



Fundación
J. L. Castaño

Para el desarrollo del Laboratorio clínico

REPRODUCCIÓN HUMANA Y LABORATORIO CLÍNICO

Ed Cont Lab Clín; 32: 12 - 21

SEQC

2016-2017

ESTUDIO BÁSICO DE ESTERILIDAD.

Inmaculada García Cobaleda.

Unidad de Fertilidad, Diagnóstico y Asesoramiento Genético. Servicio de Análisis Clínicos. Hospital Universitario Ntra. Sra. de Candelaria. Santa Cruz de Tenerife.

INTRODUCCIÓN

La *esterilidad* es la incapacidad de conseguir una gestación espontánea, al menos durante un año sin protección, desde el inicio de las relaciones sexuales. Y hablamos de *infertilidad* cuando en la pareja un embarazo no llega a término. Pero dado el peso de la literatura anglosajona, los términos "*esterilidad e infertilidad*" con frecuencia resultan asimilables. Hoy en día se prefiere hablar de "*disfunción reproductiva*" como término que aglutina a los anteriores y no conlleva el carácter estigmatizador que socialmente representan.

La evaluación diagnóstica de disfunción reproductiva está indicada cuando la pareja no logra un embarazo después de 12 meses o más de mantener relaciones sexuales regulares sin protección. Aproximadamente el 85 % de las parejas se quedan embarazadas dentro del primer año, por ello se suele dar este tiempo, no obstante hay parejas que se pueden quedar embarazadas algo más tarde, *subfertilidad*.

El estudio se debe iniciar pasados 6 meses en el caso de mujeres mayores de 35 años, ya que "*el factor edad*" es muy importante dado que el índice de fertilidad en la mujer es máximo alrededor de los 25 años y disminuye de forma brusca a los 35, considerándose que a los 40 años la tasa de esterilidad estaría entre el 65 – 70 %.

Si existieran datos en la historia clínica y/o hallazgos físicos que lo justificaran, tales como historia de oligo-amenorrea, conocimiento o sospecha de enfermedad en útero / trompas / peritoneo, sospecha de endometriosis en estadio III-IV, o conocimiento o sospecha de *subfertilidad* masculina, el estudio se podría iniciar de forma más precoz.

También pueden iniciar la evaluación diagnóstica las mujeres sin pareja masculina, con deseos reproductivos, que quieran conseguir un embarazo con semen de donante.

Es muy importante que el estudio de ambos miembros de la pareja comience al mismo tiempo, dado que cada uno por separado no es fértil, se requiere a la pareja, y por ello no tiene sentido hacer un estudio a una sola persona, salvo en el caso de donantes.

El primer objetivo de la evaluación es evitar las pruebas innecesarias que demoran el diagnóstico y encarecen el proceso. Por ello en este tema sólo hablaremos de las pruebas diagnósticas que en la era de la medicina basada en la evidencia, objetivan alteraciones cuya corrección se asocia de forma significativa a tasas superiores de gestación, como son el:

1. Confirmar la ovulación y la reserva funcional ovárica.
2. Descartar un factor tubo-peritoneal.
3. Y el estudio seminal para confirmar la presencia de una concentración de espermatozoides con morfología, movilidad y vitalidad dentro de los valores de referencia definidos por la OMS en la 5ª edición del Manual de Laboratorio para el examen y procesamiento del semen humano.

Además realizaremos una analítica que incluya serología de Hepatitis B y C, VIH, Lúes, y en la mujer además comprobaremos el estado inmunológico para Rubeola y Toxoplasma.

HISTORIA CLÍNICA

Debe incluir: duración de la infertilidad, historia menstrual (edad de la menarquia, duración del ciclo y características), historia de embarazo y/o abortos, métodos anticonceptivos previos, frecuencia en las relaciones sexuales y disfunción si la hubiera, cirugías previas, enfermedades graves o lesiones, enfermedad inflamatoria pélvica, enfermedad de tiroides, galactorrea, hirsutismo, exposición a infecciones de transmisión sexual, citología actualizada, tratamientos con medicamentos y alergias, historia familiar (de defectos congénitos y de recién nacidos muertos, retraso mental, menopausia precoz, o fallos reproductivos), ocupación y exposición a riesgos medioambientales, hábitos tóxicos (consumo de tabaco, alcohol y drogas de recreo), y cualquier uso pasado o actual de esteroides anabolizantes.

