar a la paciente en diferentes fases del ciclo, de preferencia poco antes de la menstruación. Los nódulos son más prominentes y dolorosos durante el periodo perimenstrual. El examen físico tiene una precisión limitada. Datos físicos mínimos pueden encontrarse en mujeres con endometriosis grave.

6.3.3 Infertilidad

Con endometriosis la incidencia de infertilidad aumenta al doble y es de alrededor de 25-50%. La infertilidad es fácil de explicar cuando hay factores mecánicos como fibrosis y adherencias en región tuboovárica, con destrucción variable de los tejidos comprometidos, lo que dificulta o imposibilita la captación del óvulo por la fimbria. En endometriosis mínima e infertilidad no hay muchas explicaciones y se invocan varias que se analizan a continuación.

6.3.3.1 Alteraciones tóxicas peritoneales

En endometriosis, el líquido peritoneal aumenta y es más tóxico por incremento en las concentraciones de prostaglandinas y macrófagos. Las primeras pueden alterar la motilidad tubaria y el transporte de gametos o del óvulo fecundado, así como afectar la ovulación y el funcionamiento del cuerpo lúteo. Los macrófagos pueden fagocitar espermatozoides, aumentar la concentración de fibronectina y crear un ambiente hostil para la reproducción.

6.3.3.2 Alteraciones inmunológicas

Existe evidencia de la etiología autoinmunitaria con anticuerpos contra endometrio, y con alteraciones humorales y celulares diversas no siempre concordantes o concluyentes.

6.3.3.3 Alteraciones endocrinológicas.

La endometriosis se relaciona en grado variable con alteraciones endocrinas como hiperprolactinemia, secreción anormal de gonadotropinas y disminución de los receptores de LH en las células de la granulosa de estas pacientes, lo que puede favorecer la mayor incidencia de folículo luteinizado íntegro, defectos en la fase lútea y aumento en la tasa de abortos espontáneos. No obstante, muchos estudios no encuentran una relación causal entre estas alteraciones y la infertilidad.

6.3.3.4 Alteraciones ovocitarias, de fertilización, embriogénesis y endometriales.

Las tasas de embarazo en fertilización in vitro tienden a ser menores en pacientes con endometriosis que en aquellas con patología tubaria, aunque algunos autores no informan diferencias. Las menores tasas de implantación y embarazos en endometriosis se han explicado por:

- Alteraciones en la calidad ovocitaria.
- Anomalías en la fertilización.
- Anomalías en implantación.
- Factores inflamatorios en el líquido peritoneal.
- Disminución en la receptividad endometrial.

6.3.3.5 Estrés oxidativo y endometriosis.

Los radicales libres de oxígeno son moléculas que en forma transitoria contiene uno o dos electrones inestables. La transferencia de estos electrones a otras moléculas estruc-

turales o reguladoras induce daño celular. Hay estudios que muestran mayor peroxidación lipídica en endometriosis.

6.4 Diagnóstico

La historia clínica permite sospechar endometriosis. El examen físico puede acentuar estas sospechas. El diagnóstico definitivo debe ser visual. No es indispensable la corroboración histopatológica. No se justifica ninguna terapia para endometriosis sin una corroboración visual previa.

6.4.1 Laparoscopia

Es la técnica ideal para el diagnóstico de endometriosis. La evaluación laparoscópica debe ser sistemática y anotarse en la forma de clasificación que se describe a continuación, lo que permite evaluar los hallazgos y decidir el estadio de la enfermedad; esto se requiere aunque se realice videogravación de la intervención.

La laparoscopia es el mejor método de detección disponible, con precisión diagnóstica por la amplificación del sistema óptico, rápida recuperación, disminución en la neoformación de adherencias y posibilidad de efectuar tratamiento en el mismo tiempo. Debe enfatizarse la necesidad de su utilización en lugar de laparotomía en casos con sospecha de endometriosis.

6.4.2 Imagenología

6.4.2.1 Ultrasonografía

La ultrasonografía vaginal permite distinguir endometriomas de otros tumores ováricos. La sonografía puede permitir sospechar endometriosis aún sin endometriomas, como en casos sugestivos de adherencias anormales de los ovarios o el signo de ovarios que se besan.

6.4.2.2 Tomografía axial computada

La tomografía axial por computadora se utiliza poco para el diagnóstico de endometriosis. Además de la exposición indeseable a la radiación y su alto costo, la técnica no agrega datos nuevos para el diagnóstico de endometriosis.

6.4.2.3 Resonancia magnética

La resonancia magnética es similar al ultrasonido transvaginal y transrectal para el diagnóstico de endometriosis intestinal, pero es más sensible para el diagnóstico de endometriosis en ligamentos uterosacros y vaginal.

6.4.3 Marcadores inmunológicos

Marcadores como el antígeno CA-125, CA 19-9, anticuerpos endometriales, factor de necrosis tumoral (TNF), glicodelina A (GdA) también conocida como proteína endometrial asociada con progesterona (PAEP) o proteína placentaria 14 (PP14), etc. No tienen la especificidad ni la sensibilidad requerida para diagnóstico o evaluación de respuesta al tratamiento de la enfermedad.

6.5 Clasificación

Se requiere mejor sistema para clasificar la endometriosis, para decidir la gravedad de la misma, pronóstico para la fertilidad, terapia de elección, evaluación de los resultados con diferentes modalidades terapéuticas y cantidad de tejido ovárico indemne para cuando se necesite emplear técnicas de reproducción asistida. La más conocida es la de la Sociedad Americana de Medicina de la Reproducción. Incluye fotos a color para lesiones típicas y atípicas, emplea un sistema de puntaje para dividir a la enfermedad en cuatro estadios o grados de acuerdo con el tamaño de las zonas endometrióticas y de las características de las adherencias, dista de ser fácil de utilizar y requiere modificaciones que la hagan más práctica y útil.

6.6 Prevención

La sospecha temprana permite acciones preventivas para preservar la fertilidad, antes de que la enfermedad evolucione a etapas más avanzadas. Realizar laparoscopias en adolescentes con dismenorreas incapacitantes resistentes a tratamientos médicos. Informar a pacientes que tengan endometriosis diagnosticada y que planeen posponer el embarazo, de la naturaleza progresiva de la enfermedad y la disminución de fertilidad posterior. Para aquellas que sus circunstancias les impiden un embarazo, la utilización de anticonceptivos que reduzcan el flujo menstrual es una alternativa lógica.

6.7 Tratamiento

El tratamiento de la endometriosis implica reconocer que es una enfermedad crónica y progresiva, que amerita tratamiento aunque no se desee fertilidad, porque el avance de la misma origina complicaciones graves, siendo las más frecuentes las intestinales y urinarias. Las opciones de tratamiento deben discutirse con la pareja, quien debe comprender que sin cirugía radical ablativa las recidivas son frecuentes y que los tratamientos conservadores médi-

cos o quirúrgicos tienen indicaciones específicas según el estadio en que se encuentre la enfermedad. La terapéutica se planea de acuerdo con los deseos de la paciente de lograr un embarazo, para tratar dolor, tumoraciones pélvicas, sangrados genitales anormales y dispareunia.

6.7.1 Tratamiento profiláctico

Es recomendable, a manera de profilaxis, no efectuar exámenes pélvicos bimanuales durante la menstruación, evitar coitos durante la misma, así como insuflaciones, histerosalpingografías o histeroscopias en esta época. Durante las intervenciones quirúrgicas se deben corregir desplazamientos uterinos acentuados y fuertemente adheridos, así como estenosis cervicales marcadas que interfieran con el flujo menstrual normal. Ante endometriosis mínima es recomendable el embarazo temprano, lo que debe informarse a la pareja, y en caso de que no se desee embarazo por lapsos prolongados hay que administrar tratamiento médico para evitar el avance de la enfermedad.

6.7.2 Tratamiento expectante

No es sinónimo de no hacer nada; es una alternativa para pacientes jóvenes, infértiles, con endometriosis mínima, en las que se descartan otros factores de infertilidad y se recomienda a la pareja que intente un embarazo. En caso de problemas intercurrentes, como anovulación o hiperprolactinemia, se tratan de inmediato y la paciente se evalúa con regularidad tomando en cuenta sus aspectos psicológicos.

6.7.3 Tratamiento hormonal

Se basa en el efecto benéfico contra la endometriosis del embarazo y la posmenopausia. Existen múltiples modalidades terapéuticas, algunas completamente descartadas como el empleo de estrógenos o andrógenos; las restantes tienen ventajas y desventajas individuales que se analizan a continuación. Para decidir su empleo debe participar la pareja, la que debe conocer costos, duración del tratamiento, efectos colaterales, contraindicaciones y a la que debe aconsejarse cuál es su mejor opción a juicio médico. Los objetivos del tratamiento son disminuir o eliminar el flujo menstrual para reducir la posibilidad de nuevos implantes. Se presentan en forma general los principales agentes hormonales disponibles, el estado endocrino que producen y sus efectos colaterales más frecuentes (Cuadro 1) así como criterios para su selección específica (Cuadro 2).

Los hormonales más utilizados son:

6.7.3.1 Estrógenos y progestágenos

Se utilizan anticonceptivos combinados con etinilestradiol en dosis de 20 a 35 µg y progestágenos diversos en esquemas continuos de una tableta diaria. En caso de sangrado intermenstrual la tableta se incrementa a dos a tres o más, para luego disminuir y continuar con la mínima dosis efectiva a fin de mantener la amenorrea por periodos de seis a nueve meses. Casi no se utiliza por la alta incidencia de efectos colaterales y el incremento de contraindicaciones para el empleo sostenido de estrógenos.

6.7.3.2 Progestágenos

6.7.3.2.1 Progestágenos de depósito

Los esquemas iniciales emplearon acetato de medroxi-progesterona intramuscular en dosis de 100 mg cada dos semanas por cuatro dosis, seguidos de 200 mg mensuales por cuatro dosis más. La principal desventaja de este esquema terapéutico es la anovulación persistente después de finalizar el tratamiento, por lo que no se recomienda en pacientes que desean fertilidad posterior inmediata, sino para aquellas que requieren tratamientos prolongados con el propósito de evitar el avance de su enfermedad. Con este fin también podrían utilizarse progestágenos de depósito administrados por vía subcutánea como el levonorgestrel, que así se utiliza como anticonceptivo. Otros efectos colaterales de los progestágenos de depósito son los sangrados intermenstruales, que habitualmente ceden con la administración adicional de estrógenos, los cuales no siempre pueden administrarse. También hay disminución de la libido, aumento de depresión y falta de energía. Además, efectos adversos en el perfil lipídico, fundamentalmente disminución de las lipoproteínas de alta densidad (HDL), lo que tiende a disminuir si se utilizan progestágenos de nueva generación.

6.7.3.2.2 Progestágenos orales

En vista de las desventajas de la administración parenteral, los progestágenos se empezaron a utilizar por vía oral en esquemas como acetato de medroxiprogesterona a 30 mg diarios por tres meses o linestrenol, 10 mg diarios por seis meses. Un gran avance lo representa la aparición en el mercado de la gestrinona, un derivado de la 19-nortestosterona con acción antiestrogénica, antiprogestacional y levemente androgénica, aun no aprobada para su uso en

Estados Unidos, pero con excelentes resultados en Europa y Latinoamérica. Tiene la ventaja de que no requiere administración diaria sino 2.5 a 5 mg, dos a tres veces a la semana, con tasas de embarazo de alrededor de 60%.

6.7.3.2.3 Progestágenos intrauterinos

Una modalidad que se ha empezado a utilizar con buenos resultados en endometriosis es la aplicación de dispositivos intrauterinos con levonorgestrel, lo que tiene su mayor aplicación en casos de involucramiento rectovaginal.

6.7.3.3 Danazol

El esquema más recomendado de administración, conocido como pseudomenopausia, es de 800 mg diarios, divididos en cuatro dosis al día por seis meses. Por razones económicas se ha tratado de disminuir la dosis, sin obtener los mismos resultados. Está contraindicado en embarazo o lactancia, sangrado uterino de causa desconocida, disfunciones hepáticas, renales o cardíacas; además en adolescentes que no hayan completado su desarrollo óseo, pacientes con hipercolesterolemia o enfermedades ateroscleróticas. Durante su administración se requiere protección anticonceptiva con métodos de barrera por las posibilidades de un efecto androgénico durante el embarazo. Los ciclos ovulatorios se reanudan a los 30 a 45 días de terminado el tratamiento. Entre los efectos colaterales más frecuentes están el aumento de peso, resequedad vaginal, acné, hirsutismo, cambios de voz, entre otros. Los efectos colaterales androgénicos e hipostrogénicos limitan el empleo sostenido de este medicamento.

6.7.3.4 Agonistas de GnRH

Los esquemas más recomendables son a base del acetato de leuprolida de depósito en dosis de 3.75 mg cada cuatro semanas por seis meses o el acetato de goserelina en una píldora biodegradable para administración subcutánea mensual, así como también el acetato de nafarelina en dosis de 200 µg diarios por vía intranasal.

Entre los efectos colaterales de estos agentes están los causados por el hipostrogenismo acentuado, como bochornos, osteoporosis, resequedad vaginal, cambios en el carácter, cefaleas, etc. Para combatir estos efectos se han ideado esquemas en los que se agregan progestágenos como acetato de medroxiprogesterona en dosis de 30 mg diarios, también se pueden utilizar combinaciones de estró-

genos y progestágenos en las dosis de los anticonceptivos orales; con este planteo algunos encuentran disminución de la efectividad del tratamiento y otros no.

Por el efecto agonista inicial en estimulación de gonadotropinas debe preferirse la administración a mitad de la fase lútea de un ciclo precedente en el que se haya utilizado anticoncepción efectiva, puesto que están contraindicados en el embarazo; en caso de duda al respecto debe recurrirse a una prueba sensible y específica como la determinación cuantitativa de la subunidad beta de HCG.

Después de la estimulación inicial, la supresión gonadotrópica es mayor con los agonistas que con el danazol y sin los efectos androgénicos concomitantes, con tasas de embarazo similares. No obstante, es necesario continuar investigando mejores esquemas para reducir a largo plazo efectos tan serios como la osteoporosis.

6.7.3.5 Antagonistas de GnRH

Se requieren estudios prospectivos para evaluar ventajas y desventajas, potencialidades y limitaciones al comparar esta modalidad terapéutica con las ya existentes. Se recomienda la administración secuencial de la dosis única semanal durante 8 semanas, se reporta regresión en alrededor de 60% de los casos, sin síntomas de hipostrogenismo severo.

6.7.3.6 Antiprogestágenos

En endometriosis se utilizan dosis de 50 mg diarios por lapsos de tres a seis meses, con lo que se logra inhibir la ovulación y romper la integridad endometrial. Entre los efectos colaterales se encontró actividad antiglucocorticoide con aumento de cortisol, ACTH, dehidroepiandrosterona (DHEA) y androstenediona.

6.7.3.7 Inhibidores de aromatasas

La experiencia con esta terapia es muy limitada para esta aplicación. Se ha utilizado para endometriosis muy avanzada después de ooforectomía el anastrozol (Arimidex®) en dosis de 1 mg diario junto con alendronato de sodio a dosis de 10 mg diarios y calcio, 1.5 g diario. Ya son la primera opción en el tratamiento de endometriosis en la posmenopausia, ya que aquí la fuente de producción de estrógenos es extragonadal. También se han obtenido buenos resultados con otros inhibidores de aromatasas como el letrozol (Femara®) 2.5 mg diarios, así como los no esteroideos fadrozol, YM511 y testolactona.

6.7.3.8 *Moduladores selectivos de estrógenos y de progestágenos*

No existe aún experiencia amplia en el uso de estas modalidades en endometriosis y los resultados iniciales no han sido muy alentadores.

6.7.4 *Tratamiento no hormonal (inmunomoduladores)*

Como alternativas, no tan efectivas, a los tratamientos hormonales para pacientes con contraindicaciones se han utilizado: pentoxifilina, leflunomida, etanercepto, infliximab, levimasol y loxoribina, proteína fijadora de TNF, interferón, inhibidores de la ciclo-oxigenasa (COX-2) y otros medicamentos en etapa de investigación, entre los que destacan los inhibidores de matriz metaloproteasas y diferentes agentes antiangiogénicos. El 5-FU ha demostrado disminución en la proliferación de células endometriales, *in vitro*, en paciente con endometriosis profunda y endometriomas.

6.7.5 *Tratamiento quirúrgico*

El tratamiento quirúrgico se efectúa al mismo tiempo que el diagnóstico; puede ser conservador, cuando se preservan ovarios y útero, y radical, cuando se extirpan. El primero se utiliza para pacientes que desean lograr un embarazo y cuyo estadio de la enfermedad no es muy avanzado. La mayor parte se presenta entre estos dos extremos y se prefiere siempre al tratamiento conservador ya que la endometriosis es de progresión lenta, rara vez se maligniza y al tratarse permite el embarazo, que también ejerce un efecto benéfico sobre ella. Además desaparece con la menopausia y las probabilidades de recidiva con terapia hormonal sustitutiva son bajas. El tratamiento quirúrgico es útil en etapas iniciales y avanzadas de la enfermedad. El empleo de la laparoscopia es fundamental. En estadios severos, o con edad avanzada, las técnicas de reproducción asistida son la mejor alternativa, con mejores resultados mientras menor sea la afección de los órganos reproductivos.

6.7.5.1 *Cirugía conservadora*

En endometriosis los objetivos son extirpar, evaporar o fulgurar los focos de endometriosis, típicos y atípicos; reseca o cortar adherencias y restaurar las relaciones tuboováricas normales; extraer la cápsula de los endometriomas o al menos drenarlos y destruir su epitelio; eliminar el dolor; disminuir el riesgo de recurrencia o persistencia

de la enfermedad, preservando la mayor cantidad de tejido ovárico posible.

6.7.5.2 *Tratamiento de implantes endometriósicos*

Estos se pueden extirpar, evaporar, fulgurar o coagular con diversos instrumentos y por diferentes vías, de acuerdo con los principios ya señalados. Cuando los implantes se encuentran cerca del uréter una práctica útil consiste en la hidrodissección, es decir, la inyección subperitoneal de solución lactato de Ringer para separar el peritoneo del uréter y disminuir las posibilidades de lesión a éste; no obstante, si hay diseminación subperitoneal del foco endometriósico, el peritoneo se adhiere y no se separa con la hidrodissección.

6.7.5.3 *Tratamiento de adherencias y restauración de relaciones tuboováricas*

Para lisar las adherencias es necesario separarlas mediante tensión con un manipulador, que a la vez sirva para visualizar el plano menos vascularizado. Es preferible extirpar las adherencias, aunque esto no es siempre factible. Al cortar adherencias debe evitarse lesionar estructuras adyacentes. Primero hay que separar el útero de adherencias a rectosigmoide, para lo que es útil el hidrodisector; luego se separan anexos de paredes pélvicas y finalmente adherencias que distorsionen las relaciones tuboováricas. Un área que requiere especial importancia es la del fondo del saco de Douglas.

6.7.5.4 *Tratamiento de endometriomas*

Una vez que se localiza el plano de disección adecuado y mediante hidrodissección y tracción, en la mayor parte de los casos es factible extirpar por completo la cápsula de los endometriomas ováricos, lo que disminuye las recidivas.

6.7.5.5 *Alivio del dolor*

Disminuir o hacer desaparecer el dolor que produce la endometriosis no aumenta la fertilidad en forma directa pero sí de manera indirecta pues favorece las relaciones sexuales. Los procedimientos más recomendados son la neurectomía presacra y la ablación de los nervios uterosacros con especial cuidado en no lesionar vasos, uréteres o estructuras adyacentes. Los resultados para aliviar el dolor con estos procedimientos quirúrgicos son superiores a 80%; empero, las recidivas son frecuentes.

6.7.5.6 *Prevención de recurrencias*

Prevención de recidivas incluye corrección de alteraciones mecánicas que dificulten la menstruación y administración de medicamentos hormonales para hacer disminuir o cesar el sangrado menstrual.

6.7.5.7 *Cirugía radical*

Para endometriosis avanzada con síntomas marcados y fertilidad completa la mejor opción es la histerectomía con salpingooforectomía bilateral, con lo que se disminuyen recidivas y extensión de la enfermedad, se alivia el dolor y se cura la enfermedad. Esto no impide la administración posterior de terapia hormonal sustitutiva.

6.7.5.8 *Cirugía ablativa y tratamiento quirúrgico de recurrencias*

El tratamiento de endometriosis recurrente, pélvica y extrapélvica requiere con frecuencia tratamiento quirúrgico agresivo que amerita adiestramiento especializado y disponer de cirujanos competentes en cirugía gastrointestinal, oncológica, vascular y urológica.

6.7.5.9 *Tratamientos combinados*

El empleo de tratamiento hormonal pre o postoperatorio es recomendable solo para casos específicos, ya que sus aparentes ventajas no siempre son demostrables y presentan algunas desventajas, como ya se ha mencionado.

La prescripción posoperatoria de medicamentos se recomienda cuando no fue posible extirpar todo el tejido ectópico, o si no se desea un embarazo inmediato.

6.7.6 *Técnicas de reproducción asistida*

La endometriosis es una de las más frecuentes indicaciones para emplear técnicas de reproducción asistida (TRA) cuando fallan los tratamientos convencionales, la edad de la paciente es avanzada o coexisten otros trastornos.

6.7.7 *Tratamiento psicológico*

Si la infertilidad secundaria a la endometriosis es un reto para los médicos, no lo es menos para las parejas

que se enfrentan a este padecimiento ya que se trata de una enfermedad crónica, de etiología desconocida, con recidivas frecuentes que ameritan tratamientos de por vida y que puede requerir cirugía mutilante para prevenir complicaciones mayores. Debido a esto, los médicos que tratan a estas parejas deben dedicar especial atención para mantener una relación adecuada con información accesible, permitirles que ventilen sus conflictos y participen en las decisiones diagnósticas y terapéuticas y, además, estar listos para referir a consulta especializada los casos necesarios. Una alternativa muy útil para ayudar en el tratamiento de estos problemas es el consejo y apoyo de grupos de ayuda que incluso pueden consultarse al través de la red en sitios como www.endometriosis.org/support.html o, en México, contactar a la Asociación Mexicana de Infertilidad: www.ami.com

7.0 CONCLUSIÓN

La endometriosis es una de las enfermedades de mayor prevalencia en mujeres infértiles, su etiopatogenia, diagnóstico y tratamiento, a pesar de lo mucho que se sigue investigando y publicando, está lejos de ser bien conocido. Los retos que esto representa para el médico que atiende a estas parejas son múltiples, entre otros: entender las interrelaciones genéticas, inmunológicas, endócrinas, etc. Sospechar tempranamente la enfermedad, manejar técnicas diagnósticas y terapéuticas complejas, realizar cirugía más complicada, ofrecer en forma oportuna los avances de la técnicas de reproducción asistida, mantenerse actualizado en la investigación, que es intensa en este campo y evaluar objetivamente los datos epidemiológicos de estudios prospectivos con controles adecuados, que le permitan ofrecer las mejores alternativas a las pacientes con esta enfermedad altamente incapacitante y enigmática. Además, no limitarse a tratar los aspectos puramente orgánicos sino también los psicológicos asociados.

8.0 CUADROS

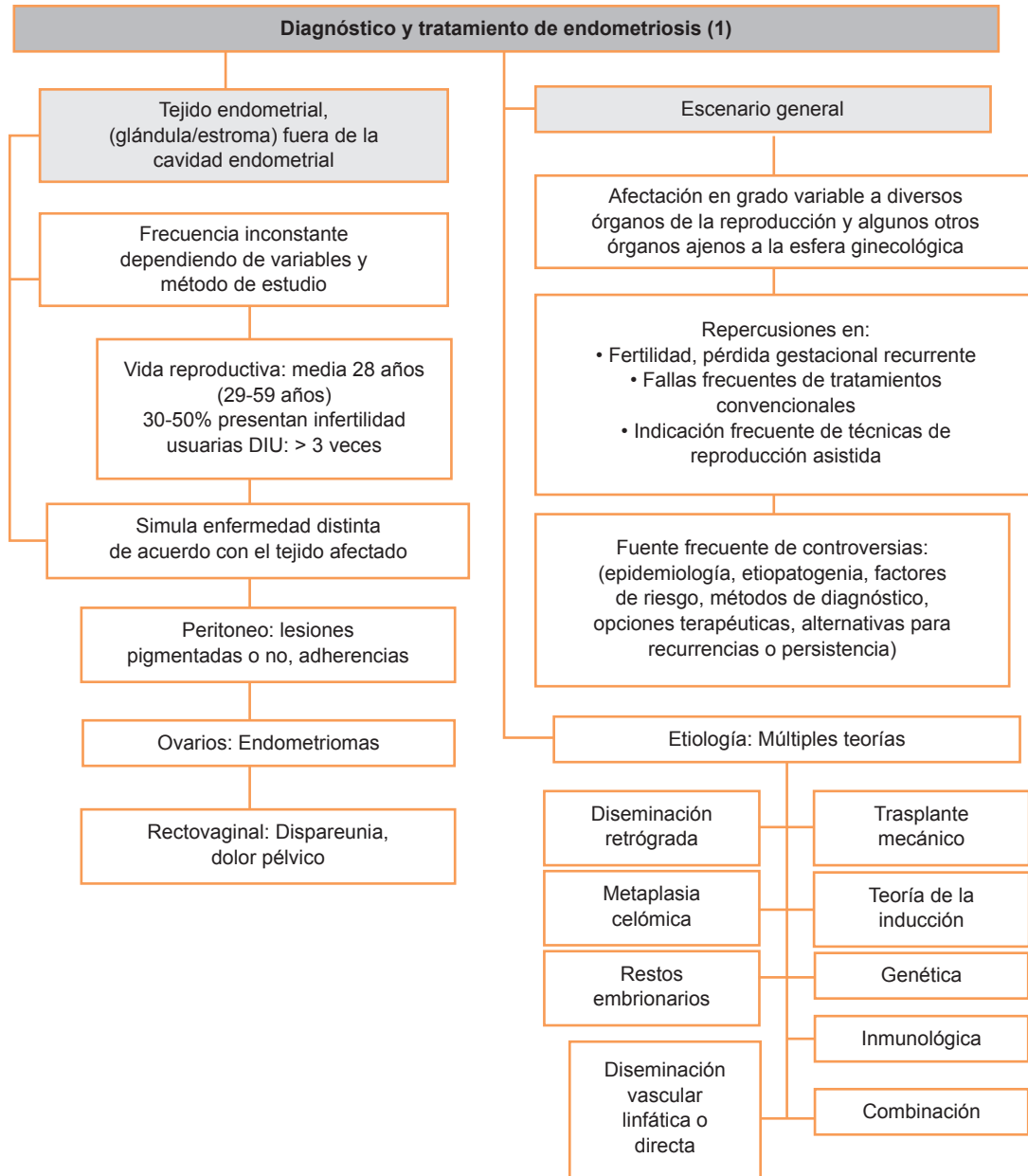
Cuadro 1. Criterios para selección del agente hormonal para el tratamiento de endometriosis

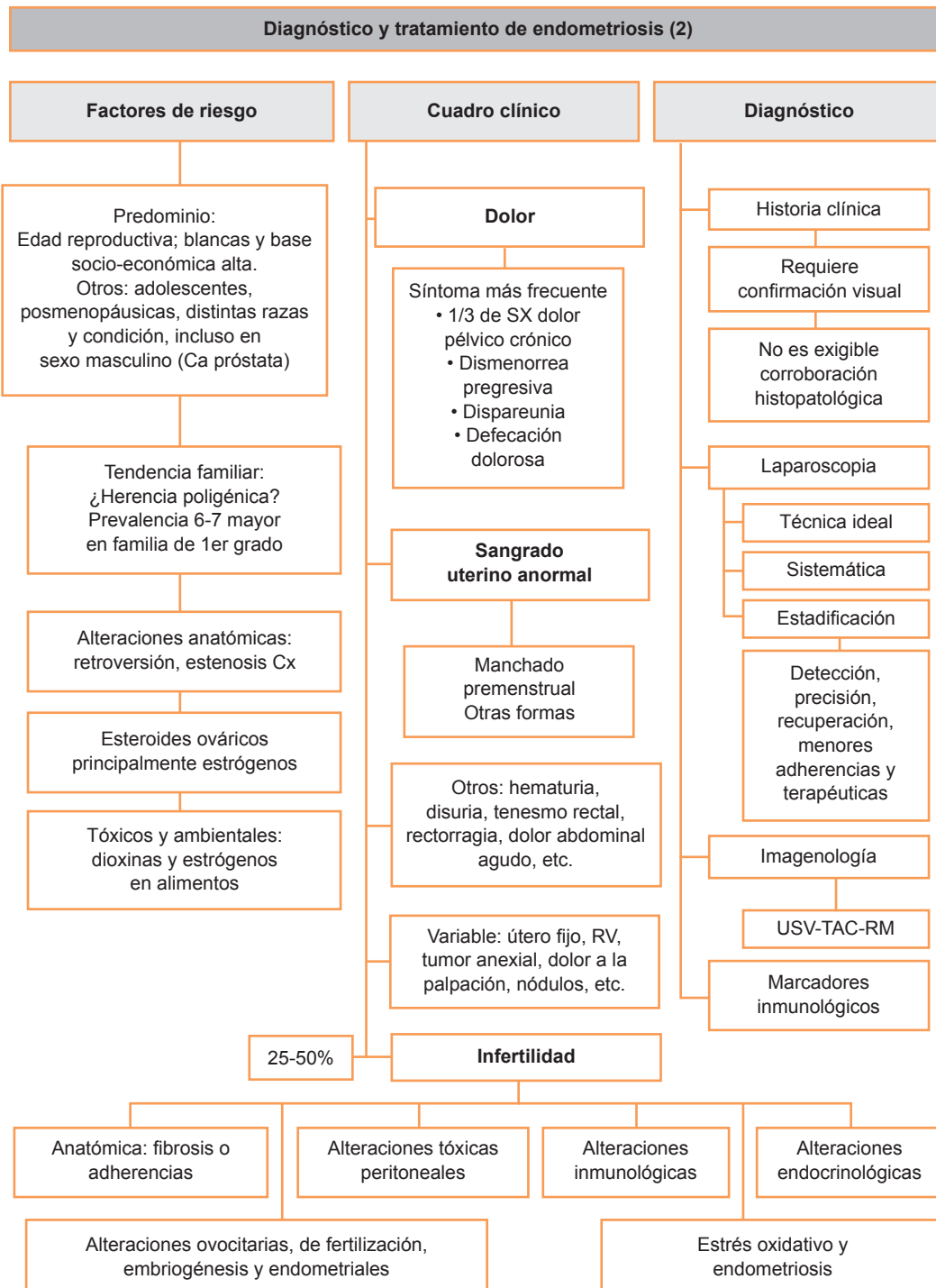
<i>Agente</i>	<i>Ag-GnRH</i>	<i>Danazol</i>	<i>Progestágenos orales</i>	<i>Progestágenos de deposito</i>	<i>Estrógenos y progestágenos</i>
Tasa de remisión	1	2	3	4	5
Vía de administración	5*	1	1	5	1
Frecuencia de administración	1**	5	3	2	4
Costo	5	4	3	2	1
Hiperestrogenismo	1	2	3	4	5
Hipoestrogenismo	5	4	2	3	1
Hiperandrogenismo	1	5	3	2	4
Osteoporosis	5	2	3	4	1
Depresión	2	1	4	5	3
Alteraciones inmunológicas	2	1	3	4	5

* Excepto para la vía nasal.

