

---

## **PAREJA CON ESTERILIDAD DE DOS AÑOS DE EVOLUCIÓN.**

***Dra. Cristina Sánchez Pozo.***

*UGC Intercentros de Laboratorios Clínicos. Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla.*

### **ANAMNESIS**

Pareja heterosexual de 37 años derivada de ginecología de zona, consulta por esterilidad de dos años de duración. Refieren mantener relaciones sexuales frecuentes y no emplear ningún método anticonceptivo.

El hombre es diabético tipo 1, insulín-dependiente desde los 17 años. No refiere disfunción eréctil ni problemas en la eyaculación. No embarazos previos con parejas anteriores.

La mujer tiene menstruaciones regulares cada 30 días. Empleó anticonceptivos orales de segunda generación desde la adolescencia hasta hace dos años que los retiró para buscar embarazo e inició tratamiento con 0,4 mg/día de ácido fólico. Refiere dismenorrea de carácter leve en los días 1-2 del ciclo.

No hábito tabáquico. Consumen alcohol de manera ocasional. No consumen otras drogas.

Él trabaja en un bufete de abogados y ella es maestra de educación especial. Viven en la ciudad.

### **EXPLORACIÓN FÍSICA**

#### **Mujer**

Altura 163 cm, peso 65 kilos. IMC: 24,5; normopeso.

Desarrollo normal de caracteres sexuales secundarios. Distribución normal del vello corporal. Algunas cicatrices de acné.

Exploración de las mamas sin hallazgos patológicos.

Exploración ginecológica normal. Se tomaron muestras de cérvix para análisis histopatológico.

---

**Hombre**

Altura 182 cm, peso 95 kilos. IMC: 28,68; sobrepeso grado II.

Desarrollo normal de caracteres sexuales secundarios. Distribución normal del vello corporal.

Consistencia testicular y tamaño normal. Se palpan epidídimos. No se observan varices testiculares.

**PRUEBAS COMPLEMENTARIAS****Hombre**

Magnitudes	Resultados	Unidades	Valores de referencia
<b>Análisis macroscópico</b>			
Volumen	4,5	mL	>1,5
pH	8,3		≥7,2
Viscosidad	Normal		
Color	Blanco-amarillento		
Aspecto	Opalescente		
Licuefacción	Se observan cuerpos gelatinosos		
<b>Análisis microscópico</b>			
Agregación	aislada		
Concentración de espermatozoides	62,0	x10 <sup>6</sup> /mL	15
Total de espermatozoides en el eyaculado	279,0	x10 <sup>6</sup>	39
Concentración de células redondas	1,0	x10 <sup>6</sup> /mL	< 1,0
Movilidad progresiva	21	%	32
Movilidad no progresiva		%	
Inmóviles		%	
Movilidad total		%	40
Vitalidad	72	%	> 58
Morfología	4	%	4
<b>Análisis microscópico tras lavado selectivo con gradientes de densidad</b>			
Concentración de espermatozoides	30,5	x10 <sup>6</sup> /mL	
Movilidad progresiva	39	%	
REM	11,9	x10 <sup>6</sup> /mL	

**Tabla 1:** Espermiograma con recuperación de espermatozoides móviles (REM).  
*Abstinencia eyaculatoria: 5 días.*

La concentración se estudia en cámara Neubauer Improved en más de 400 células. La movilidad se estudia por método manual en más de 200 espermatozoides. La integridad de la membrana se evalúa empleando la tinción eosina-nigrosina de un solo paso en 200 espermatozoides. El estudio de morfología se realiza en 200 espermatozoides empleando la tinción Diff-Quick.

HEPATITIS B		RESULTADO
Ag superficie		Negativo
Anti HBc		Negativo
Anti HBs		Positivo: 39,74 mUI/mL
HEPATITIS C		RESULTADO
Hepatitis C ( IgG)		Negativo
VIH		RESULTADO
VIH 1/0/2		Negativo

Tabla 2: Serología hombre.