EXAMEN FÍSICO

En el examen físico de la mujer es muy importante documentar para la historia clínica reproductiva: el peso, índice de masa corporal, la presión sanguínea y el pulso, la presencia de nódulos tiroideos u otros, secreciones mamarias y sus características, signos de exceso de andrógenos, y anormalidades vaginales, cervicales y pélvicas si las hubiera, así como el tamaño del útero, forma, posición y movilidad.

El hombre, debería ser valorado por un urólogo y además de realizar un examen físico general, se explorarán los genitales, incluyendo: examen del pene, ubicación del meato uretral, palpación y medición de los testículos, la presencia y consistencia de ambos vasos y epidídimos, la presencia o ausencia de un varicocele, las características sexuales secundarias, como la distribución del vello, y desarrollo de los senos, y en algunas ocasiones puede estar indicado el tacto rectal para valorar hipertrofia prostática.

EVALUACIÓN DIAGNÓSTICA A LA MUJER

1. FUNCIÓN OVULATORIA

La disfunción ovulatoria está presente en aproximadamente el 15 % de todas las parejas infértiles y representa hasta el 40 % de la infertilidad en las mujeres.

Comúnmente resulta obvia cuando hay trastornos menstruales (oligo / amenorrea), pero puede ser más sutil. Las causas más comunes de disfunción ovulatoria incluyen el síndrome de ovario poliquístico (SOP), la hiperplasia suprarrenal congénita (HSC) de inicio tardío, la obesidad, el aumento o pérdida de peso, el ejercicio físico intenso, la disfunción del tiroides, y la hiperprolactinemia. Sin embargo, a menudo la causa específica se desconoce.

El método más sencillo para la evaluación de la función ovulatoria es la historia menstrual, ya que en la mayoría de las mujeres que ovulan, los ciclos son regulares y predecibles; por el contrario, las que tienen alguna alteración en la función ovulatoria van a presentar sangrado uterino anormal, oligomenorrea, o amenorrea.

Para establecer un diagnóstico etiológico y adecuar el tratamiento, se realiza la determinación de varias hormonas en suero, entre ellas la progesterona que nos va a proporcionar una medida fiable y objetiva de la función ovulatoria y es la prueba que presenta una relación coste-eficacia superior. Se considera que un valor de progesterona ≥ 10 ng/mL en el día 21 ó 22 (fase lútea) del ciclo es indicativo de que ha habido ovulación.

La información que nos proporcionan los niveles séricos de otras hormonas y que se realizan en general en el día 3 del ciclo (fase folicular precoz), están destinadas a la elección del tratamiento más adecuado para las mujeres infértiles, y son la determinación de la Hormona folículo estimulante (FSH), de la Hormona Luteinizante (LH) y del 17-Beta-Estradiol (E2).

La concentración en suero de FSH y de E2 permite distinguir quienes van a tener un fallo ovárico (FSH alta y E2 bajo), y que pueden ser candidatas para la donación de ovocitos, de aquellas con amenorrea hipotalámica (niveles bajos o normales de FSH y E2 bajo), que requerirán la estimulación con gonadotropinas exógenas para inducir la ovulación.

Los niveles de LH en la mujer aumentan a mitad del ciclo, y al cabo de 24 a 36 horas se produce la ovulación. Una concentración elevada de LH puede ser señal de distintos trastornos, como la insuficiencia ovárica y el SOP.

En este momento la solicitud de manera rutinaria de TSH y PRL en el estudio básico de esterilidad es controvertida y se está discutiendo si pedir las sólo en las pacientes donde se sospeche su alteración. La concentración en suero de la TSH se realiza para descartar un hipo o un hipertiroidismo, ya que en ambas patologías se pueden producir trastornos de ovulación, en especial en el hipotiroidismo. Los niveles elevados de PRL en suero interfieren con la ovulación y pueden ser indicativos de la presencia de un adenoma hipofisario.