** Excepto para la vía nasal.

9.0 RESUMEN ESQUEMÁTICO





10.0 BIBLIOGRAFÍA

- Winterhager E, Fazleabas E, Hillier S. Endometriosis: science and sense. *Mol Hum Reprod* 2009; 15: 575.
- Crosignani PG, Olive D, Bergqvist A, Luciano A. Advances in the management of endometriosis: an update for clinicians. *Hum Reprod Update* 2006; 12: 179-189.
- Rizk B, Abadalla H (Eds). *Endometriosis*. 2nd Edition. Health Press. Oxford 2003.
- Pérez Peña E. Endometriosis. En González Gutiérrez LA, Panduro Barón JG (Eds). *Publ Universidad de Guadalajara*. Guadalajara 2005; 291-300.
- Kennedy S, Bergqvist A, Chapron C, D'Hooghe T, Dunselman G, Greb R, Hummelshoj L, Prentice A, Saridogan E on behalf of the ESHRE Special Interest Group for Endometriosis and Endometrium Guideline Development Group. ESHRE guideline for the diagnosis and treatment of endometriosis. *Hum Reprod* 2005; 20: 2698-2704.
- Taylor RN. Endometriosis. In: Strauss III JF, Barbieri RL (Eds) *Yen and Jaffe's Reproductive endocrinology. Physiology, pathophysiology, and clinical management*. 5th Ed. Elsevier Saunders Co, Philadelphia 2004; 22: 691-711.
- Vignano, Somigliana E, Gentilini D, Benaglia L, Vercellini P. Back to the original question in endometriosis: Implantation or metaplasia? *J Endometriosis* 2009; 1: 1-8.
- Witz CA, Dechaud H, Montoya-Rodriguez IA, et al. An in vitro model to study the pathogenesis of the early endometriosis lesion. *Ann NY Acad Sci*. 2002; 955: 296.
- Taff L, Jones S. Cesarean scar endometriosis. A report of two cases. *J Reprod Med* 2002;47:50.
- Mahutte NG, Arici A. Endometriosis. In Carr BR, Blackwell RE, Azziz R (Eds). *Essential Reproductive Medicine*. McGraw-Hill. New York 2005; 20:491-516.
- Speroff L, Fritz MA. Endometriosis. In: Speroff L, Fritz MA (Eds) *Clinical gynecologic endocrinology and infertility*. 7th Ed. Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore 2005;29:1103-1133.
- Zondervan K, Cardon L, Kennedy SH. The development of a website for the genetic epidemiology of endometriosis. *Fertil Steril* 2002;78:777-781.
- Terrassani Silveira CG, Rogatto SR, Padgaec S, Abrao MS. Recent advances in molecular genetics of endometriosis. *J Endometriosis* 2009; 1: 9-18.
- Braun DP, Ding J, Shaheen F, Willey JC, Rana N, Dmowsky WP. Quantitative expresión of apoptosis-regulating genes in endometrium from women with and without endometriosis. *Fertil Steril* 2007; 87: 263-268.
- Witz CA. Cell adhesion molecules and endometriosis. *Semin Reprod Med* 2003;21:173.
- Osteen KG, Yeaman GR, Bruner-Tran KL. Matrix metalloproteinases and endometriosis. *Semin Reprod Med* 2003;21:155.
- Attar E, Bulun SE. Aromatase and other steroidogenic genes in endometriosis: translational aspects. *Hum Reprod Update* 2006; 12: 49-56.
- Gurates B, Bulun SE. Endometriosis: the ultimate hormonal disease. *Semin Reprod Med* 2003;21:125.
- Bulun SE, Gurates B, Fang Z, Tamura M, Sebastian S, Zhou J, Amin S, Yang S. Mechanisms of excessive estrogen formation in endometriosis. *J Reprod Immunol* 2002;55:21-33.
- Kennedy S. Genetic analysis of complex (multifactorial) diseases. In Fauser BCJM (Ed) *Reproductive Medicine*. Molecular, cellular and genetic fundamentals. Parthenon Publ. New New York 2003;28:523-538.
- Bullimore DW. Endometriosis is sustained by tumor necrosis factor- α *Med Hypoth* 2002; 60:84-88.
- Reis FM, Morsch DM, Rocha A I, Carneiro MM, Spritzer PM. The early genes c-fos and c-jun: Potential targets to modulate estrogen action in endometriosis? *J endometriosis* 2009; 1: 30-35.
- Yesildaglar M, Yildirim G, Attar R, Karateke A, Ficicioglu C, Yilmaz B. Exposure to industrially polluted water resulted in regressed endometriotic lesions and enhanced adhesion formation in a rat endometriosis model: a preliminary study. *Fertil Steril* 2010;93:1722-1724.
- Viganó P, Somigliana E, Chiodo I, Abbiati A, Vercellini P. Molecular mechanisms and biological plausibility underlying the malignant transformation of endometriosis: a critical analysis. *Hum Reprod Update* 2006; 12: 77-89.
- Djalali S, Janson D, Altgassen C, Agic A, Diedrich K, Hornung D. Quality of clinical diagnosis of endometriosis. *J Endometriosis* 2009; 1: 46-51.
- García-Velasco JA, Motta L, Rodríguez S, Toribio M, Martínez-Salazar J, Pacheco A. Decreased concentrations of AMH in follicular fluid of women with endometriosis: A hypothetical new marker of oocyte quality. *J Endometriosis* 2009; 1: 52-56.
- Jackson KS, Hastings JM, Mavroganis PA, Bagchi I, Fazleabas AT. Alterations in the Calcitonin and Calcitonin modulated proteins, E-cadherin and the enzyme tissue Transglutaminase II during the window of implantation in a baboon model of endometriosis. *J Endometriosis* 2009; 1: 57-67.
- Minici F., Tiberi F., Tropea A., Orlando M., Gangale M.F., Rohani F. Campo S., Bompiani A., Lanzone A. and Apa R. Endometriosis and human infertility: a new investigation into the role of ectopic endometrium *Hum Reprod* 2008; 23: 530-37.
- Lousse J-C, Defrere S, González Ramos R, Van langendonck A, Colette S, Donnez J. Involvement of iron, factor-kappa B (NF- κ B) and prostaglandins in the pathogenesis of peritoneal endometriosis-associated inflammation: A review. *J Endometriosis* 2009;1: 19-29.
- Guidice L. Genomics' role in understanding the pathogenesis of endometriosis. *Semin Reprod Med* 2003;21:119.
- Van Langendonck A, Casanas-Roux F, Donnez J. Oxidative stress and peritoneal endometriosis. *Fertil Steril* 2002;77:861-70.
- Stratton P, Winkel C, Premkumar A, Chow C, Wilson J, Heam-Stokes R, Heo S, Merino M, Nieman LK. Diagnostic accuracy of laparoscopy, magnetic resonance imaging, and histopathologic examination for the detection of endometriosis. *Fertil Steril* 2003; 79:1078-85.
- Ghezzi MD, Raio L, Cromi A, Gunter Duwe D, Beretta P, Buttarrelli M, Mueller MD. YKissing ovaries Φ : a sonographic sign of moderate to severe endometriosis. *Fertil Steril* 2005; 83:143-7.
- Marc Bazet, Clarisse Lafont, Roman Rouzier, Gilles Roseau, Isabelle Thomassin-Naggara and Emile Darai. Diagnostic accuracy of physical examination, transvaginal sonography, rectal endoscopic sonography and magnetic resonance imaging to diagnose deep infiltrating endometriosis. *Fertil Steril* 2009; 92 : 1825-33.
- Cheng YM, Wang ST, Chow CY. Serum CA-125 in preoperative patients at high risk for endometriosis. *Obstet Gynecol* 2002;99:375.

36. Seppala M, Taylor RN, Koistinen H, et al. Glycodelin: A major lipocalin protein of the reproductive axis with diverse actions in cell recognition and differentiation. *Endocr Rev* 2002;23:401-430.
37. Flores I, Rivera E, Mousses S, Chen Y, Rozenblum E. Identification of molecular markers for endometriosis in blood lymphocytes by using deoxyribonucleic acid microarrays. *Fertil Steril* 2006; 85: 1676-1683.
38. Chapron C, Fauconnier A, Vieira M, Barakat H, Dousset B, Pansini V, Vacher-Lavenu MC, Dubuisson JB. Anatomical distribution of deeply infiltrating endometriosis : surgical implications and proposition for a classification. *Hum Reprod* 2003; 18: 157-161.
39. Chapron C, Chopin N, Borghese B, Malartic C, Fopulot H. Radical excision of the uterosacral ligament complex. In Sutton C, Jones K, Adamson GD (Eds) *Modern Management of Endometriosis*. Taylor & Francis. London 2006; 21:221-230.
40. Nnoaham KE, Sivananthan S, Hummelshoj L, Jenkinson C, Webster P, Kennedy SH, Zondervan KT. Multi-center studies of the global impact of endometriosis and the predictive value of associated symptoms. *J Endometriosis* 2009; 1:36-45.
41. Zupi E, Marconi D, Sbracia M, Zullo F, De Vivo B, Exacustos C, Sorrenti G. Add-back therapy in the treatment of endometriosis-associated pain. *Fertil Steril* 2004;82:1303-08.
42. Kupker W, Felberbaum RE, Drapp M, et al. Use of GnRH antagonists in the treatment of endometriosis. *RBM Online* 2002;5:12-16.
43. Bulun SE, Fang Z, Imir G, Gurates B, Tamura M, Yilmaz B, Langoi D, Amin S, Yang S, Deb S. Aromatase and Endometriosis. *Semin Reprod Med* 2004; 22: 45-50
44. Montserrat Creus, Francisco Fábregues, Francisco Carmona, Marta delmPino, Dolors Manan, Juan Balasch. Combined laparoscopic surgery and pentoxifylline therapy for treatment: a preliminary trial. *Hum Reprod* 2008;23:1910-16
45. Vignali M, Infantino M, Matrone R, Chiodo I, Somigliana E, Busacca M, Vignano. Endometriosis : novel ethiopathogenic concepts and clinical perspectives. *Fertil Steril* 2002 ;78 :665-78
46. Charlotte Ngô, Carole Nicco, Mahaut Leconte, Cristiane Chéreau, Pharm D., Bernard Weill, Frédéric and Charles Chapron. *Fertil Steril* 2010 in press.
47. Wright JT, Banerje S. Laparoscopic treatment of endometriosis by electrosurgery. In Sutton C, Jones K, Adamson GD (Eds). *Modern management of endometriosis*. Taylor & Francis. London 2006; 22: 231-244
48. Marconi G, Vilelea M, Quintana R, Sueldo C. Laparoscopic ovarian cystectomy of endometriomas does not affect the ovarian response to gonadotropin stimulation. *Fertil Steril* 2002;78: 876-878
49. Gaber S. Effects of previous ovarian surgery for endometriosis on the outcome of assisted reproduction treatment. *RBM Online* 2002;5:162-166
50. Brosens I, Gordts S, Campo R. Surgical management of endometriomas- compromised ovarian function? *Fertil Steril* 2002;78:206-7
51. Maria Grazia Porpora, Debora Pallante, Annamaria Ferro, Brenda Crisafi, Filippo Bellati, Pierluci Benedetti Panici. Pain and ovarian endometrioma recurrence after laparoscopic treatment of endometriosis: a long-term prospective study. *Fertil Steril* 2010;93:716-21
52. Society for Assisted Reproduction, the American Society for Reproductive Medicine. Assisted reproductive technology in the United States:1999 results generated from the American Society for Reproductive Medicine/Society for Assisted Reproduction registry. *Fertil Steril* 2002;78:918-31
53. Surrey ES, Silverberg KM, Surrey MW, Schoolcraft WB. Effect of prolonged gonadotropin-releasing hormone agonist therapy on the outcome of in vitro fertilization-embryo transfer in patients with endometriosis. *Fertil Steril* 2002; 78: 699-704
54. Suzuki T, Izumi S, Matsubayashi H, Awaji H, Yoshikata K, Makino T. Impact of ovarian endometrioma on oocytes and pregnancy outcome in in vitro fertilization. *Fertil Steril* 2005; 83: 908-13
55. Ioanna Tsoumpou, MB., Maria Kyrgion, MD., Tarek A. Gelbaya, MD. And Luciano G. Nardo, MD. The effect of surgical treatment for endometrioma on in vitro fertilization outcomes : a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril* 2009; 92: 75-87.
56. Somigliana E, Vercellini P, Viganó P, Ragni G, Crosignani PG. Should endometriomas be treated before IVF-ICSI cycles? *Hum Reprod Update* 2006; 12: 57-64
57. The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Endometriosis and infertility. *Fertil Steril* 2004;81:1441-1445.

V. Diagnóstico y tratamiento de la miomatosis uterina

1.0 CONCEPTO

El tratamiento básico de la miomatosis se refiere al conjunto de normas, conductas, recomendaciones, exámenes diagnósticos y pasos a seguir para establecer el diagnóstico y posterior tratamiento de la miomatosis en una mujer; este tratamiento deberá ser integral y organizado, y está dirigido a médicos especialistas en Ginecología y Obstetricia, biólogos de la reproducción y a todo aquel que maneje parejas con infertilidad.

2.0 SINOPSIS

- 2.1 Objetivos:** revisar la evidencia disponible y proveer recomendaciones en el diagnóstico y tratamiento de la miomatosis uterina en la pareja infértil.
- 2.2 Resultados:** evaluar los efectos en la fertilidad de la miomatosis uterina así como de su tratamiento.
- 2.3 Evidencia:** se investigó en las bases de datos de Medline, MDconsult, Cochrane y Ovid en busca de los artículos publicados hasta febrero del 2010, sobre los temas relacionados con la miomatosis uterina y su relación con la fertilidad.
- 2.4 Criterios de evidencia:** la evidencia obtenida fue revisada y evaluada, emitiéndose recomendaciones generales y específicas al respecto.
- 2.5 Beneficios, daños y costos:** la aplicación de las recomendaciones en esta guía debe generar como resultados estrategias adecuadas de diagnóstico y tratamiento para la miomatosis uterina, de tal manera que se mejore el pronóstico reproductivo en las mujeres que la padecen.

3.0 RECOMENDACIONES CONCRETAS

La calidad de las pruebas que figuran en este documento han sido evaluados mediante los criterios de evidencia contemplados en el Informe de la “Canadian Task Force on Preventive Health Care” (Cuadro 1).

- 3.1** La miomatosis uterina disminuye la tasa de fertilidad y la tasa de implantación embrionaria. Así mismo, aumenta la tasa de aborto y parto pretérmino. (IIA)
- 3.2** Los miomas subserosos no parecen afectar la fertilidad o la tasa de abortos espontáneos. (IIID)
- 3.3** Los miomas intramurales generan disminución en las tasas de implantación y embarazo clínico, más aún los mayores a 5 cm de diámetro o que distorsionan la cavidad endometrial. (II-2 C)
- 3.4** Los miomas submucosos tienen las más bajas tasas de embarazo e implantación y deben removerse antes del inicio de técnicas de reproducción asistida. (II-2A)
- 3.5** No existe consenso en relación con la miomectomía intramural; sin embargo, puesto que el tejido miometrial se recupera adecuadamente después del procedimiento y que no compromete a los tratamientos reproductivos, puede recomendarse su uso en situaciones específicas. Así mismo se ha observado mejora en la tasa de embarazos posterior al procedimiento; sin embargo, los resultados no son concluyentes. (III-C)
- 3.6** Posterior a la miomectomía se observó una tasa de pérdida gestacional menor, y una mejora en la tasa de recién nacidos vivos. (II-3-C)
- 3.7** No existe diferencia significativa en los desenlaces reproductivos de la miomectomía abierta o laparoscópica. (I-A)

- 3.8 Después de la miomectomía histeroscópica las pacientes logran tasas de embarazo comparables a los controles sin esta afección. (IB)
- 3.9 En miomectomía histeroscópica se recomienda la utilización de energía bipolar, dada la mayor seguridad de la misma, así como la menor probabilidad de generar sinequias uterinas secundarias al tratamiento. (II-2 A)
- 3.10 La embolización selectiva es un proceso que no se puede recomendar a pacientes que desean preservar la fertilidad (III-L)
- 3.11 No se recomienda la miolisis en mujeres que desean conservar la fertilidad, dado que se asocia con formación de adherencias densas en hasta 50% de los casos. (II-2, B)
- 3.12 Los principales factores para predecir buen resultado reproductivo son la edad, existencia o no de adherencias tubáricas y el número de miomas presentes. (II-2 B)
- 3.13 Las teorías asociadas a la disminución de la fertilidad secundaria a miomatosis incluyen: interferencia en el transporte espermático y falla de implantación, sin embargo éstas no están corroboradas. (III C)
- 3.14 Existe una alteración generalizada en determinantes claves de receptividad endometrial, incluyendo toda la cavidad endometrial y no solamente un efecto local sobre el mioma submucoso. (I-A)
- 3.15 Los miomas intramurales no se asocian con cambios significativos en estos marcadores; sin embargo, existe una tendencia a concentraciones disminuidas de HOXA10, probablemente implicando la activación del mismo proceso de señalización que en los submucosos pero en menores concentraciones dada la distancia entre el mioma y la cavidad endometrial. (I-A)
- 3.16 De manera general, se recomienda a las pacientes a quienes se ha practicado miomectomía, no tener trabajo de parto, programando el nacimiento por cesárea. No existe evidencia para esta recomendación y deriva, por inferencia, de las observaciones del riesgo de ruptura uterina en pacientes con cesárea clásica. (III-L)

Estas recomendaciones reflejan el conocimiento en su estado a la fecha de emisión y por tanto se encuentran

sujetas a cambio. No deben interpretarse como un absoluto sino como susceptibles de modificación de acuerdo con las necesidades individuales de las pacientes y al avance científico imperante.

4.0 INTRODUCCIÓN

Los miomas son una enfermedad benigna común del útero, son tumores que se inician en una sola célula de músculo liso uterino y pueden crecer en cualquier parte del útero bajo la influencia de factores de crecimiento locales, citocinas y hormonas sexuales.

La prevalencia de la miomatosis uterina en mujeres en edad fértil se calcula entre 20 y 40%, siendo más común en mujeres afroamericanas, y contando como factores de riesgo la edad, nuliparidad, tabaquismo y otros. Su incidencia acumulada para la edad de 50 años es de más del 80% en mujeres afroamericanas y 70% en mujeres caucásicas. Se han asociado con infertilidad en 5 a 10% de los casos, y se estima que se encuentran como factor único presente en 1 a 3% de los casos.

Así mismo, 12.6% de las pacientes que inician un ciclo de FIV tienen miomatosis uterina, y este número puede llegar inclusive a 25% en mujeres de edad más avanzada en ciclos de donación ovocitaria. Esto, aunado a la probabilidad actual de prolongar la vida reproductiva con el consecuente aumento en la prevalencia de la enfermedad, la sitúa en un papel preponderante dentro del área reproductiva.

Se ha clasificado a los miomas uterinos como submucosos si distorsionan la cavidad uterina, intramurales si residen predominantemente dentro de la pared miometrial uterina y subserosos si protruyen fuera de la superficie uterina. El número y localización de los miomas correlaciona con los síntomas y el efecto en la fertilidad.

La asociación de la miomatosis uterina con la infertilidad continúa siendo controversial, al igual que su tratamiento; sin embargo, se ha observado en estudios incluyendo todos los tipos de miomas, disminución en la tasa de implantación (RR 0.75 95% IC 0.63-0.89) al compararlos con grupos de control de pacientes infértiles.

En este ámbito se ha observado mayor efecto deletéreo en la implantación y placentación de los miomas submucosos, y los miomas intramurales que distorsionan la cavidad uterina (mayores a 5 cm de diámetro), que es el papel que juegan los miomas intramurales sin afección de la cavidad

endometrial, y los subserosos más controversial. Lo anterior corresponde con tasas de embarazo e implantación muy disminuidas en pacientes con miomas submucosos y cavidades endometriales anormales, RR 0.32 (95% IC 0.13-0.70) y RR 0.28 (95% IC 0.10-0.72), respectivamente.

Los principales efectos por los que los miomas uterinos pueden influir en la infertilidad son: la interferencia con el transporte espermático (distorsión anatómica, deformación de la cavidad endometrial, alteración en la contractilidad uterina, obstrucción de ostia tubaria) y la falla en la implantación (alteración anatómica del endometrio, alteración en el aclaramiento de sangre o coágulos, alteración del desarrollo endometrial normal, inflamación endometrial crónica, factores endócrinos locales anormales).

En el tratamiento de esta patología se han desarrollado múltiples opciones, desde la histerectomía en sus diversos abordajes quirúrgicos, miomectomía, que continúa siendo el patrón de referencia de tratamiento conservador de la patología, abordajes de “mínima invasión” como la embolización selectiva, la ablación ultrasonográfica guiada por ultrasonido y los tratamientos médicos.

En este documento se revisan los conceptos generales del diagnóstico y tratamiento de la miomatosis uterina.

5.0 CONSIDERACIONES GENERALES Y PLANEAMIENTO DEL PROBLEMA

La relación entre miomatosis uterina e infertilidad ha sido una interrogante importante a través del tiempo, actualmente se acepta que los miomas submucosos generan alteraciones en fertilidad y que por tanto deben removerse previo a cualquier tratamiento relativo a fertilidad.

Existen diversas opciones terapéuticas conservadoras para la miomatosis uterina; sin embargo, no todas ellas son susceptibles de ser realizadas en pacientes que desean conservar la fertilidad. En este escrito se observan las comparaciones entre estos procedimientos, en busca de la mejor alternativa para pacientes infértiles.

6.0 CONDICIONES ESPECÍFICAS EN MIOMATOSIS UTERINA

6.1 Relación con infertilidad y pérdida gestacional. Teorías asociadas

La relación de la miomatosis uterina con la infertilidad es un tema controvertido y ampliamente revisado; sin

embargo, a pesar de la cantidad de estudios en el tema, existen problemas conceptuales y de diseño que hacen difícil emitir resultados absolutos.

Se encuentran como patología asociada en 5-10% de las pacientes con infertilidad; sin embargo se observan como factor único asociado solamente en 2 a 3% de las pacientes. También a favor de las teorías que los involucran como causal de infertilidad se puede mencionar que en cohortes de pacientes con infertilidad inexplicada, pero con miomatosis uterina, 11% logran concebir a pesar de ellos, comparado con el 25% de los que no los tienen y 42% de las mujeres con miomectomía laparoscópica.

No se ha evaluado adecuadamente el impacto de la miomectomía en el riesgo de pérdida gestacional, se cuenta solamente con estudios retrospectivos que muestran una tasa de aborto de 19% posterior a cirugía comparada con una tasa de 41% previa a la misma.

En estudios genéticos de pacientes con miomatosis uterina se ha observado que la expresión de los genes HOXA 10 y HOXA 11 se encuentra disminuida de manera importante en úteros con miomas submucosos, esto relacionado a la alteración en la receptividad endometrial asociada de manera teórica al padecimiento. Llama la atención a este respecto que en modelos murinos se ha asociado esta alteración con esterilidad, que en estos mismos modelos, al cultivar células endometriales cuando hay fluido procedente de hidrosalpinx, se repite el patrón referido, y que este efecto se ha observado a lo largo de toda la cavidad endometrial y no solamente en la superficie del área afectada por el mioma. Así mismo, aun cuando los miomas intramurales no se asocian a cambios significativos en estos marcadores si existen tendencias hacia menores concentraciones, por lo que se ha teorizado que pudiera deberse a que este es un efecto de una molécula de señalización originada en el mismo, y al existir una mayor distancia de su origen a la cavidad endometrial en miomas intramurales, debe existir una menor concentración de la misma, limitando su efecto final.

6.2 Diagnóstico

Los síntomas de la miomatosis uterina incluyen: presión pélvica, dolor, síntomas urinarios o rectales, falla reproductiva y sangrado uterino anormal. La mayor parte de los miomas cursan asintomáticos y se ha observado que sólo 30% de las mujeres con miomatosis uterina diagnóstica-

da en estudio de imagen tenía previamente la sospecha diagnóstica establecida.

La sonohisterografía es una herramienta muy útil para determinar la posibilidad de invasión de un mioma a la cavidad uterina, y la posibilidad de resección histeroscópica del mismo. Estas dos son las modalidades diagnósticas de elección para miomas intracavitarios.

La histerosalpingografía también permite evaluar el interior de la cavidad uterina y la permeabilidad tubaria. Es de especial importancia realizarla con balón y desinflarlo al final del procedimiento, para permitir una evaluación completa y adecuada de la cavidad uterina

6.3 Tratamiento

6.3.1 Generalidades

El tratamiento debe ser individualizado, dependiendo del tamaño de los miomas, su número, la invasión o no a la cavidad endometrial y las necesidades reproductivas de la paciente particular. La miomectomía es la única opción terapéutica para mujeres interesadas en conservar la fertilidad y puede ser considerada para mujeres con paridad satisfecha pero que prefieren no practicarse una histerectomía.

Hasta 80% de las mujeres refiere disminución de los síntomas después de la miomectomía.

Se han observado tasas más altas de recurrencia en casos con remoción de múltiples miomas; sin embargo, se ha observado que no es necesaria la reintervención hasta 3 o más años después de la primera cirugía. Se ha observado así mismo que el número de miomas presentes es el tercer factor significativo para desenlace reproductivo, siendo la edad y adherencias tubarias el primero y segundo, respectivamente.

6.3.2 Tratamiento quirúrgico

6.3.2.1 Miomectomía abierta

El tratamiento actual de elección para el tratamiento de miomas intramurales en mujeres que desean preservar la fertilidad o mejorarla es la remoción quirúrgica por laparotomía, laparoscopia o histeroscopia. La miomectomía abierta por laparotomía o minilaparotomía es la técnica de elección para mujeres con múltiples miomas o úteros significativamente aumentados de tamaño (más de 14 SDG o miomas mayores a 8-10 cm)

Se han reportado incidencias extremadamente altas de adherencias en la miomectomía abierta, fundamentalmente

cuando esta se realiza en miomas de la pared posterior uterina (hasta 94%), y estas pueden comprometer la fertilidad al alterar la anatomía normal del tracto genital. Es por lo anterior que se sugiere valorar adecuadamente la posibilidad de intervención o tratamiento expectante en pacientes con miomas intramurales que deseen conservar la fertilidad.

En esta técnica se debe prestar especial atención en prevenir la entrada a la cavidad endometrial y asegurar que no se coloque material de sutura en la misma, que pudiera impedir la restitución del endometrio normal.

Las barreras postquirúrgicas antiadherencias han demostrado ser efectivas en disminuir la formación de adherencias postoperatorias; sin embargo, no hay evidencia suficiente de que su uso mejore la fertilidad a largo plazo, siendo este el desenlace de mayor interés para nuestro estudio.

Se reportan tasas de embarazo posterior a miomectomía abdominal de hasta 57% en algunos estudios; sin embargo, hay pocos aleatorizados prospectivos y la mayor parte de esta experiencia se tiene en estudios retrospectivos.

6.3.2.2 Miomectomía laparoscópica

El abordaje laparoscópico se asocia con menores dolor, estancia intrahospitalaria y tiempo de recuperación postquirúrgica. A pesar de estas ventajas, al momento no se han podido demostrar diferencias significativas en tasas de embarazos o abortos en las pacientes en quienes se aplica esta técnica. Se ha observado una disminución de 51% de las adherencias postquirúrgicas al compararla con la técnica abierta.

Un argumento común en contra de la miomectomía laparoscópica es la posibilidad de ruptura uterina dada la dificultad técnica para la reparación de la incisión miometrial; sin embargo, no existen al momento datos confiables comparando de manera directa las incidencias de este evento posterior a miomectomía abierta y laparoscópica. A pesar de lo anterior, y derivado de los datos de ruptura uterina en pacientes con cesárea corporal previa, se recomienda posterior a estos procedimientos la resolución abdominal del embarazo, razón que dificulta aún más la obtención de datos comparativos a este respecto.

Se han reportado tasas de embarazo muy variables desde 20 hasta 81% posterior a la miomectomía laparoscópica, esto por las diferencias importantes entre estudios en diseño y en clasificación de los miomas; sin

embargo, la tasa es comparable a la obtenida en estudios de miomectomía abierta, sin hasta el momento encontrarse diferencias significativas en los desenlaces reproductivos en estos grupos.

En este rubro está la utilidad de la técnica de miomectomía por ultraminilaparotomía, definida como la que se realiza por abordaje Pfannestiel modificado con incisiones menores a 4 cm, que se ha asociado con menor tiempo quirúrgico.

6.3.2.3 *Miomectomía histeroscópica*

La miomectomía histeroscópica se encuentra indicada para pacientes con miomas submucosos, con mínimo 50% del volumen en la cavidad uterina. Se reporta resección de 100% de los miomas de tipo 0, 98% de los tipo I y 91% de los tipo II, con tasas de reintervención de 26% para tipo 0 y I, y 50% para tipo II. Pueden utilizarse para esta técnica diversos instrumentos como tijeras, técnicas de electrocirugía mono o bipolar, morceladores, láser y otros.

En el tratamiento con esta técnica es decisivo prevenir la morbilidad a largo plazo, evitando la hiponatremia dilucional, como punto crítico del procedimiento. Para esto hay que considerar que la presión de infusión de líquido nunca debe superar la presión arterial media de la paciente, que se debe evitar la resección profunda dentro del miometrio y que el procedimiento debe darse por terminado si el déficit es mayor a 1000 mL.

El riesgo postoperatorio de sinequias se incrementa en relación con el número y tamaño de los miomas y el grado de lesión endometrial resultante del procedimiento.

Se han utilizado diversos métodos para intentar disminuir la formación de sinequias postquirúrgicas en estos casos, como el uso de balones, altas dosis de estrógenos e histeroscopia de segunda mirada; sin embargo, ninguna ha confirmado su beneficio de manera convincente.

La tasa de embarazo reportada posterior a este procedimiento se ha observado de hasta 81% (en un periodo de 40 meses), y 63% de recién nacidos vivos en grupos con pérdida gestacional recurrente. Se ha observado que la tasa de embarazo posterior a la miomectomía histeroscópica aumenta en proporción directa con el aumento del tamaño del mioma.

6.3.3 *Tratamiento farmacológico*

Los agonistas de GnRH inducen un estado hipoestrogénico, pudiendo reducir el volumen de los miomas hasta

en 30-40% y 35% del volumen uterino con tratamiento durante seis meses, siendo la mayor reducción la observada en los primeros tres meses de tratamiento. El tratamiento preoperatorio con estos fármacos puede disminuir de manera significativa la hemoglobina preoperatoria; sin embargo, no ha demostrado efecto en disminuir la pérdida hemática, la estancia intrahospitalaria o las tasas de embarazo, y si ha demostrado aumentar el tiempo quirúrgico y pudiera incrementar el riesgo de miomatosis recurrente o persistente.

En teoría, los inhibidores de la aromatasa ofrecen diversas ventajas sobre los agonistas de GnRH, entre ellas, que disminuyen rápidamente las concentraciones de estrógeno, con inicio del efecto clínico en menor tiempo y sin contar con efecto de *flare-up*.

Además de lo anterior, la prescripción de estos fármacos está limitada por sus efectos secundarios encontrados en 95% de las pacientes tratadas, como: disminución de la densidad mineral ósea, estimada hasta en 6% en los primeros seis meses de tratamiento, y como irreversible con consecuencias patológicas en periodos de más de seis meses de consumo. Otra limitante es que los agonistas suprimen la función ovárica, impidiendo su utilización en pacientes en tratamiento de infertilidad, así como el que estos tiendan a crecer nuevamente luego de la interrupción del tratamiento.

No se ha evaluado de manera correcta el tratamiento con agonistas previo a la miomectomía histeroscópica.

Se ha utilizado también la mifepristona, un modulador de los receptores de progesterona con propiedades antagonistas para el tratamiento de la miomatosis uterina. Se ha demostrado una disminución en el tamaño de los miomas en diversos estudios, reportado desde 26 hasta 74% después de tres meses de tratamiento. Dentro de sus limitantes podemos observar la tendencia hacia la recidiva en 18% de las pacientes posterior a discontinuar el tratamiento, así como sus efectos adversos dentro de los que podemos incluir amenorrea, síntomas vasomotores, elevación de enzimas hepáticas e hiperplasia endometrial. Se observa así mismo amenorrea en hasta 90% de las usuarias del fármaco.

6.4 *Nuevas alternativas*

La aplicación de técnicas no invasivas como Flostat (Vascular Control Systems, CA), que emplea compresión de arterias uterinas por vía transvaginal y guiada por Doppler,

con descompresión ulterior al cabo de unas horas logran la degeneración de los miomas, con reducción aproximada de 40 a 50% del volumen de los mismos; sin embargo, no se cuenta con estudios en cuanto a desenlace reproductivo, por lo que no puede ser recomendada para mujeres que deseen conservar la fertilidad.

Entre estas técnicas también debemos mencionar la embolización selectiva de arterias uterinas, con inyección intravascular de agentes esclerosantes. Esto produce una degeneración aguda, que puede ser dolorosa y en ocasiones causar infecciones pélvicas de importancia. Actualmente no se recomienda para el tratamiento de miomas en mujeres que deseen conservar o mejorar su fertilidad.

La miolisis no se recomienda tampoco para pacientes que quieran conservar la fertilidad, y a que a pesar de que disminuye el volumen uterino y del mioma hasta en 50-80%, puede generar la formación de adherencias densas a la serosa uterina hasta en 50% de las pacientes tratadas. Las técnicas de miolisis no invasiva, basadas en cirugía por ultrasonido focalizado guiado por resonancia magnética nuclear, constituyen la primera tecnología aprobada para el tratamiento de la miomatosis uterina como indicación primaria, y están diseñadas para el tratamiento de miomas de entre 4 y 10 cm de diámetro; sin embargo, entre sus indicaciones al momento sólo están las pacientes que no desean tener más hijos.