## Mujer

Magnitudes	Resultados	Unidades	Valores de Referencia
Tirotropina (TSH)	0,79	μUI/mL	0,40-4,00
Folitropina (FSH)	6,1	mUI/mL	Fase folicular: 4-13 Mitad ciclo: 5-22 Fase lútea: 2-13 Postmenopausia: 20-140
Estradiol		Pg/mL	Fase folicular: 19-144 Mitad ciclo: 64-357 Fase lútea: 56-214 Postmenopausia: 7-32
Lutropina (LH)		mUI/mL	Fase folicular: 1-18 Mitad ciclo: 25-100 Fase lútea: 1-20 Postmenopausia: 15-60
Prolactina Total	147	μUI/mL	70-600

Tabla 3: Estudio hormonal tercer día del ciclo.

Magnitudes	Resultados	Unidades	Valores de Referencia
Progesterona	13,46	ng/mL	Fase folicular <1,82 Fase lútea: 3,29-30
Prolactina	408	μUI/mL	70-600

Tabla 4: Estudio hormonal día 21 del ciclo menstrual.

Hepatitis B	
Ag superficie	Negativo
Anti HBc	Negativo
Anti HBs	Positivo 43,27 mUI/mL
Hepatitis C	
Hepatitis C IgG	Negativo
Rubeola	
Rubeola IgG	Inmune
Sífilis	
T. pallidum IgG	Negativo
Toxoplasma	
Toxoplasma IgG	Negativo
VIH	
VIH 1/0/2	Negativo

Tabla 5: Serología Mujer.



*Figura 1:* Histerosalpingografía.

La cavidad uterina presenta un tamaño y morfología normal, sin defectos de repleción significativos. Ambas trompas presentan un calibre y morfología normal, son permeables con paso del contraste a peritoneo de distribución normal

## **DIAGNÓSTICO E INDICACIÓN TERAPÉUTICA**

Se realiza un diagnóstico de esterilidad de origen desconocido y se indica la realización de inseminación intrauterina.

## RESOLUCIÓN DEL CASO

### Diagnóstico y tratamiento

Se realizan tres ciclos de inseminación intrauterina. Los resultados se indican en la tabla 6:

	Estradiol (pg/ml)	Ecografía Folículos (mm)		Espermatozoides inseminados (x10 <sup>6</sup> )
		O.D.	O.I.	
<b>CICLO 1</b>	518	18	17	2,8
<b>CICLO 2</b>	312	16		5,1
<b>CICLO 3</b>	298	19		1,2

O.D.: Ovario Derecho; O.I.: Ovario Izquierdo.

**Tabla 6:** Resultados analíticos de los ciclos de IUI.

En cada ciclo, se comenzó el tratamiento con folitropina recombinante (FSHr) el tercer día del ciclo y se realizaron controles ecográficos a los 5 días, así como controles sucesivos hasta observar un folículo con un diámetro igual o superior a 18 mm. Entonces se desencadenó la ovulación con una dosis de la hormona gonadotropina coriónica (hCG). Las inseminaciones se realizaron a las 34-36 horas de la inyección de hCG. Se emplearon gradientes de densidad específica para la recuperación de espermatozoides.

Tras el fracaso de los tres ciclos, se decide derivar a la pareja a técnicas de reproducción avanzada: fecundación in vitro/ inyección intracitoplasmática de espermatozoide (FIV/ICSI).

Tal como indica nuestro protocolo, se solicitan cariotipos.

El cariotipo de la mujer es normal.

El cariotipo del hombre revela un mosaicismo 45, X0 [4]/46, XY [66]. Se comprobó el resultado del estudio citogenético y se solicitó una ecografía abdominal para observar la morfología del aparato urogenital. La ecografía no mostró anomalías renales asociadas frecuentemente al mosaicismo de los gonadosomas.

La pareja tuvo un hijo mientras estaba en lista de espera para fecundación in vitro (FIV).

## ESTUDIO BÁSICO DE ESTERILIDAD

El estudio básico de esterilidad (EBE) comprende, además de la entrevista clínica, una exploración física general y genital y un conjunto de pruebas diagnósticas que incluyan: análisis de la calidad del semen, pruebas de normalidad anatómica y funcional (ecografía testicular, ecografía vaginal con recuento de folículos antrales, histerosalpingografía, etc) y pruebas para determinar la existencia de ovulación.

En la entrevista se investigan los antecedentes familiares y personales de los dos miembros de la pareja incidiendo especialmente en los aspectos que pueden tener relación con su

salud reproductiva (enfermedades de transmisión vertical, enfermedad genética conocida, abortos de repetición, etc.) En la historia clínica deben constar patologías previas o concomitantes, la edad, tiempo de esterilidad, índice de masa corporal, hábitos tóxicos (tabaco, alcohol, drogas de uso recreativo) y exposiciones ocupacionales de riesgo.