La DHEA-S tiene especial interés en mujeres con oligo-amenorrea e hirsutismo, en las que se sospecha un incremento en la producción de andrógenos por la corteza suprarrenal, que en ocasiones pueden ser los responsables de la anovulación.

La ecografía transvaginal debe formar parte de la evaluación inicial ya que revela el tamaño y número de folículos en desarrollo y proporciona evidencia presuntiva de la ovulación y luteinización mediante la observación del crecimiento folicular progresivo, el colapso repentino del folículo preovulatorio, o un aumento del volumen de líquido retenido. Además permite descartar otras patologías como miomas, pólipos e hidrosalpinx.

2. RESERVA OVÁRICA

El concepto de reserva ovárica describe la dotación de folículos primordiales en un momento dado, que son susceptibles de poder llegar a entrar en desarrollo y lograr que en ellos madure un ovocito. Es un concepto dinámico y estrechamente relacionado con la edad de la mujer, que es el factor predictivo que mejor se relaciona con el estatus endocrinológico y la fertilidad natural, la cual exhibe un declinar manifiesto a partir de los 30 años y desciende rápidamente, año a año, hasta llegar a ser potencialmente nula a mediados de la 4ª década de la vida de la mujer (Figura 1).

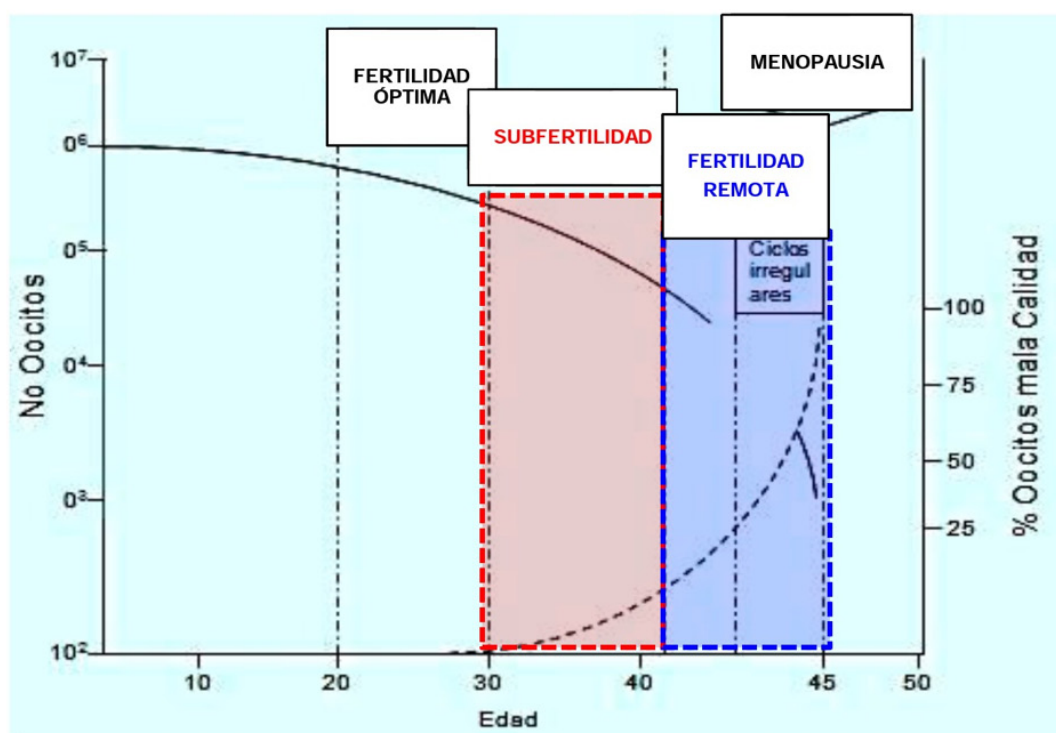


Figura 1: Envejecimiento ovárico. *Adaptado de:* Broekmans FJ et al. Ovarian aging: mechanisms and clinical consequences. *Endocr Rev* 2009; 30: 465-93.