7.0 CONCLUSIÓN

Uno de los aspectos pendientes más importantes lo constituye el relacionado con la miomatosis uterina intramural. Aparentemente ésta puede tener un efecto deletéreo en la habilidad de concebir o la posibilidad de un nacimiento a término; sin embargo, los estudios a la fecha carecen de la solidez necesaria en su diseño para poder realizar afirmaciones al respecto. Aún en el caso de que tenga efectos deletéreos sobre la fertilidad, no es un hecho que su remoción pueda revertir el proceso o ser benéfica para la paciente. Es por lo anterior que el establecer si los miomas intramurales necesitan remoción, en qué casos específicos pueden requerirla y las características de los mismos que pudieran generar importancia clínica en el ámbito de la fertilidad es importante.

En los miomas que afectan la cavidad uterina está francamente demostrado el efecto benéfico de su remoción para mejorar la fertilidad y el desenlace reproductivo final. Entre las técnicas para ésta, se recomienda actualmente la miomectomía histeroscópica como primera opción para pacientes en quienes sea posible, y en las que no sea así, realizar la miomectomía con especial énfasis en las medidas para disminuir las adherencias postquirúrgicas y generar la mejor reparación posible de la pared miometrial.

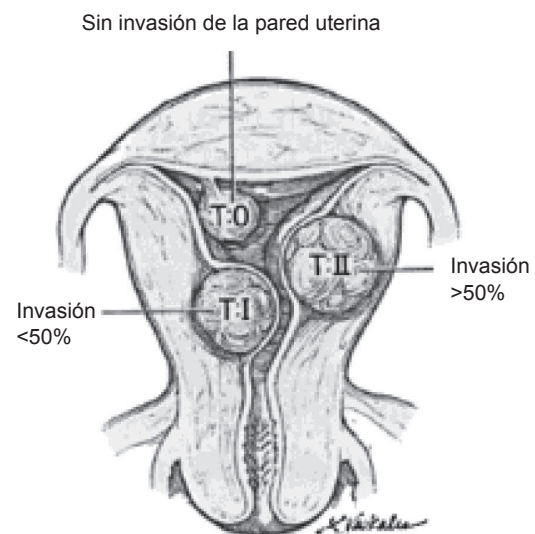
8.0 CUADROS

Cuadro 1. Clasificación de los miomas submucosos

<i>Tipo</i>	<i>Extensión intramural</i>
0	Ninguna
I	<50%
II	>50%

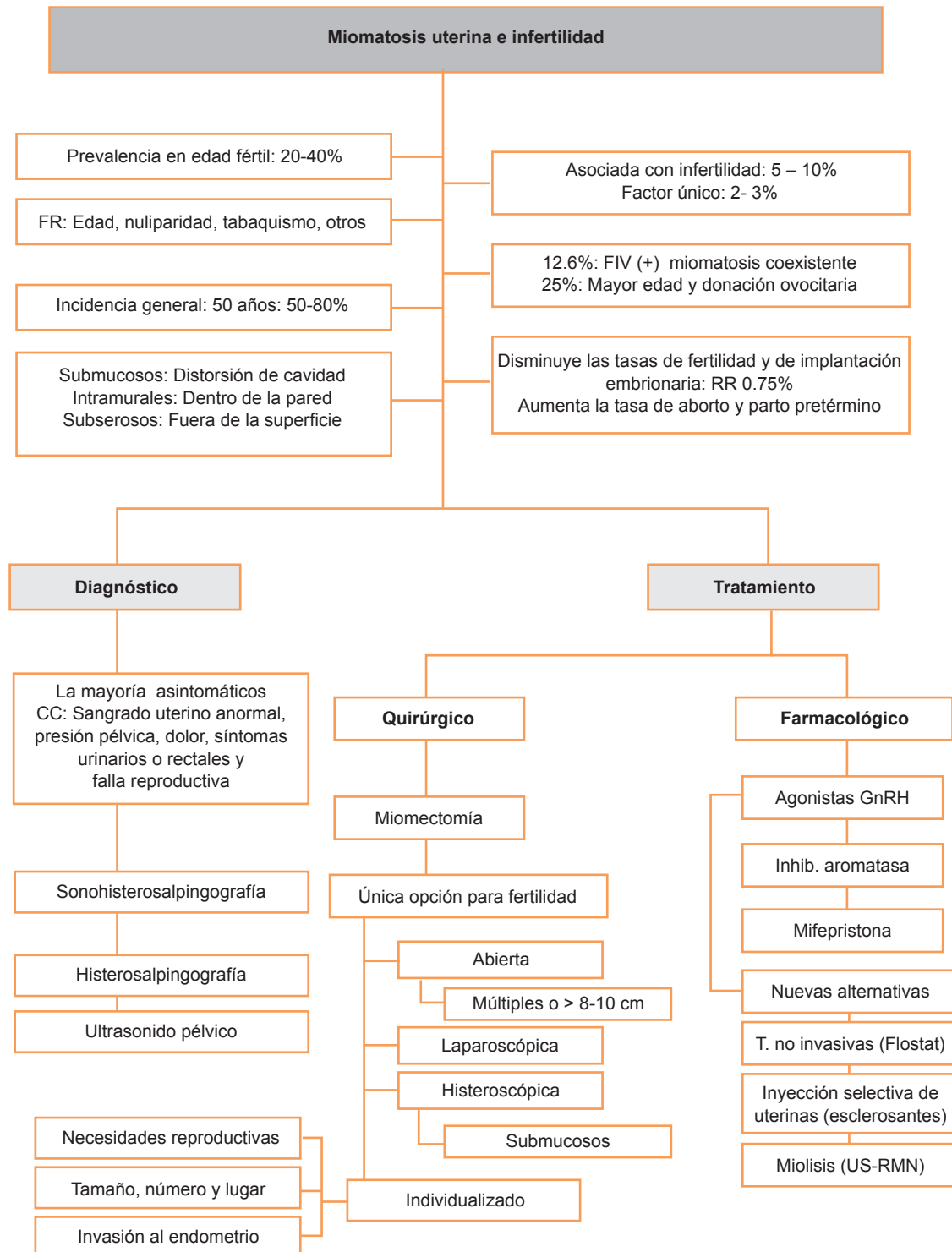
Clasificación de los miomas submucosas basada en su protusión hacia la cavidad uterina.

Reimpreso de Fertility and Sterility, Vol. 73, Cohen LS, Valle RF. Role of vaginal sonography and hysterosonography in the endoscopic treatment of uterine myomas, pp 197-204, ©2000, with permission from American Society for Reproductive Medicine.



Parker. Management of uterine myomas. Fertil Steril. 2007.

9.0 RESUMEN ESQUEMÁTICO



10.0 BIBLIOGRAFÍA

1. The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine in collaboration with the Society of Reproductive Surgeons, Myomas and reproductive function. *Fert & Ster* 2008;90(3):S125-S130.
2. Taylor E, Gomel V. The uterus and fertility. *Fert & Ster* 2008;89(1):1-14.
3. Pritts EA. Fibroids and Infertility: A systematic review of the evidence. *Obs & Gyn Sur* 2001;56(8):483-491.
4. Pritts EA, Parker WH, Olive DL. Fibroids and infertility: an updated systematic review of the evidence. *Fert & Ster* 2009;91(4):1215-1223.
5. Klatsky PC, Tran ND, Caughey AB, Fujimoto VY. Fibroids and reproductive outcomes: a systematic literature review from conception to delivery. *Am Jour Obstet & Gynecol* 2008;357-366.
6. Horcadas J, Goyri E, Higón M, Martínez-Conejero J, Gambadauro P, et al. Endometrial receptivity and implantation are not affected by the presence of uterine intramural leiomyomas: a clinical and functional genomics analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93(9):3490-3498.
7. Rackow B, Taylor H. Submucosal uterine leiomyomas have a global effect on molecular determinants of endometrial receptivity. *Fert & Ster* 2008;1-8.
8. Thurmond A. Imaging of female infertility. *Radiol Clin N Am* 2003;41:757-767.
9. Kolankaya A, Arici A. Myomas and assisted reproductive technologies: When and how to act? *Obstet Gynecol Clin N Am* 2006;33:145-152.
10. Parker W. Uterine myomas: management. *Fert & Ster* 2007;88(2):255-269.
11. Olive D, Lindheim S, Pritts E. Conservative surgical management of uterine myomas. *Obstet Gynecol Clin N Am* 2006;33:115-124.
12. Litta P, Fantinato S, Calonaci F, Cosmi E, Filippeschi M. A randomized controlled study comparing harmonic versus electrosurgery in laparoscopic myomectomy. *Fert & Ster* 2009;1-5.
13. Wen K, Chen Y, Sung P, Wang P. Comparing uterine fibroids treated by myomectomy through traditional laparotomy and 2 modified approaches: ultraminilaparotomy and laparoscopically assisted ultraminilaparotomy. *Am J Obst & Gynecol* 2010;144.e1-e8.
14. Indman P. Hysteroscopic treatment of submucous myomas. *Clin Obstet & Gynecol* 2006;49(4):811-820.
15. Batra N, Khunda A, O'Donovan P. Hysteroscopic myomectomy. *Obstet Gynecol Clin N Am* 2004;31:669-685.
16. Touboul C, Fernandez H, Deffieux X, Berry R, Frydman R. Uterine synechiae after bipolar hysteroscopic resection of submucosal myomas in patients with infertility. *Fert & Ster* 2009;92(5):1690-1694.
17. Brahma P, Martel K, Christman G. Future directions in myoma research. *Obstet and Gynecol Clin N Am* 2006;33:199-224.

VI. Fertilidad postobstrucción tubárica

1.0 CONCEPTO

La posibilidad, hoy en día, de que un paciente desee recobrar la fertilidad posterior a un proceso anticonceptivo quirúrgico es cada vez más frecuente debido a una multitud de factores. El tratamiento ideal para estas parejas es aún controvertido, ya que existen por un lado riesgos asociados a la reversión quirúrgica del mismo, y por otro, resultados suficientemente favorables en procesos de reproducción asistida como para generar esta duda. Es por tanto un punto importante a discutir, en el cual queda aún pendiente un consenso adecuado que sirva de guía a todos aquellos que nos dedicamos a la reproducción.

2.0 SINOPSIS

- 2.1 Objetivos:** revisar la evidencia disponible y proveer recomendaciones que permitan establecer el mejor abordaje en pacientes que deseen recuperar su fertilidad posteriormente a un procedimiento quirúrgico anticonceptivo.
- 2.2 Resultados:** evaluar el mejor abordaje para pacientes con método anticonceptivo quirúrgico que deseen recobrar la fertilidad.
- 2.3 Evidencia:** se investigó en las bases de datos de Medline, MDconsult, Cochrane y Ovid en busca de los artículos publicados hasta abril del 2010, sobre los temas relacionados con reversión de oclusión tubaria bilateral vs. FIVTE.
- 2.4 Criterios de evidencia:** la evidencia obtenida fue revisada y evaluada, emitiéndose recomendaciones generales y específicas al respecto.

- 2.5 Beneficios, daños y costos:** la aplicación de las recomendaciones en esta guía debe generar como resultados estrategias adecuadas de tratamiento para pacientes que deseen recobrar la fertilidad posterior a la realización de un tratamiento anticonceptivo quirúrgico.

3.0 RECOMENDACIONES CONCRETAS

La calidad de las pruebas que figuran en este documento ha sido evaluada mediante los criterios de evidencia contemplados en el informe de la "Canadian Task Force on Preventive Health Care" (Cuadro 1).

- 3.1** El mejor abordaje para pacientes mayores de 35 años de edad que deseen recobrar la fertilidad posterior a un procedimiento anticonceptivo quirúrgico es la reproducción asistida, dado el intervalo necesario posterior a la reversión para conseguir el embarazo. (II-2 - A)
- 3.2** En las pacientes con oclusión tubaria bilateral y con hidrosalpinx concomitante no es recomendable la reversión quirúrgica de la misma, por el efecto embriotóxico de dicho fluido. (I - A)
- 3.3** Para decidir el mejor abordaje en estas pacientes es necesario tomar en cuenta el tipo de esterilización, factores asociados y la edad de la paciente. (III-A)
- 3.4** La tasa de éxito para la cirugía de recanalización tubaria aumenta si al terminar el procedimiento ésta mide cuando menos 4 cm de largo. (I-A)
- 3.5** Los tipos de oclusión tubaria con mejor pronóstico para la reversión son realizados con clips de Hulka o anillos de Yoon. (I-A)
- 3.6** No existen datos de la reversibilidad del método Essure transcervical de oclusión tubaria, y se ha pro-

puesto en estos casos en particular el uso de técnicas de reproducción asistida (FIVTE). (III-L)

3.6 La cirugía reconstructiva tubaria requiere de habilidades quirúrgicas avanzadas, con empleo constante de las técnicas para mejores resultados, que no están al alcance de todos los centros reproductivos, y se ha demostrado que el éxito en la técnica está directamente relacionado con la experiencia quirúrgica. (III-D)

3.7 En las técnicas de reversión quirúrgica de la OTB se han observado resultados similares con laparotomía vs. laparoscopia y con el uso de suturas, pegamento de fibrina o grasas. (I-A)

3.8. La edad es el factor predictivo más importante para el resultado en fertilidad. (I-A)

Estas recomendaciones reflejan el conocimiento en su estado a la fecha de emisión y por tanto se encuentran sujetas a cambio. No deben interpretarse como un absoluto sino como susceptibles de modificación de acuerdo con las necesidades individuales de las pacientes y al avance científico imperante.

4.0 INTRODUCCIÓN

La oclusión tubaria es hoy por hoy uno de los métodos anticonceptivos más comúnmente utilizados, dado que ha demostrado ser un método seguro y efectivo para el control de la fertilidad, que permite así mismo evitar los efectos adversos y complicaciones potenciales asociados con otros métodos.^{1,2,3} Se estiman un promedio de 138 millones de mujeres en edad reproductiva a escala mundial, en quienes se ha realizado una oclusión tubaria como control de la natalidad. Dado este aumento en la proporción de las mujeres que utilizan el método, es de esperarse un aumento de aquellas que solicitan su reversión.⁴

A pesar de las precauciones imperantes para evitarlo, existe un porcentaje importante de mujeres (1-26%) que se arrepentirán de haber tomado esta decisión.⁵ Es importante mencionar que a pesar de esta situación, solamente una pequeña parte de ellas solicitará una reversión del procedimiento (1-13%).^{5,6} Entre las razones más importantes para solicitar la reversión de la oclusión, se observan los cambios de pareja, corta edad al momento del procedimiento (menor o igual a 28 años, con rango de 20 a 37)⁷, muerte de un hijo, cambios en su situación económica, bajo nivel socioeconómico o cultural y otros.⁸

Una vez llegado este punto, existen dos vías de tratamiento principales, que son la anastomosis microquirúrgica tubaria o la realización de fertilización *in vitro*. Se han observado tasas de éxito muy dispares en la literatura con respecto a la cirugía de reconstrucción tubaria, esto secundario al uso de diversas técnicas, a la falta de criterios estrictos de inclusión de pacientes en los estudios y a la definición de “éxito” que manejan en ellos. Así mismo, existen relativamente pocas publicaciones recientes al respecto, dado que ha disminuido el interés por la cirugía reconstructiva tubaria.

Hoy por hoy, la tecnología de reproducción asistida ha reemplazado a la cirugía como el procedimiento de primera línea para el tratamiento de la infertilidad, dados sus buenos resultados, el tiempo corto necesario para lograr el objetivo y su seguridad.⁹

Existe aún hoy alguna controversia en el mejor abordaje para estas parejas, dado que influyen múltiples factores en esta decisión, así como a que existen pocos centros con experiencia amplia en este tipo de cirugía, y a los cada vez mejores resultados de las técnicas de reproducción asistida.

5.0 CONSIDERACIONES GENERALES Y PLANEAMIENTO DEL PROBLEMA

No existe un consenso en cuál es el mejor abordaje para las mujeres que desean recobrar su fertilidad posterior a la realización de oclusión tubaria, en este aspecto pueden influir diversos factores asociados tanto de la paciente *per se* como de la técnica quirúrgica y el momento en que se realizó la misma.

Es también importante reconocer que la cirugía reconstructiva ha caído cada vez más en desuso por el advenimiento y generalización de las técnicas de reproducción asistida, lo que genera un impedimento importante para poder generar conclusiones a este respecto.

En caso de realizarse una reconstrucción tubaria es importante establecer las condiciones ideales para esta, así como factores pronóstico y la técnica óptima para la realización de la misma.

6.0 CONDICIONES ESPECÍFICAS DE LA FERTILIDAD POST OBSTRUCCIÓN TUBARIA BILATERAL

6.1 Resultados FIVTE

Aún cuando es difícil encontrar resultados aislados para pacientes con esterilización tubaria previa y FIVTE, la

tasa acumulada de nacidos vivos de las mujeres sometidas a FIVTE por enfermedad tubaria es de 55.8%.⁵ Cabría esperar una tasa aún mayor si se consideraran solamente aquellas mujeres sometidas a oclusión tubaria y con deseo de recobrar la fertilidad, dado que en este grupo tendríamos un factor conocido y solucionable por la técnica, y por otro lado el antecedente de paridad previa.

6.2 Resultados de la reconstrucción tubaria

En general, los resultados de la reconstrucción tubaria son muy variables de estudio a estudio, esto como se mencionó pudiera deberse a la gran cantidad de factores y variables que deben considerarse para realizar una valoración adecuada. Así mismo la definición de éxito de estudio a estudio varía desde HCG positiva, hasta recién nacido, y esto aún sin tomar en cuenta el intervalo de la cirugía a la consecución del embarazo.

La tasa de embarazo intrauterino se ha reportado de 53.1% hasta 82.8% con un 40.6% de recién nacidos sanos. La tasa de embarazo ectópico se ha reportado de 3.2% hasta 16.7%. Se han observado mayores tasas de embarazo ectópico en las pacientes con anastomosis cornuales-ampulares. Se puede corroborar permeabilidad tubaria hasta en un 87.5% de las pacientes sometidas a estos procedimientos.^{1, 2, 3, 10}

De acuerdo con estudios ultraestructurales realizados en el epitelio de salpinges post obstrucción tubaria bilateral, los cilios del epitelio están alterados e inclusive adheridos a la mucosa hasta en los primeros 0.5 cm desde el sitio de herida quirúrgica, normalizándose a alrededor de 1cm de distancia de la misma. Tomando en cuenta lo anterior, se puede concluir que deben removerse cuando menos 0.5 cm de tejido en cada extremo de la salpinge para realizar una anastomosis adecuada y funcional.¹¹

De la misma manera, los lapsos de tiempo transcurridos desde la cirugía hasta la consecución del embarazo son muy variables, reportándose desde 2.2 meses hasta 36 meses, con rangos tan amplios como 9 meses.^{1, 2, 3, 10} No hay un consenso que permita estimar el intervalo para lograr embarazo, por lo que pudiéramos considerar el intervalo máximo de tres años, en búsqueda del mayor beneficio para nuestros pacientes, limitando esto de manera importante la edad máxima recomendable para poder realizar este tipo de procedimientos.

6.3 Factores que influyen en los resultados de reconstrucción tubaria

Las tasas de embarazo varían dependiendo del método de esterilización, observándose de 86% con clips de Hulka, 78-87% con el uso de anillo de Fallope, 59-83% para electrocoagulación, 56-81.8% para la técnica de Pomeroy, y las tasas más bajas en fimbriectomía con 14%.^{1, 13}

En cuanto a la longitud tubaria, se ha observado como se mencionó un mejor resultado en longitudes finales mayores a 4 cm. De acuerdo con el estudio de Yoon se encontró un 80% de embarazos en longitudes menores a 4 cm, 83.5% en 5 cm, 92.7% en 6 cm y 82.1% con longitudes mayores a 7 cm.¹ El estudio citado se realizó en pocas pacientes, así mismo no cuenta con una descripción adecuada del tiempo de seguimiento o tiempo para conseguir el embarazo en cada caso.

Parte del factor pronóstico es el intervalo transcurrido entre la esterilización y la reversión de la misma, observándose alteraciones como aplanamiento de los pliegues mucosos, deciliación, poliposis y otros en casos con más de cinco años transcurridos desde la cirugía.³

El nivel de destrucción tubaria secundario al proceso de esterilización redundará en la posibilidad de embarazo posterior a la reconstrucción. Los estudios que reportan las tasas de embarazo posterior a la cirugía de reconstrucción tubaria, en general, no mencionan si se incluyen a todas las pacientes que lo solicitan, y los que lo hacen reportan tasas tan altas como de 40% de rechazo por el grado de destrucción tubaria observada o esperada.³

6.4 Reconstrucción tubaria vs. FIVTE

El primer abordaje referido está diseñado para intentar restaurar la función tubaria, mientras que el FIVTE la reemplaza. Es importante mencionar que para que la cirugía tubaria sea exitosa, requiere que la longitud de la salpinge sea adecuada, y que el resto de los factores se encuentren normales o con condiciones tratables. Dado lo anterior, es importante mencionar que el tratamiento debe ser individualizado y basado en el estudio básico de infertilidad de la pareja.

Entre las ventajas inherentes a la fertilización *in vitro* se cuentan su seguridad, el corto lapso de tiempo para iniciar la búsqueda de embarazo; por otra parte la cirugía plantea la posibilidad de lograr más de un embarazo y de intentar múltiples ciclos sin incrementar los costos, así como el evitar el riesgo de embarazo múltiple; sin

embargo, entre las desventajas que implica se encuentra el aumento en la posibilidad de embarazo ectópico y el intervalo necesario desde el tratamiento hasta la consecución del embarazo, reportado en algunos estudios de hasta 46–60 meses para conseguir la máxima tasa de éxito.^{10,12}

En su estudio, Sitko refiere que las pacientes consideraban preferible la reversión quirúrgica al FIV, por la “restauración de la mutilación”; sin embargo, esto habla más de un factor psicológico que de los resultados obtenidos con ella.⁶

De acuerdo con el estudio de Boecktaens, en que se realiza un análisis costo beneficio de ambos métodos, se observó una ventaja en la reversión quirúrgica; sin embargo, en este estudio, esta ventaja se pierde en pacientes de 37 años o mayores.¹⁴ Así mismo en su estudio, Tan refiere un costo de 14,200 dólares y 23,446 dólares por recién nacido en cirugía reconstructiva laparoscópica y FIV, respectivamente, esto incluye los costos derivados de embarazo ectópico como la princi-

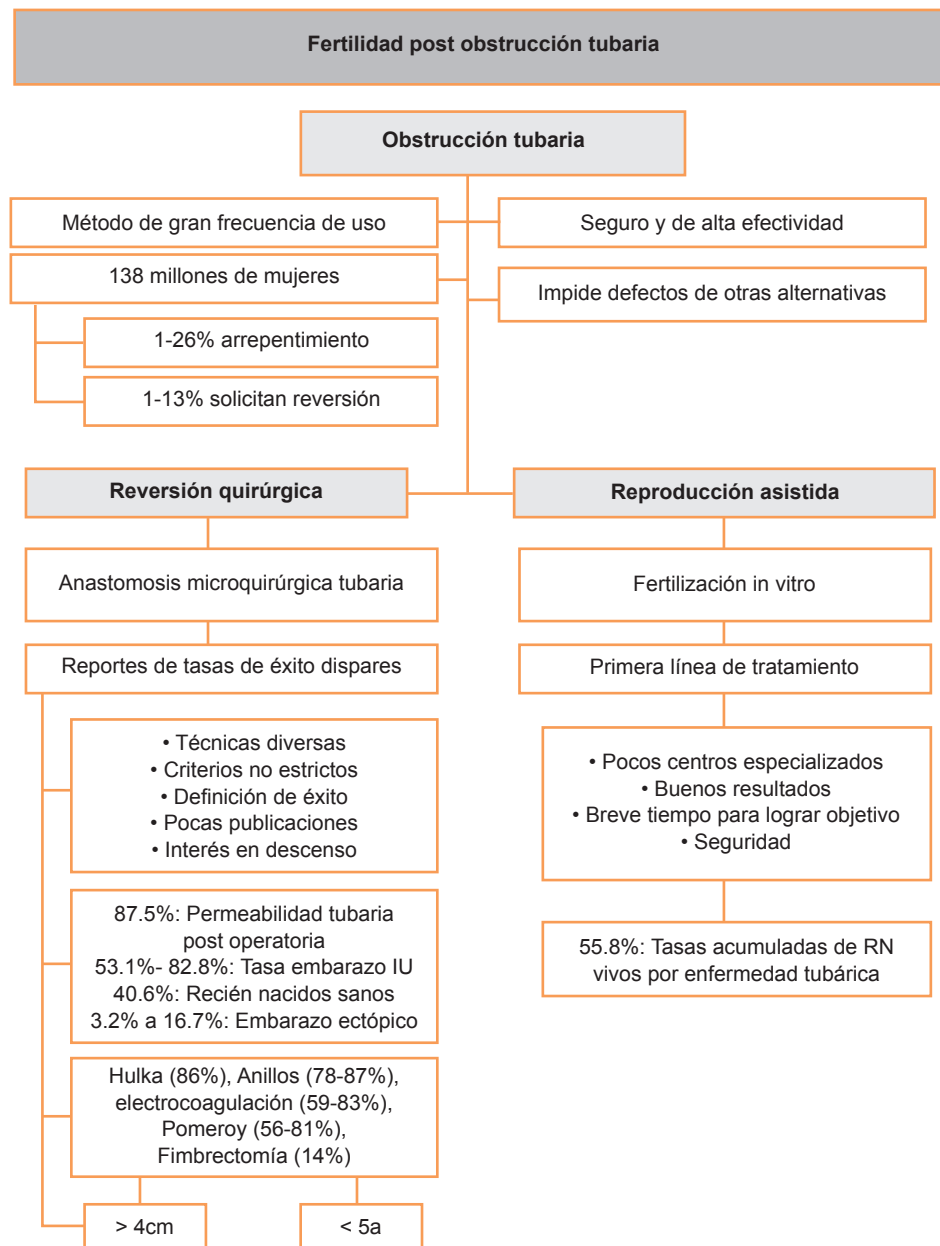
pal complicación (reportado en 33% de los embarazos logrados).⁶

7.0 CONCLUSIÓN

Es necesario realizar estudios clínicos controlados y aleatorizados comparando ambas técnicas como tratamiento para el grupo de pacientes con oclusión tubaria y deseo de recuperar la fertilidad, considerando todas aquellas variables que pudieran influir en el desenlace, como la edad de la mujer, las características de la técnica quirúrgica, el daño tubario reportado, la existencia o no de otros factores que pudiesen alterar la fertilidad, etc.⁴

Con la información disponible puede concluirse que debe individualizarse cada caso, prefiriendo la opción de la reconstrucción tubaria para pacientes jóvenes, menores de 35 años, que deseen más de un embarazo, no tengan otros factores asociados de infertilidad, con menor daño tubario (como en las técnicas con anillos o grapas), y con longitudes de salpínge finales de cuando menos 4 cm.

8.0 RESUMEN ESQUEMÁTICO



9.0 REFERENCIAS

1. Yoon T, Ree H, Gon H, Hee S, No C, et al. Laparoscopic tubal anastomosis: fertility outcome in 202 cases. *Fertil Steril* 1999;72(6):1121-1126.
2. Yoon T, Ree H, Hee S, No C, Yul K. Fertility outcome after laparoscopic microsurgical tubal anastomosis. *Fertil Steril* 1997;67(1):18-22.
3. Hyun S, Yong S, Jae C, Yong, Gu J. Microsurgical reversal of tubal sterilization: a report on 1,118 cases. *Fertil Steril* 1997;68(5):865-870.
4. Yossry AM, D'Angelo A, Gillet W. Fertilización in vitro versus reanastomosis tubaria (reversión de la esterilización) para la subfertilidad posterior a la esterilización tubaria. *La biblioteca Cochrane Plus*, 2008 (2):1-7.
5. Barjot P, Marie G, Theobald P. Laparoscopic tubal anastomosis and reversal of sterilization. *Hum Reprod* 1999;14(5):1222-1225.
6. Tan H, Loh S. Microsurgical reversal of sterilisation – is this still clinically relevant today? *Ann Acad Med Singapore* 2010;39:22-26.
7. Sitko D, Commenges-Ducos M, Roland P, Papaxanthos-Roche A, Horovitz J, et al. IVF following impossible or failed surgical reversal of tubal sterilization. *Hum Reprod* 2001;16(4):683-685.
8. Wiegerinck M, Roukema M, Kessel P, Mol B. Sutureless re-anastomosis by laparoscopy versus microsurgical re-anastomosis by laparotomy for sterilization reversal: a matched cohort study. *Hum Reprod* 2005;20(8):2355-2358.
9. Infertility surgery is dead: only the obituary remains? *Fertil Steril* 2008;89(1):232-234.
10. Schippert C, Bassier C, Soergel P, Hille U, Holliwitz B. Reconstructive, organ-preserving microsurgery in tubal infertility: still an alternative to in vitro fertilization. *Fertil Steril* 2010;93(4):1359-1361.
11. Li JC, Zhejiang BH. Ultrastructural study on the epithelium of ligated oviducts in reproductive women. *Zhongguo Yi Xue Ke Xue Yuan Xue Bao* 1993;15(3):183-186.
12. Gomel V. Reversal of tubal Sterilization versus IVF in the era of assisted reproductive technology: a clinical dilemma. *Reprod Bioed Online* 2007;15(4):403-407.
13. Paterson P. Factors influencing the success of microsurgical tuboplasty for sterilization reversal. *Clin Reprod Fertil* 1985;3(1):57-64.
14. Boeckxkens A, Devroey P, Collins J, Tournaye H. Getting pregnant after tubal sterilization: surgical reversal or IVF? *Hum Reprod* 2007;22(10):2660-2664.



VII. Diagnóstico y tratamiento del factor tuboperitoneal

1.0 CONCEPTO

Como parte del estudio de la pareja infértil el factor tuboperitoneal es uno de los más importantes, dado que representa aproximadamente 35% de los casos de infertilidad. Este factor no ha sido estudiado ni comprendido en su totalidad, dada la dificultad para diseñar estudios adecuados para la evaluación de la función y no solamente la permeabilidad tubaria, así como el gran progreso terapéutico que significaron las técnicas de reproducción asistida de alta complejidad que se posicionaron como el tratamiento primario ante obstrucción tubaria. Es por esto que aún hoy seguimos en la búsqueda de la mejor manera de establecer un diagnóstico adecuado.

2.0 SINOPSIS

- 2.1 Objetivos:** revisar la evidencia disponible y proveer recomendaciones en el diagnóstico y tratamiento del factor tuboperitoneal.
- 2.2 Resultados:** establecer el mejor abordaje diagnóstico del factor tuboperitoneal, así como en su caso el tratamiento pertinente del mismo.
- 2.3 Evidencia:** se investigó en las bases de datos de Medline, MDconsult, Cochrane y Ovid en busca de los artículos publicados hasta febrero del 2010, sobre los temas relacionados con el factor tuboperitoneal así como su relación con la fertilidad.
- 2.4 Criterios de evidencia:** la evidencia obtenida fue revisada y evaluada, emitiéndose recomendaciones generales y específicas al respecto.

2.5 Beneficios, daños y costos: la aplicación de las recomendaciones en esta guía debe generar como resultados estrategias adecuadas de diagnóstico y tratamiento para el factor tuboperitoneal.

3.0 RECOMENDACIONES CONCRETAS

La calidad de las pruebas que figuran en este documento ha sido evaluada mediante los criterios de evidencia contemplados en el informe de la “Canadian Task Force on Preventive Health Care” (Cuadro 1).