La exploración física debe incluir una exploración genital y mamaria. Se deben explorar signos y síntomas que sugieran alteraciones en el eje hipófiso-gonadal, como el desarrollo de los caracteres sexuales secundarios. En el hombre hay que medir el volumen testicular, constatar la presencia de epidídimos, observar la ausencia/ presencia de varicocele, etc. En la mujer se debe realizar una citología cervical para descartar patología cancerosa.

Es preceptivo contar con serología infecciosa de ambos miembros de la pareja.

Antes de indicar estudios invasivos a la mujer (por ej. histerosalpingografía), debe hacerse un seminograma. Para realizar la indicación de ciclos de inseminación intrauterina, es necesario contar con una histerosalpingografía que muestre permeabilidad tubárica. Cuando la indicación sea realizar técnicas avanzadas de reproducción, esta prueba no es necesaria.

El estudio hormonal en la mujer se realiza el tercer día del ciclo (FSH y estradiol). La hormona antimulleriana (AMH) se puede realizar para estimar el número de folículos primordiales. Tanto los niveles de FSH como los de AMH, se relacionan con la respuesta al tratamiento de inducción de la ovulación. Ante sospecha de patología tiroidea, se solicita la determinación de tirotropina (TSH).

Aunque suele solicitarse con frecuencia, no es necesario determinar la prolactina rutinariamente en el estudio básico de esterilidad. Es importante recordar las condiciones de preanalítica (ayuno y vigilia) para evitar falsos diagnósticos.

El objetivo de las pruebas complementarias es establecer un diagnóstico que permita dilucidar la etiología de la esterilidad:

- Factor masculino
- Factor femenino: ovulatorio, tuboperitoneal, cervical, inmunológico, etc.
- Factor mixto
- Esterilidad de origen desconocido

En función del diagnóstico, se aplican técnicas básicas de reproducción asistida (inseminación artificial) o técnicas avanzadas (fertilización in vitro, inyección intracitoplásmica de espermatozoides, etc.). Estos criterios son variables en función del país y sistema (público/ privado) donde vaya a realizarse el tratamiento.

Se ha demostrado que más del 90 % de las parejas con mujer de menos de 36 años, consiguen gestación tras dos años de relaciones sexuales frecuentes. La indicación de la Sociedad Europea de Reproducción Humana y Embriología (ESHRE) en estos casos, es esperar hasta demandar asistencia médica.

Nuestro país, junto con Reino Unido, es de los más permisivos en cuanto a legislación dentro de la Unión Europea. El Sistema Nacional de Salud establece unas prestaciones mínimas en la cartera de servicios comunes de Reproducción Humana Asistida que cada Comunidad Autónoma puede ampliar.

Por ejemplo, en Andalucía se recomienda realizar inseminación artificial cuando:

- Edad de la mujer <38 años
- morfología espermática  $\geq 4\%$  (criterios OMS 2010)
- REM :>5 x 10<sup>6</sup> espermatozoides /ml
- Permeabilidad tubárica (al menos una trompa)
- Evidencia de ovulación (FSH, estradiol, AMH)

En Reino Unido la indicación para parejas de más de 36 años que mantienen relaciones sexuales frecuentes, es derivar directamente a una técnica de reproducción avanzada.

La indicación de FIV o inyección intracitoplásmica de espermatozoides (ICSI) se hace cuando han fallado varios ciclos de inseminación o cuando:

- Factor masculino severo
- Factor tuboperitoneal
- Uso de muestras de semen congelado pre-tratamiento oncológico.

Existe variabilidad en los criterios de acceso entre los distintos sistemas de salud públicos. En España la edad femenina es el principal factor limitante (40 años).

Otros criterios limitantes son:

- El índice de masa corporal (<19 y >32). El índice de masa corporal elevado se relaciona negativamente con la respuesta a tratamiento. Incluido en la guía de reproducción del Servicio de Salud Público de Andalucía.
- Esterilización voluntaria previa de alguno de los integrantes de la pareja.
- Edad masculina >55 años. Alemania fue pionero en incluir esta limitación.
- Tabaquismo. En Nueva Zelanda emplean un sistema de acceso a técnicas de reproducción asistida por puntos y está incluido.
- Esterilidad secundaria. Si la pareja cuenta con hijos sanos, tienen prioridad de acceso las parejas con esterilidad primaria.