De hecho, los biomarcadores de reserva ovárica se correlacionan tanto en cantidad como en calidad con la edad, que es junto con los niveles séricos de FSH, Hormona Anti-Mulleriana (HAM), y recuento basal de folículos antrales (RFA), los biomarcadores estáticos más valorados. Proporcionan información pronóstica en mujeres con alto riesgo de reserva ovárica disminuida, entre las que se incluyen las mujeres: mayores de 35 años, con historia familiar de menopausia precoz, con un solo ovario o antecedentes de cirugía previa de ovario, qui-

mioterapia o radioterapia pélvica, con infertilidad inexplicable, las que han demostrado una mala respuesta a la estimulación de la ovulación mediante tratamiento con gonadotropinas o para las que están planificando un tratamiento mediante técnicas de reproducción asistida (TRA).

El principal inconveniente de estos biomarcadores es que ninguno proporciona información acerca de la calidad ovocitaria.

Hagamos un breve repaso de que información nos proporcionan.

La FSH es una glicoproteína, sintetizada y secretada por las células gonadotropas de la adenohipófisis cuya determinación basal en el 2º o 3º día del ciclo, se viene utilizando desde hace más de 25 años como marcador de reserva ovárica y es una prueba sencilla y barata. Que sus niveles basales estén persistentemente elevados se ha relacionado con una disminución de la reserva ovárica, una baja respuesta a la estimulación en ciclos de Fecundación *in vitro* (FIV), peor calidad embrionaria y tasas más bajas de implantación y embarazo. Su concentración basal sólo es efectiva ante valores muy extremos.

La medida de E2 no debe ser utilizada para la detección de una baja reserva ovárica ya que sólo tiene valor como ayuda para la interpretación correcta de la FSH basal.

El RFA es la suma de los folículos antrales en ambos ovarios cuando se observan mediante ecografía transvaginal durante la fase folicular temprana. De acuerdo al RFA los ovarios se clasifican en 3 tipos: (Figura 2)

- A. Reserva ovárica normal: de 5-10 folículos de 2-10 mm de tamaño en cada ovario
- B. Reserva ovárica baja: <5 folículos de 2-10 mm en cada ovario.
- C. Reserva ovárica alta: >10-12 folículos de 2-10mm en cada ovario.

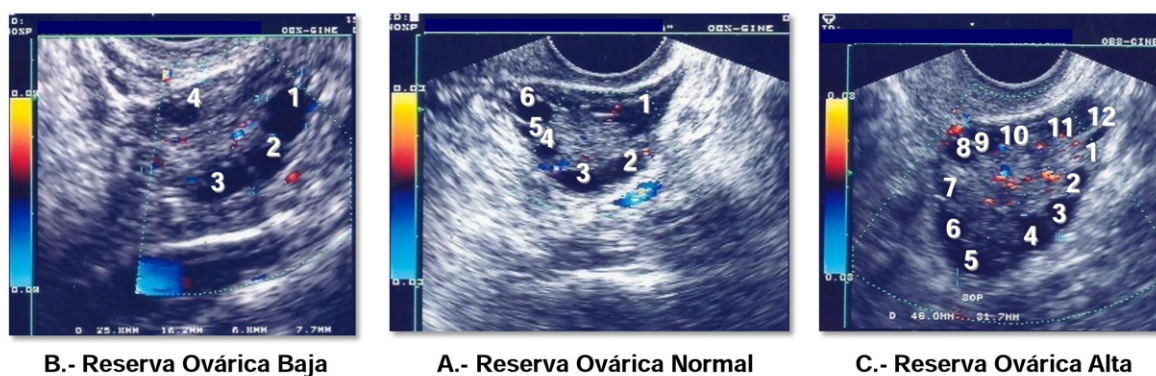


Figura 2: Ecografías trans vaginales que muestran el recuento de folículos antrales.

Existe un cierto consenso en que el RFA tiene una baja variabilidad intercíclica e interobservador. En cuanto a la interpretación, un RFA bajo se ha asociado con una mala respuesta a la estimulación ovárica y con dificultad para lograr un embarazo.