- 3.1** La endometriosis, aún en grado leve altera el transporte uterino y tubario de gametos, disminuyendo la tasa de embarazo. (I-A)
- 3.2** En pacientes con hidrosalpinx se han observado anomalías en el desarrollo y diferenciación endometrial, probablemente atribuibles al efecto tóxico del fluido tubario sobre el endometrio. (I-A)
- 3.3** La oclusión o remoción del hidrosalpinx genera un retorno al desarrollo y diferenciación normal del endometrio. (I-A)
- 3.4** El dispositivo Essure ha demostrado ser seguro y efectivo, genera oclusión tubaria adecuada. Las tasas de embarazo posterior a esta técnica son similares a las generadas con oclusión tubaria convencional. Aún existe cierto conflicto con respecto al efecto que pudieran tener las espirales intrauterinas del dispositivo con el embarazo. (II-3 B)
- 3.5** La sonohisterosalpingografía (SHG) ha demostrado una mejor efectividad que la histerosalpingografía (HSG) en el diagnóstico de patología tubaria, aunado a una mejor evaluación de la cavidad endometrial, por lo que pudiera reemplazar a esta última en el estudio de la pareja infértil. (I-A)

- 3.6** Los agentes antiespasmódicos o los estudios seriales no han demostrado que impiden la obstrucción intermitente tubaria en los estudios de HSG. (II-1 D)
- 3.7** La cateterización tubaria transcervical selectiva durante la HSG puede aumentar la efectividad de la HSG; sin embargo, no está exenta de riesgos (perforación uterina, dolor, reacciones vasovagales) y no está del todo establecida su utilidad ni la posibilidad de generar beneficio terapéutico. (III-L)
- 3.8** Durante la laparoscopia-histeroscopia diagnóstica, la realización de salpingoscopia puede aumentar la eficacia diagnóstica; sin embargo, esto requiere adiestramiento específico en la técnica y equipo especial, aunado al procedimiento quirúrgico base, por lo que no puede recomendarse como medida diagnóstica de escrutinio. (II-2 D)
- 3.9** Se ha propuesto la detección de IgG de *Chlamydia* como un estudio diagnóstico adecuado para patología tubaria, relegando a la HSG como un estudio de confirmación; sin embargo, son necesarios más estudios al respecto para establecer la validez de este abordaje. (I-B)
- 3.10** No existe, actualmente, consenso en cuál es el estudio ideal de evaluación del factor tuboperitoneal. (III-L)

Estas recomendaciones reflejan el conocimiento en su estado a la fecha de emisión y por tanto se encuentran sujetas a cambio. No deben interpretarse como un absoluto sino como susceptibles de modificación de acuerdo con las necesidades individuales de las pacientes y al avance científico imperante.

4.0 INTRODUCCION

Las trompas de Falopio son mucho más que conductos pasivos que permiten el transporte de gametos y embriones, juegan también un papel importante en diversas funciones reproductivas como transporte y capacitación espermática, captura y transporte ovocitario, fertilización, soporte nutricional y transporte del embrión.

La afección tubaria relacionada con la infertilidad, es un factor implicado en aproximadamente 35 % de los pacientes, siendo la salpingitis la afección más comúnmente reconocida al respecto. Es importante considerar que como

causas de infertilidad tubaria no solamente se encuentran la oclusión tubaria, sino otros trastornos como los derivados de endometriosis, salpingitis ístmica nodosa, etc.

Entre los conceptos básicos para el estudio de este factor está la obstrucción tubaria, refiriéndonos con esto a un proceso limitado en tiempo y probablemente reversible, y la oclusión, misma que es permanente y que nos habla de un proceso patológico intrínseco o de etiología iatrógena (OTB).

4.1 Anatomía y fisiología tubaria

Las trompas de Falopio son canales musculomembranosos de 7 a 14 cm de largo, cada uno consistente de mucosa, capa muscular (capa longitudinal y capa circular) y serosa.

Consta de diversos segmentos: intramural, ístmico, ampular y fimbrial. El segmento intramural es de 1.5 a 2.5 de largo, con un diámetro promedio de 100 nm, el ístmico de 2 a 3 cm con un diámetro de aproximadamente 500 nm, la ampular de 5 a 8 cm con diámetro muy variable desde 1 mm en su parte proximal hasta 1 cm en su parte distal, y la porción fimbrial con longitud de 1 a 2 cm. Es importante mencionar que en la unión uterotubaria, en la región ístmica, el lumen pequeño y el mecanismo contráctil adrenérgico, predisponen a la estasis de detritus.

La mayor parte de la información pertinente a la fisiología de la salpinge es derivada de estudios trasplantados en animales, principalmente conejos. Sabemos que recibe inervación simpática y parasimpática y que las hormonas como estrógeno, progesterona e inclusive las prostaglandinas tienen efectos moduladores en su función.

4.2 Fisiopatología

Son diversas las causas que pueden generar enfermedad tubaria, siendo las más comunes y evidentes las infecciones y la obstrucción tubaria secundaria a las mismas, así como el hidrosalpinx; sin embargo, se ha observado que aun en las pacientes que aparentemente solo presentan obstrucción tubaria, existe una tendencia hacia retraso en la maduración endometrial. Se mencionan a continuación las principales causas de afección tubaria y su fisiopatología.

4.3 Enfermedad pélvica inflamatoria

La destrucción del tejido epitelial por infección es la razón más común de oclusión tubaria, ya que genera obliteración luminal, fibrosis y aglutinación de los pliegues tubarios. El sitio más común de presentación es la región ístmica o fimbrial.

En relación con la posibilidad de daño tubario, se ha observado que ocasiona oclusión tubaria en 11% de las pacientes en el primer evento, 23% en el segundo y 54% en el tercero.

4.4 Salpingitis ístmica nodosa

Es una forma crónica de salpingitis, se encuentra asociada con infertilidad y embarazo ectópico, siendo bilateral en 50% de los pacientes. Aparentemente es progresiva, inclusive en ausencia aparente de estímulos específicos, y con el tiempo habitualmente oblitera el lumen tubario.

Las lesiones se encuentran en la región intramural o ístmica del endosalpinx. La etiología es aún motivo de controversia, pueden influir factores inflamatorios, mecánicos, hormonales y predisposición genética.

4.5 Lesiones polipoides

Aparecen como lesiones pequeñas y bien definidas proyectadas en la luz tubaria. Se observan hasta en 10% de las HSG en estudios de infertilidad y en 11% de los especímenes de histerectomía. Su localización más frecuente es intramural o ístmica de manera ocasional, pero solamente de manera esporádica pueden producir una oclusión total.

4.6 Endometriosis

Es una causa común y relativamente frecuente de oclusión proximal, habitualmente involucrando la región intramural, aunque puede extenderse hacia otros sitios. Disminuye significativamente el transporte uterino y tubario de gametos, pudiendo generar la necesidad de reproducción asistida de alta complejidad a pesar de contar con permeabilidad tubaria.

4.7 Hidrosalpinx

Al parecer, el hidrosalpinx no tiene un efecto embriotóxico directo en humanos; sin embargo, impide el desarrollo embrionario adecuado *in vitro*, probablemente secundario a sus deficiencias en nutrientes; así mismo, se ha mencionado como probable mecanismo etiopatogénico la alteración de la receptividad por anomalías en el desarrollo y diferenciación endometrial y el barrido mecánico del blastocisto. También se han mencionado alteraciones espermáticas secundarias al fluido de hidrosalpinx, como disminución de la movilidad y probables alteraciones acrosómicas.

Las tasas de embarazo en mujeres con hidrosalpinx tienen una reducción de aproximadamente 50%, y las tasas de aborto espontáneo son de hasta el doble que las habituales.

4.8 Reanastomosis tubaria (post obstrucción tubaria bilateral)

Este es un cuadro totalmente distinto de afección tubaria, dado que requiere un abordaje distinto. En general se trata en estos casos de salpinges no patológicas y las características de cada tipo de procedimiento y paciente influyen en los resultados. Es por esto que no se comenta el tema aquí, y nos referiremos a él en el capítulo correspondiente.

5.0 CONSIDERACIONES GENERALES Y PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Es innegable el papel que juega el factor tuboperitoneal en el desarrollo de infertilidad; sin embargo, dado el gran avance tecnológico en reproducción asistida, con la consiguiente facilidad para evitar los efectos resultantes del mismo (FIVTE), se ha relegado su estudio, de manera que se tiende fácilmente a confundir a la salpinge con solamente un conducto de paso para los gametos, dejando de lado el amplio papel que juega en el proceso reproductivo.

Es importante establecer el mejor abordaje terapéutico del factor, que nos permita establecer un pronóstico reproductivo efectivo y basado no solamente en el punto de vista anatómico sino también en el funcional. Otro punto de interés lo constituye el establecer la mejor terapéutica en aquellos casos con afecciones que tienen ya un papel establecido en la génesis de infertilidad.

6.0 CONDICIONES ESPECÍFICAS EN FACTOR TUBOPERITONEAL

6.1 Diagnóstico

En la actualidad se considera a la laparoscopia con cromopertubación como el patrón de referencia de diagnóstico; sin embargo, es un estudio con limitantes importantes, ya que su enfoque es anatómico, no funcional, y también genera un riesgo quirúrgico y costos elevados.

También es relevante que no existen hallazgos radiográficos característicos de obstrucción u oclusión tubaria, siendo la salpingitis ístmica nodosa la única afección en este rubro que cuenta con hallazgos característicos en la HSG (aparición de panal de abejas)

El significado real de la obstrucción intermitente en la HSG ha sido cuestionado ya que las presiones de inyección elevadas pueden generarlo; sin embargo, en ausencia

de estas últimas, pudiera constituirse como un proceso patológico *per se*.

Histerosalpingografía

Consiste en el paso de una cánula endocervical con o sin la inyección de medio de contraste radiopaco y en su caso la toma subsecuente de placas radiográficas. Tiene como ventajas un probable efecto terapéutico al realizarse con soluciones oleosas, probablemente debido al drenaje de detritus intracavitarios, así como un probable efecto inhibidor de la fagocitosis de espermatozoides por parte de los mastocitos.

Una de sus probables limitantes es el hecho de poder generar espasmo tubario y con esto resultados falsamente positivos que se observan hasta en 50% de los casos, así como el hecho de no poder detectar adecuadamente adherencias peritubarias. También podemos contar entre sus desventajas la exposición a radiación ionizante y material de contraste yodado. Este estudio cuenta con una sensibilidad de 65.0-81.8%, especificidad de 77.1-83.0 %, VPP 69.2-90.9%, VPN 59.2 - 88.2%.

Sonohisterografía

La sonohisterografía consiste en la inyección de medio de contraste hidrosoluble en la cavidad uterina, seguida de la evaluación ultrasonográfica de la misma. Se han reportado sensibilidad de 78.2- 89% especificidad 87-100%, con VPP 75.8-82.7%, VPN 91.2% para la evaluación tubaria.

Al parecer, es mejor que la histerosalpingografía, y comparable con la cromopertubación laparoscópica, siendo su principal ventaja la posibilidad de detección de anomalías uterinas, bajo costo y buena tolerancia.

Laparoscopia

En la actualidad es el patrón de referencia para el diagnóstico, junto con la cromopertubación, tiene como ventajas la posibilidad de diagnosticar adherencias peritubarias, endometriosis y generar información importante en cuanto a alteraciones uterinas, así como poder utilizarla como un tratamiento terapéutico en el mismo evento quirúrgico. Sin embargo, es un procedimiento costoso, que requiere anestesia general y personal especializado para su realización, además de que genera riesgo de complicaciones quirúrgicas (1.5%), por lo que no es adecuado para su realización rutinaria en el estudio de infertilidad.

Se sugiere que este estudio puede omitirse después de una HSG normal sin generar con ello una alteración de los resultados; sin embargo, esto genera así mismo que otras causas de patología tubaria como endometriosis puedan quedar sin diagnóstico y tratamiento, por lo que es difícil establecer el momento y paciente óptimos para realizar esta intervención.

Puede recurrirse a la salpingoscopia como complemento de la laparoscopia e histeroscopia; sin embargo, tiene como desventajas la necesidad de adiestramiento y equipo especializados y una correlación clínica relativamente baja y con un papel aún no del todo establecido.

Inmunología

La detección de anticuerpos anti-*Chlamydia* (IgG) ha demostrado ser el abordaje más costo-efectivo y menos invasivo para enfermedad tubaria, y puede funcionar como una herramienta de escrutinio. Se ha reportado sensibilidad de 72.7% y especificidad de 75-77%, posibilidad postprueba (negativa) 14% (95% IC 4-23), y en caso de ser positiva de 53% (95% IC 16-90) con este estudio poco invasivo y de bajo costo; sin embargo, con la limitación de no proveer información anatómica.

6.2 Tratamiento

Oclusión proximal

Las causas más comunes de obstrucción proximal son: enfermedad pélvica inflamatoria, malformaciones congénitas, endometriosis, pólipos endometriales y la salpingitis ístmica nodosa.

Salpingografía selectiva. Consiste en la inyección de medio de contraste selectivamente en el ostium tubario pudiendo, por el aumento local de la presión, generar un efecto terapéutico en las obstrucciones. Puede utilizarse este abordaje guiado por histeroscopia, ultrasonido o técnicas de radiología. Cuenta con una tasa de reoclusión de aproximadamente 30%, así como riesgo de perforación tubaria que va de 3 a 11%, con los mejores resultados para fertilidad con el abordaje histeroscópico, que reporta tasas de embarazo de hasta 48.9% y que puede ser tan efectivo o más que los abordajes quirúrgicos tradicionales, con disminución importante de los costos relacionados y con la ventaja de ser un abordaje de mínima invasión.

Tratamiento quirúrgico. Consiste en la reimplantación tubaria, conlleva riesgo importante de estenosis, siendo reportada hasta en 80% de las pacientes, siendo el abordaje

de elección el microquirúrgico. Actualmente se encuentra casi en desuso. Se han reportado tasas de embarazo desde 22 hasta 48.9% con tasas de embarazo ectópico desde 7.4 hasta 16%.

Oclusión distal

Las causas más comunes incluyen salpingitis, obstrucción tubaria bilateral quirúrgica, adherencias por cirugía pélvica previa y endometriosis.

Salpingostomía. Puede realizarse incluso ante la coexistencia de un absceso tuboovárico, hidrosalpinx y embarazo ectópico. La tasa de embarazo posterior al procedimiento es de aproximadamente 30%, con hasta 25% de ellos resultando en embarazos ectópicos.

Fimbrioplastia. Consiste en la lisis de adherencias entre las fimbrias o la dilatación de fimosis fimbrial, en un intento de restaurar la función normal.

Hidrosalpinx. La oclusión distal por infección puede generar la formación de hidrosalpinx, esta afección requiere mención específica dado que se encuentra bien caracterizado su papel en la infertilidad y el efecto benéfico generado por la resolución de la misma.

Las opciones de tratamiento disponibles incluyen drenaje, salpingostomía, ligadura proximal y salpingectomía.

El drenaje y aspiración del hidrosalpinx por punción transvaginal es la opción terapéutica menos invasiva; sin embargo, no hay un consenso adecuado en la efectividad del método y se ha observado que tiene una tendencia importante a recidiva.

No existen estudios controlados que comparen la salpingostomía con la salpingectomía para el tratamiento del hidrosalpinx; sin embargo, la selección de pacientes para la primera es compleja, dado que no todas pueden obtener buenos resultados con la misma. En cuanto a la ligadura tubaria vs. salpingectomía también existen datos compa-

rativos limitados; sin embargo, se han visto resultados similares o inclusive mejores con la primera.

Otra alternativa de tratamiento es la oclusión tubaria histeroscópica por dispositivos como el Essure, con la ventaja de poderse manejar de manera ambulatoria y sin necesidad de anestesia general. Sin embargo, con la desventaja del costo elevado de cada dispositivo. Se ha demostrado que su uso es seguro y altamente efectivo, induciendo fibrosis y oclusión tubaria completa tres meses después de su colocación. Queda aún por definir totalmente la seguridad de las asas del ssure en el endometrio durante el embarazo; sin embargo, los estudios con que se cuenta al momento refieren buenos resultados perinatales. Así mismo, no contamos con estudios controlados que comparen ésta con las otras técnicas de oclusión tubaria disponibles.

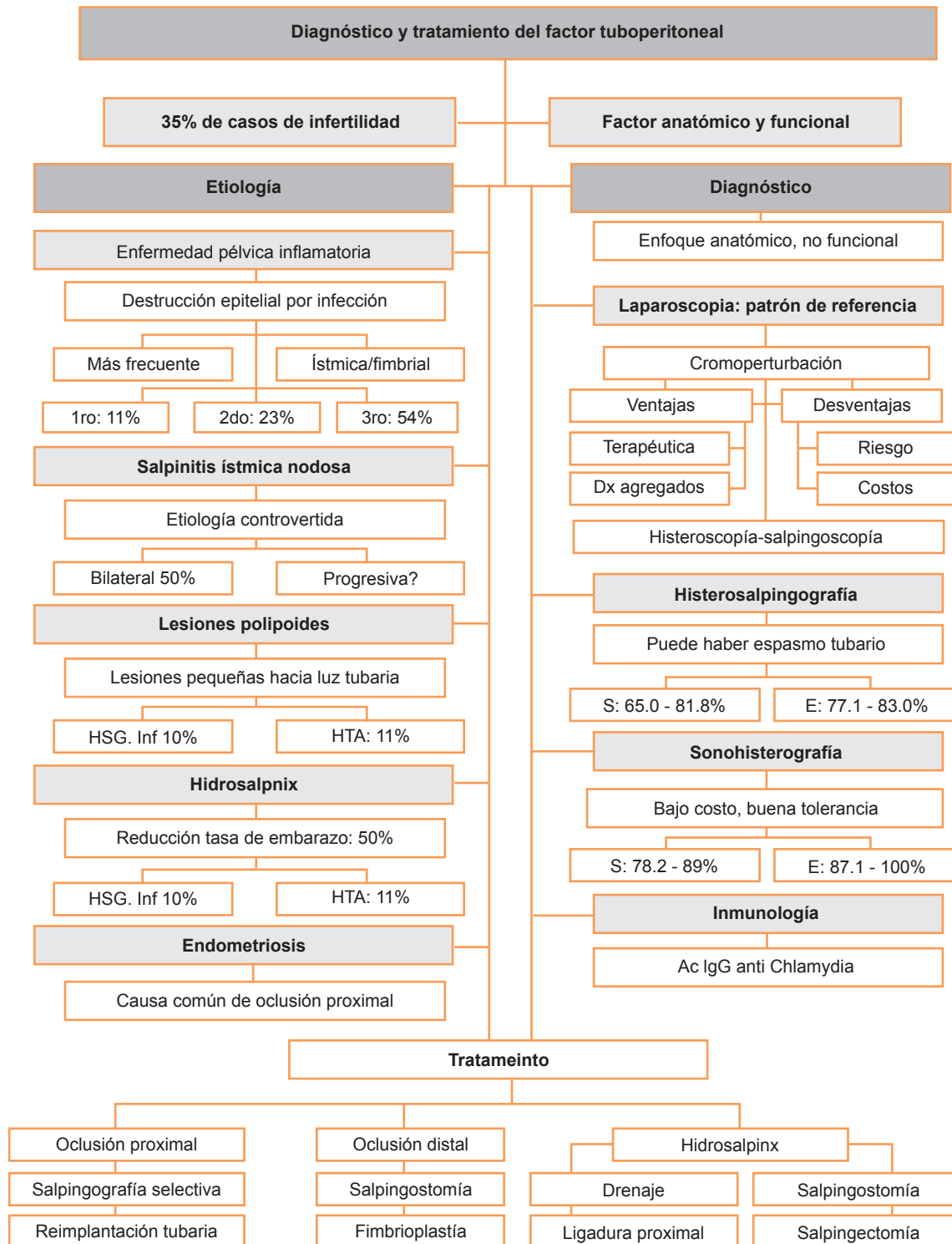
El único punto en que existe un consenso claro en este aspecto es que la enfermedad requiere tratamiento, siendo los mejores los procedimientos quirúrgicos, que han demostrado mejoría importante de las tasas de implantación y embarazo.

7.0 CONCLUSIÓN

El factor tuboperitoneal permanece al momento como una de las indicaciones principales de FIV-TE, así mismo el patrón de referencia de diagnóstico es la cromopertubación tubaria laparoscópica, y al momento se requiere aún de un estudio de diagnóstico ideal para este grupo de patologías, que nos brinde información en cuanto a permeabilidad tubaria, cavidad endometrial y funcionalidad tubaria, que nos permita obtener mejores resultados y un diagnóstico más preciso.

Queda fuera de toda discusión la necesidad absoluta de tratar a las pacientes con hidrosalpinx, siendo el abordaje quirúrgico el mejor y quedando aún por definir cuál es la técnica ideal para el mismo.

8.0 RESUMEN ESQUEMÁTICO



9.0 BIBLIOGRAFÍA

1. Honoré G, Holden A, Schenken R. Pathophysiology and management of proximal tubal blockage. *Fertil Steril* 1999; 71 (5): 785-795.
2. Panzini B, Coccia B, Setti P, Palagiano A. Pelvic factor infertility: diagnosis and prognosis of various procedures. *Ann N Y Acad Sci* 2008;1127:73-82.
3. Kodaman P, Arici A, Seli E. Evidence-based diagnosis and management of tubal factor infertility. *Curr Op Obst Gynecol* 2004; 16: 221-29
4. Akande V. Tubal disease: towards a classification. *Rep BioMed Online* 2007;15(4):369-375.
5. Kissler S, Hamscho N, Gaetje R, Gruenwald F, et al. *Eur Jour Obst Gynecol* 2005;123:S1-S2.
6. Edmon C, Edi-Osagie M, Mourad W, Aplin J, Jones C, et al. Characterizing the endometrium in unexplained and tubal factor infertility: a multiparametric investigation. *Fertil Steril* 2004;82(5):1379-1389.
7. Hartog J, Lardenoije C, Severens J, Land J, et al. Screening strategies for tubal factor subfertility. *Hum Rep* 2008;23(8):1840-1848.
8. Alborzi S, Dehbashi S, Khodae R. Sonohysterosalpingographic screening for infertile patients. *Int J Gynecol Obstet* 2003;82:57-62.
9. Socolov D, Boian I, Boiculese L, Tamba B, et al. Comparison of the pain experienced by infertile women undergoing hysterosalpingocontrast sonography or radiographic hysterosalpingography. *Int J Gynecol Obstet* 2010.
10. Nokagawa K, Inoue M, Nishi Y, Sugiyama R, Motoyama K, et al. A new evaluation score that uses salpingoscopy to reflect fallopian tube function in infertile women. *Fertil Steril* 2010;1-5.
11. Papaionnaou S, Afnan M, Girling A, Ola B, Olufowobi O, et al. Diagnostic and therapeutic value of selective salpingography and tubal catheterization in an unselected infertile population. *Fertil Steril* 2003; 79(3):613-617.
12. Hamed H, Shahin A, Elsamman A. Hysterosalpingo-contrast sonography versus radiographic hysterosalpingography in the evaluation of tubal patency. *Int J Gynecol Obstet* 2009;105:215-217.
13. Savelli L, Pollastri P, Guerrini M, Villa G, Manuzzi L, et al. Tolerability, side effects and complications of hysterosalpingocontrast sonography (HyCoSy). *Fertil Steril* 2009;92(4):1481-1486.
14. Malik A, Jain S, Rizvi M, Shukla I, Hakim S. Chlamydia trachomatis infection in women with secondary infertility. *Fert Ster* 2009;91(1):91-95.
15. Rodgers A, Wang J, Zhang Y, Holden, Berryhill B. Association of tubal factor infertility with elevated antibodies to Chlamydia Trachomatis caseinolytic protease P. *Am J Obstet Gynecol* 2010;203:1.e1- e8.
16. Penninx J, Brandes M, Bruin J, Schneeberger P, Hamilton C. Prediction of pelvic pathology in subfertile women with combined Chlamydia antibody and CA-125 tests. *Eur J Obstet Gynecol* 2009;147:178-82.
17. Li L, Xu B, Chen Q, Sun X. Effects of hydrosalpinx on pinopodes, leukaemia inhibitory factor, integrin B3 and MUC1 expression in the peri-implantation endometrium. *Eur J Obstet Gynecol* 2010;151:171-175.
18. Copperman A, Wells V, Luna M, Kalir T, Sandler B, et al. Presence of hydrosalpinx correlated to endometrial inflammatory response in vivo. *Fertil Steril* 2006;86(4):972-976.
19. Konaravdis A, Makrakis E, Pantos K, Botsis D, Deligeorgiou E, et al. Proximal tubal occlusion and salpingectomy result in similar improvement in in vitro fertilization outcome in patients with hydrosalpinx. *Fertil Steril* 2006;86(6):1642-1649.
20. Mijatovic V, Veersema S, Emanuel M, Schats R, Hompes P. Essure hysteroscopic tubal occlusion device for the treatment of hydrosalpinx prior to in vitro fertilization- embryo transfer in patients with a contraindication for laparoscopy. *Fertil Steril* 2010;93(4):1338-1342.
21. The practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Salpingectomy for hydrosalpinx prior to in vitro fertilization. *Fertil Steril* 2006;86(4):S-200-201.
22. Management of hydrosalpinx before or during in vitro fertilization-embryo transfer: a national postal survey in France. *Fertil Steril* 2006;86(4):1013-1016.
23. Svenstrup H, Fedder J, Kristoffersen E, Trolle B, Birkelund S, et al. Mycoplasma genitalium, Chlamydia trachomatis, and tubal factor infertility- a prospective study. *Fertil Steril* 2008;90(3):513-520.
24. Schippert C, Bassler C, Soergel P, Hille U, Hollwitz B. Reconstructive, organ-preserving microsurgery in tubal infertility: still an alternative to in vitro fertilization. *Fertil Steril* 2010;93(4):1359-1361.

VIII. Prevención, diagnóstico temprano y tratamiento del síndrome de hiperestimulación ovárica

1.0 CONCEPTO

El síndrome de hiperestimulación ovárica es una situación clínica resultado casi en su totalidad de las técnicas y procesos aplicados en reproducción asistida, y es una de las complicaciones más temidas en este ámbito, siendo por tanto de vital importancia la comprensión de su fisiopatología, así como el diagnóstico y tratamiento adecuado del mismo.

2.0 SINOPSIS

2.1 Objetivos

Revisar la evidencia disponible y proveer recomendaciones que permitan establecer medidas de prevención del síndrome de hiperestimulación ovárica controlada, así como el tratamiento adecuado del mismo.

2.2 Resultados

Evaluar el mejor abordaje diagnóstico y terapéutico del síndrome de hiperestimulación ovárica.

2.3 Evidencia

Se investigó en las bases de datos de Medline, MDconsult, Cochrane y Ovid en busca de los artículos publicados hasta agosto del 2010, sobre los temas relacionados con el diagnóstico y tratamiento del síndrome de hiperestimulación ovárica.

2.4 Criterios de evidencia

La evidencia obtenida se revisó y evaluó y se emitieron recomendaciones generales y específicas al respecto.

2.5 Beneficios, daños y costos

La aplicación de las recomendaciones en esta guía debe generar como resultados estrategias adecuadas de diagnóstico, prevención y tratamiento para el síndrome de hiperestimulación ovárica.

3.0 RECOMENDACIONES CONCRETAS

La calidad de las pruebas que figuran en este documento han sido evaluados mediante los criterios de evidencia contemplados en el informe de la "Canadian Task Force on Preventive Health Care".

- 3.1 La medición de hormona antimülleriana basal y en el día de disparo de HCG puede ser utilizada de manera efectiva para predecir el síndrome de hiperestimulación ovárica. (I-A)
- 3.2 El síndrome de hiperestimulación ovárica es dependiente del uso de hCG durante la estimulación ovárica controlada ya que no aparece sin éste y es mediado por factores con actividad vasoactiva, incluido el VEGF. (I-B)
- 3.3 Los agonistas de dopamina (cabergolida) reducen la incidencia de síndrome de hiperestimulación ovárica moderado-severo y son fármacos seguros, con beneficios comprobados en esta patología. (I-A)
- 3.4 Los agonistas de dopamina no han demostrado alterar las tasas de embarazo en los ciclos de reproducción asistida. (I-A)
- 3.5 La criopreservación de embriones y transferencia en ciclo subsecuente, es un método adecuado de prevención de síndrome de hiperestimulación ovárica y no afecta la tasa de embarazo resultante. (II-1B)
- 3.6 Los agonistas de GnRH para los pasos finales de maduración ovocitaria pueden prevenir casi com-

pletamente el síndrome de hiperestimulación ovárica, llegando a presentar algunos casos esporádicos del mismo. (II-2A)

- 3.7 La administración intravenosa de albúmina al momento de la captura ovular en pacientes con alto riesgo de síndrome de hiperestimulación ovárica no genera diferencia en hospitalización, necesidad de paracentesis u otras complicaciones. (I-C)
- 3.8 En la prevención del síndrome de hiperestimulación ovárica se recomienda el uso de progesterona para soporte de fase lútea y no utilizar hCG para dicho fin. (I-A)
- 3.9 La técnica de *coasting* no elimina el riesgo de síndrome de hiperestimulación ovárica pero pudiera reducir la incidencia y severidad del mismo; sin embargo, no existe suficiente evidencia para la evaluación de esta estrategia. (III-A)
- 3.10 La reducción en la dosis de hCG utilizada en los protocolos de hiperestimulación ovárica controlada no genera beneficio en la prevención del síndrome de hiperestimulación ovárica. (II-3D)
- 3.11 En pacientes con síndrome de hiperestimulación ovárica severo debe utilizarse anticoagulación profiláctica, en la que se ha recomendado heparina de bajo peso molecular 40 mg dos veces al día durante periodos variables hasta de 21 días. (III-L)
- 3.12 La LH aparentemente disminuye de manera eficaz el riesgo de síndrome de hiperestimulación ovárica; sin embargo, el pronóstico reproductivo se emborece. (I-C)
- 3.13 Los corticoides tienen resultados confusos en la prevención del síndrome de hiperestimulación ovárica, pueden ser eficaces si se indican en etapas tempranas del síndrome (II-2A)

4.0 INTRODUCCIÓN

El síndrome de hiperestimulación ovárica, representa una de las complicaciones más serias de las técnicas de reproducción asistida, y resulta de una respuesta exagerada a las gonadotropinas utilizadas en la inducción de la ovulación, con los agravantes de ser casi en su totalidad de origen iatrogénico, resultado de un procedimiento electivo, que

genera hasta un 1.9% de tasa de hospitalización, e inclusive con probabilidad de derivar en complicaciones mortales.

Este síndrome fue descrito de manera inicial en 1943, con las primeras pruebas clínicas de gonadotropinas para inducción de ovulación, y se reportó el primer caso fatal en 1951. Desde entonces se ha hecho un gran avance en investigación en esta patología, en su diagnóstico, tratamiento, prevención y fisiopatología, y se ha observado un aumento de los casos del mismo dado el incremento en la cantidad de pacientes que solicitan procedimientos de reproducción asistida de alta y baja complejidad de manera anual.

La prevalencia de síndrome de hiperestimulación ovárica es baja, siendo reportada en ciclos de hiperestimulación ovárica de 8.4 a 23% en variedad leve, y solamente de 0.2 a 5% en su variedad severa con una mortalidad calculada entre 1/450,000 y hasta 1 /50,000 pacientes.

Existen dos formas de clasificar al síndrome, de acuerdo con tiempo de aparición o con la severidad del mismo. En cuanto a la temporalidad la forma más común es la aguda, que sucede pocos días después del estímulo con hCG (3-9 días) y tiende a ser más leve, pudiendo ocurrir también una forma tardía posterior a los primeros 10 días, resultado del pico de hCG producido por la implantación del embrión en desarrollo, o de la administración de hCG exógena como soporte de fase lútea.

La clasificación basada en la severidad del síndrome ha sufrido varias modificaciones, desde la realizada por Rabau (1967) hasta la actualidad, siendo relevantes clínicamente las variedades leve, moderada, severa y potencialmente mortal.

En la variedad leve podemos encontrar dolor abdominal leve, discreto aumento de peso, náusea, vómito o diarrea. En el moderado se observa ascitis, hemoconcentración leve y leucocitosis leve. En grados severos se pueden sumar a esta ecuación pericarditis, derrame pleural, hipovolemia, alteraciones hidroelectrolíticas y hemoconcentración severa. Ya en el grado de hiperestimulación ovárica potencialmente mortal, observamos falla hepatorenal, síndrome de insuficiencia respiratoria progresiva aguda, hemorragia derivada de ruptura ovárica y tromboembolismo.

La piedra angular en el tratamiento de esta patología debe ser la prevención de la misma, tomándose en cuenta los factores de riesgo conocidos para su desarrollo, como edad (menos de 35 años), bajo índice de masa corporal,

síndrome de ovarios poliquísticos, estradiol sérico elevado (>3500), síndrome de hiperestimulación ovárica previo, gran número de folículos en desarrollo (captura de más de 14 ovocitos), protocolo con agonistas de GnRH y embarazo en el ciclo de riesgo.

Es de vital importancia el tratamiento interdisciplinario e intensivo de estas pacientes, ya que pueden tener complicaciones potencialmente mortales, como insuficiencia renal, multiorgánica, tromboembolismo, síndrome de insuficiencia respiratoria progresiva aguda, y otras, de las cuales se hablará más adelante en este texto.

5.0 CONSIDERACIONES GENERALES Y PLANEAMIENTO DEL PROBLEMA

El síndrome de hiperestimulación ovárica es la complicación más grave encontrada en los procedimientos de reproducción asistida, y la mejor herramienta con que contamos es la prevención.

Es decisivo conocer la fisiopatología del padecimiento, así como las maniobras preventivas que se pueden tomar en caso de riesgo de presentarla, ya que plantea un desafío clínico al especialista en reproducción y al equipo interdisciplinario que requiere su tratamiento.