## **MOSAICISMO 45,X0/46,XY**

La mayoría de los adultos descritos con un cariotipo mosaico 45,X0/46,XY se diagnostican en la unidad de reproducción por su azoospermia y niveles séricos elevados de gonadotropinas por el fallo testicular. La mayoría de los casos publicados muestran oligozoospermia severa o azoospermia y no relacionan el fenotipo y la calidad seminal con el grado de mo-

saicismo. Nuestro paciente no muestra una concentración anormal de espermatozoides. Es posible que el mosaicismo afecte sólo a algunas líneas celulares.

La incidencia real de varones con cariotipo 45,X0/46,XY con testículos descendidos se desconoce. La mayoría de los pacientes con mosaicismo del cromosoma Y son hombres fenotípicamente normales, sin alteraciones en la estatura, que no se diagnostican por falta de signos clínicos.

Los pacientes con 45,X0 en cualquier grado de mosaicismo con material cromosómico Y, tienen un riesgo incrementado de desarrollar un disgerminoma o gonadoblastoma. En pacientes con testículos descendidos, se deben programar exploraciones físicas regulares.

## BIBLIOGRAFÍA

**Sánchez, C. Mar, JA. Castilla, M. Marcos, I. Martín, A. Galán, Ml. Jiménez, JM. Moreno, MG. Serrano, I. García-Cobaleda, C. Aulesa, V. Lozano, C Sánchez, J de Montserrat.** Técnicas para la preparación de semen en reproducción asistida. Comisión de Seminología y Técnicas de Reproducción Asistida. Sociedad Española de Bioquímica Clínica y Patología Molecular. Documentos de la SEQC 2009.

**Roberto Matorras Weinig** (editor). Estudio y tratamiento de la pareja estéril. Recomendaciones de la Sociedad Española de Fertilidad (SEF) con la colaboración de la Asociación para el Estudio de la Biología de la Reproducción (ASEBIR), la Asociación Española de Andrología (ASESA) y la Sociedad Española de Contracepción (SEC). Adalia, Madrid, 2007.

**Jungwirth A, Giwercman A, Tournaye H, Diemer T, Kopa Z, Dohle G, Krausz C; European Association of Urology Working Group on Male Infertility.** European Association of Urology guidelines on Male Infertility: the 2012 update. *Eur Urol.* 2012 Aug;62(2):324-32.

**ESHRE Capri Workshop Group.** Intrauterine insemination. *Hum Reprod Update.* 2009 May-Jun;15(3):265-77.

Guía de Reproducción Humana Asistida en el Sistema Sanitario Público de Andalucía. Revisión 2013. [Consultado 9 diciembre 2015].

<http://www.sas.juntaandalucia.es/publicaciones/Listadodeterminado.asp?idp=591>

**National Collaborating Centre for Women's and Children's Health (UK). Fertility:** Assessment and Treatment for People with Fertility Problems. London: Royal College of Obstetricians & Gynaecologists; 2013 Feb.



**Rosa RF, D'Ecclesiis WF, Dibbi RP, Rosa RC, Trevisan P, Graziadio C, Paskulin GA, Zen PR.** 45,X/46,XY mosaicism: report on 14 patients from a Brazilian hospital. A retrospective study. Sao Paulo Med J. 2014 Dec;132(6):332-8.

**Telvi L, Lebbar A, Del Pino O, Barbet JP, Chaussain JL.** 45,X/46,XY mosaicism: report of 27 cases. Pediatrics. 1999 Aug;104(2 Pt 1):304-8.

---

## **EDUCACIÓN CONTINUADA EN EL LABORATORIO CLÍNICO COMITÉ DE EDUCACIÓN**

D. Balsells, B. Battikhi (*Residente*), R. Deulofeu, M. Gassó, N. Giménez, J.A. Lillo, A. Merino, A. Moreno, A. Peña (*Residente*), M. Rodríguez (*Presidente*), N. Rico, MC. Villà.

ISSN 1887-6463 – Mayo 2016 (recibido para publicación Mayo 2016).