La HAM es una glicoproteína, miembro de la superfamilia del Transforming Growth Factor (TGF) producida por las células de la granulosa de los folículos preantrales y antrales pre-

coces. Juega un importante rol en la regulación del crecimiento del folículo ovárico. Los niveles séricos disminuyen con la edad pero son independientes de las gonadotrofinas y por lo tanto se mantienen relativamente constantes dentro y entre los ciclos menstruales de mujeres jóvenes que ovulan normalmente y también en las mujeres con infertilidad. Esto hace que la determinación de los niveles de HAM se puedan realizar en cualquier día del ciclo menstrual, y que junto con la edad y el RFA, constituye el mejor marcador de envejecimiento ovárico.

En general, niveles de HAM <1 ng/mL se han asociado con una respuesta deficiente a la estimulación ovárica, mala calidad del embrión y malos resultados de embarazo mediante FIV.

Históricamente, la determinación plasmática de HAM ha presentado unas limitaciones técnicas importantes que en la actualidad están resueltas, pero sigue siendo de gran importancia la fase preanalítica ya que se pueden producir incrementos de hasta el 31 % en los niveles de HAM si la muestra no se centrifuga de forma inmediata a temperatura ambiente.

Pero en la literatura y en los foros científicos el debate continúa, ya que ninguno de estos test, aislados o en combinación, ha demostrado predecir con suficientes garantías el pronóstico de embarazo o de recién nacido vivo y en reproducción asistida, la realización de un primer ciclo de FIV permanece como el test más informativo, en términos de conocer la respuesta de una mujer a la estimulación ovárica.

3. FACTOR TUBO-PERITONEAL

3.1 Valoración de la morfología uterina y trompas de Falopio

- Histerosalpingografía (HSG): para visualización fluoroscópica y radiográfica de la cavidad uterina y trompas, tras inyección de contraste opaco (ethiodol), de 2 a 5 días después de la menstruación. Es sencilla de realizar, barata y tiene una sensibilidad del 65 – 93 % y una especificidad del 83 – 90 % para el diagnóstico de la obstrucción tubárica, aunque no permite conocer el estado funcional de las trompas. Es molesta y en ocasiones dolorosa.

- Histero-Sono-Salpingografía (HSSG): consiste en la visualización ultrasónica en tiempo real, mientras se instilan bolos de 1 – 2 mL normalmente de suero fisiológico. Tiene una correspondencia con la HSG del 86,9 – 92 %. Es sencilla de realizar y barata, menos molesta que la HSG, evita la radiación y el riesgo de reacción alérgica al contraste. Generalmente se utiliza si se quiere valorar o descartar alguna patología concomitante como quistes anexiales, pólipos o miomas submucosos que afecten a la cavidad.

- Laparoscopia con cromopertubación: permite visualizar la cavidad pélvica y diagnosticar cuadros de adherencias, endometriosis y patología ovárica o uterina (miomas, malformaciones...). Pero es cara, requiere de anestesia general, y supone riesgo de complicaciones mayores.

Para la elección de una u otra en nuestra Unidad seguimos el siguiente esquema: Figura3