6.0 CONDICIONES ESPECÍFICAS DEL SÍNDROME DE HIPERESTIMULACIÓN OVÁRICA

6.1 Fisiopatología

A pesar de la gran cantidad de estudios en este tema, al momento contamos aún con un conocimiento incompleto de la fisiopatología del síndrome dada la complejidad del mismo.

Sabemos que los datos cardinales implican el crecimiento ovárico desmedido, resultado de la estimulación, y la sobreproducción hormonal resultante, que incluye factores vasoactivos como el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), citocinas, angiotensinas y otros que condicionan un aumento de la permeabilidad vascular y por lo tanto secuestro de líquido hacia el tercer espacio, con las alteraciones hemodinámicas e hidroelectrolíticas resultantes que pueden conllevar a falla multiorgánica y extravasación masiva en los casos severos.

La gonadotropina coriónica humana juega un factor central en el desarrollo del síndrome, dado que en su variedad severa puede ser casi totalmente prevenido deteniendo el estímulo de hCG para ovulación.

Dado que la hCG no tiene activad vascular, su papel en la patología parece ser regulado por un mediador con efectos vasculares, entre los que se ha postulado como principal el VEGF, que juega un papel integral en la función fisiológica ovárica, desde el desarrollo de folículos antrales hasta la función del cuerpo lúteo e inclusive correlaciona con la severidad del mismo. Esta molécula se expresa en los ovarios humanos, y se ha observado aumento de las concentraciones de mRNA para el mismo una vez que se administra hCG, estimulándose la formación de neovascularización y aumento de la permeabilidad vascular, que implican una reducción del gradiente coloidsmótico, que favorece extravasación hacia el tercer espacio.

6.2 Prevención

6.2.1 Factores predictivos

Se han estudiado múltiples abordajes para la predicción del desarrollo de síndrome de hiperestimulación ovárica y por tanto para la prevención del mismo; sin embargo, los resultados han sido limitados en este ámbito y no contamos aún con alguna medida confiable para predicción del total de los casos. Los factores de riesgo como se mencionó incluyen edad, bajo índice de masa corporal, síndrome de ovarios poliquísticos, estradiol sérico elevado, síndrome de hiperestimulación ovárica previo, desarrollo multifolicular y uso de agonistas de GnRH.

La cuenta basal de folículos antrales se ha propuesto como un marcador probable para el desarrollo de síndrome de hiperestimulación ovárica, tomándose como punto de corte una cuenta total de más de 14, pudiendo predecir hiperestimulación con una sensibilidad de 0.82 y especificidad de 0.89.

Un marcador postulado recientemente y con buenas posibilidades en esta patología lo constituyen las concentraciones de hormona antimülleriana (AMH), tanto para predicción de síndrome de hiperestimulación ovárica como para reserva ovárica. Se ha observado que constituye un mejor marcador que otros como FHS, inhibina B y cuenta de folículos antrales, proponiéndose un nivel de corte de 3.36 ng/mL como predictivo de síndrome de hiperestimulación ovárica (sensibilidad 90.5%, especificidad 81.3%).

6.2.2 Coasting

La técnica de *coasting* consiste en suspender la estimulación de gonadotropinas y retrasar la administración de

hCG hasta que las concentraciones de estrógeno lleguen a meseta o disminuyan. Esta técnica no elimina el riesgo de síndrome de hiperestimulación ovárica en pacientes de alto riesgo pero puede reducir la incidencia y severidad de la condición. La evidencia científica en esta técnica es limitada, por lo que no se puede recomendar para este fin.

6.2.3 Agonistas de la dopamina

La razón de utilizar este grupo de fármacos es que se observa reversión del aumento de la permeabilidad vascular inducida por las gonadotropinas, acción mediada por el Dp-r2.

Recientemente se evaluó la cabergolida de manera intensiva en la prevención del síndrome de hiperestimulación ovárica, que resultó ser efectiva para disminuir la incidencia del mismo sin afectar las tasas de embarazo o los desenlaces reproductivos, por lo que se considera recomendable prescripción en pacientes con riesgo de llegar a padecer esta afección.

La administración de cabergolida debe iniciarse después de la inyección de hCG, en dosis sugeridas de 0.5 mg al día durante ocho días.

6.2.4 Albúmina y expansores de plasma

La albúmina puede generar el bloqueo de agentes vasoactivos responsables del desarrollo de síndrome de hiperestimulación ovárica, facilitando su remoción de la circulación. Así mismo, aumenta la presión osmótica plasmática, y de esta manera facilita mantener el volumen intraplasmático. La evidencia a este respecto es deficiente, y no es posible recomendarla al momento. Se han utilizado con esta misma finalidad expansores de plasma como hidroxietil almidón; sin embargo, con estudios concluyentes al respecto.

6.2.5 Agentes sensibilizantes a la insulina

Se ha propuesto la resistencia a la insulina y la hiperinsulinemia compensatoria como un factor implicado en la fisiopatología de la disfunción ovárica y el hiperandrogenismo relacionado con el síndrome de ovarios poliquísticos. Se han propuesto diversos agentes de este tipo para la prevención de síndrome de hiperestimulación ovárica, entre ellos las tiazolidinedionas, como la ciglitazona, que disminuye significativamente la producción de VEGF en células de granulosa *in vitro*; sin embargo, se requiere de más estudios controlados y en situaciones

clínicas para emitir recomendaciones a este respecto. Otro fármaco estudiado en este ámbito es la metformina; sin embargo, no ha demostrado un efecto positivo en la incidencia de síndrome de hiperestimulación ovárica.

6.2.6 Uso de ciclos con antagonistas de GnRH y sustitución de hCG con agonistas para maduración ovular

En ciclos de FIV-TE con antagonistas de GnRH, la administración de un bolo de agonista de GnRH genera un incremento súbito y brusco de gonadotropinas (LH y FSH), que es equiparable al pico gonadotrópico de medio ciclo, estimulando la maduración ovocitaria, y disminuyendo el desarrollo de síndrome de hiperestimulación ovárica moderada-severa, siendo una de las estrategias más efectivas en la prevención de la enfermedad.

6.2.7 Criopreservación

Otra posibilidad de tratamiento es la progresión normal del ciclo de FIV-TE hasta la captura ovocitaria, seguida de la fertilización ovocitaria y la criopreservación de embriones para poder transferirlos en un ciclo subsiguiente cuando no se tenga riesgo de hiperestimulación.

La mayor desventaja y preocupación con este abordaje, es la menor tasa de embarazo reportada habitualmente al utilizar embriones congelados al compararla con la de embriones “en fresco”. Otro aspecto importante lo constituye la necesidad de generar un nuevo ciclo para la transferencia, que inclusive pudiera requerir de estimulación endometrial.

6.3 Tratamiento

La parte fundamental del tratamiento consiste en lograr un adecuado balance hidroelectrolítico, previniendo la progresión de la enfermedad, y evitando las complicaciones potenciales del síndrome. Debe mantenerse una perfusión adecuada de manera que se evite la aparición de falla renal o a otros niveles.

Los pacientes con síndrome de hiperestimulación ovárica leve pueden manejarse de manera ambulatoria con analgésicos orales, hidratación u monitoreo de la progresión del síndrome. Las formas moderadas habitualmente remiten en 2 a 3 semanas; sin embargo, pueden evolucionar a formas severas.

En el tratamiento del síndrome en grado severo deben evitarse las revisiones pélvicas por el riesgo de ruptura de quistes ováricos y hemorragia. Dentro del tratamiento

de este grupo de pacientes es decisivo asegurar la estabilidad hemodinámica y respiratoria como primer paso, debe monitorearse la presión venosa central y tener un control estricto de líquidos, así como monitoreo continuo hidroelectrolítico. Debe mantenerse un volumen circulante adecuado, y procurar la movilización de líquidos desde el tercer espacio hacia el espacio vascular.

Una de las complicaciones más temidas de la patología y que puede ocurrir a pesar de la terapia apropiada y derivar en complicaciones mortales lo constituyen los eventos tromboembólicos que se pueden presentar hasta en 10% de las pacientes con síndrome de hiperestimulación ovárica severo. La anticoagulación debe ser llevada a cabo de manera rutinaria en esas pacientes, se ha sugerido el uso de heparina de bajo peso molecular en dosis de 40 mg cada 12 horas, manteniendo este tratamiento por 2 a 3 semanas.

Puede requerirse paracentesis descompresiva para el tratamiento de estas pacientes. Hasta el momento es controvertido el uso de esta técnica, en su mayoría se utiliza solamente para alivio sintomático de la ascitis a tensión; sin embargo, se ha propuesto su uso para disminuir la cantidad de moléculas proinflamatorias y vasoactivas y de esta manera incidir en el desarrollo del síndrome. Otro abordaje que se ha realizado en este aspecto es el de realizar reposición de este líquido de ascitis previo filtrado del mismo; sin embargo, no se cuenta con estudios de diseño adecuado para la evaluación de esta intervención.

Pueden presentarse durante la historia natural de la enfermedad picos febriles, llegando a representar hasta el

83% de los pacientes con síndrome de hiperestimulación ovárica severo; sin embargo, en 70% de los casos no es posible identificar un agente infeccioso, y son secundarios a la liberación de citocinas plasmáticas, incluidas IL-1, IL-6, IL-8 y TNF α .

7.0 CONCLUSIÓN

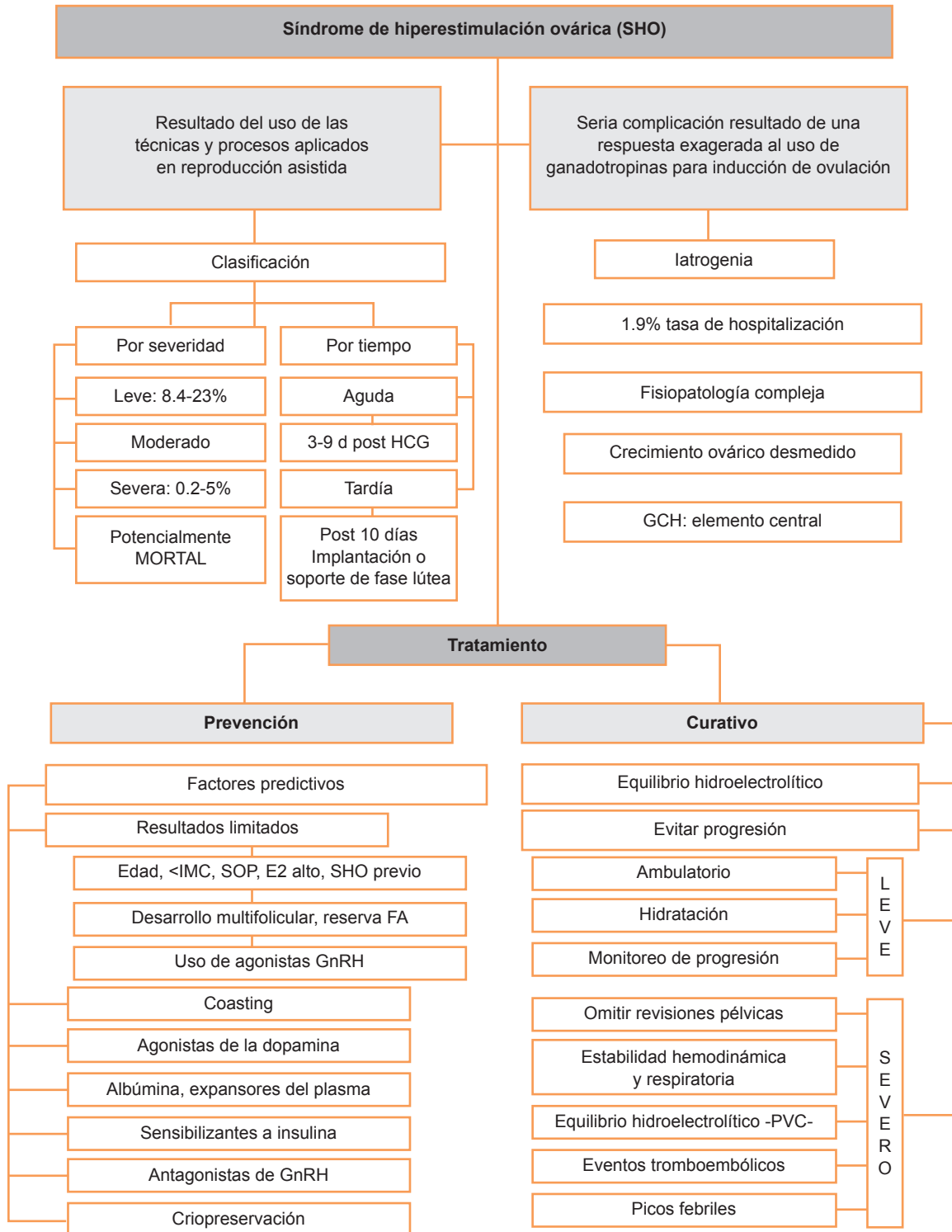
El síndrome de hiperestimulación ovárica es una complicación severa y potencialmente mortal de las técnicas actuales de reproducción asistida. Se requiere de mayor investigación en la fisiopatología de la enfermedad, ya que al momento aún no tenemos un conocimiento completo de la misma.

El mejor abordaje en la patología es evitar su aparición, con un buen control de los ciclos de hiperestimulación ovárica controlada, basado en el conocimiento de los factores de riesgo de nuestras pacientes y en la individualización y seguimiento estrecho del caso específico.

Al contar con evidencia de la posibilidad de desarrollo del mismo, se deben tomar medidas precautorias para intentar evitar su aparición o cuando menos disminuir su severidad, entre las más aceptadas al momento se incluyen los agonistas de la dopamina y la criopreservación con transferencia en ciclo ulterior.

Por último el tratamiento de esta patología debe ser interdisciplinario, con seguimiento y monitoreo estrecho de las pacientes, siempre con la intención de evitar la progresión del mismo hacia los grados mayores de severidad.

8.0 RESUMEN ESQUEMÁTICO



9.0 BIBLIOGRAFÍA

1. Budev M, Arroliga A, Falcone T. Ovarian hyperstimulation syndrome. *Crit Care Med* 2005;33(10): S301-S306.
2. Jakimiuk A, Fritz A, Grzybowski W, Walecka I, Lewandowski P. Diagnosing and management of iatrogenic moderate and severe ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS) in clinical material. *Folia Histochem Cytobiol* 2007;45(1):105-108.
3. Grossman L, Michalakis G, Browne H, Payson M. The pathophysiology of ovarian hyperstimulation syndrome: an unrecognized compartment syndrome. *Fert & Ster* 2009.
4. Humaidan P, Quarto J, Papanikolaou E. Preventing ovarian hyperstimulation syndrome: guidance for the clinician. *Fert & Ster* 2010.
5. Pau E, Alonso-Muriel I, Gómez R, Novella E, Ruiz A, et al. Plasma levels of soluble vascular endothelial growth factor receptor-1 may determine the onset of early and late ovarian hyperstimulation syndrome. *Hum Rep* 2006;21(6):1453-1460.
6. Lee T, Liu C, Huang C, Wu Y, Shih Y, et al. Serum anti-müllerian hormone and estradiol levels as predictors of ovarian hyperstimulation syndrome in assisted reproduction technology cycles. *Hum Rep* 2008;23(1):160-167.
7. Busso C, Fernández Sánchez M, García-Velasco J, Landeras J, Elkin A. The non-ergot derived dopamine agonist quinagolide in prevention of early ovarian hyperstimulation syndrome in IVF patients: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Hum Rep* 2010;25(4):995-1005.
8. Álvarez C, Martí-Bonamí L, Novella-Maestre E, Sanz R, Fernández-Sánchez M. Dopamine agonist cabergoline reduces hemoconcentration and ascites in hyperstimulated women undergoing assisted reproduction. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:2931-2937.
9. Bodri D, Guillén J, Trullenque M, Schwenn K, Esteve C, et al. Early ovarian hyperstimulation syndrome is completely prevented by gonadotropin releasing- hormone agonist triggering in high risk oocyte donor cycles: a prospective, luteal-phase follow-up study. *Fert & Ster* 2010;93(7):2418-2420.
10. Shah Divya, Menon K, Cabrera L, Vahratian A, Kavoussi S, et al. Thiazolidinediones decrease vascular endothelial growth factor (VEGF) production by human luteinized granulosa cells in vitro. *Fert & Ster* 2010; 93(6):2042-2047.
11. Fitzmaurice G, Boylan C, McClure N. Are pregnancy rates compromised following Embryo Freezing to prevent OHSS? *Ulster Med J* 2008;77(3):164-167.
12. Scott E, McLoughlin L, Genton M, Walsh D, Coull G, Walsh A. Ovarian hyperstimulation syndrome and prophylactic human embryo cryopreservation: analysis of reproductive outcome following thawed embryo transfer. *J Ovarian Res* 2008;1:7.
13. Smith L, Hacker M, Alper M. Patients with severe ovarian hyperstimulation syndrome can be managed safely with aggressive outpatient transvaginal paracentesis. *Fert & Ster* 2009;92(6):1953-1959.



IX. Prevención del embarazo múltiple asociado con tratamientos de infertilidad

1.0 CONCEPTO

Se utiliza el término prevención de embarazo múltiple asociado a tratamientos de infertilidad para significar con ello al conjunto de estrategias clínicas y terapéuticas utilizadas para evitar que durante el tratamiento de la paciente infértil se obtenga como resultado la concepción de dos o mas productos de la concepción.

2.0 SINOPSIS

2.1 Objetivos

Disminuir el índice de embarazo múltiple asociado con tratamientos de infertilidad tanto de baja como de alta complejidad.

2.2 Resultados

Con la aplicación oportuna y efectiva de los lineamientos propuestos, se logrará una disminución en la frecuencia de embarazo múltiple asociado a tratamientos de infertilidad, redundando en la disminución de la morbilidad y mortalidad materna y fetal.

2.3 Evidencia

Se investigó en las bases de datos de Medline y Cochrane en busca de los artículos publicados hasta febrero del 2010, bajo el concepto embarazo múltiple asociado con tratamientos de infertilidad.

2.4 Criterios de evidencia

La evidencia obtenida fue revisada y evaluada por comités *ad hoc* de sociedades de medicina reproductiva como

AMMR, ASRM, ESHRE y ALMER, quienes a su vez emiten recomendaciones generales y específicas al respecto.

2.5 Beneficios, daños y costos

La aplicación de las recomendaciones de esta guía debe generar como resultado la disminución en la frecuencia de embarazo múltiple asociado a los tratamientos de infertilidad, mejorando el pronóstico del binomio madre-hijo.

3.0 RECOMENDACIONES CONCRETAS

3.1 Recomendaciones en baja complejidad

Evaluación adecuada (completa) de cada caso en particular.

Explicación detallada a la pareja de las ventajas, desventajas, limitaciones y posibles complicaciones de la inducción de la ovulación, ya sea con o sin inseminación intrauterina. De la misma manera, las medidas posibles para prevenirlas y tratarlas, como disminuir o suspender la dosis del o los inductores de la ovulación, el convertir el caso en uno de alta complejidad (fertilización *in vitro*) o incluso la cancelación del ciclo.

Inducción de la ovulación realizada por un ginecólogo con experiencia en reproducción humana.

Monitoreo del crecimiento folicular adecuado.

No aplicar la GCh si se tienen más de 4 folículos >16 mm y pedir la abstinencia sexual a la pareja por una semana; la alternativa será convertir ese ciclo a uno de alta complejidad.

3.2 Recomendaciones en alta complejidad

El número de embriones transferidos debe ser acordado entre el médico especialista y la paciente, dando una explicación detallada de los posibles riesgos que conlleva el transferir un número determinado de embriones. Dejando

un consentimiento válidamente informado, por escrito, firmado.

Según la edad:

Para pacientes menores de 35 años quienes no tienen factores pronósticos desfavorables, se puede considerar transferir un sólo embrión. En caso de algunos factores pronósticos desfavorables, se puede considerar transferir no más de dos embriones, exceptuando circunstancias extraordinarias.

Para pacientes entre 35 y 37 años quienes no tienen factores pronósticos desfavorables, no más de 2 embriones en día 2 o día 3 post-fertilización podrían ser transferidos. En caso de algunos factores pronósticos desfavorables, se les pueden transferir 3 embriones en día 2 o día 3 post-fertilización o no más de dos embriones en estadio de blastocito.

Para pacientes entre 38 y 40 años de edad, quienes no tienen factores pronósticos desfavorables, no más de 3 embriones en día 2 o día 3 post-fertilización o de 2 embriones en estadio de blastocito pueden ser transferidos. El resto de las pacientes con este grupo de edad podrían recibir no más de 4 embriones en día 2 o día 3 post-fertilización o 3 embriones en estadio de blastocito.

Para pacientes mayores de 40 años de edad, no más de 4 embriones en día 2 o día 3 post-fertilización o 3 embriones en estadio de blastocito podrían ser transferidos.

Independientemente de la edad, existen algunas características que han sido asociadas con un pronóstico más favorable de embarazo y en quienes los criterios de número de embriones a transferir deberán ser más estrictos: Primer ciclo de fertilización *in vitro*, buena calidad embrionaria, basada en criterios morfológicos, exceso de embriones de buena calidad para criopreservación y pacientes con resultados favorables en ciclos previos de fertilización *in vitro*.

En los casos de pacientes con dos o más fallas de ciclos previos de fertilización *in vitro* o con factores pronósticos desfavorables, embriones adicionales pueden ser transferidos tomando en cuenta situaciones clínicas específicas.

En ciclos con donación de óvulos, la edad de la paciente donadora es la que se debe de tener en cuenta para valorar el número de embriones transferidos.

Todos los ciclos de programas de reproducción asistida de alta complejidad deben de ser monitorizados, valorando continuamente sus resultados y ajustando, de acuerdo con ellos, el número de embriones transferidos.

Mantener un programa de monitoreo continuo de resultados y programas de mejora continua en los aspectos de transferencia embrionaria y de criopreservación de gametos y embriones.

4.0 INTRODUCCIÓN

La incidencia de embarazos múltiples y de “alto orden fetal” (tres o más productos) se ha incrementado en las últimas cuatro décadas.

La gemelaridad es más común en afroamericanas, mujeres mayores de 35 años, mujeres con gran paridad y en aquellas parejas con antecedentes heredofamiliares de gemelos.^{1,2,3}

En el Registro Mundial de Centros de Reproducción Asistida se encuentran datos que confirman que en la década de los noventa se multiplicó por cuatro la incidencia de embarazos de trillizos en los países desarrollados. El número de embarazos gemelares se incrementó en 25% al ser comparada con la década previa.

Este incremento se ha relacionado significativamente con la utilización de gonadotropinas y los procedimientos de reproducción asistida de baja complejidad -como la inducción de la ovulación- y de alta complejidad, como la fertilización *in vitro*.⁴

El alto riesgo de complicaciones médicas, financieras y sociales, en especial por la morbilidad asociada con el nacimiento de los múltiples, hacen de esta situación un problema de salud pública.

Las complicaciones maternas más importantes asociadas a gestaciones múltiples son: preeclampsia, trabajo de parto y parto pretérmino y diabetes gestacional. Otras complicaciones que pueden ser incluidas son la colestasis, dermatosis, exceso de ganancia de peso, anemia, hiperémesis gravídica y exacerbación de síntomas gastrointestinales asociados al embarazo, incluyendo reflujo y constipación, pero también puede ser dolor crónico de espalda, disnea intermitente, laxitud postparto de la pared abdominal y hernias en la pared abdominal.

Entre las complicaciones fetales se pueden presentar polihidramnios como resultado del síndrome de transfusión gemelo-gemelo (receptor), además de anomalías neurológicas y gastrointestinales. Al contrario, oligohidramnios puede resultar en el síndrome de transfusión en el gemelo donador, acompañándose además de anomalías fetales renales y retardo en el crecimiento intrauterino. Las

inserciones en placenta previa y vasa previa son también complicaciones frecuentes en los embarazos múltiples. La hemorragia posparto y el desprendimiento de placenta pueden llegar a complicar 12% de los partos múltiples.

Por desgracia, el mayor porcentaje de la morbilidad y mortalidad perinatal en los embarazos múltiples y de alto orden fetal se debe a la prematuridad, particularmente a la restricción del crecimiento intrauterino.

Consecuencias a mediano y largo plazo de la prematuridad en productos de estos embarazos incluyen la parálisis cerebral, retinopatía por prematuridad y displasia broncopulmonar. Las consecuencias de la restricción del crecimiento intrauterino incluyen a la policitemia, hipoglucemia y enterocolitis necrosante. No está claro hasta qué punto el embarazo múltiple afecta por sí mismo el desarrollo neuromotor de los recién nacidos, aún en ausencia de complicaciones durante o después del embarazo. Sin embargo, en la madre, el exceso de estrés emocional, psicológico, físico, social e incluso el económico, aumentan el riesgo de depresión y ansiedad.

Persisten dudas si la multigestación, por sí misma, afecta el desarrollo neuromotor aún cuando no haya complicaciones perinatales; sin embargo, hay evidencia de que los niños producto de embarazos múltiples nacidos prematuramente tienen calificaciones menores de coeficiente intelectual y una mayor tendencia a problemas de conducta en comparación con niños producto de embarazos únicos.

Los costos derivados de los embarazos múltiples están directamente relacionados con la prematuridad y las consecuencias de ésta: terapias de rehabilitación, cuidado y tratamiento médicos crónicos, así como en ciertos casos la educación especial a corto, mediano y largo plazos de estos niños.

5.0 CONSIDERACIONES GENERALES Y PLANEAMIENTO DEL PROBLEMA

El objetivo de los tratamientos de infertilidad es el nacimiento de un niño sano. Sin embargo, los embarazos múltiples son una complicación relativamente frecuente de las técnicas de reproducción asistida, ya sea de alta o baja complejidad, llevando con ello a un riesgo incrementado de morbilidad y mortalidad.

Los principales factores del alto índice de embarazo múltiple y de alto orden fetal se derivan del conflicto emocional, tanto de los pacientes como del médico y la

falta de información. Las parejas con problemas de infertilidad generalmente tienen, por un lado, “urgencia” por lograr el embarazo y por otro, desconocen la dimensión e implicaciones reales del embarazo múltiple, por lo que prácticamente exigen tratamientos cada vez más agresivos para lograr su propósito con mayor celeridad. Si, aunado a lo anterior, se toma en consideración el costo –físico, social, emocional y económico de cada tratamiento- se entiende que la pareja encuentre fácil el pedir un embarazo múltiple en el menor tiempo posible. Los médicos, al sentirse presionados por la pareja misma para lograr el embarazo, pero también por el entorno social de la misma e incluso por sus mismos colegas para mantener un nivel de “éxitos” adecuado, fácilmente caen en la tentación de sobretratar a las parejas, incrementando con esto el riesgo de embarazo múltiple y de alto orden fetal.

El embarazo múltiple o de alto orden fetal alejan a todos del objetivo principal de los tratamientos de fertilidad.

Los deseos de las parejas con infertilidad y los de los médicos deberán equilibrarse con el riesgo del embarazo múltiple y sus consecuencias.

6.0 CONDICIONES ESPECÍFICAS PARA PREVENCIÓN DEL EMBARAZO MÚLTIPLE ASOCIADO CON TRATAMIENTOS DE INFERTILIDAD

6.1 Baja complejidad

Cuando una paciente se somete a inducción de la ovulación no se puede controlar el número de óvulos que serán fertilizados ni el número de embriones que se implantarán, por lo que es muy importante mantener un número reducido de folículos en crecimiento.

La inducción de la ovulación (reproducción asistida de baja complejidad) es responsable por el mayor porcentaje de embarazos múltiples y de alto orden fetal. Se ha documentado que estos procedimientos de baja complejidad son responsables incluso de 70% de los embarazos triples, en comparación con el 24% de los que ocurren en las técnicas de reproducción de alta complejidad.

El objetivo final en cuanto a la respuesta folicular a la inducción de la ovulación variará según el contexto clínico de cada caso (edad, diagnóstico, tiempo de infertilidad, etc.); sin embargo, idealmente no deberá ser nunca mayor de cuatro folículos.

Se han establecido una serie de criterios y recomendaciones; sin embargo, no han sido efectivos reduciendo la

frecuencia de embarazo múltiple debido, principalmente, a la falta de aplicación de los mismos.

Recomendaciones

- * Evaluación adecuada (completa) de cada caso en particular. Esto deberá incluir, al menos, espermograma, histerosalpingografía, perfil hormonal ginecológico (FSH, LH, estradiol y prolactina en días 3-5 del ciclo).
- * Explicación detallada a la pareja de las ventajas, desventajas, limitaciones y posibles complicaciones de la inducción de la ovulación, ya sea con o sin inseminación intrauterina. De la misma manera, las medidas posibles para prevenirlas y tratarlas, como disminuir o suspender la dosis del o los inductores de la ovulación, el convertir el caso en uno de alta complejidad (fertilización *in vitro*) o incluso la cancelación del ciclo.
- * Inducción de la ovulación efectuada por un ginecólogo con experiencia en reproducción humana.
- * Monitoreo del crecimiento folicular tan frecuente como cada caso lo amerite, siendo el mínimo dos ultrasonidos vaginales.
- * No aplicar la GCh si se tienen más de 4 folículos mayores de 16 mm y pedir la abstinencia sexual a la pareja por una semana; la alternativa será convertir ese ciclo en uno de alta complejidad.

6.2 Alta complejidad

En el caso de la alta complejidad (fertilización *in vitro*), es común la percepción de que a mayor número de embriones transferidos, será mayor el índice de embarazo. Sin embargo, no es así como ocurren las cosas. Aunque en general también se puede fijar la posición de no transferir más de cuatro embriones, también se debe individualizar cada caso particular. Se deberán tomar en cuenta el día post-fertilización en que se llevará a cabo la transferencia embrionaria, el número total de embriones el día de la transferencia y la calidad de cada embrión a transferir.

Los datos publicados recientemente demuestran que la disminución en el número de embriones transferidos ha tenido un impacto clínico sobre el porcentaje de embarazos múltiples. En países del primer mundo, el número de embarazos de alto orden resultados de ciclos de reproduc-

ción asistida ha disminuido de 7% en 1996 a 3.8% en el año 2002, y a 3.2% en 2003, mientras que el porcentaje de embarazos gemelares se ha mantenido en aproximadamente 31%. En Latinoamérica, según datos de la Red Latinoamericana de Reproducción Asistida (RED LARA), el índice de embarazo múltiple (gemelar) ha variado de 20.3% de todos los casos de FIV/ICSI/GIFT entre 1991 y 2003 a 20.5% en el año 2007. Y los embarazos de alto orden fetal han variado de 8.2% para los años entre 1999 y 2003 a 3.1% en 2007.

El índice global de multigestación (embarazos gemelares + embarazos de alto orden fetal) reportado en la RED LARA ha sido como se puede leer en el Cuadro 1.

Existen varios reportes en la literatura que han demostrado que utilizar parámetros específicos de concentraciones de estradiol y criterios ultrasonográficos no previene el embarazo múltiple.

Recomendaciones

A pesar de la controversia existen varias medidas sugeridas para disminuir el embarazo múltiple y de alto orden fetal en los programas de reproducción asistida de alta complejidad.

El número de embriones transferidos debe ser acordado entre el médico especialista y la paciente, dando una explicación detallada de los posibles riesgos que conlleva el transferir un número determinado de embriones. Dejando un consentimiento por escrito.

Según la edad

En pacientes menores de 35 años de edad, sin factores pronóstico desfavorables, puede considerarse transferir un solo embrión. En caso de algunos factores pronósticos desfavorables, puede pensarse en transferir no más de dos embriones, salvo circunstancias extraordinarias.

En pacientes entre 35 y 37 años sin factores pronósticos desfavorables pueden transferirse no más de dos embriones en los días 2 o día 3 postfertilización. En caso de algún o algunos factores pronósticos desfavorables pueden transferirse 3 embriones en los días 2 o 3 postfertilización o no más de dos embriones en estadio de blastocito.

En pacientes entre 38 y 40 años de edad, sin factores pronóstico desfavorables, pueden transferirse no más de tres embriones en los días 2 o 3 postfertilización o dos embriones en estadio de blastocito. El resto de las pacientes en este grupo de edad podrían recibir no más de 4

embriones en día 2 o día 3 post-fertilización o 3 embriones en estadio de blastocisto.

En pacientes mayores de 40 años de edad pueden transferirse no más de 4 embriones en los días 2 o 3 postfertilización o 3 embriones en estadio de blastocisto.