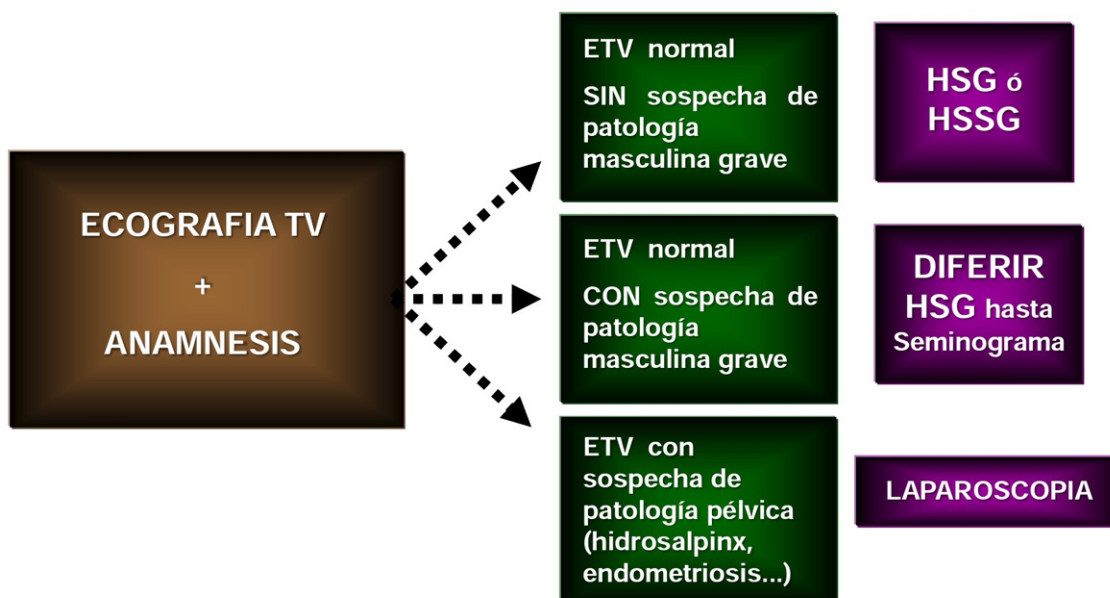


Figura 3: Pruebas diagnósticas según la ECO TV (Ecografía transvaginal) y la anamnesis.

3.2 Serología de Chlamydia Trachomatis

La *Chlamydia trachomatis* es una bacteria Gram negativa, agente infeccioso del aparato genital (mucosa tubárica), donde puede actuar de forma subclínica y producir lesiones que conllevan a *subfertilidad* e incremento de embarazos ectópicos. Para el diagnóstico se prefiere realizar la detección de anticuerpos en suero que los cultivos endocervicales. Un título de Ac. Anti-Chlamydia >1/256 se asocia de forma estadísticamente significativa a daño tubárico.

4. FACTOR UTERINO

Y por último, en la evaluación inicial de la mujer, salvo que se sospeche una patología uterina, no se debe realizar una histeroscopia de manera rutinaria ya que su uso no mejora las tasas de embarazo, y en mujeres *subfértiles* con HSG normal, la histeroscopia no detecta ninguna patología no diagnosticada y en cambio eleva el riesgo de morbilidad.

EVALUACIÓN DIAGNÓSTICA DEL HOMBRE

El seminograma es la prueba imprescindible que debemos realizar al hombre que consulta por disfunción reproductiva, con objeto de confirmar una concentración de espermatozoides con movilidad y morfología adecuadas. Aunque, salvo que no se observen espermatozoides, todas las variables de un análisis de semen tienen un valor predictivo limitado, porque no existe ninguna prueba que pueda determinar inequívocamente la capacidad fecundante de los espermatozoides.

Dado que en este programa de formación continuada vamos a dedicar un tema al estudio seminal, aquí solo vamos a hacer referencia a los parámetros que valoramos en un seminograma básico siguiendo los criterios de la OMS, y que resumimos en la tabla 1.

Parámetros seminales	Límite inferior de referencia
Volumen (mL)	1.5 (1.4-1.7)
Número total espermatozoides ($\times 10^6$)	39 (33-46)
Espermatozoides ($\times 10^6$) / mL	15 (12-16)
Movilidad total (PR+NP, %)	40 (38-42)
Movilidad progresiva (PR, %)	32 (31-34)
Vitalidad (espermatozoides vivos, %)	58 (55-63)
Morfología (espermatozoides normales, %)	4 (3.0-4.0) aplicando criterios estrictos
pH	≥ 7.2 mL
Leucocitos (por 10^6 por mL)	$< 1 \times 10^6$ mL

Tabla 1: Límites de referencia (95 % intervalo de confianza) de las características del semen (PR: Progresivos, NP: No Progresivos)

El espermiograma tiene una sensibilidad del 89,6 %, es decir detecta 9 de cada 10 muestras en las que el semen está verdaderamente alterado, pero tiene una baja especificidad ya que un semen alterado no significa que siempre lo vaya a estar. De hecho con el análisis de una sola muestra de semen tendremos un 10 % de falsos positivos mientras que si analizamos dos muestras del mismo paciente el número de falsos positivos desciende hasta el 2 %. Por ello es recomendable realizar al menos dos espermiogramas en el estudio básico de la pareja que nos consulta.

La evaluación del hombre infértil también está dirigida a la identificación de las condiciones médicas subyacentes que pueden estar presentes en la infertilidad; los tumores de testículo y pituitaria, puede tener consecuencias graves para la salud si no se diagnostican y se tratan correctamente.