Independientemente de la edad, existen algunas características que han sido asociadas con un pronóstico más favorable de embarazo y en quienes los criterios de número de embriones a transferir deberán ser más estrictos: primer ciclo de fertilización *in vitro*, buena calidad embrionaria basada en criterios morfológicos, exceso de embriones de buena calidad para criopreservación y pacientes con resultados favorables en ciclos previos de fertilización *in vitro*.

En los casos de pacientes con dos o más fallas de ciclos previos de fertilización *in vitro* o con factores pronóstico desfavorables, embriones adicionales pueden ser transferidos tomando en cuenta situaciones clínicas específicas.

En ciclos con donación de óvulos, la edad de la paciente donadora es la que se debe de tener en cuenta para valorar el número de embriones transferidos.

Todos los ciclos de programas de reproducción asistida de alta complejidad deben de ser monitorizados, valorando continuamente sus resultados y ajustando de acuerdo con el número de embriones transferidos.

Mantener un programa de monitoreo continuo de resultados y programas de mejora continua en los aspectos de transferencia embrionaria y de criopreservación de gametos y embriones.

7.0 CONCLUSIÓN

La incidencia de embarazo múltiple y de alto orden fetal se ha incrementado en las últimas décadas debido a los

avances médicos y tecnológicos y a nuestra disposición para tratar enfermedades.

Los embarazos múltiples y de alto orden fetal implican un costo personal, de pareja, médico, social y económico muy alto, por lo que es imprescindible tomar medidas para reducir su frecuencia.

En reproducción humana existen técnicas de alta y de baja complejidad para tratar la infertilidad.

Los tratamientos de reproducción humana de baja complejidad, específicamente la inducción de la ovulación, son los principales responsables del incremento en el índice de embarazo múltiple y de alto orden fetal. Por desgracia, estos tratamientos también son de baja complejidad pero con mayor dificultad para hacer efectivas las medidas preventivas del embarazo múltiple y de alto orden fetal.

Los tratamientos de reproducción humana de alta complejidad son más fácilmente susceptibles de controlar para evitar el embarazo múltiple y de alto orden fetal: reducir el número de embriones a transferir según la edad de la paciente, los factores pronóstico desfavorables y la calidad embrionaria. El hacer ajustes continuos según los resultados de cada centro, así como mantener un programa de mejora continua en criopreservación de gametos y embriones facilitará lograr el objetivo.

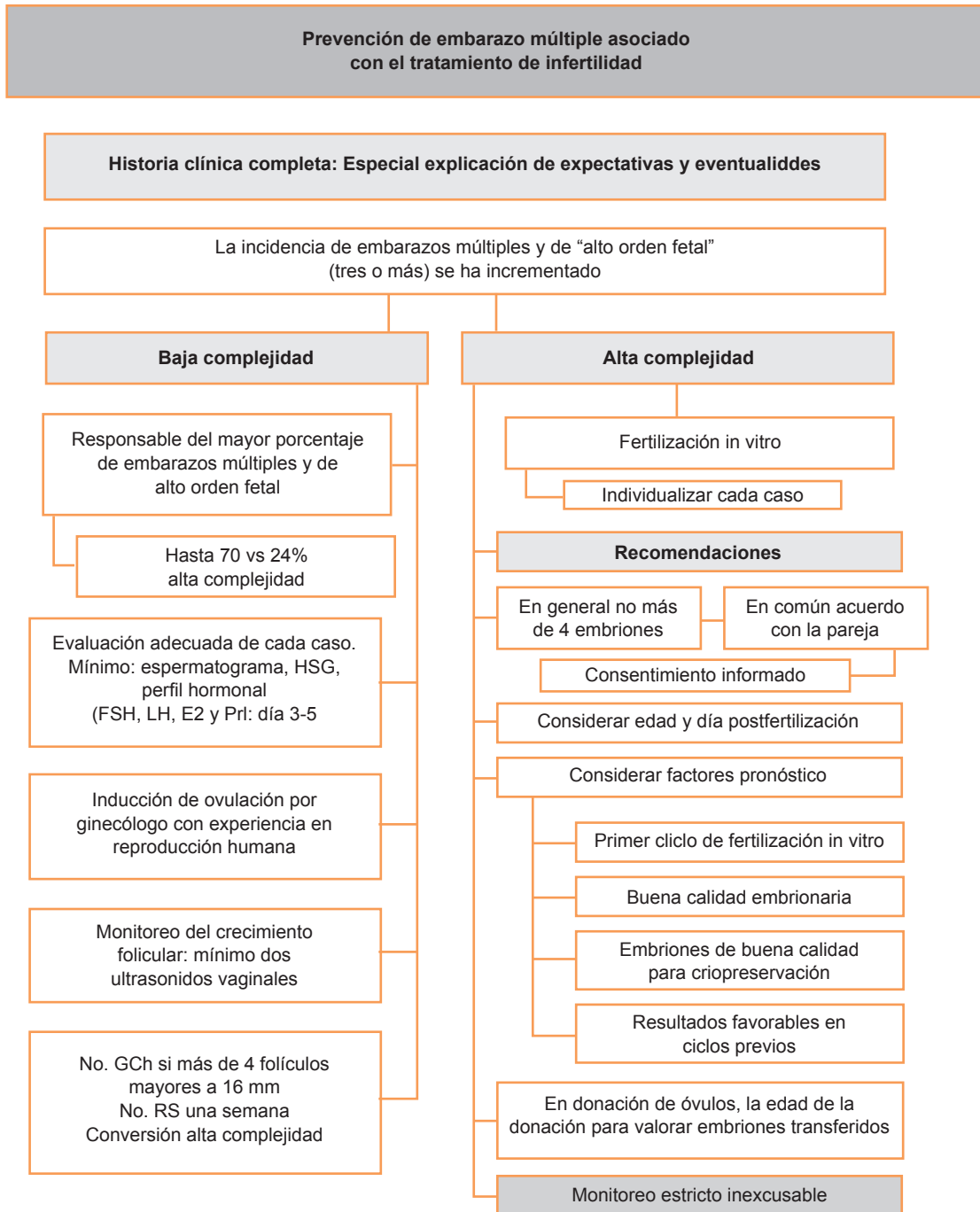
8.0 CUADROS

8.1 Cuadro 1. Índice global de multigestación en Latinoamérica.

Índice global de multigestación (gemelares y triples o más)

Año	1999	2000	2001	2002	2003	2004
%	28.5	30.2	29.8	30.4	31.4	23.6

9.0 RESUMEN ESQUEMÁTICO



10.0 BIBLIOGRAFÍA

1. Norwitz ER. Multiple Pregnancy: Trends Past, Present, And Future. *Infertil Reprod Med Clin North Am* 1998;9:351-369.
2. Kiely JL, Kleinman JC, Kiely M. Triplets and higher-order multiple births. Time trends and infant mortality. *Am J Dis Child* 1992;146: 862-868.
3. White C, Wyshak G. Inheritance in human dizygotic twinning. *N Engl J Med* 1964;271:1003-1005.
4. Derom C, Vlietinck R, Derom R, Van Den Berghe H, Thiery M. Increased monozygotic twinning rate after ovulation induction. *Lancet* 1987;2:170.
5. American College Of Obstetricians And Gynecologists. Special Problems Of Multiple Gestation. ACOG Educational Bulletin 253. Washington: ACOG, November, 1998.
6. Seoud MA, Toner JP, Kruithoff C, Muasher SJ. Outcome of twin, triplet, and quadruplet in vitro fertilization pregnancies: The Norfolk Experience. *Fertil Steril* 1992;57:825-834.
7. Albrecht JL, Tomich PG. The maternal and neonatal outcome of triplet gestations. *Am J Obstet Gynecol* 1996;174:1551-1556.
8. Kauppila A, Jouppila P, Koivisto M, et al. Twin pregnancy: a clinical study of 335 cases. *Acta Obstet Gynecol Scand Suppl* 1975;44:5-12.
9. Strong TH, Brar HS. Placenta previa in twin gestations. *J Reprod Med* 1989;34:415-416.
10. Benirschke K. The biology of the twinning process: how placenta influences outcome. *Semin Perinatol* 1995;19:342-350.
11. Albrecht JL, Tomich PG. The maternal and neonatal outcome of triplet gestations. *Am J Obstet Gynecol* 1996;174:1551-1556.
12. Tallo CP, Vohr B, Oh W, Rubin LP, et al. Maternal and neonatal morbidity associated with in vitro fertilization. *J Pediatr* 1995;127:794-800.
13. Moise J, Laor A, Armon Y, Gur I, Gale R. The outcome of twin pregnancies after IVF. *Hum Reprod* 1998;13:1702-1705.
14. D'Alton ME, Mercer BM. Antepartum management of twin gestation: ultrasound. *Clin Obstet Gynecol* 1990;33:42-51.
15. Merenkov KE. Psychiatric considerations after the birth of multiples. In: Keith LG, Papiernik E, Keith DM, Luke B, eds. *Multiple Pregnancy*. New York: Parthenon Publishing Group, 1995;573-581.
16. Gibbons W. Continuous quality improvement and assisted reproductive technology multiple gestations: some progress, some answers, more questions. *Fertility and Sterility* 2007;88(2).
17. The Practice Committee Of The Asrm. Multiple Pregnancy Associated With Infertility Therapy. *Fertility and Sterility* 2006; 86, Suppl 4.
18. The Practice Committee Of The Asrm. Guidelines On Number Of Embryos Transferred. *Fertility and Sterility* 2006;86, Suppl 4.
19. Gleicher N. Reducing the risk of high-order multiple pregnancy after ovarian stimulation with gonadotropins. *New England Med* 2000;343(1).
20. Reynolds MA. Trends in embryo transfer practices and multiple gestation for ivf procedures in the USA, 1996-2002. *Human Reproduction* 2006;21(3):694-700.
21. Aafke PA, Van Montfoort. In: Unselected patients, elective single embryo transfer prevents all multiples, but results in significantly lower pregnancy rates compared with double embryo transfer: a randomized controlled trial. *Human Reproduction* 2006;21(2):338-343.
22. The Eshre Capri Workshop Group. Multiple Gestation Pregnancy. *Human Reproduction* 2000;15(7):1856-1864.
23. Eshre Campus Course Report. Prevention of twin pregnancies after IVF/ICSI by single embryo transfer. *Human Reproduction* 2001;16(4):790-800.



X. Evaluación, diagnóstico y tratamiento del varón infértil

1.0 CONCEPTO

Deberemos entender por evaluación, diagnóstico y tratamiento del varón infértil, en el contexto del presente trabajo, como el grupo de recomendaciones que permiten desarrollar una valoración del factor masculino como casuante de infertilidad, partiendo desde sus indicaciones, propósitos y formas básicas hasta llegar a estudios complementarios y tratamiento.

2.0 SINOPSIS

2.1 Objetivos

Proporcionar una guía lógica sobre la evaluación, diagnóstico y tratamiento del varón infértil.

2.2 Resultados

Con la aplicación oportuna y efectiva de los lineamientos propuestos, se logrará una disminución en el tiempo de evaluación, diagnóstico y tratamiento del varón con problemas de fertilidad.

2.3 Evidencia

En las bases de datos de Medline y Cochrane se buscaron todos los artículos publicados hasta el mes de febrero de 2010 relacionados con la evaluación, diagnóstico y tratamiento del varón infértil.

2.4 Criterios de evidencia

La evidencia obtenida fue revisada y evaluada por comités *ad hoc* de sociedades de medicina reproductiva como AMMR, ASRM, ESHRE y ALMER, quienes a su vez emiten recomendaciones generales y específicas al respecto.

2.5 Beneficios, daños y costos

La aplicación de las recomendaciones en esta guía debe generar como resultado la disminución en el tiempo de evaluación, diagnóstico y tratamiento del varón infértil, contribuyendo esto a la mejor atención de la pareja infértil y a la disminución del riesgo de complicaciones o iatrogenias.

3.0 RECOMENDACIONES CONCRETAS

Las indicaciones para iniciar la evaluación del varón son:

- * No haber logrado el embarazo después de un año de relaciones sexuales normales y sin protección anti-conceptiva.
- * Antes de un año si existiera algún factor de riesgo en el varón.
- * Si la pareja cuestiona el potencial fértil del varón.
- * Si el varón mismo, aun sin pareja, se cuestiona el potencial reproductivo que tiene.
- * Si persiste la infertilidad cuando se diagnosticó como causa de un factor femenino y éste o éstos ya se corrigieron adecuadamente.

La evaluación inicial del varón infértil debe incluir: una historia clínica completa y dos espermátobioscopias directas con al menos un mes de diferencia entre la toma de una y otra.

En caso de alguna anomalía en esta evaluación inicial el paciente debe ser tratado por un andrólogo que haga una evaluación completa del varón infértil.

El diagnóstico de azoospermia requiere, cuando menos, dos espermátobioscopias directas, con cuando menos un mes de diferencia en la toma de muestra entre una y otra, con ausencia de espermatozoides.

La evaluación inicial del varón con azoospermia debe incluir, además, una determinación sérica de FSH y de testosterona.

4.0 INTRODUCCIÓN

En una pareja joven, sana, la probabilidad de reproducirse en un ciclo ovulatorio es de 16 a 18% y en un año es de aproximadamente 90%. De 62 millones de mujeres en edad reproductiva en el año 2002 en los Estados Unidos, alrededor de 1.2 millones o 2% acudieron a una clínica por algún problema para embarazarse y 10% tuvieron una cita en las clínicas de reproducción en el pasado. Además, en 7% de las parejas en edad reproductiva (2.1 millones de parejas) que no se cuidaron con ningún método no lograron el embarazo.

5.0 CONSIDERACIONES GENERALES Y PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En parejas con infertilidad, el factor masculino contribuye de manera aislada hasta en 30% de los casos y en combinación con otro factor femenino hasta en 20%; de tal manera que las alteraciones en la capacidad reproductiva del varón pueden estar involucradas incluso en 50% de los casos.¹ Una de las primeras y más sencillas formas de evaluar la capacidad reproductiva del varón es la práctica de una espermotobioscopia directa, conocida también como espermograma, espermiograma o espermatoograma.² El factor masculino juega un papel muy importante en la infertilidad de la pareja; a pesar de esto, por mucho tiempo se ha obviado su estudio de manera adecuada, limitándose sólo a la evaluación superficial de la espermotobioscopia directa.

El propósito de una evaluación adecuada del varón infértil es identificar en cada caso:

- Condiciones patológicas potencialmente tratables.
- Condiciones patológicas irreversibles, pero que puedan manejarse mediante técnicas de reproducción asistida de alta complejidad.
- Condiciones irreversibles que, sin ser susceptibles de tratamiento con técnicas de reproducción asistida de alta complejidad, sí lo sean mediante la donación espermática. En estas situaciones también es de suma importancia la explicación detallada al paciente y, en su caso a su pareja, para evitar tratamientos innecesarios.
- Condiciones patológicas que puedan poner en riesgo la salud o la vida del paciente.
- Anormalidades genéticas que puedan afectar la descendencia en caso de recurrir a técnicas de reproduc-

ción asistida. En estos casos deberá tener el paciente y, en su caso con su pareja, una consejería genética adecuada sobre su condición.

Si bien se sugiere que una evaluación de la pareja con problemas de infertilidad sea realizada al término de un año de relaciones sexuales normales y sin protección anti-conceptiva, esta evaluación se puede anticipar si existiera algún factor de riesgo en el varón como traumatismos testiculares, cirugía inguinal, criptorquidia, exposición a agentes tóxicos o calor;³ también estará indicado iniciar el estudio si la pareja cuestiona el potencial fértil del varón o si el varón mismo, aún sin pareja, se cuestiona el potencial reproductivo que tiene. Finalmente, si persiste la infertilidad cuando fue diagnosticada como causa de un factor femenino y éste, o estos, ya fueron corregidos en forma adecuada.

6.0 COMPONENTES DE LA EVALUACIÓN DEL VARÓN ESTÉRIL

6.1 Evaluación básica inicial

La evaluación inicial del varón debe incluir, como mínimo, una historia clínica completa y dos espermotobioscopias directas practicadas con un mes de diferencia entre una y otra.

6.1.1 Interrogatorio clínico

El interrogatorio clínico debe ser lo más completo y detallado posible, de tal manera que permita identificar factores de riesgo que pudieran influir en la infertilidad masculina. Algunos de los aspectos más importantes, pero no los únicos, son la frecuencia coital, duración de la infertilidad, así como fertilidad pasada y episodios de infecciones de transmisión sexual. Enfermedades de la infancia y su evolución. Enfermedades sistémicas, su evolución y tratamiento. Cirugías, enfermedades de transmisión sexual, sus tratamientos, evolución y complicaciones. Exposición a gonadotóxicos o calor. Exposición a fármacos con potencial efecto sobre las gónadas: Antidepresivos tricíclicos, antihipertensivos, terapia antirreumática (sulfazalasina), enfermedad ácido péptica (cimetidina), nitrofurantoína; cirugía pélvica; enfermedades crónicas degenerativas (diabetes mellitus, esclerosis múltiple); enfermedades respiratorias crónicas.

6.1.2 Examen físico

Un examen físico general es parte fundamental del estudio del varón infértil, incluyendo el habitus exterior para

la valoración de los caracteres sexuales secundarios. El examen físico deberá realizarse en posición de bipedestación para lograr la correcta valoración del pene tanto en tamaño, situación del meato urinario externo; así como hipo y epispadias. Los testículos deberán ser valorados con el orquidómetro de Pader, considerándose valores normales de 4.5 cm de longitud y 2.5 cm de anchura y con un volumen de 15 mL. Es importante también la palpación y consistencia de los conductos deferentes y el epidídimo; también la visualización y palpación de dilataciones venosas en el plexo pampiniforme (varicocele) al reposo y durante la maniobra de Valsalva.

6.1.3 Espermatobioscopia directa

La piedra angular en la evaluación del varón infértil sigue siendo la práctica de la espermatobioscopia directa. Por esto, la Organización Mundial de la Salud (OMS) desde 1999 publica un manual con los mínimos requerimientos de metodología para lograr la estandarización mundial en la valoración de este estudio.

Recolección de semen

El periodo de abstinencia deberá ser no menor de tres días y no mayor de siete días.

Se puede colectar la muestra por masturbación o por medio de relaciones sexuales utilizando un preservativo libre de sustancias lubricantes o espermicidas.

La muestra puede obtenerse en el hogar o en el laboratorio.

La muestra debe estar en el laboratorio a más tardar una hora después de haberse obtenido, manteniéndola lo más posible a la temperatura corporal.

El contenedor ideal es un frasco de plástico de polipropileno de 60 a 100 mL, de boca ancha y con tapa enroscable.

Los criterios de evaluación de la espermatobioscopia se encuentran descritos en los Cuadros 1-a y 1b.

6.2 Evaluación completa

6.2.1 Evaluación endocrinológica del varón infértil

Desde el punto de vista clínico, las hormonas más importantes relacionadas con la infertilidad masculina son la hormona foliculo estimulante (FSH), hormona luteinizante (LH), Testosterona (T) y prolactina (PRL). (Cuadro 2).

Todos los pacientes con azoospermia debida a hipogonadismo primario deben tener una evaluación genética

completa. Los pacientes con hipogonadismo hipogonadotrópico adquirido deberán ser investigados en busca de tumores hipofisarios, funcionales o no, con determinaciones hormonales de prolactina y evaluación imagenológica de esta glándula.

Para distinguir entre causas obstructivas y no obstructivas de azoospermia, la biopsia testicular con fines diagnósticos está indicada en pacientes con tamaño testicular normal, al menos un vaso deferente palpable y niveles normales de FSH. La vasografía o deferentografía no debe practicarse al momento de la biopsia testicular a menos que se planee realizar, al mismo tiempo, una microcirugía reconstructiva.

En los casos de azoospermia obstructiva por vasectomía, si ésta tuvo lugar menos de 15 años antes y los factores femeninos están normales, se deberá preferir la reanastomosis microquirúrgica para obtener espermatozoides para técnicas de reproducción asistida en lugar de la biopsia testicular o la aspiración percutánea de espermatozoides del epidídimo (PESA). Esta cirugía deberá realizarla un andrólogo con experiencia en estos procedimientos.

La biopsia testicular o la aspiración percutánea de espermatozoides del epidídimo se preferirán si la edad de la mujer es mayor de 35 años, hay otras causas de infertilidad atribuibles a factores femeninos, si las posibilidades de obtener espermatozoides son mayores con estas técnicas que con la reanastomosis microquirúrgica o si es preferida alguna de estas técnicas por la pareja después de haber sido correctamente informados sobre ventajas, desventajas y posibilidades de éxito con cada una de ellas.

6.2.2 Estudios de imagenología

6.2.2.1 Ultrasonografía transrectal

La ultrasonografía transrectal está indicada cuando se presenta oligozoospermia o volúmenes bajos de eyaculado. Básicamente, se buscan vesículas seminales, estructuras de 1.5 cm de diámetro anteroposterior. Cuando se encuentran dilataciones de estas estructuras o de los conductos, así como dilataciones quísticas en la línea media de la próstata, es sugerente de patología obstructiva parcial o total.

6.2.2.2 Ultrasonografía escrotal

Aunque la mayor parte de la patología testicular es detectada por la palpación bimanual, la ecografía escrotal puede evidenciar, mediante tecnología Doppler, varicoceles no

palpables; además, de clarificar dudas sobre una exploración física no concluyente como ocurre en pacientes con testículos en el canal inguinal.

En caso de confirmarse un varicocele, éste deberá ser tratado sólo si reúne las siguientes condiciones:

- Es palpable.
- La pareja tiene infertilidad no atribuible a factores femeninos (o si los tiene, estos han sido corregidos ya en forma adecuada y completa).
- El varón tiene alteraciones en los parámetros de la espermatobioscopia en al menos dos ocasiones diferentes.
- La persistencia o recurrencia de un varicocele puede ser tratada ya sea por la ligadura quirúrgica o mediante la embolización percutánea de las venas lesionadas.
- Después de una varicocelectomía o embolización percutánea, se deberá realizar una espermatobioscopia a intervalos de tres meses por al menos un año o hasta que el embarazo ocurra.

Addenda

El varón adulto que no está promoviendo su fertilidad, pero que tiene varicocele palpable y cuando menos dos espermatobioscopias anormales, deber considerar la varicocelectomía.

Si el varón tiene varicocele palpable, pero espermatobioscopias normales, deberá sólo llevar un seguimiento con espermatobioscopias anuales.

Adolescentes con varicocele y evidencia objetiva de disminución en el volumen del testículo ipsilateral, deben ser aconsejados para someterse a varicocelectomía. Si el tamaño testicular es normal, deberán sólo ser sometidos a seguimiento anual de mediciones testiculares y, en su momento, de espermatobioscopias. Quirúrgico del varicocele, varicocelectomía, debe ser realizada por un andrólogo con experiencia en esta técnica microquirúrgica.

6.2.2.3 Deferentografía

En la actualidad es un estudio que no se realiza debido a que no brinda mayores ventajas que los estudios previamente descritos.

6.2.3 Otras pruebas especializadas

6.2.3.1 Cuantificación de leucocitos en semen

Debe realizarse con técnicas de inmunohistoquímica o tinciones especiales para leucocitos, ya que comúnmente al microscopio las células germinales inmaduras y los leucocitos son parecidas (células redondas) y muchos laboratorios erróneamente las reportan como células inflamatorias. Cuando el número de leucocitos es mayor a 1×10^6 leucocitos por mililitro se deberá orientar el diagnóstico hacia una infección del tracto genital inferior o a un estado de inflamación crónico.

6.2.3.2 Prueba de anticuerpos

Cuando existe disrupción de la barrera hemato-testicular hay exposición de los espermatozoides al aparato inmune del huésped. En pacientes con obstrucción ductal, episodios de infecciones genitales, trauma testicular y cualquier cirugía de recanalización esta prueba deberá solicitarse ya que los anticuerpos antiespermatozoide impiden la correcta movilización y penetración de los espermatozoides. Se preferirá la búsqueda de anticuerpos unidos a la superficie del espermatozoide, más que anticuerpos en sangre.

6.2.3.3 Prueba de vitalidad espermática

Se utilizan colorantes, tales como la eosina, que determinan la permeabilidad de la membrana citoplasmática del espermatozoide. El espermatozoide íntegro en estructura y función es impermeable a este tipo de colorantes, mientras que los espermatozoides desvitalizados son permeables (se tiñen de color). También se puede realizar una prueba de choque hiposmótico con lo que se evalúa la integridad de la membrana celular. Si ésta se encuentra conservada el espermatozoide absorbe líquido del medio extracelular, hinchándose, y enrollando la cola.

6.2.3.4 Pruebas de penetración espermática

Estas pruebas están basadas en la capacidad de fertilización del espermatozoide. Evalúan la capacidad de presentar la reacción acrosómica, fusión con la membrana celular y su incorporación dentro del citoplasma. Hay muchas variantes creadas para estas pruebas, pero las más comunes utilizan óvulos de hámsteres.

6.2.3.5 Análisis computado de espermatozoides

Es la utilización de medios computados para determinar la capacidad fecundante de los espermatozoides. Valoran primordialmente la movilidad y parámetros de progresión de una muestra.

6.2.3.6 Otras pruebas más especializadas

Muchas de ellas se encuentran aún en investigación. Dentro de estas pruebas se encuentran análisis de la reacción acrosómica por medio de tinciones especiales, o por la inducción de ésta por medio de la agregación de ionóforo de calcio y progesterona. Existen también pruebas de unión (fijación) a la membrana celular que evalúan la capacidad de un espermatozoide maduro para lograr el paso inicial de la fecundación, una de estas pruebas utiliza ácido hialurónico. La detección de otras sustancias puede deteriorar la capacidad fecundante de los espermatozoides. Las más estudiadas han sido creatinincinasa y los radicales libres de oxígeno.

6.2.3.7 Evaluación genética

Las alteraciones genéticas pueden modificar la producción de espermatozoides o los conductos de transporte. Las causas genéticas más frecuentes en el varón infértil son las mutaciones asociadas a la fibrosis quística con ausencia de conductos deferentes, alteraciones cromosómicas que resultan en deterioro de la espermatogénesis y las microdeleciones del cromosoma Y asociadas con alteración en la espermatogénesis de manera aislada.

Los varones con azoospermia no obstructiva u oligospermia severa, deben ser informados del potencial de anormalidades genéticas asociadas a su condición. En estos casos, antes de programar un tratamiento con técnicas de reproducción asistida como la inyección intracitoplásmica de espermatozoide (ICSI), deberán contar con un cariotipo, análisis del cromosoma Y, así como consejo genético.

6.2.3.8 Mutaciones del gen de la fibrosis quística

Existe una fuerte asociación entre la ausencia bilateral de los conductos deferentes (en inglés, CBAVD) y la mutación del gen regulador de conductancia transmembrana de la fibrosis quística (en inglés, CFTR) localizado en el cromosoma 7. De hecho, casi todos los varones con fibrosis quística clínica presentan CBAVD y aproximadamente 60-70% de los varones con CBAVD (sin fibrosis quística clínica) tienen alteraciones en el gen regulador de conductancia transmembrana de la fibrosis quística.

En caso que se planee utilizar una muestra espermática de un varón con CBAVD, se debe practicar una prueba genética para mutaciones de CFTR en la pareja (mujer). Si la mujer resulta positiva para una mutación en esta prueba, el varón deberá practicarse la prueba también. Si la mujer resulta negativa para mutación en esta prueba, la aplicación de esta prueba en el varón es opcional.

6.2.3.9 Anormalidades cromosómicas

La frecuencia de anormalidades cromosómicas es inversamente proporcional a la concentración espermática; es decir, mientras que las anormalidades cromosómicas se pueden encontrar hasta en 1% en la población general, 5% en varones oligospermicos y aumenta hasta 10-15% en varones azoospermicos. Dos tercios de las alteraciones cromosómicas en varones infértiles corresponden al síndrome de Klinefelter (47 XXY). Sin embargo, alteraciones estructurales, translocaciones e inversiones de los autosomas están presentes con mayor frecuencia en varones infértiles.

6.2.3.10 Microdeleciones del cromosoma Y

Este tipo de alteraciones cromosómicas son tan pequeñas que son indetectables por medio del cariotipo convencional, pero pueden detectarse mediante reacción en cadena de polimerasa (PCR). Coexisten en 10-15% de los varones oligospermicos severos y azoospermicos. La mayoría de estas deleciones (pérdidas) ocurren en una región del brazo largo del cromosoma Y designada como AZF (en inglés, *azoospermic factor*). La localización específica de la alteración parece predecir el pobre pronóstico de recuperación espermática; se pueden encontrar espermatozoides en alteración en el AZFa (proximal) y AZFc (distal), mientras que en el AZFb (central) el pronóstico de recuperación espermática es muy pobre.

7.0 CONCLUSIÓN

Con los avances científicos y las técnicas de reproducción asistida de alta complejidad, como la ICSI, PESA, biopsia testicular, etc., se ha menospreciado la evaluación del factor masculino alterado al grado que, en muchas ocasiones, ni siquiera una espermatobioscopia se le solicita a la pareja infértil.

La adecuada evaluación del varón infértil nos permitirá diagnósticos y tratamientos correctos, en tiempo y forma, para lograr el objetivo final.

Esta evaluación, metódica y científica, también permite identificar situaciones o patologías que puedan afectar la salud del varón a corto, mediano y largo plazos.

El correcto diagnóstico del varón infértil permitirá no sólo ofrecer el mejor tratamiento médico de la reproducción asistida de baja o alta complejidad, sino también, en

su caso, ofrecer el apoyo necesario para alternativas de familia como entrar a un programa de donación de gametos o, incluso, ser una pareja sin hijos.

8.0 CUADROS

Cuadro 8.1 Evaluación de parámetros físicos

<i>Parámetro</i>	<i>Normal</i>	<i>Alterado</i>
Color	Blanco-grisáceo	Cualquier color diferente al normal
Olor	Sui géneris	Ausencia-fetidez
Coagulación	Presente	Ausente
Licuefacción	Ocurre entre 10-20 min	>20 min
Viscosidad	20 mm	>20 mm
Volumen	1.5-5.5 mL	<1.5 o >5.5 mL
pH	7.2 a 7.8	<7.2 o >7.8

Cuadro 8.2 Evaluación de parámetros microscópicos

<i>Parámetro</i>	<i>Normal</i>
Concentración	>20 millones/mL
Cuenta	>30 millones/eyaculado
Movilidad	>50%
Progresión anterógrada	>2 (escala de 0 a 4)
Morfología normal	>50%*
	>30%**
	>14%***

* OMS 1987

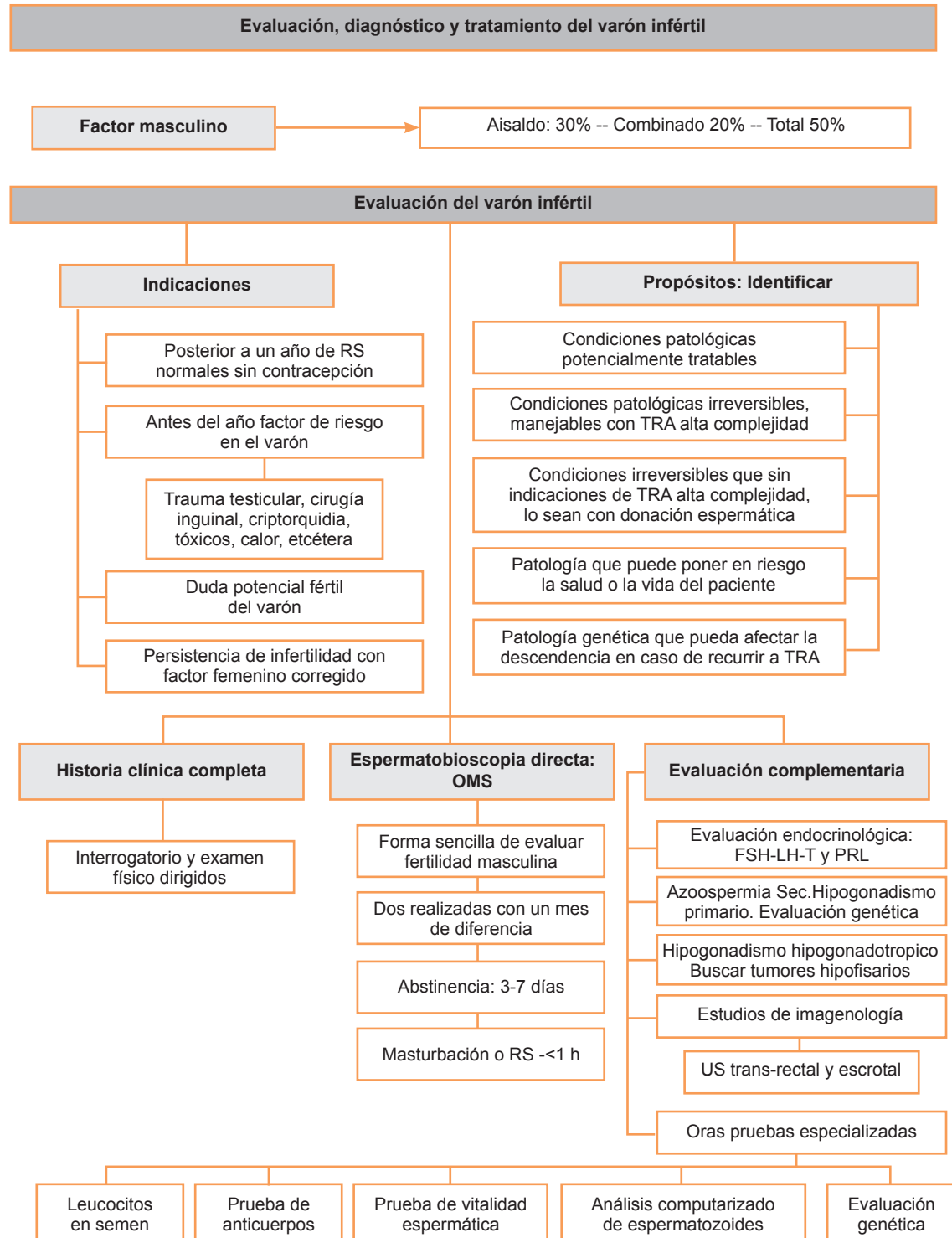
** OMS 1992

*** Criterios estrictos de Kruger (Tygerberg) OMS 1999.

Cuadro 8.3 Evaluación endocrinológica del varón infértil

<i>Condición</i>	<i>FSH</i>	<i>LH</i>	<i>T</i>	<i>PRL</i>
Espermatogénesis normal	Normal	Normal	Normal	Normal
Hipogonadismo hipogonadotrópico	Baja	Baja	Baja	Normal
Espermatogénesis anormal	Alta/ normal	Normal	Normal	Normal
Falla testicular/hipogonadismo hipergonadotrópico	Alta	Alta	Normal /baja	Normal
Tumor secretor de prolactina	Normal/baja	Normal /baja	Baja	Baja

9.0 RESUMEN ESQUEMÁTICO



10.0 BIBLIOGRAFÍA

1. Honig SC, Lipshultz LI, Jarow J. Significant medical pathology uncovered by a comprehensive male infertility evaluation. *Fertil Steril* 1994;62:1028-1034.
2. Sharlip ID, et al. Best practice policies for male infertility. *Fertil Steril* 2002;77:873.
3. Koletis, P. Evaluation of the subfertile male. *Am Fam physician* 2003;67(10):2165-2172.
4. American Urological Association (AUA) and American Society of Reproductive Medicine (ASRM). Report on evaluation of the infertile male. *Fertil Steril* 2006;86 (Supp 4):S202-S209.
5. American Urological Association (AUA) and American Society of Reproductive Medicine (ASRM). Report on evaluation of the azoospermic male. *Fertil Steril* 2006;86(Supp 4):S210-S215.
6. Oehninger S, Kruger T. *Male Infertility, diagnosis and treatment*. 1a Ed. United Kingdom, Informa Healthcare 2007;239.
7. Report on varicocele and infertility. The male infertility best practice committee of the american Urological association, and the Practice Committee of the american society for Reproductive Medicine. *Fertil Steril* 2004;82(1):S142-S145.



XI. Inseminación artificial homóloga

1.0 CONCEPTO

El tratamiento de parejas infértiles que por causas bien definidas requieran inseminación homóloga (con semen del esposo previamente capacitado para inseminación intrauterina) se refiere al conjunto de normas, conductas, recomendaciones, exámenes diagnósticos y pasos a seguir para establecer el diagnóstico, prevenir complicaciones y aumentar la efectividad del procedimiento; este tratamiento deberá ser integral y organizado, y está dirigido a médicos especialistas en Ginecología y Obstetricia, biólogos de la reproducción y a todo aquel que maneje parejas con infertilidad.

2.0 SINOPSIS

2.1 Objetivos

Dar a conocer las indicaciones, contraindicaciones, resultados y limitaciones del procedimiento de inseminación intrauterina.

2.2 Resultados

Con la aplicación oportuna y efectiva de los lineamientos propuestos se lograrán mejores resultados en la aplicación de este procedimiento, así como la reducción del tiempo y costos de tratamiento (al limitar y no exceder innecesariamente el número de intentos con buen pronóstico) de la pareja infértil hasta lograr un embarazo.

2.3 Evidencia

Se investigó en las bases de datos de Medline y Cochrane en busca de los artículos publicados hasta mayo del 2010, acerca de los temas relacionados con la prevención de la infertilidad.

2.4 Criterios de evidencia

La evidencia obtenida fue revisada y evaluada por comités *ad hoc* de sociedades de medicina reproductiva como AMMR, ASRM, ESHRE y ALMER, quienes a su vez emiten recomendaciones generales y específicas al respecto.

2.5 Beneficios, daños y costos

La aplicación de las recomendaciones en esta guía debe generar como resultado la disminución en el tiempo de tratamiento de la pareja infértil que requiera de inseminación intrauterina (al limitar el número de intentos a 5 como máximo), así como el costo total económico desde el inicio del tratamiento hasta que se logra la concepción con un hijo vivo.

3.0 RECOMENDACIONES CONCRETAS

- 3.1 La inseminación intrauterina es el tratamiento de elección para la esterilidad por factor cervical alterado, factor masculino alterado en forma leve o moderada y para la esterilidad de causa inexplicable.
- 3.2 La inducción de la ovulación combinada con la inseminación intrauterina ofrece mejores resultados en cuanto a índices de embarazo en comparación con inseminación intrauterina sin inducción de la ovulación.
- 3.3 El éxito de la inseminación intrauterina dependerá básicamente de la edad de la mujer y de las características espermáticas.
- 3.4 Una complicación frecuente de la inseminación intrauterina es el embarazo múltiple.
- 3.5 Se recomienda practicar inseminación intrauterina máximo en cinco ocasiones en mujeres que están ovulando. Si después de esto no se ha logrado el embarazo, deberá revisarse el caso y buscar otras alternativas.

4.0 INTRODUCCIÓN

Durante el coito, sólo una fracción de los espermatozoides llega al útero y una fracción menor alcanza el sitio en las trompas donde ocurrirá la fertilización. En algunos casos, particularmente en el factor masculino afectado en forma leve o moderada, estas fracciones son mucho menores, disminuyendo la posibilidad de embarazo.

Las técnicas de reproducción asistida, como la inseminación intrauterina, tienen como finalidad fundamental la intervención médica ante la esterilidad humana para facilitar la procreación. Sólo pueden llevarse a cabo cuando haya posibilidades razonables de éxito y no supongan riesgo grave para la salud de la mujer o de la posible descendencia.

La inseminación intrauterina o inseminación artificial (IA) es un procedimiento en el cual los espermatozoides del eyaculado son capacitados, seleccionados y concentrados para luego ser inyectados dentro del útero de la paciente en el momento de la ovulación.

5.0 CONSIDERACIONES GENERALES Y PLANEAMIENTO DEL PROBLEMA

El objetivo de los tratamientos de infertilidad es el nacimiento de un niño sano.

En las causas de la infertilidad participan el factor masculino y el femenino. Una de las causas más frecuentes de factor femenino alterado es la anovulación. Una de las causas más frecuentes de factor masculino alterado es la oligo, asteno o teratospermia leve o moderada.

Una alternativa para mejorar las posibilidades de embarazo cuando se ven involucrados en la etiología de la infertilidad tanto la anovulación o factor cervical como el factor masculino es la inducción de la ovulación con inseminación intrauterina.

La inseminación intrauterina debe realizarse sólo en mujeres mayores de 18 años con un buen estado de salud física y emocional. Cuando la mujer esté casada, se requiere el consentimiento del esposo (salvo divorcio o nulidad matrimonial) por sentencia firme o por mutuo acuerdo que conste fehacientemente y por escrito.

La inseminación intrauterina sólo deben realizarla médicos especialistas específicamente adiestrados para ello y con experiencia acumulada. No hacerlo de esta manera puede implicar no lograr los resultados deseados y, por tanto, prolongar innecesariamente la repetición de

estos procedimientos, u originar “embarazo múltiple” y de alto orden fetal.

Los deseos de las parejas con infertilidad y los de los médicos deberán equilibrarse con el riesgo de complicaciones y sus consecuencias.

6.0 CONSIDERACIONES ESPECÍFICAS PARA LA INSEMINACIÓN INTRAUTERINA

6.1 Indicaciones

Factor masculino alterado en grado leve o medrado:

Oligospermia: disminución del número de espermatozoides coexistentes en el eyaculado (5-19.9 millones de espermatozoides por mililitro).

Astenospermia: disminución de la movilidad de los espermatozoides presentes en el eyaculado (10-39% de formas móviles, según criterios de la OMS).

Teratospermia: anomalías estructurales de los espermatozoides presentes en el eyaculado (10-39% de formas normales, según criterios de la OMS o 4-14% de formas normales según criterios de Kruger).

Dificultad para la penetración de los espermatozoides en la cavidad uterina o el óvulo.

Eyaculación retrógrada: (diabetes mellitus, radiculopatía o cualquier o debido a cualquier otro tipo de neuropatía adquirida).

Factor cervical alterado:

Alteración en el moco cervical

Estenosis cervical

Anticuerpos antiespermatozoides

Alteraciones de la ovulación

Infertilidad de origen inexplicable

Disfunción coital: cuando existen alteraciones en la capacidad de tener o mantener relaciones sexuales adecuadas.

6.2 Contraindicaciones

Factor masculino severamente afectado.

Afección tubaria.

Mujeres mayores de 40 años de edad.

FSH basal (día 2-5 del ciclo) >15 UI/L.

Endometriosis pélvica severa.

Infección genital activa.

Existencia de alguna contraindicación absoluta de embarazo por razones médicas o psiquiátricas.

No aceptación por uno de los miembros de la pareja.

6.3 Requisitos

Consentimiento de ambas partes de la pareja.

Al menos una trompa de Falopio permeable y normal.

Ciclo ovulatorio (espontáneo o inducido con inductores de la ovulación).

6.4 Procedimiento

Existen dos modalidades para realizar una inseminación artificial: durante un ciclo natural o después de una estimulación ovárica. Se ha demostrado en numerosos estudios que el índice de embarazo es significativamente mayor en los ciclos con estimulación ovárica que en los de ciclo natural, por lo que se sugiere practicarla en ciclos estimulados. Sin embargo, la estimulación ovárica debe ser practicada por un especialista con experiencia, ya que estimulación ovárica también puede conllevar riesgos para la salud de la mujer.

La estimulación de la ovulación consiste en un tratamiento hormonal que se efectúe con la administración de una serie de medicamentos y que está dirigido a asegurar la ovulación y a conseguir un mayor número de óvulos potencialmente fecundables. Para su control se realizan ecografías (ultrasonidos) periódicas, acompañadas en ocasiones de análisis de sangre. Estas pruebas tienen el fin de comprobar el aumento de los folículos y las concentraciones de hormonas para poder decidir el momento más adecuado para realizar la inseminación.

Por lo que se refiere a la muestra espermática, el varón debe acudir el día indicado para la inseminación a dejar la muestra de semen, que se procesa en el laboratorio. No debe entregarse después de una hora de tomada la muestra y, en casos especiales, se deberá mezclar ésta con medio de cultivo específicamente preparado para este efecto.

El procedimiento de capacitación espermática consiste en la recuperación y selección de los espermatozoides con mejor movilidad y morfología, los cuales se colocan en un catéter flexible que posteriormente se introducirá en el útero de la mujer.

Una vez practicada la inseminación, es recomendable la suplementación de la fase lútea con progesterona por, al menos, 15 días hasta el resultado de la determinación cuantitativa de la gonadotropina coriónica humana.

6.5 Ventajas de la inseminación intrauterina

No involucra la manipulación de los óvulos, sino sólo de los espermatozoides.

No se manipula la fertilización. Esta ocurre en el sitio donde naturalmente sucede.

El índice de embarazo está directamente relacionada con la edad de la mujer y las características espermáticas.

6.6 Riesgos

Los principales riesgos de la inseminación artificial son:

Síntomas leves debido a la introducción del catéter a través del cuello uterino:

- Dolor tipo cólico.
- Sangrado escaso.

Embarazo múltiple (más de dos fetos): es una complicación grave, que supone riesgos físicos para la madre y los fetos. En un embarazo gemelar la consecución del parto con fetos viables es de 98% aproximadamente. En el caso de una gestación con tres productos se obtienen fetos viables en 76% de los casos, aproximadamente. Este porcentaje se reduce a 10% en el caso de gestación de cuatro fetos.

Síndrome de hiperestimulación ovárica: consiste en una respuesta anormalmente exagerada al tratamiento de estimulación hormonal. Se pueden distinguir tres grados de hiperestimulación: leve, moderada y grave, apareciendo esta última en 1% de los casos. La hiperestimulación grave se caracteriza por la acumulación de líquido en el abdomen e incluso en el tórax, así como por alteraciones de la coagulación sanguínea y de la función renal o hepática, siendo necesaria la hospitalización para su tratamiento.

Embarazo ectópico: se define como la implantación de un embrión fuera su posición normal dentro del útero. El riesgo de un embarazo ectópico es 3% mayor después de una inseminación artificial que en los embarazos espontáneos.

Riesgos de transmisión de enfermedades de padres a hijos. Ninguno de los miembros de la pareja ha reconocido padecer enfermedades transmisibles, ya que en otro caso habría que valorar, mediante estudios genéticos oportunos, si es posible evitar la transmisión del padecimiento a la descendencia o éste es compatible con la inseminación artificial. Este estudio deberá hacerse antes de iniciar el tratamiento. No obstante lo anterior, cuando se logra un embarazo por medio de la inseminación artificial, el riesgo de anomalías congénitas, enfermedades hereditarias y de complicaciones durante el embarazo y el parto es similar al de la población en general.

Riesgos psicológicos, que consisten en la aparición de trastornos psicológicos significativos como:

Síntomas de ansiedad y depresión, tanto en el hombre como en la mujer. En algunos casos pueden surgir dificultades en la relación de la pareja. Momentos de mayor riesgo para presentar estos problemas son el período de espera entre la inseminación y la confirmación del resultado, así como ante los fallos repetidos de la técnica.

Riesgos perinatales: En el caso de mujeres de edad avanzada, aumentan los riesgos perinatales y posibles alteraciones genéticas.

Otros riesgos que excepcionalmente pueden aparecer son: infección genital, hemorragias, torsión ovárica y contaminación en el laboratorio.

6.7 Consentimiento de la pareja

Se debe tener un consentimiento por escrito y firmado por la pareja en donde se haya explicado en detalle, y con lenguaje claro y sencillo, lo siguiente:

En qué consiste el procedimiento, su indicación, probabilidades de éxito, riesgos y posibles complicaciones del tratamiento.

Que el procedimiento puede ser cancelado en cualquier momento, ya sea por razones médicas o a petición de la interesada, siempre que no suponga daño alguno para la paciente.

El costo económico del tratamiento.

La disposición del médico o del personal del Centro para ampliar cualquier aspecto de la información que no haya quedado suficientemente aclarado.

6.8 Criterios de cancelación

Desarrollo folicular inadecuado (menos de 1 mm/día) o falta de crecimiento folicular.

Ovulación prematura.

Falla en la administración de la GCh.

Muestra espermática el día del procedimiento con una cuenta total mótil menor de 3 millones/mL.

6.9 Resultados

Los resultados dependen en gran medida de la edad de la mujer y de las causas concurrentes que han determinado la indicación del tratamiento.

6.10 Alternativas ante el fracaso de la técnica

Si después de haber realizado tres a cinco ciclos de inseminación artificial no se ha logrado el embarazo, se

recomienda un tiempo de espera y reflexión antes de adoptar una de las siguientes decisiones:

- Iniciar otras técnicas de reproducción asistida de alta complejidad (fertilización *in vitro* u otras).
- Plantearse la situación personal y familiar como pareja sin hijos o iniciar los trámites para informarse y, en su caso, solicitar la adopción de una niña o un niño.

7.0 CONCLUSIONES

La inseminación intrauterina es el tratamiento de elección para la esterilidad por factor cervical alterado, factor masculino alterado en forma leve o moderada y para la esterilidad de causa inexplicable.

La inducción de la ovulación combinada con la inseminación intrauterina ofrece mejores resultados en cuanto a índices de embarazo en comparación con la inseminación intrauterina sin inducción de la ovulación.

La edad de la paciente es un factor fundamental para la obtención de un embarazo: las mejores posibilidades de embarazo ocurren en mujeres menores de 30 años; los índices de embarazo disminuyen significativamente después de los 35 años.

El índice de embarazo se incrementa en forma directamente proporcional a la cantidad de folículos desarrollados, hasta cuatro folículos. Con más de cuatro folículos el índice de embarazo múltiple y de alto orden fetal se incrementan en forma significativa.

El éxito general con la inseminación intrauterina es directamente proporcional a la calidad del semen y el número de espermatozoides móviles inseminados.

La inseminación intrauterina es efectiva cuando la cuenta total motil inicial es mayor o igual a 5 millones de espermatozoides.

Se requiere más de 30% de motilidad para ser una muestra aceptable para inseminación intrauterina.

Una muestra de semen con una cuenta total mótil de 3 a 5 millones es aceptable para inseminación intrauterina.

Se recomienda practicar máximo 3 a 5 ocasiones en mujeres que están ovulando.

8.0 CUADROS

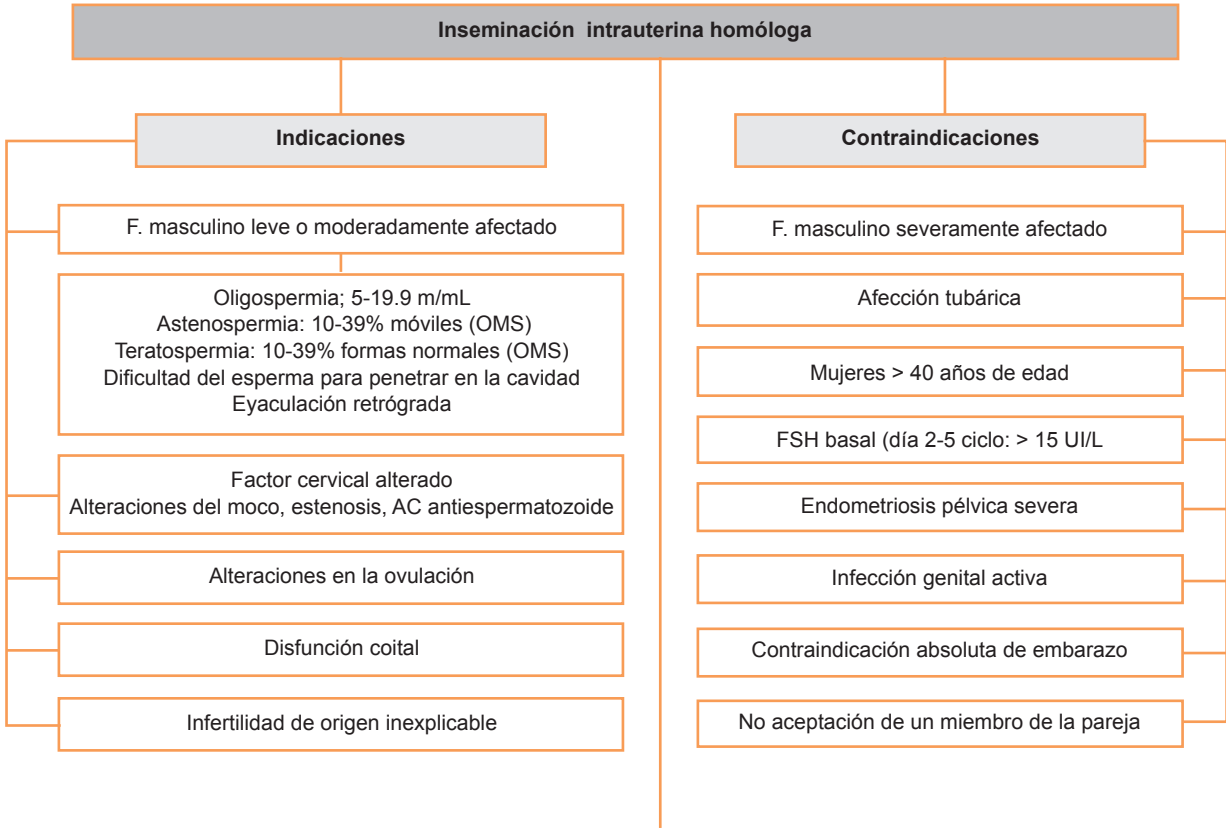
Cuadro 1. Resultados según la edad de la mujer

Edad de la mujer	Índice de embarazo / intento
< 30 años	20 %
30 – 34 años	15 %
Años	7 – 8 %
> 40 años	< 2 %

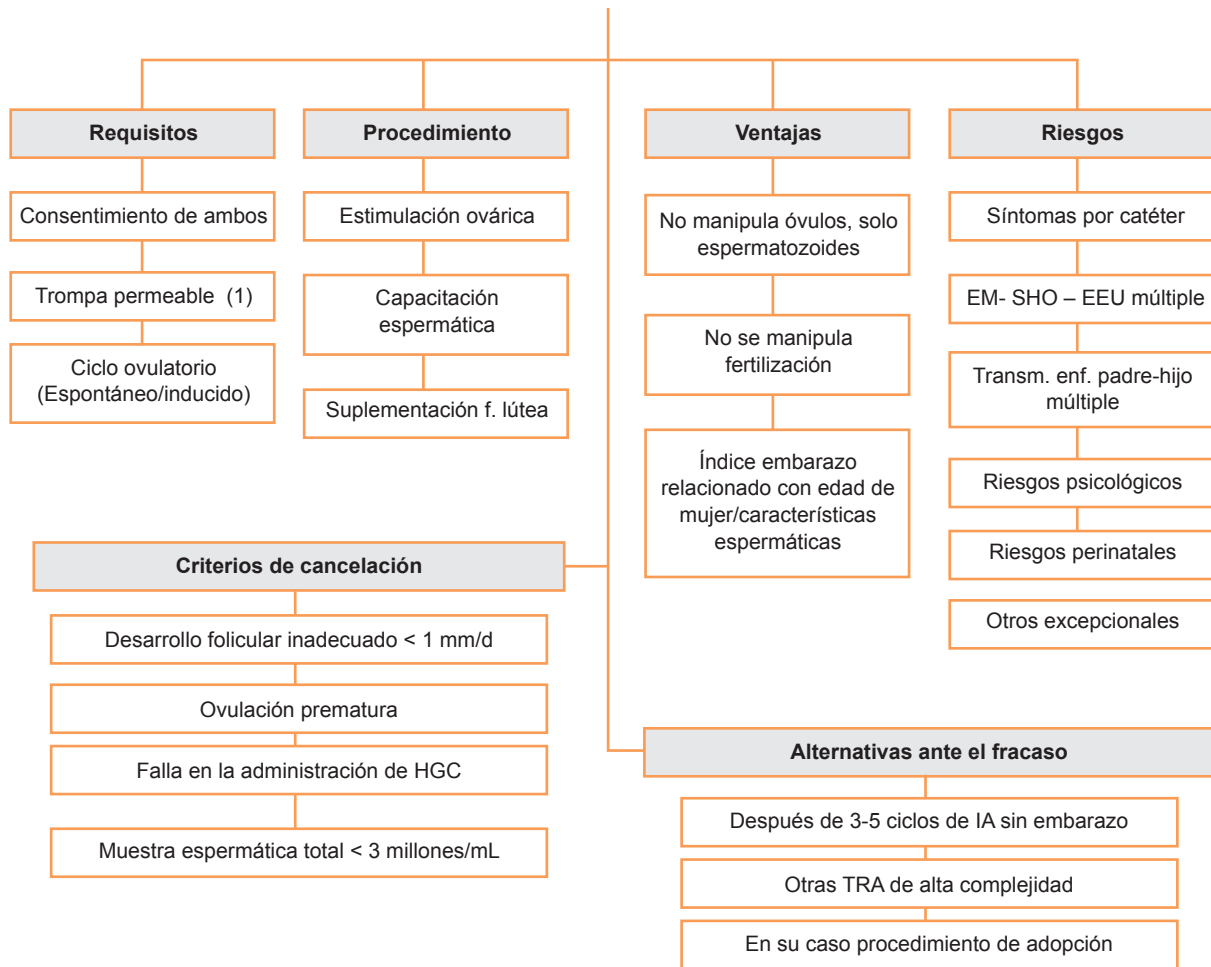
Cuadro 2. Resultados según las características de la muestra

Variable espermática	Índice de embarazo / intento
Concentración espermática: 5-10 millones/ml	8.6%
Cuenta total espermática: 10-20 millones/ml	8.2%
Motilidad espermática: 30-40%	9.7%
Cuenta total móvil: 5-10 millones	8.3%

9.0 RESUMEN ESQUEMÁTICO (CONTINÚA EN LA SIGUIENTE PÁGINA)



9.0 RESUMEN ESQUEMÁTICO (CONTINUACIÓN)



9.0 BIBLIOGRAFÍA

1. Highlights From Fertility And Sterility: Accelerated Fertility Treatment Leads to Shortened Time to Pregnancy and Charge Savings. June 17 , 2009 by: ASRM Office Public Affairs Published in ASRM Bulletin Vol 11 No 35.
2. Frederik, et al. Is there a role for ovarian stimulation and intrauterine insemination after age 40? Hum Reprod 1994;2284-2286.
3. Richard P Dickey, Steven N Taylor, Peter Y Lu, Belinda M Sartor, Phillip H Rye, Roman Pyrzak. Effect of diagnosis, age, sperm quality, and number of preovulatory follicles on the outcome of multiple cycles of clomiphene citrate-intrauterine insemination. Fertil Steril 2002;78 (5):1088-1095.
4. Dickey RP, Taylor SN, Y Lu P, Sartor BM, et al. The number of cycles of gonadotropin-intrauterine insemination should be tailored to follicular response. Fertil Steril 2003;80(S):213-214.
5. Kaplan P. Assessing the risk of multiple gestation in gonadotropin intrauterine insemination cycles. Am J Obstet Gynecol 2002;186:1244-1249.
6. Dickey RP, Pyrzak R, Lu PY, Taylor SN, Rye PH. Comparison of the sperm quality necessary for successful intrauterine insemination with World Health Organization threshold values for normal sperm. Fertil Steril 1999;71(4):684-689.
7. Joyce DN, Vissilopoulos D. Sperm-mucus interaction and artificial insemination. In Hull, M.G.R. (ed) Clinics in Obstetrics and Gynaecology 1981;8:587-610.
8. Sher G, et al. In vitro sperm capacitation and transcervical intrauterine insemination for the treatment of refractory infertility. Phase I. Fertil Steril 1984;41:260.
9. Sawetawan CH, Bradshaw KD. The role of intrauterine insemination for male factor infertility. Controversies in infertility management. Infertility and reproductive medicine Clinics of North America; 1997; 8:191-204.
10. Chafkin LM, et al. A comparative analysis of the cycle fecundity rates associated with combined human menopausal gonadotropin (hMG) and intrauterine insemination (IUI) versus either IUI or hMG alone. Fertil Steril; 1991; 55: 252.
11. Pellicer A, Cano F. Desarrollo folicular múltiple en Inseminación Artificial. Cuadernos de Medicina Reproductiva 1995;1:15-36.

XII. Inseminación intrauterina heteróloga

1.0 CONCEPTO

El tratamiento de parejas infértiles que por causas bien definidas requieran inseminación heteróloga (con semen de un donador), proveniente de un banco de semen y previamente capacitado para inseminación intrauterina se refiere al conjunto de normas, conductas, recomendaciones, exámenes diagnósticos y pasos a seguir para establecer el diagnóstico, prevenir complicaciones y aumentar la efectividad del procedimiento; este tratamiento deberá ser integral y organizado, y está dirigido a médicos especialistas en Ginecología y Obstetricia, biólogos de la reproducción y a todo aquel que maneje parejas con infertilidad.

2.0 SINOPSIS

2.1 Objetivos

Dar a conocer las indicaciones, contraindicaciones, resultados y limitaciones del procedimiento de IIU-He.

Con la aplicación oportuna y efectiva de los lineamientos propuestos se lograrán mejores resultados en la aplicación de este procedimiento, mayor seguridad así como la reducción del tiempo y costos de tratamiento (al limitar y no exceder innecesariamente el número de intentos con buen pronóstico) de la pareja infértil hasta lograr un embarazo.

2.3 Evidencia

Se investigó en las bases de datos de Medline y Cochrane en busca de los artículos publicados hasta mayo del 2010, sobre los temas relacionados con la prevención de la infertilidad.

2.4 Criterios de evidencia

La evidencia obtenida fue revisada y evaluada por comités *ad hoc* de sociedades de medicina reproductiva como AMMR, ASRM, ESHRE y ALMER, quienes a su vez emiten recomendaciones generales y específicas al respecto.

2.5 Beneficios, daños y costos

La aplicación de las recomendaciones en esta guía debe generar como resultado la disminución en el tiempo de tratamiento de la pareja infértil que requiera de inseminación intrauterina heteróloga (al limitar el número de intentos a cinco, como máximo), así como el costo total emocional, psicológico y económico desde el inicio del tratamiento hasta que se logra la concepción con un hijo vivo. La seguridad biológica que se ofrece a la pareja al utilizar muestras heterólogas con las características específicas recomendadas es también una ventaja importante.

3.0 RECOMENDACIONES CONCRETAS

3.1 La inseminación intrauterina heteróloga es el tratamiento de elección para factor masculino severo, mujeres solteras y parejas de homosexuales lésbicas.

3.2 Las muestras de semen para una inseminación intrauterina heteróloga deberá provenir de un banco de semen debidamente instalado, autorizado y certificado por las autoridades de salud pertinentes. Estas muestras deberán cumplir con los requisitos específicos de cuarentena, exámenes y valoraciones ya especificadas en la Ley General de Salud. Por ningún motivo se podrán utilizar muestras “en fresco”.

3.3 La inducción de la ovulación combinada con la inseminación intrauterina heteróloga ofrece mejores resultados en cuanto a índices de embarazo en comparación con la inseminación intrauterina heteróloga sin inducción de la ovulación.

- 3.4** El éxito de la inseminación intrauterina heteróloga dependerá, básicamente, de la edad de la mujer y de las características espermáticas.
- 3.5** Una complicación frecuente de la inseminación intrauterina heteróloga es el embarazo múltiple.
- 3.6** Se recomienda practicar inseminación intrauterina heteróloga un máximo de cinco ocasiones en mujeres que están ovulando. Si después de esto no se ha logrado el embarazo, deberá revisarse el caso y buscar otras alternativas.

4.0 INTRODUCCIÓN

Las técnicas de reproducción asistida, como la inseminación intrauterina heteróloga, tienen como finalidad fundamental la intervención médica ante la infertilidad humana para facilitar la procreación cuando la causa es el factor masculino afectado en forma severa. Sólo pueden llevarse a cabo cuando haya posibilidades razonables de éxito y no supongan riesgo grave para la salud de la mujer o de la posible descendencia. Para lograr este objetivo podrán llevarse a cabo sólo por personal calificado (médico especialista en ginecología y obstetricia con el adiestramiento adecuado para este procedimiento y con muestras obtenidas debidamente de un banco de semen con acreditación vigente de la Secretaría de Salud).

La prevalencia de la infertilidad masculina ha aumentado por múltiples factores como contaminación ambiental, uso de hormonas o anabólicos en alimentos, enfermedades de transmisión sexual, tabaquismo, alcoholismo, drogadicción, obesidad, la tendencia a posponer embarazos para edades avanzadas, etc. Así mismo, se ha visto el incremento en la incidencia del cáncer testicular y de defectos congénitos como hipospadias.

La inseminación intrauterina heteróloga o inseminación artificial con donación de esperma (IA-d) es un procedimiento en el cual los espermatozoides del eyaculado del donante previamente evaluado desde el punto de vista psicológico, médico, de laboratorio (infeccioso, hormonal) y de la espermatobioscopia son criopreservados y dejados en cuarentena. Una vez cumplida ésta, se repite la evaluación completa al donador, y si la conclusión de las evaluaciones

es que se puede usar la muestra para donarse, entonces quedará en un catálogo para que al ser requerida, pueda descongelarse, capacitarse y concentrarse para luego ser inyectados dentro del útero de la paciente receptora en el momento de la ovulación.

5.0 CONSIDERACIONES GENERALES Y PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El objetivo de los tratamientos de infertilidad es el nacimiento de un niño sano.