De acuerdo a los resultados obtenidos, se pueden recomendar otras pruebas y procedimientos adicionales incluyendo otro análisis de semen, una evaluación endocrina (concentración sérica de testosterona y FSH), análisis de orina post-eyaculado, ecografía, y pruebas especializadas en el semen y los espermatozoides. También es importante descartar una causa genética como origen de la infertilidad masculina ya que su detección ofrece la oportunidad de informar a la pareja del riesgo de transmitir la anomalía genética a su descendencia, además de que puede afectar a las probabilidades de éxito de los tratamientos de reproducción asistida y a las opciones de tratamiento.

RESUMEN

En la actualidad se prefiere hablar de **disfunción reproductiva** en la pareja, en lugar de utilizar términos como *“esterilidad o infertilidad”*.

El estudio de la pareja se debe de iniciar a la vez siendo fundamental realizar una detallada historia clínica y una adecuada exploración física.

Tras la primera visita de la pareja al especialista en reproducción, en la mujer hay que **“confirmar la ovulación”** mediante la determinación en el día 21 del ciclo de la progesterona y en día 3 del ciclo de la FSH, LH, E2, DHEA-S, TSH y PRL, así como **“investigar la reserva funcional ovárica”** con los niveles plasmáticos de HAM y un RFA, y descartar un factor tubo-peritoneal **“valorando la morfología uterina y las trompas de Falopio”** mediante el método que se considere más adecuado de forma individualizada para cada mujer y las características seminales de la pareja.

Y en el hombre hay que realizar al menos dos **“estudios de semen”** para descartar que la disfunción reproductiva sea debida a una calidad insuficiente de los espermatozoides.

Es importante mantener una estrecha comunicación con los médicos de atención primaria para que informen suficientemente de la importancia de la edad en la reproducción y promuevan hábitos de vida saludable que favorezcan la fertilidad.

BIBLIOGRAFÍA

Barratt CL, Björndahl L, Menkveld R, Mortimer D. ESHRE special interest group for andrology basic semen analysis course: a continued focus on accuracy, quality, efficiency and clinical relevance. *Human Reprod* 2011; 26(12): 3207-12.

El Hakim EA, Gordon UD, Akande VA. The relationship between serum Chlamydia antibody levels and severity of disease in infertile women with tubal damage. *Arch Gynecol Obstet* 2010;281(4):727-33.

Firns S et al. The effect of cigarette smoking, alcohol consumption and fruit and vegetable consumption on IVF outcomes: a review and presentation of original data. *Reprod Biol Endocrinol* 2015; 13:134-47.

Hendriks DJ, Mol BW, Bancsi LF et al. Antral follicle count in the prediction of poor ovarian response and pregnancy after in vitro fertilization: a meta-analysis and comparison with basal follicle-stimulating hormone level. *Fertil Steril* 2005;83:291-301.

Rosen MP, Johnstone E, McCulloch CE et al. A characterization of the relationship of ovarian reserve markers with age. *Fertil Steril* 2012;97(1):238-43.

Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Diagnostic evaluation of the infertile female: a committee opinion. *Fertil Steril*. 2012;98(2):302-7.

Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Diagnostic evaluation of the infertile male: a committee opinion. *Fertil Steril*. 2015;103(3):18-25.

Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Testing and interpreting measures of ovarian reserve. *Fertil Steril*. 2015; 103(3):9-17.

World Health Organization. WHO laboratory manual for the examination of human semen (fifth edition); 2010.

COMISIÓN DE ANDROLOGÍA Y TÉCNICAS DE REPRODUCCIÓN ASISTIDA

Presidenta: Inmaculada García Cobaleda (2013)

Miembros: Guadalupe Bueno Rodríguez, Jose Antonio Castilla Alcalá, Maria Isabel Jiménez García, María Dolores Lozano Arana, Joan de Monserrat Vallvé, José Manuel Moreno Cebeira, Cristina Sánchez Pozo (*Coordinadora*), Isabel Sánchez Prieto

Residentes: Covadonga de Miguel Fernández-Miranda, Tamara Rodríguez Pérez

ACTIVIDADES FORMATIVAS DEL COMITÉ DE EDUCACIÓN

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

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