El factor masculino severo y la existencia de una enfermedad genéticamente transmisible, son las principales causas para el uso de IIU-He. Hay otras situaciones especiales como lo son las mujeres que desean ser madres solteras o parejas homosexuales lésbicas.

La IIU-He se debe realizar únicamente en mujeres mayores de dieciocho años con buen estado de salud física y emocional. Cuando la mujer esté casada, se requiere el consentimiento del esposo (salvo divorcio o nulidad matrimonial) por sentencia firme o por mutuo acuerdo que conste en forma fehaciente y por escrito.

La IIU-He debe ser practicada por médicos especialistas con adiestramiento específico para llevar a cabo este tipo de procedimientos. No hacerlo de esta manera puede conllevar a los extremos del tratamiento: no lograr los resultados deseados y, por tanto, prolongar innecesariamente la repetición de estos procedimientos, o puede llevar a complicaciones de otro tipo de trascendencia como el embarazo múltiple o de alto orden fetal.

En cuanto a la mujer receptora, se requiere una valoración previa para verificar permeabilidad tubaria, ovulación y características del útero. Los factores pronóstico más importantes en la muestra de donador, son la edad de la mujer y la existencia o no de otros factores causantes de infertilidad.

En cuanto a la muestra espermática: deberá obtenerse de un banco de semen debidamente registrado y certificado por las autoridades de salud.

Se recomienda la evaluación psicológica de la pareja, sobre todo en parejas heterosexuales, ya que no es raro que el varón se sienta excluido, con baja autoestima e incluso pueden surgir problemas en la relación que implique deterioro o eventual terminación de la misma.

6.0 CONSIDERACIONES ESPECÍFICAS PARA LA INSEMINACIÓN INTRAUTERINA HETERÓLOGA (IIU-HE)

6.1 Indicaciones

Factor masculino severo:

- Oligospermia severa: presencia de menos de 5 millones de espermatozoides por mililitro.
- Astenospermia: Disminución de la movilidad de los espermatozoides presentes en el eyaculado (10-39% de formas móviles, según criterios de la OMS).
- Teratozoospermia: anomalías estructurales de los espermatozoides presentes en el eyaculado (menos de 10% de formas normales, según criterios de la OMS o menos de 4% de formas normales según criterios de Kruger).
- Otras alteraciones espermáticas o seminales (cualquier combinación de las anteriores).
- Azoospermia: ausencia de espermatozoides en el eyaculado.

Incapacidad económica para acceder a las técnicas de reproducción asistida de alta complejidad.

- Disfunción eyaculatoria.
- Falla previa demostrada en fertilización *in vitro*.
- Incapacidad económica para realizar ICSI.
- Enfermedades hereditarias en el varón: por ejemplo enfermedad de Huntington.
- Isoinmunización grave por factor RH.
- Mujeres sin una pareja heterosexual o parejas homo-sexuales lésbicas.

6.2 Contraindicaciones

- Patología tubaria.
- FSH basal (día 2-5 del ciclo) >15 UI/L.
- Endometriosis pélvica severa.
- Infección genital activa.
- Existencia de alguna contraindicación absoluta de embarazo por razones médicas o psiquiátricas.
- No aceptación por uno de los miembros de la pareja.

6.3 Requisitos

Consentimiento de ambas partes de la pareja.

Al menos una trompa de Falopio permeable y normal.

Ciclo ovulatorio (espontáneo o inducido con inductores de la ovulación).

Se recomienda ampliamente la evaluación psicológica de la pareja.

Evaluación de la mujer receptora:

Historia clínica y reproductiva completas: examen físico con exploración pélvica.

Se recomiendan los siguientes exámenes:

Grupo y tipo sanguíneos, con o sin anticuerpos.

Anticuerpos contra rubéola y varicela.

Cultivos o pruebas contra *Neisseria gonorrhoeae* y *Chlamydia trachomatis*.

VIH, sífilis, hepatitis B y C, citomegalovirus.

Demostrar ovulación

Evaluación del factor tuboperitoneal:

Histerosalpingografía, laparoscopia.

Evaluación del donador:

Idealmente se busca un estado de salud bueno con ausencia de anomalías congénitas.

Mayor de edad: 21-40 años (no mayor de 40 años por el aumento de aneuploidías en los espermatozoides).

Se prefiere donadores con fertilidad comprobada, aunque no es la regla.

Se recomienda evaluación psicológica.

No deben ser donadores ningún miembro o personal del *staff* así como tampoco el médico tratante.

Pruebas y exámenes a donadores:

Epermograma.

Evaluación genética:

Búsqueda del gen de la fibrosis quística.

Análisis cromosómico.

Historia médica:

Presencia de enfermedades hereditarias.

Excluir individuos con alteraciones del sistema nervioso central o enfermedades neurológicas como demencia.

Examen físico completo.

Laboratorio:

VIH, hepatitis B y C, sífilis, citomegalovirus, gonorrea, clamidia.

Grupo y tipo sanguíneos.

Uso de muestra en fresco:

No debe de aceptarse el uso de muestra en fresco por la probabilidad contagio con VIH.

Se recomienda poner en cuarentena por 180 días las muestras de semen y revalorar en búsqueda de VIH.

Selección de características físicas:

Informe detallado de características como la raza, estatura, complexión, color de ojos, de cabello, de piel, nivel educativo, etc.

6.4 Procedimiento

Existen dos modalidades para realizar una inseminación artificial con muestra heteróloga: durante un ciclo natural o después de una estimulación ovárica. Se ha demostrado en numerosos estudios que el índice de embarazo es significativamente mayor en los ciclos con estimulación ovárica en contraste con los de ciclo natural, por lo que se sugiere practicarla en ciclos estimulados. Sin embargo, la estimulación ovárica debe ser practicada por un especialista con experiencia, ya que puede conllevar riesgos para la salud de la mujer.

La inducción de la ovulación consiste en un tratamiento hormonal que se realice con la administración de una serie de medicamentos y que está dirigido a asegurar la ovulación y a conseguir un mayor número de óvulos potencialmente fecundables. Para su control, se realizan ecografías (ultrasonidos) periódicas, acompañadas en ocasiones de análisis de sangre. Estas pruebas tienen el fin de comprobar el crecimiento y desarrollo de los folículos para poder decidir el momento más adecuado para realizar la inseminación.

El procedimiento de capacitación espermática consiste en la recuperación y selección de los espermatozoides con mejor movilidad y morfología, los cuales se colocan en un catéter flexible que posteriormente se introducirá en el útero de la mujer.

El empleo de espermatozoides criopreservados no incrementa el índice de anomalías congénitas.

Una vez practicada la inseminación, es recomendable la suplementación de la fase lútea con progesterona por, al menos, 15 días hasta el resultado de la determinación cuantitativa de la gonadotropina coriónica humana.

6.5 Ventajas de la IIU-He

No involucra la manipulación de los óvulos, sino sólo de los espermatozoides.

No se manipula la fertilización. Esta ocurre en el sitio donde naturalmente sucede.

El índice de embarazo está directamente relacionada con la edad de la mujer y las características espermáticas.

6.6 Riesgos

Los principales riesgos de la inseminación artificial con muestra heteróloga son:

- Síntomas leves debidos a la introducción del catéter a través del cuello uterino, como dolor tipo cólico o sangrado escaso.
- Embarazo múltiple (más de dos fetos): es una complicación grave, que supone riesgos físicos para la madre y los fetos. En un embarazo gemelar, la consecución del parto con fetos viables es de 98% aproximadamente. En el caso de una gestación con tres productos, se obtienen fetos viables en 76% de los casos, aproximadamente. Este porcentaje se reduce a 10% en el caso de gestación de cuatro fetos.
- Síndrome de hiperestimulación ovárica: consiste en una respuesta anormalmente exagerada al tratamiento de estimulación hormonal. Se pueden distinguir tres grados de hiperestimulación: leve, moderada y grave. Aparece esta última en un 1% de los casos. La hiperestimulación grave se caracteriza por la acumulación de líquido en el abdomen e incluso en el tórax, así como por alteraciones de la coagulación sanguínea y de la función renal o hepática, siendo necesaria la hospitalización para su tratamiento.
- Embarazo ectópico: se define como la implantación de un embrión fuera su posición normal dentro del útero. El riesgo de un embarazo ectópico es 3% mayor después de una inseminación artificial que en los embarazos espontáneos.
- Riesgos psicológicos: consisten en la aparición de trastornos psicológicos significativos como síntomas de ansiedad y depresión, tanto en el hombre como en la mujer. En algunos casos pueden surgir dificultades en la relación de la pareja. Momentos de mayor riesgo para presentar estos problemas son el período de espera entre la inseminación y la confirmación del resultado, así como ante los fallos repetidos de la técnica.
- Riesgos perinatales: en el caso de mujeres de edad avanzada, aumentan los riesgos perinatales y posibles alteraciones genéticas.
- Otros riesgos: excepcionalmente pueden aparecer infección genital, hemorragias, torsión ovárica y contaminación en el laboratorio.

6.7 Consentimiento de la pareja

Se debe tener un consentimiento por escrito y firmado tanto por la paciente como por su pareja en donde se haya explicado en detalle, y con lenguaje claro y sencillo, lo siguiente:

En qué consiste el procedimiento, su indicación, probabilidades de éxito, riesgos y posibles complicaciones del tratamiento.

Que el procedimiento puede ser cancelado en cualquier momento, ya sea por razones médicas o a petición de la interesada, siempre que no suponga daño alguno para la paciente.

El costo económico del tratamiento.

La disposición del médico y del personal del Centro para ampliar cualquier aspecto de la información que no haya quedado suficientemente aclarado.

6.8 Criterios de cancelación

Desarrollo folicular inadecuado (menos de 1 mm/día) o falta de crecimiento folicular.

Ovulación prematura.

Falla en la administración de la GCh.

Muestra espermática, después de descongelada el día del procedimiento, con una cuenta total móvil menor de 3 millones/mL.

6.9 Resultados

Los resultados dependen en gran medida de la edad de la mujer y de las causas concurrentes que han determinado la indicación del tratamiento.

6.10 Alternativas ante el fracaso de la técnica

Si después de realizar tres a cinco ciclos de IIU-He no se ha logrado el embarazo, se recomienda un tiempo de espera y reflexión antes de adoptar una de las siguientes decisiones:

Iniciar otras técnicas de reproducción asistida de alta complejidad (fertilización *in vitro* u otras).

Plantearse la situación personal y familiar como pareja sin hijos o iniciar los trámites para informarse y, en su caso, solicitar la adopción de una niña o un niño.

7.0 CONCLUSIONES

1. La IIU-He es el tratamiento de elección para el factor masculino severo, enfermedades hereditarias en el varón, mujeres solteras con deseo de maternidad o parejas homosexuales lésbicas.
2. La inducción de la ovulación combinada con la IIU-He ofrece mejores resultados en cuanto a índices de embarazo en comparación con la IIU-He sin inducción de la ovulación.
3. El éxito general con la IIU-He es directamente proporcional a la calidad del semen y el número de espermatozoides móviles inseminados.
4. Se requiere >30% de motilidad para ser una muestra aceptable para IIU-He. La IIU-He es efectiva cuando la cuenta total motil inicial es mayor o igual a 5 millones de espermatozoides.
5. Una vez resuelto el factor masculino mediante la decisión de uso de un muestra de banco de semen, la edad de la paciente es el factor fundamental para la obtención de un embarazo: las mejores posibilidades de embarazo ocurren en mujeres menores de 30 años; los índices de embarazo disminuyen significativamente después de los 35 años.
6. El índice de embarazo se incrementa en forma directamente proporcional a la cantidad de folículos desarrollados, hasta 4 folículos. Con más de cuatro folículos, el índice de embarazo múltiple y de alto orden fetal se incrementan en forma significativa.
7. Se recomienda practicar un máximo de 3-5 ocasiones en mujeres que están ovulando.

8.0 TABLAS

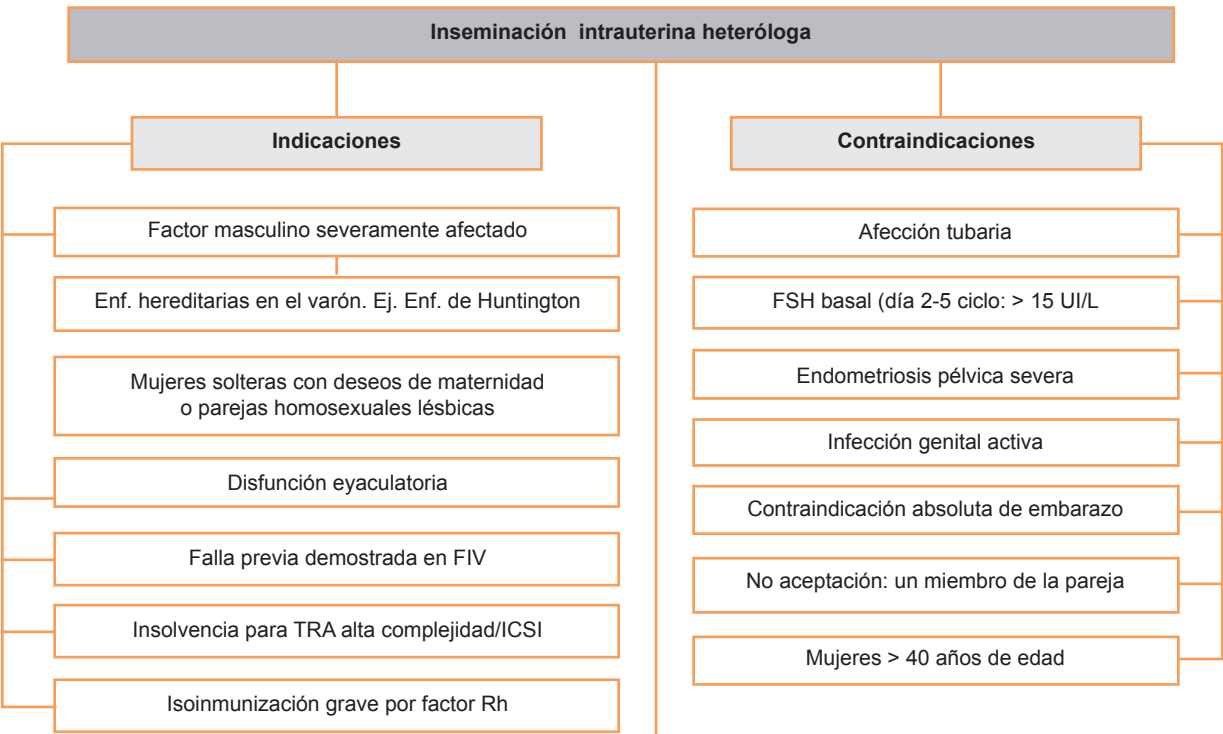
Cuadro 1. Resultados según la edad de la mujer.

Edad de la mujer	Índice de embarazo / intento
< 30 años	20 %
30 – 34 años	15 %
35-39 años	7 – 8 %
> 40 años	< 2 %

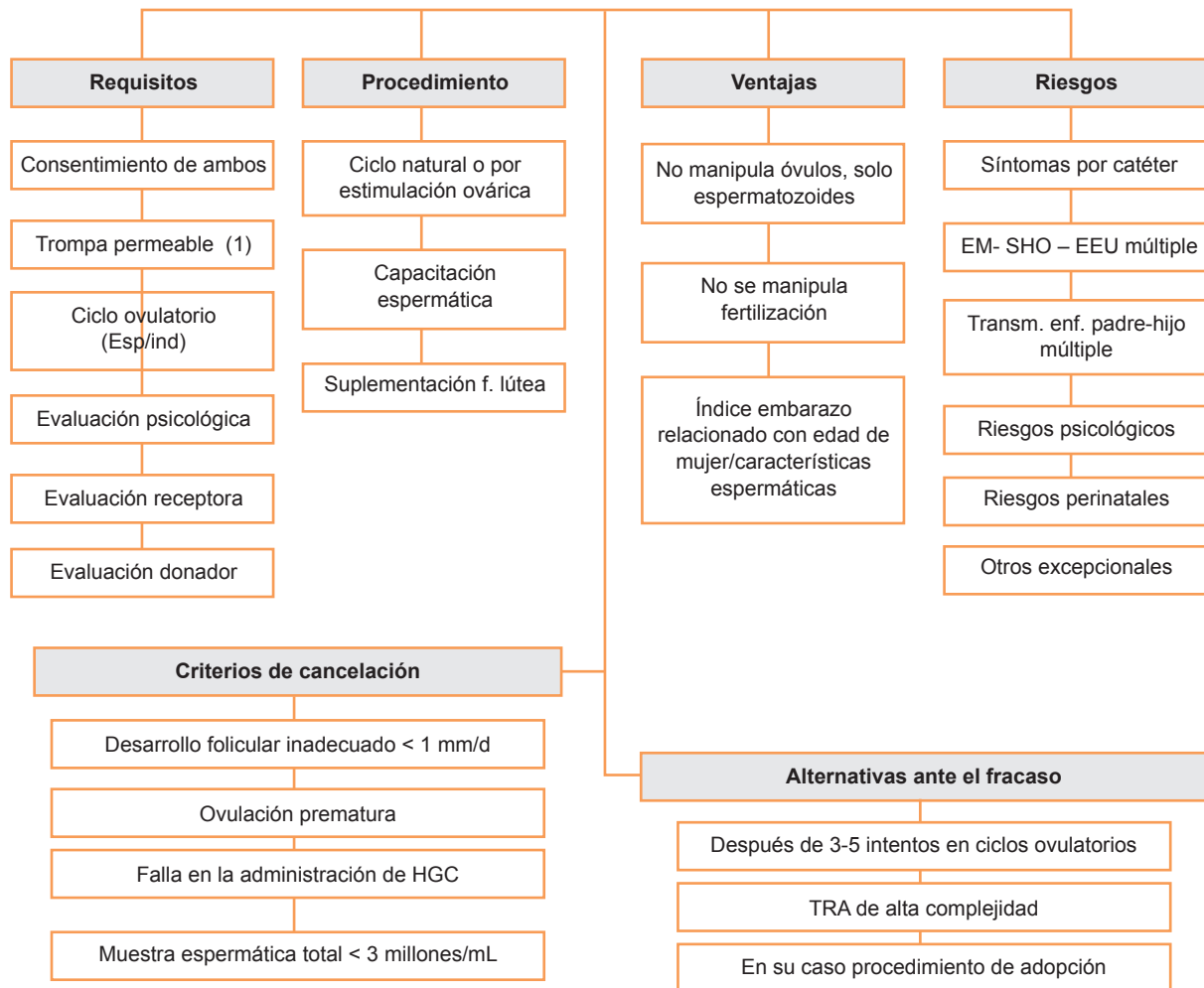
Cuadro 2. Resultados según las características de la muestra

Variable espermática		Índice de embarazo / intento
Concentración espermática	5-10 millones/mL	8.6%
Cuenta total espermática	10-20 millones/mL	8.2%
Motilidad espermática	30-40%	9.7%
Cuenta total móvil	5-10 millones	8.3%

9.0 RESUMEN ESQUEMÁTICO (CONTINÚA EN LA SIGUIENTE PÁGINA)



9.0 RESUMEN ESQUEMÁTICO (CONTINUACIÓN)



10.0 BIBLIOGRAFÍA

1. Highlights From Fertility And Sterility: Accelerated Fertility Treatment Leads to Shortened Time to Pregnancy and Charge Savings. June 17 , 2009 by: ASRM Office Public Affairs Published in ASRM Bulletin Vol 11 No 35.
2. Frederik, et al. Is there a role for ovarian stimulation and intrauterine insemination after age 40? *Hum Reprod* 1994; 2284-86.
3. Richard P Dickey, Steven N Taylor, Peter Y Lu, Belinda M Sartor, Phillip H Rye, Roman Pyrzak. Effect of diagnosis, age, sperm quality, and number of preovulatory follicles on the outcome of multiple cycles of clomiphene citrate-intrauterine insemination. *Fertil Steril*. 2002; 78 (5): 1088-1095.
4. Richard PD, Taylor SN, Lu PY, Sartor BM, et al. The number of cycles of gonadotropin-intrauterine insemination should be tailored to follicular response. *Fertil Steril* 2003. 80(S): 213-214.
5. Kaplan P. Assessing the risk of multiple gestation in gonadotropin intrauterine insemination cycles. *Am J Obstet Gynecol* 2002;186:1244-1249.
6. Dickey RP, Pyrzak R, Lu PY, Taylor SN, Rye PH. Comparison of the sperm quality necessary for successful intrauterine insemination with World Health Organization threshold values for normal sperm. *Fertil Steril* 1999;71(4):684-689.
7. Joyce DN, Vissilopoulos D. Sperm-mucus interaction and artificial insemination. In Hull, M.G.R. (ed) *Clinics in Obstetrics and Gynaecology* 1981;8:587-610.
8. Sher G, et al. In vitro sperm capacitation and transcervical intrauterine insemination for the treatment of refractory infertility. Phase I. *Fertil Steril* 1984;41:260.
9. Sawetawan CH, Bradshaw KD. The role of intrauterine insemination for male factor infertility. *Controversies in infertility management. Infertility and reproductive medicine clinics of North America*; 1997;8:191-204.
10. Chafkin LM, et al. A comparative analysis of the cycle fecundity rates associated with combined human menopausal gonadotropin (hMG) and intrauterine insemination (IUI) versus either IUI or hMG alone. *Fertil Steril* 1991;55:252.
11. Pellicer A, Cano F. Desarrollo folicular múltiple en Inseminación Artificial. *Cuadernos de Medicina Reproductiva* 1995;1:15-36.



Instrucciones para los autores

1. Los artículos deben enviarse, preferentemente, mediante correo electrónico o entregarse en las oficinas de la revista en original impreso y archivo electrónico en CD marcado con el título del trabajo. Anexar el formato de cesión de los derechos de autor (firmado por todos los autores) y confirmar que se trata de un artículo inédito. Los trabajos no aceptados se devolverán al autor principal. El formato de cesión de derechos puede descargarse de la página www.nietoeditores.com.mx. Ningún material publicado en la revista podrá reproducirse sin autorización previa por escrito del editor.
2. El manuscrito comprende:
 - 2.1. Títulos completos y cortos en español e inglés, nombres y apellidos del o los autores, la adscripción de cada uno (institución, hospital, departamento o servicio) vinculada con el motivo del trabajo (no se aceptan títulos honoríficos o pasados: expresidente, miembro Titular o Emérito de tal cual institución, Academia o Sociedad), dirección postal completa (calle, colonia, delegación o municipio, estado y código postal), teléfono fijo (incluida la clave lada) y correo electrónico del primer autor o del autor al que se dirigirá la correspondencia.
 - 2.2. **Resumen.** El resumen es la parte medular del artículo porque es la más leída, por tanto, debe ser la más cuidada. Los artículos originales llevarán resúmenes estructurados en español e inglés, donde las entradas de los párrafos sean análogas a las partes del artículo (Antecedentes, Material y método, etc.). Los resúmenes no deberán exceder 250 palabras. Los resúmenes de los artículos de revisión y de los casos clínicos también deben escribirse en español e inglés.
 - 2.3. **Palabras clave,** en inglés y en español, basadas en el MeSH (*Medical Subject Headings*); para obtenerlas consulte la página www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.htm
 - 2.4. El texto del artículo original está integrado por las siguientes secciones:

Antecedentes. Texto breve, no mayor de 50 líneas (de 65 caracteres cada una) que permita al lector ubicarse en el contexto del tema investigado, por qué es relevante estudiarlo, quiénes lo han estudiado y cómo. En el último párrafo de este apartado debe consignarse el **Objetivo** del estudio que, invariablemente, debe verse reflejado en los **Resultados**.

Material y método. En la primera oración de este apartado debe indicarse el tipo de estudio (observacional, retrospectivo, doble ciego, aleatorio, etc.), la selección de los sujetos observados o que participaron en los experimentos (pacientes o animales de laboratorio, incluidos los testigos). Enseguida se especifican los aparatos (nombre y ciudad del fabricante entre paréntesis) y procedimientos con detalles suficientes para que otros investigadores puedan reproducir los resultados. Explique brevemente los métodos ya publicados pero que no son bien conocidos, describa los métodos nuevos o sustancialmente modificados, manifestando las razones por las cuales se usaron y evaluando sus limitaciones. Identifique exactamente todos los medicamentos y productos químicos utilizados, con nombres genéricos, dosis y vías de administración. Deben mencionarse los métodos de comprobación utilizados y el porqué de su elección (χ^2 , T de Student, etc.) así como los programas de cómputo aplicados y su versión.

Resultados. Deben reflejar claramente el objetivo del estudio. La cantidad final de pacientes estudiados y destacar las observaciones más relevantes.

Discusión. Incluye los aspectos nuevos e importantes del estudio, la explicación del significado de los resultados y sus limitaciones, incluidas sus consecuencias para la investigación futura. Debe establecerse el nexo de las conclusiones con los objetivos del estudio y abstenerse de hacer afirmaciones generales y extraer conclusiones que carezcan de respaldo. Proponga nuevas hipótesis cuando haya justificación para ello.

El texto no debe incluir abreviaturas de ninguna especie, a pesar de la abundancia de términos, pues ello implicaría remitir al lector a la parte inicial donde se definieron éstos y ello puede conducir al abandono de la lectura por incompreensión. Los símbolos sí están permitidos (L, kg, g, cm, dL, etc.) pero no las abreviaturas, sobre todo cuando no son internacionales o multilingües. No existen dudas para los acrónimos: ADN, HDL, LDL, VLDL, mmHg, etc.

- 2.5. **Figuras y cuadros.** Se utilizará el término figura para citar por igual ilustraciones, esquemas, fotografías y gráficas. Se utilizará el término cuadro para citar por igual los cuadros y las tablas.
- 2.6. Pueden agregarse anexos con cuestionarios o encuestas utilizados durante la investigación.
- 2.7. Pueden incluirse agradecimientos.
3. Los cuadros y figuras deben numerarse con caracteres arábigos. Cada uno deberá tener un título breve y mencionarse en el cuerpo del artículo. Los cuadros de datos tabulados que contengan exclusivamente texto deberán elaborarse con la aplicación "Tabla" de Word; los esquemas y diagramas, con Power Point; las gráficas de pastel, barras, dispersión, etcétera, con Excel.
4. Para las fotografías en versión electrónica debe considerarse lo siguiente:

Entregar cada una en archivo separado en formato TIFF o JPG (JPEG).

Sólo si el tamaño real de las imágenes resulta excesivo, éstas pueden reducirse a escala; dada la pérdida de resolución, no deben incluirse imágenes que requieran aumento de tamaño.

La resolución mínima aceptable es de 300 dpi. Si las fotografías se obtienen directamente de cámara digital, la indicación debe ser "alta resolución".

5. Dentro del archivo de texto deben incluirse los cuadros y pies de figura, al final después de las referencias.
6. Cuando los cuadros o figuras se obtengan de otro medio impreso o electrónico, deberá adjuntarse la carta de autorización de la institución donde se publicaron. Excepto los casos que carezcan de derecho de autor.
7. Las siglas o abreviaturas de los cuadros o figuras se especificarán al pie de los mismos.
8. Las referencias deben enumerarse consecutivamente según su orden de aparición en el texto y el número correspondiente debe

Instrucciones para los autores

registrarse utilizando el comando superíndice de Word (nunca deben ponerse entre paréntesis). Para evitar errores se sugiere utilizar la aplicación “insertar referencia” del menú principal de Word. Deben omitirse comunicaciones personales, en cambio, si se permite la expresión “en prensa” cuando un trabajo se ha aceptado para publicación en alguna revista, pero cuando la información provenga de textos enviados a una revista que no los haya aceptado aún, deberá citarse como “observaciones no publicadas”. Cuando en una referencia los autores sean más de **cinco** se consignarán los primeros cuatro y el último seguido de la palabra *y col.* o *et al* (si es en inglés).

Ejemplos

Publicación periódica

You Ch, Lee KY, Chey RY, Menguy R. Electrogastrographic study of patients with unexplained nausea, bloating and vomiting. *Gastroenterology* 1980;79:311-314.

Libro

Murray PR, Rosenthal KS, Konbayashi GS, Pfäller MA. *Medical microbiology*. 4th ed. St Louis: Mosby, 2002;210-221.

Capítulo de libro

Meltzer PS, Kallioniemi A, Trent JM. Chromosome alterations in human solid tumors. In: Volgestein B, Kinzler KW, editors. *The genetic basis of human cancer*. New York: McGraw-Hill, 2002;93-113.

Base de datos o sistemas de recuperación en internet

Online Archive of American Folk Medicine. Los Angeles: Regents of the University of California 1996 (consultado 2007 Feb 1). Disponible en <http://www.folkmed.ucla.edu/>.

Artículos de revistas en internet

Kaul S, Diamond GA. Good enough: a primer on the analysis and interpretation of noninferiority trials. *Ann Intern* 2006;145(1):62-69. Disponible en <http://www.annals.org/reprint/145/1/62.pdf>

Información obtenida en un sitio de internet

Hooper JF. Psychiatry and the Law: Forensic Psychiatric Resource page. Tuscaloosa (AL): University of Alabama, Department of Psychiatry and Neurology; 1999 Jan 1 (Actualizado 2006; consultado en 2007 Feb 23). Disponible en <http://bama.ua.edu/~jhooper/>

9. Se aconseja que en las referencias bibliográficas se incluyan citas de autores mexicanos o latinoamericanos.

Instrucciones para los autores

CESIÓN DE DERECHOS DE AUTOR

Los abajo firmantes estamos conformes con lo mencionado en los incisos previos, como en el tipo de crédito asignado en este artículo:

- TÍTULO DEL ARTÍCULO: _____

- NOMBRE COMPLETO DEL AUTOR O AUTORES: _____

- LOS AUTORES CERTIFICAN QUE SE TRATA DE UN TRABAJO ORIGINAL, QUE NO HA SIDO PREVIAMENTE PUBLICADO NI ENVIADO PARA SU PUBLICACIÓN A OTRA REVISTA. MANIFIESTAN QUE NO EXISTE CONFLICTO DE INTERESES CON OTRAS INSTANCIAS.
- TAMBIÉN ACEPTAN QUE, EN CASO DE SER ACEPTADO PARA PUBLICACIÓN EN GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA DE MÉXICO, LOS DERECHOS DE AUTOR SERÁN TRANSFERIDOS A LA REVISTA.

- NOMBRE Y FIRMA DE TODOS LOS AUTORES:

NOMBRE	FIRMA
_____	_____
_____	_____
_____	_____
_____	_____
_____	_____

- VISTO BUENO (NOMBRE Y FIRMA) DE AUTORIZACIÓN DE LA INSTITUCIÓN DONDE SE REALIZÓ EL TRABAJO:

NOMBRE	FIRMA
_____	_____
_____	_____
_____	_____

LUGAR: _____ FECHA: _____

Prevención del
**conflicto
médico-legal**
en ginecología y obstetricia

Dr. Francisco Javier Robles Elías



El médico ginecoobstetra y abogado Francisco Javier Robles Elías es el autor de este libro. Una obra dirigida a todos los médicos clínicos. Hoy en día, desafortunadamente, todos los que atendemos pacientes estamos en riesgo de ser demandados judicialmente, justificada o injustificadamente. Lo mejor, como siempre, es estar preparados y evitar todo aquello que nos acerque más a la posibilidad de un litigio.

El expediente clínico es un elemento decisivo en cualquier demanda. La información de éste ha dejado de ser útil solo al médico que lo va conformando, ahora es un "antecedente" que puede solicitar un juez y, dependiendo de la información contenida, de lo que ahí se asienta, el juzgador puede formular su juicio a favor o en contra del paciente que demanda.

Se trata de un libro de aprendizaje y consulta para saber qué debe hacerse y que debe evitarse. Al igual que en Medicina, siempre es mejor prevenir, que lamentar. Es un volumen de fácil lectura y búsqueda de problemas y situaciones concretas, ampliamente documentado y sustentado en la jurisprudencia mexicana.

Costo: \$400.00

Si desea adquirir esta obra solicítela al teléfono 5678-2811 o al fax: 5679-6591 o al e-mail: libros@nietoeditores.com.mx.

La recibirá directamente en su domicilio por servicio de mensajería, sin costo extra. El pago puede efectuarlo con tarjeta de crédito:



Depósito bancario: Enrique Nieto Ramírez
BBVA Bancomer **154573935**
Santander **60532720802**

Transferencia bancaria: Enrique Nieto Ramírez
BBVA Bancomer **012180001545739358**
Santander **014180605230344999**

y en un lapso no mayor a siete días lo recibirá en su domicilio.

REMITIR COPIA DE LA FICHA DE DEPÓSITO POR FAX.

Los cheques deberán enviarse a nombre de Edición y Farmacia SA de CV.